

lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"FORMACION DE MICROEMULSIONES"

T E S I S
 QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
 QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
 P R E S E N T A :
 DAVID BRAVO LEAL



MEXICO, D. F.

1999.

SECRETARIA PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente: Prof. Ibarnea Avila José Luis

Vocal: Prof. Mora-Tovar y Chavez Rosa Lorenia

Secretario: Prof. Keller Wurtz Ana Ingrid

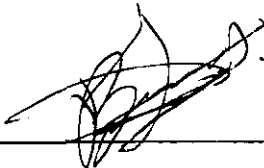
1er Suplente: Prof. Alpizar Ramos María del Socorro

2do suplente Prof. Fuentes Sixtos Honoria

Sitio donde se desarrollo el tema:
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento
de Farmacia, Facultad de Química U.N.A.M.



M.enC. Ana Ingrid Keller Wurtz
(Asesor del tema)



David Bravo Leal
(sustentante)

Dedico esta tesis y agradezco a mis padres Salvador y Margarita por brindarme el cariño, apoyo, educación, ejemplo y todos los momentos que me impulsan a seguir adelante para conseguir mis metas y éxitos. Pueden sentirse orgullosos: ¡este logro también es de ustedes!

A mi hermano Rafael por la hermandad y complicidad que nos une en los últimos años y que sea para siempre; por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme una vida llena de salud y espíritu.

A la Familia Melgarejo Leal: Daniel, María, Claudia y Daniel, por ofrecerme otro hogar y apoyo moral en la gran urbe.

A Tina Cervera y Silvia Mendoza, por sus consejos, ejemplo, apoyo y amistad que me brindaron, que son una gran estructura en mi carrera profesional.

A todos los profesores de la facultad de Química que me ofrecieron su me compartieron de su conocimiento y experiencia, de manera especial a los profesores: Lorenia Mora-Tovar, Dr. Raúl Cetina, Ana Keller y Socorro Alpizar.

A mis mejores amigos:

Apolo, Israel, Juan Javier, Hugo, Joaquín Armando, Luis Horacio, Rosario L., Edgardo y Arturo; que los lazos que nos unen se fortalezcan para siempre.

A Adriana Matus por ser todo lo que ha sido hasta hoy.

A Marte, Gaby D., Mary Carmen L., Laura H.H., Pilar Fernanda, Roberto G., Laura U., Laura O., Rivelino, Hector V., y Sara Citlali; por la amistad y los momentos que siempre recordaré de la Facultad.

A la Familia Matus Bierman por las facilidades, amistad y confianza que me ofrecen en su hogar.

INDICE

	Pag.
1.- Introducción.	1
1.1.- Emulsiones.	3
1.2.- Componentes.	3
1.2.1.- Fase oleosa.	3
1.2.2.- Tensoactivos.	4
1.3.- Microemulsión.	7
1.3.1.- Estructura de las microemulsiones.	10
1.4.- Aplicaciones.	10
1.4.1.- Aplicaciones petroquímicas.	10
1.4.2.- Aplicaciones en la investigación química.	11
1.4.3.- Aplicaciones en sistemas biológicos.	11
1.4.4.- Aplicaciones en la industria farmacéutica y cosmética.	12
1.5.- Sistemas trifásicos.	13
1.6.- Métodos para la detección de la formación de microemulsiones.	15
1.6.1.- Método al azar.	15
1.6.2.- Método de titulación.	15
2.- Justificación.	17
3.- Hipótesis.	18
4.- Objetivos.	19
4.1.- Objetivo general.	19
4.2.- Objetivos particulares.	19
5.- Material, equipo, reactivos y método.	20
5.1.- Material y equipo	20
5.2.- Reactivos	20
5.3.- Método.	23
5.3.1.- Pasos del método.	23
5.3.2.- Método alternativo de detección.	26
6.- Resultados	28
7.- Análisis de resultados.	37

7.1.– Respecto al tensoactivo.	38
7.2.– Respecto a la fase oleosa.	38
7.3.– Respecto a los métodos de detección.	39
8.– Conclusiones.	40
9.– Bibliografía.	41

1.-INTRODUCCION

La presente tesis, trata sobre la formación de microemulsiones. Las microemulsiones son mezclas de por lo menos tres componentes: agua, aceite y tensoactivo. Los dos primeros son inmiscibles entre sí, sin embargo, con la adición moderada del tercero, éstos pueden integrarse en una mezcla opaca, generalmente de color blanco, conocida comúnmente como emulsión. Con el progresivo aumento de la concentración del tensoactivo es posible obtener una mezcla que se torna transparente, cristalina, no birrefringente, de viscosidad variable y homogénea la cual es conocida con el nombre de microemulsión.

Con base en una revisión bibliográfica, se definió el desarrollo de un método experimental para el estudio y la preparación de las microemulsiones, que permite comparar sistemas para optimizar las proporciones y componentes a los cuales la microemulsión puede ser utilizada como forma farmacéutica o cosmética, cumpliendo principalmente con los requisitos de baja toxicidad y costo.

En esta investigación se establecerá la relación que guardan las emulsiones y microemulsiones, así como sus diferencias y similitudes determinadas tanto a simple vista como fisicoquímicamente. También se establecerán las aplicaciones que las microemulsiones han tenido en el campo farmacéutico, cosmético, biológico, petroquímico, etc., a partir de su descubrimiento en 1959 por Schulman y colaboradores. En el trabajo experimental, se eligieron como tensoactivos al Tween 20 y al Tween 80; Miristato de isopropilo y Bergabest como fase oleosa, y agua como fase acuosa para todos los casos, cuyas propiedades son mencionadas en el punto 5.2. Las áreas más grandes de microemulsión y baja concentración

de tensoactivos se obtuvieron cuando se uso tween 80 y miristato de isopropilo. Los resultados de la investigación pueden ser la base para posteriores análisis sobre microemulsiones relacionadas con la aplicación de estas en el campo farmacéutico y cosmético principalmente.

1.1.-EMULSION

Las emulsiones son sistemas heterogéneos que están compuestos de sustancias insolubles entre sí, es decir, no pueden mezclarse. Generalmente estas sustancias son una fase acuosa y una oleosa, sin embargo, se mantienen como un sistema disperso debido a una agitación mecánica continua, o bien por la adición de agentes emulsificantes, los cuales reducen la tensión superficial que existe entre los componentes insolubles, por lo que también se les llama tensoactivos. Las fases inmiscibles mencionadas coexisten en forma de glóbulos no necesariamente de forma esférica, donde la mezcla resultante puede ser de aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o) dependiendo de las proporciones en las que se encuentren tales componentes. La fase que se encuentre en forma de glóbulos es llamada dispersa y la restante se llama continua.

Una vez que se ha estabilizado el sistema, la emulsión adquiere una apariencia opaca, lo cual se debe a que los glóbulos formados, ya sean de agua o de aceite, son muy grandes, mayores a 400 nm de diámetro¹. Esto provoca que la mezcla se torne opaca y no translúcida, ya que los rayos de luz visible comprendida entre los 400 y 800 nm “chocan” en los glóbulos; dispersan y reflejan la luz, de manera que se observa la apariencia opaca blanquecina clásica de las emulsiones. Un claro ejemplo son las cremas comerciales de uso cosmético.

1.2.-COMPONENTES

1.2.1.-Fase oleosa

Las fases oleosas son de naturaleza lipídica². Los lípidos son compuestos que existen de manera natural en animales y plantas y son de suma importancia en procesos biológicos.

Las grasas, aceites, triglicéridos, ceras, esteroides, prostaglandinas, vitaminas, lipoproteínas, etc. pertenecen a esta familia. Su principal característica es que son insolubles en agua, solubles en éter etílico y en otros disolventes de baja polaridad. Las microemulsiones serán diseñadas para el acarreo de fármacos insolubles, requieren necesariamente la adición de compuestos lipídicos en la mezcla en proporciones mayores del 20%, para garantizar la estabilidad del fármaco.

1.2.2.-Tensoactivos

Son compuestos que tienen la característica de disminuir en gran medida la tensión superficial de los compuestos, también son llamados agentes surfactantes. Los tensoactivos se pueden clasificar³ en aniónicos, catiónicos, anfotéricos y no iónicos; tal clasificación se basa en la carga que adquieren al ionizarse en medios acuosos.

Los aniónicos adquieren carga negativa al ionizarse en el agua, tal es el caso de tensoactivos que en su parte polar tienen sulfonatos, sulfatos, fosfatos, polifosfatos, etc. Una característica notable es el pH resultante de tal mezcla, el cual es alcalino, debido a que la carga negativa que adquiere el grupo suele formar sales de sodio, potasio y otros metales que elevan el pH.

R= Cadena hidrocarbonada

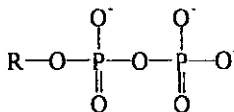


Figura 1.- Ión pirofosfato.

Los tensoactivos **catiónicos**, son capaces de ionizarse en soluciones acuosas, adquiriendo carga positiva. Preferentemente son solubles en soluciones ácidas, debido a que su grupo polar, generalmente está formado por aminas primarias, secundarias o terciarias, donde el nitrógeno posee electrones libres y es capaz de protonarse en soluciones de pH muy bajo, dando una alta solubilidad en tales casos. Además, existen dentro de este grupo las aminas etoxiladas, las cuales son solubles en todo intervalo de pH, y sólo están cargadas en soluciones ácidas. Dentro de este grupo se pueden incluir, debido a su carga permanentemente positiva a las sales cuaternarias de amonio.

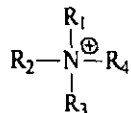


Figura 2.– Sal cuaternaria de amonio

Los tensoactivos **anfotéricos** son una especie de combinación entre los dos grupos anteriores. En su estructura, poseen por lo menos un par de grupos, donde uno de ellos se puede cargar positivamente al ionizarse en medios acuosos, mientras que el otro se ioniza adquiriendo carga negativa. La forma iónica en la cual se encuentren este tipo de tensoactivos, depende principalmente del pH del medio y del pK_a de sus cabezas hidrofílicas. Los más claros ejemplos de tensoactivos anfotéricos son los aminoácidos, siendo las lecitinas las de mayor preferencia, tanto en el área comercial como en la naturaleza

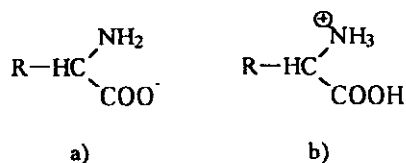


Figura 3.– Estructura general de un aminoácido
a) medio básico, b) medio ácido

Los tensoactivos **no iónicos**, resaltan por su baja toxicidad (en comparación con los iónicos y catiónicos), compatibilidad y estabilidad. No adquieren cargas eléctricas en soluciones acuosas y en muchas ocasiones son insolubles en agua, pero muy solubles en aceites; tal es el caso de los alcoholes de larga cadena (C12, 16 y/o 18 entre los más utilizados), ésteres de glicerol; mono, di y triésteres de glicerol; ésteres de ácidos grasos; etc.

En el presente trabajo se utilizaron tensoactivos que pertenecen a este grupo, en especial a los derivados de óxido de etileno, los cuales polimerizan dando lugar a cadenas polietoxiladas, son conocidos también con el nombre genérico de “Tween”, que a su vez también son llamados ésteres de sorbitán o polisorbatos. Su numeración depende del tamaño de su cadena hidrocarbonada y cadenas polietoxiladas.

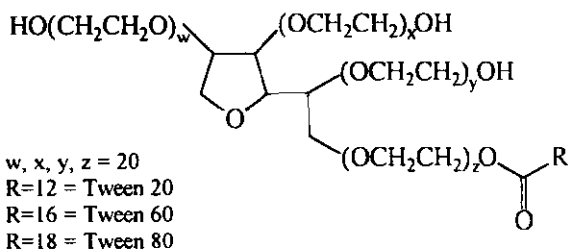


Figura 4.– Estructura general de los poliésteres de sorbitán⁴

Cabe mencionar que independientemente del grupo al que pertenezcan los tensoactivos, todos poseen en su estructura una cadena larga, hidrocarbonada e hidrofóbica, una parte o cabeza polar o hidrofílica. Dichas moléculas son capaces de formar agregados coloidales con un sinnúmero de formas, conservando siempre la característica de mantener las cabezas polares orientadas a la fase acuosa y las colas hidrofóbicas a la fase oleosa.

Los tensoactivos son de una basta utilidad, tal es el caso en la industria de pinturas, ya que permiten que los colorantes en forma de pintura se extiendan de forma homogénea, dando lugar a grandes ahorros de material. La naturaleza también los utiliza de forma magnífica, donde el ejemplo más sencillo, por mencionar alguno, es la leche de los mamíferos, en donde la caseína es el emulsificante activo por excelencia que le da a la leche esa apariencia opaca y regular característica.

Una vez establecidas las principales características de una emulsión y mencionados sus componentes, se procede a establecer las características de una microemulsión, así como las semejanzas y diferencias que tienen con las emulsiones

1.3.-MICROEMULSION

Las microemulsiones son sistemas isotrópicos, homogéneos, pseudotrifásicos que están compuestos por dos fases incompatibles, las cuales, son estabilizadas por un agente tensoactivo, surfactante, emulsificante o simplemente bifílico⁵. Son de apariencia homogénea a simple vista, no birrefringentes, transparentes y de viscosidad variable. Se forman de manera espontánea, sin necesidad de la aplicación de energía, por lo que se considera que son termodinámicamente estables.

Una de las diferencias más notables que tiene con la emulsión, es la concentración elevada de tensoactivo requerida para su formación, la cual es alrededor de 40%.

Por definición, un sistema isotrópico se refiere a aquel que tiene las mismas características hacia todas direcciones de un punto dado, luego entonces, es a lo que se debe su homogeneidad y transparencia. Esta última se debe también a que el tensoactivo promueve la disminución del tamaño de los glóbulos hasta una magnitud de entre 10 y 300 nm de diámetro. Debido a que los glóbulos son más pequeños que la longitud de onda de la luz, ésta es capaz de atravesar la mezcla sin ser interrumpida por los glóbulos, haciéndose imperceptibles para el ojo humano. En contraste, entre las características de la microemulsión, se encuentra la de ser un sistema (llamado por algunos autores pseudotrifásico). Durante muchos años, después de su descubrimiento, ha sido un tema de discusión entre los estudiosos del tema, ya que algunos opinan que se trata de sistemas homogéneos, y otros opinan que son heterogéneos. En el presente trabajo se tratará a las microemulsiones como sistemas heterogéneos, por las razones que a continuación se mencionan.

Los componentes de las microemulsiones son insolubles entre si, por lo menos dos de ellos. Al adicionar el tensoactivo se reduce la tensión superficial entre la fase acuosa y oleosa, al grado que la fase que se encuentre dispersa, forma glóbulos o agregados micelares tan pequeños que no son apreciables a simple vista y el sistema adquiere una apariencia homogénea. Sin embargo, por medio de una microfotografía de barrido de electrones⁶, se puede observar el glóbulo formado por la fase dispersa y las diferentes formas que éste puede adquirir (figura 5), por lo que se podría describir como un sistema heterogéneo y no cristalino (a nivel micro y nanoscópico).

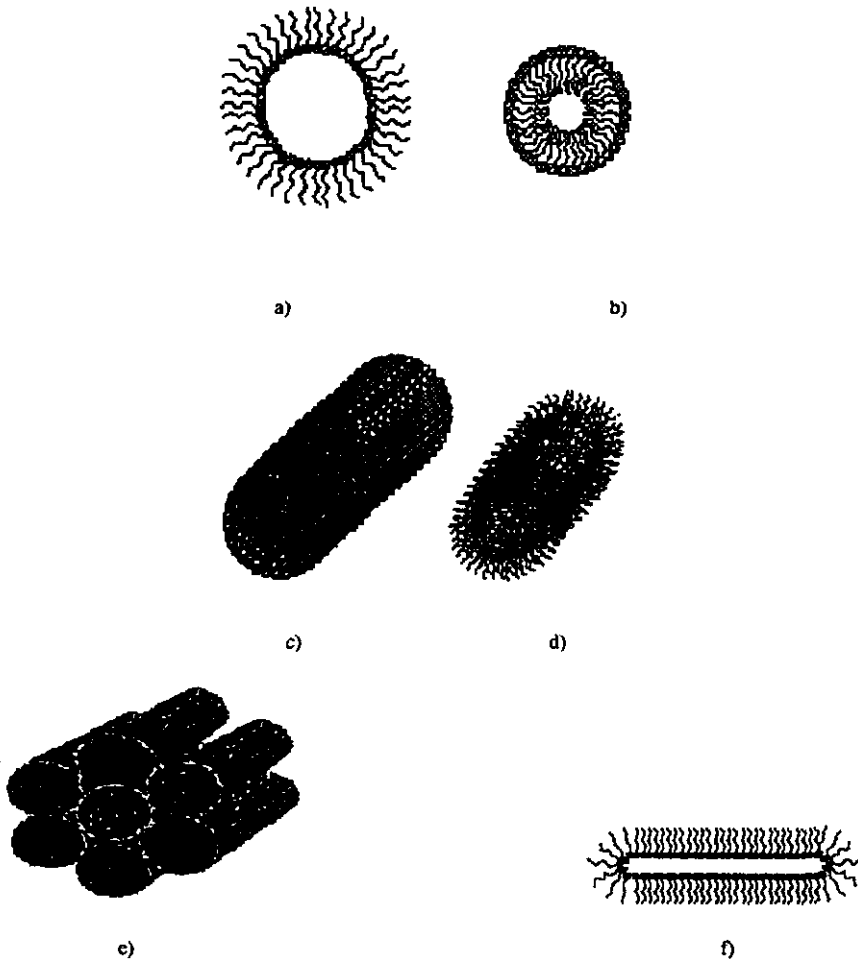


Figura 5.— a) Vista frontal de un glóbulo esférico clásico en un sistema w/o. b) Vista frontal de un glóbulo esférico clásico en un sistema o/w. En ocasiones, las moléculas de tensoactivos forman círculos no esféricos que a su vez se unen en forma consecutiva dando origen a glóbulos cilíndricos. c) o/w. d) w/o. e) Los cilindros son capaces de unirse entre sí y dan lugar a estructuras hexagonales compuesta de siete cilindros circulares. f) Cuando la proporción de los ingredientes es crítica para mantener estable a la microemulsión, se pueden observar algunas formas más caprichosas, dando lugar a cambios en las propiedades físicas de la microemulsión, principalmente en la viscosidad.

1.3.1.-Estructura de las microemulsiones

Algunos autores^{1, 7} definen a las microemulsiones como sistemas de baja viscosidad. Ésto es cierto sólo en algunos casos ya que en gran medida, esta característica depende del tensoactivo que se esté utilizando. Sin embargo, también depende de la forma que adquiera la micela. Las más comunes son las que se describen en la figura 5, lo cual les da la posibilidad a las microemulsiones para ser utilizadas en diferentes campos de la industria cosmetológica, farmacéutica, biológica, etc.

Cuando los glóbulos de la microemulsión adquieren una forma redonda esférica⁷, la mezcla se torna fluida y su viscosidad disminuye considerablemente en comparación con los casos en los que los glóbulos adquieren formas cilíndricas, alaragadas o laminares. Cabe mencionar que la forma de los glóbulos dependerá principalmente de la estructura del tensoactivo y de la composición de la mezcla.

1.4.-APLICACIONES

A continuación, se mencionarán algunos ejemplos, tratando de mostrar la amplia variedad del uso de las microemulsiones con los casos más característicos en el área que se señala^{1, 5, 7}:

1.4.1.-Aplicaciones petroquímicas

Probablemente la primera aplicación a nivel industrial de las microemulsiones fue en la petroquímica y a la fecha se siguen utilizando en la recuperación del petróleo. El petróleo en primera instancia es extraído de los mantos impulsado por su propia presión y la del gas natural. Después, en una segunda etapa, se introduce agua a los mantos para extraer otra

importante porción de los mantos; en este punto se ha extraído casi el 100% del petróleo "flotante" que existe en los mantos. Sin embargo, aún se encuentra mucho del negro y valioso líquido entre las porosidades de las rocas y entre ellas mismas, por lo que se agrega una gran cantidad de tensoactivo a los mantos y a partir de ese momento es posible extraer el resto del petróleo debido a que el agua que fue introducida en la segunda etapa, por efecto de reducción de la tensión superficial existente entre el agua, hidrocarburos y porosidades de rocas, es capaz de penetrar, arrastrando petróleo en forma de microemulsión.

1.4.2.–Aplicación en la investigación química.

Las microemulsiones pueden proporcionar medios de reacción homogéneos, es decir en una sola fase. Tal propiedad ha venido a resolver en un gran número de casos, el hecho de que en muchas reacciones de síntesis y/o catálisis, las constantes de reacción y velocidad de reacción, se ven disminuidas, debido a que por sus propiedades físicas, se llevan a cabo en fase heterogénea.

1.4.3.–Aplicaciones en sistemas biológicos

Uno de los más novedosos usos de las microemulsiones, es su uso como substitutos de sangre. Su utilidad surge del hecho de que en un sistema biológico, deficiente en el proceso de respiración, la única forma de restablecer el oxígeno en la sangre y órganos, es la transfusión. Sin embargo, no siempre existe un donador para tales propósitos, por lo que se han formado microemulsiones que llevan en su composición compuestos llamados acarreadores de gases, como los fluorocarbonados⁵. Estos compuestos son muy estables,

poco tóxicos y casi no provocan reacciones inmunológicas. Al encontrarse en el seno de una microemulsión, son capaces de restaurar el oxígeno y acarrear el bióxido de carbono obteniendo exitosos resultados, incluso la microemulsión continúa funcionando de manera óptima, aún después de algunos años de haber sido introducida al sistema biológico.

1.4.4.–Aplicaciones en la industria farmacéutica y cosmética

Como ya se mencionó, el tipo de uso que se les da a las microemulsiones depende de su viscosidad, toxicidad, apariencia, manejabilidad, etc.

Ciertos fármacos, como las vitaminas, hormonas, proteínas, etc., son poco solubles en los vehículos que generalmente se utilizan en la producción de medicamentos. En cualquier vía de administración de fármacos, la solubilidad es un requisito indispensable para que se absorba, entre a la circulación sistémica y pueda ejercer su actividad farmacológica. Las microemulsiones⁸ representan una opción para lograr la solubilización de dichos fármacos. La alta concentración de tensoactivo y cotensoactivo (en caso de requerirlo), aumentan la solubilidad, mientras que, si se trata de un fármaco que es soluble en la fase oleosa, donde una emulsión sería suficiente, la microemulsión le proporciona una apariencia al producto mucho más agradable, mejorando su presentación y estabilidad.

No sólo se han aplicado en vía oral, también se han hecho pruebas acerca de su efectividad en algunas formas farmacéuticas como inyectables, estudiando sobre todo la liberación sostenida del fármaco, lo cual permite administrar una menor cantidad de fármaco en periodos más largos entre una administración y otra, manteniendo los niveles estables. Sin embargo, se ha encontrado que en ocasiones el fármaco poco soluble puede precipitar al contacto con la sangre, por lo que no se ha utilizado este método de administración de

manera confiable. Aunque se han encontrado algunos tensoactivos casi inertes, sigue siendo un problema el hecho de que éstos suelen ser tóxicos, y el riesgo aumenta con el hecho de que las microemulsiones pueden contener hasta un 60% de tensoactivo.

La microemulsiones se han utilizado para administrar algunos principios activos de aplicación tópica, sobre todo cuando la microemulsión adquiere viscosidades altas. Lo anterior es una herramienta valiosa en el campo de la cosmética, ya que la apariencia de estas microemulsiones es excelente, pues se presentan transparentes y cristalinas, parecidas a los geles, donde se pueden agregar ingredientes propios de la Industria Cosmética, abandonando las tradicionales cremas y ungüentos. Al igual que los fármacos, se aplican de manera tópica liberando los ingredientes, pero de manera sostenida.

1.5.–SISTEMAS TRIFÁSICOS.

Los sistemas trifásicos son mezclas, que como su nombre lo indica, tienen tres componentes. Se pueden representar en diagramas de tres fases, los cuáles tienen la principal finalidad de mostrar el comportamiento de las mezclas de tres componentes en diferentes proporciones, monitoreando alguna propiedad de la mezcla. Estos diagramas se representan generalmente en forma de triángulo equilátero, en donde cada uno de sus lados se representa la línea de crecimiento o decrecimiento de cada uno de los componentes del sistema. A continuación se muestra la representación de uno de ellos (figura 6):

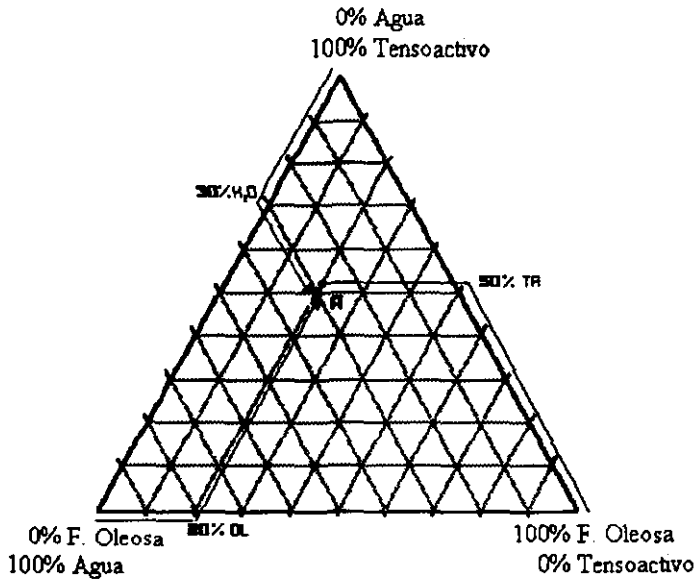


Figura 6.– Diagrama trifásico donde se muestra el trazo de un punto determinado.

En este caso los componentes crecen en sentido contrario de las manecillas del reloj. Para localizar un punto en el diagrama, es necesario conocer la composición porcentual, y tomar en cuenta que las líneas que se introducen al diagrama serán perpendiculares a la línea base del compuesto anterior (en contra del sentido de las manecillas del reloj); ejemplo, el punto A marcado corresponde a las siguientes proporciones:

Tensoactivo = 50%

F. Oleosa = 20%

Agua = 30%

La localización comienza en algún vértice, recorriendo la línea base de componente; por ejemplo, tensoactivo hasta 50% y continuar hasta donde la flecha lo marca, la suma de

las tres proporciones siempre será igual a 100, en cualquier punto del diagrama donde se juntan las tres líneas de proporción.

1.6.-METODOS PARA LA DETECCION DE FORMACION DE MICROEMULSIONES.

1.6.1.- Método al azar.

Este método consiste en mezclar cantidades predeterminadas de los tres componentes. Se hace el cálculo porcentual de las proporciones y se observa un resultado como positivo cuando hay formación de microemulsión, y negativo cuando se forma la emulsión o simplemente la mezcla se torna de apariencia opalescente. Este método es muy sencillo de aplicar, sin embargo, no es útil para llevar a cabo un monitoreo de las proporciones de los componentes a las cuales se forman las microemulsiones, ya que presenta algunas desventajas, como por ejemplo: no se sabe si la mezcla final se encuentra lejos o cerca de la frontera de la microemulsión con la emulsión; además, el largo tiempo que alcanza la prueba en un monitoreo de formación de microemulsiones, vuelve tedioso y tardado el ensayo.

1.6.2.-Método de titulación

Es el método* utilizado en el presente trabajo, por la facilidad que posee para monitorear áreas relativamente grandes dentro del diagrama de fases⁹. Consiste en utilizar una cantidad conocida y constante de tensoactivo, agregar otra cantidad conocida de la fase oleosa y proceder a adicionar agua gota a gota.

* Este método será detallado en la sección experimental.

La detección del punto en donde se forma o rompe la microemulsión se puede hacer considerando la claridad o turbidez de la mezcla; o bien, observando la desaparición de birrefringencia en la mezcla transparente al hacer incidir un haz de luz láser, pues ese será el punto en donde se forme la microemulsión.

2.-JUSTIFICACION

En la actualidad, como se verá más adelante, las microemulsiones no es algo común de encontrar en la vida diaria, y a la fecha no esta al alcance de la gente. Por tales motivos se desarrolla este tema, ya que se ha considerado que en un futuro no muy lejano, las microemulsiones pueden adquirir gran importancia dentro de la industria farmacéutica, cosmética, biológica, etc.

Al ser tema relativamente nuevo, no es extraño que las bases para su formación y uso no se hayan conocido ampliamente. Este trabajo es dirigido principalmente al campo farmacéutico y cosmético, por lo que es necesario empezar a establecer los requerimientos de las microemulsiones, tales como: la facilidad de sus componentes para formar un sistema tipo microemulsión, los componentes que requieren la menor cantidad de tensoactivo, (el cual es el componente crítico por su toxicidad y costo), viscosidad, capacidad para solubilizar compuestos hidrofóbicos y mantenerlos estables, etc Todo esto con el fin de hacerlas utilizables en los campos mencionados y otros más.

3.-HIPOTESIS

-Si las cadenas hidrofóbicas de los aceites son más compatibles con la fase acuosa (cadenas hidrocarbonadas cortas), entonces la concentración de tensoactivo requerido será mínima. Así pues, esta concentración será mayor, cuando la cadena sea más larga o más hidrofóbica.

-Cuando la parte hidrofóbica del tensoactivo varia, las proporciones requeridas de los componentes de la microemulsion cambian, modificando completamente el perfil de los diagramas trifásicos de un tensoactivo a otro, aunque éstos sean de la misma familia.

-Si algunas de las características físicas de las microemulsiones dependen en gran parte de la estructura que adquieran los glóbulos, y ésta a su vez, depende de la proporción en que se encuentren los componentes de la mezcla y del tipo de tensoactivo y aceite, entonces se podrán obtener microemulsiones con diferentes viscosidades, ángulos de difracción, puntos de fusión, colores, w/o ó o/w, "polares" o "no polares", etc.

4.-OBJETIVOS

4.1.-OBJETIVO GENERAL

-Establecer un método para llevar a cabo el estudio de la formación de microemulsiones y la influencia de sus componentes.

4.2.-OBJETIVOS PARTICULARES

-Comparar la respuesta de las microemulsiones, utilizando dos diferentes tensoactivos y dos aceites, manteniendo constante la fase acuosa (agua) y establecer el diagrama de fases de las microemulsiones obtenidas.

-Establecer las estructuras que pueden adquirir los glóbulos de las microemulsiones y establecer una correlación entre tales estructuras y sus propiedades físicas, empleando la investigación bibliográfica y la experimentación como una forma de comprobación.

-Comparar los resultados cuando se utilizan diferentes métodos de detección (visual y por birrefringencia).

5.-MATERIAL, EQUIPO, REACTIVOS Y METODO

5.1.-MATERIAL Y EQUIPO

- frascos viales 6mL
- pipetas graduadas de 5mL
- pipetas graduadas 1mL
- pipetas Pasteur
- placas de luz polarizada
- laser (señalador radio-shak®)

5.2.-REACTIVOS

- Agua destilada
- Aceite comercial BERGABEST®. Donado por Berg+Schmidt
- Miristato de isopropilo
- Tween 20®
- Tween 80®

Bergabest¹⁰.- Este es un producto comercial (Información proporcionada por Berg+Schmidt). Estructuralmente es un triglicérido (figura 7) de cadenas cortas, en su mayoría derivadas del ácido caprílico (C8) y cáprico (C10), obtenido de vegetales. Su obtención, destilación y purificación es llevada a cabo en modernas plantas industriales. Es un aceite neutro cuyas propiedades físicas, químicas y nutricionales lo hacen ampliamente utilizable en la industria alimenticia, química, cosmética y farmacéutica, ya que las cadenas

cortas de la molécula le dan una polaridad más alta , dando lugar a ser compatible en mezclas que tienen sustancias polares en su composición, tales como el etanol y el agua.

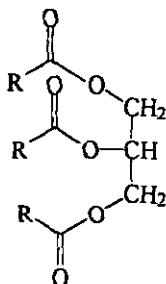


Figura 7.—Estructura general de los triglicéridos

Algunos de sus usos y propiedades se mencionan en la siguiente lista:

- Se ha convertido en el aceite de elección en la elaboración de productos emulsificados.
- Posee gran poder de solubilización en componentes muy lipofílicos, por lo que es útil en la limpieza de equipos que se han ensuciado con tales compuestos.
- Es útil como lubricante y protector de superficies oxidables, tanto naturales como sintéticas, tal es el caso de frutas y laminas de hierro respectivamente.
- Es de muy baja viscosidad, y es utilizado como regulador de ésta en mezclas de alta viscosidad.
- El cuerpo humano es capaz de digerirlo con facilidad y rapidez, por lo que es un buen candidato para ser utilizado como aditivo y/o excipiente en preparaciones alimenticias, farmacéuticas y cosméticas. Es en esta última donde es más amplia su aplicación ya que es

capaz de formar capas muy homogéneas sobre una superficie, cubriendo perfectamente toda el área de aplicación.

Miristato de isopropilo.— Es un ácido graso esterificado² (figura 8) el cual es utilizado ampliamente en la industria farmacéutica y cosmética por su amplia capacidad de formar emulsiones estables, su propia estabilidad e inocuidad. Lo anterior se debe principalmente a que posee una cadena hidrocarbonada relativamente corta, lo cual le permite formar mezclas, ya sea como emulsión o soluciones muy estables.

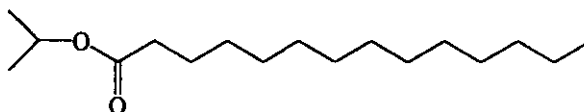


Figura 8.— Estructura del miristato de isopropilo

Tween.— En general la familia de los tweens o poliésteres de sorbitán (ver Pag. 5, figura 4), son preparados a partir de la deshidratación del sorbitol⁴. Al intermediario se les esterifica con el ácido graso deseado para dar origen al tween 20, 60, 80, etc., y por último se agregan los grupos de óxido de etileno en reacciones de polimerización catalítica. Son líquidos de color ámbar viscosos con propiedades surfactantes, que son muy solubles en medios acuosos, además son relativamente inocuos, por lo que su principal utilidad radica en la emulsificación de innumerables preparados farmacéuticos y cosméticos. También son ampliamente utilizados como solubilizantes en preparaciones en donde uno de los ingredientes o principios activos es insoluble en medios acuosos, tal es el caso de vitaminas

liposolubles y hormonas. En la preparación de ungüentos se ha observado que la hidratación de la piel es mejor cuando estos tensoactivos están presentes en la formulación.

5.3.-METODO

5.3.1.- A cada frasco vial se transfirió la cantidad de tensoactivo y de aceite que se indica en las siguientes tablas:

Tabla 1.- Experimento 1

Vial	Tween 20(g)	Bergabest (g)
1	3.00	0.45
2	3.00	0.60
3	3.00	0.75
4	3.00	0.90
5	3.00	1.05
6	3.00	1.20
7	3.00	1.35
8	3.00	1.50
9	2.00	0.25
10	2.00	1.50
11	2.00	1.80
12	2.00	2.00

Tabla 2.- Experimento 2.

Vial	Tween 20 (g)	Miristato de isopropilo (g)
1	2.00	0.12
2	2.00	0.25
3	2.00	0.37
4	2.00	0.50
5	2.00	0.62
6	2.00	0.75
7	2.00	0.87
8	2.00	1.00
9	2.00	1.12
10	2.00	1.27
11	2.00	1.38
12	2.00	1.50
13	2.00	1.63
14	2.00	1.75
15	2.00	1.87
16	2.00	2.00
17	2.00	2.20
18	2.00	2.40

Tabla 3.- Experimento 3.

Vial	Tween 80 (g)	Bergabest (g)
1	2.00	0.65
2	2.00	0.80
3	2.00	1.00
4	2.00	1.20
5	2.00	1.40
6	2.00	1.70
7	2.00	2.10
8	2.00	2.20
9	2.00	2.30
10	2.00	2.40

Tabla 4.- Experimento 4.

Vial	Tween 80 (g)	Mixtato de isopropilo (g)
1	2.00	0.10
2	2.00	0.20
3	2.00	0.50
4	2.00	0.80
5	2.00	1.00
6	2.00	1.20
7	2.00	1.40
8	2.00	1.60
9	2.00	1.80
10	2.00	2.00
11	2.00	2.15
12	2.00	2.30

La técnica consiste en pesar los viales con el aceite, el tensoactivo y una barra de agitación magnética de peso conocido, someter a agitación magnética hasta obtener una mezcla homogénea; empezar a agregar agua hasta observar el cambio de aspecto (de turbidez a claridad o viceversa). Algunas comenzaron como emulsiones y se transforman a microemulsiones y otras, en sentido contrario. Al encontrar el punto donde se observa el cambio, se registra el peso del vial y por diferencia y en relación a la cantidad agregada de los otros componentes, es posible saber la composición porcentual p/p de los componentes de la mezcla y ubicarlos en el diagrama trifásico.

5.3.2.–Metodo alternativo de detección

De la misma manera se colocan en los frascos viales las proporciones indicadas de tensoactivo y aceite. En este caso la detección del cambio de emulsión a microemulsión o viceversa, se realizó utilizando un plano de luz polarizada. Se colocan las placas y el vial como se indica en la figura 9 y se incide un haz de luz láser a través del dispositivo instalado. Se observa si el haz de luz cruza a través del dispositivo.

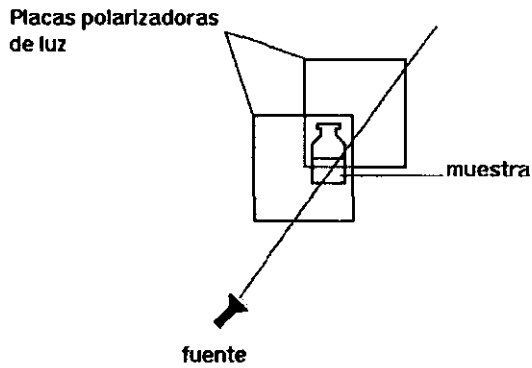


Figura 9.– Dispositivo montado para la detección de formación de microemulsiones

A diferencia del método anterior, el haz de luz laser no atravesará el sistema al inicio de la prueba, únicamente lo hará cuando las proporciones de los componentes se encuentren muy cerca de la frontera entre la emulsion y la microemulsión, lo cual nos dará el punto a registrar en el diagrama trifásico.

6.-RESULTADOS

Se llevó a cabo la fase experimental y de la manera indicada en la sección anterior se obtuvieron los datos presentados en las siguientes tablas, donde se registran las composiciones porcentuales p/p las que las mezclas forman o rompen las microemulsiones.

Tabla 5.- Resultados del experimento 1. Tween 20, Agua y Bergabest.

	Formación de microemulsiones			Ruptura de microemulsiones		
	% Tween 20	% Bergabest	% Agua	% Tween 20	% Bergabest	% Agua
1	---	---	---	53.10	7.96	38.94
2	---	---	---	41.33	8.27	50.40
3	---	---	---	58.94	14.73	26.33
4	67.14	20.14	12.71	63.86	19.16	16.99
5	---	---	---	60.98	21.34	17.68
6	65.13	26.37	17.69	59.64	23.86	16.50
7	61.25	27.56	11.19	57.16	25.72	17.11
8	59.17	29.59	11.24	55.14	27.57	17.28
9	---	---	---	65.19	8.15	26.66
10	51.44	38.58	9.98	49.29	36.96	13.75
11	47.85	43.06	9.09	45.77	41.19	13.04
12	45.77	45.77	8.47	43.86	43.86	12.28

NOTA: Las pruebas 1, 2 y 3 tenían el aspecto de microemulsión antes de agregar el agua. En las pruebas 5 y 9 no se apreció el cambio de aspecto.

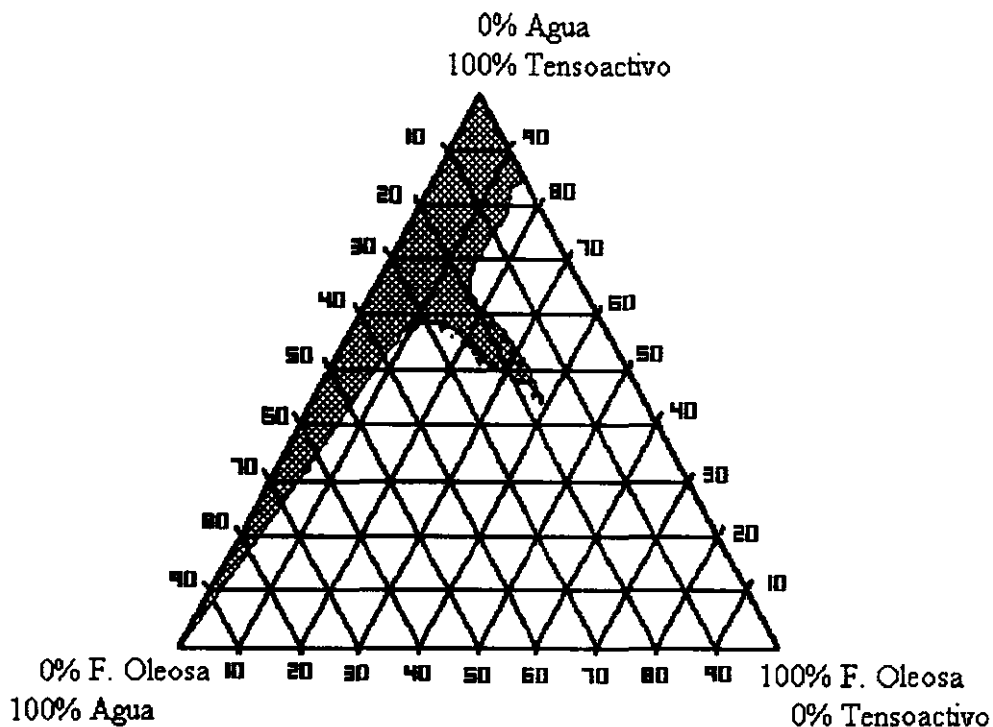


Figura 10.– Diagrama trifásico para Tween 20, Agua y Bergabest como fase oleosa.

Tabla 6.– Resultados del experimento 2. Tween 20, Agua y Miristato de isopropilo.

	Formación de microemulsiones			Ruptura de microemulsiones		
	% Tween 20	% Miristato de isopropilo	% Agua	% Tween 20	% Miristato de isopropilo	% Agua
1	---	---	---	---	---	---
2	---	---	---	33.39	4.17	62.44
3	80.81	15.15	4.04	57.89	10.85	31.26
4	63.73	15.93	20.33	57.50	14.38	28.12
5	60.88	19.03	20.09	56.74	17.73	25.53
6	58.82	22.06	19.12	55.10	20.66	24.24
7	57.09	24.98	27.93	51.77	2.65	25.58
8	54.20	27.10	18.70	51.68	25.84	22.48
9	52.15	29.34	18.51	49.20	27.68	23.12
10	---	---	---	---	---	---
11	49.69	34.41	15.90	47.23	32.70	20.07
12	47.96	35.97	16.07	45.98	34.48	19.54
13	46.20	37.86	15.94	44.75	36.67	18.57
14	45.59	39.89	14.52	43.99	38.49	17.53
15	43.91	41.16	14.93	42.78	40.11	17.11
16	42.83	42.83	14.34	---	---	---
17	41.08	45.19	13.72	37.68	41.45	20.87
18	---	---	---	---	---	---

NOTA: La prueba 1 comenzó como microemulsión y en el transcurso de ésta, no se observó cambio alguno de aspecto. La prueba 2 comenzó con aspecto de microemulsión. En las pruebas 10 y 16 no se obtuvo seguridad en el resultado. La prueba 18 comenzó con aspecto de emulsión y nunca lo perdió.

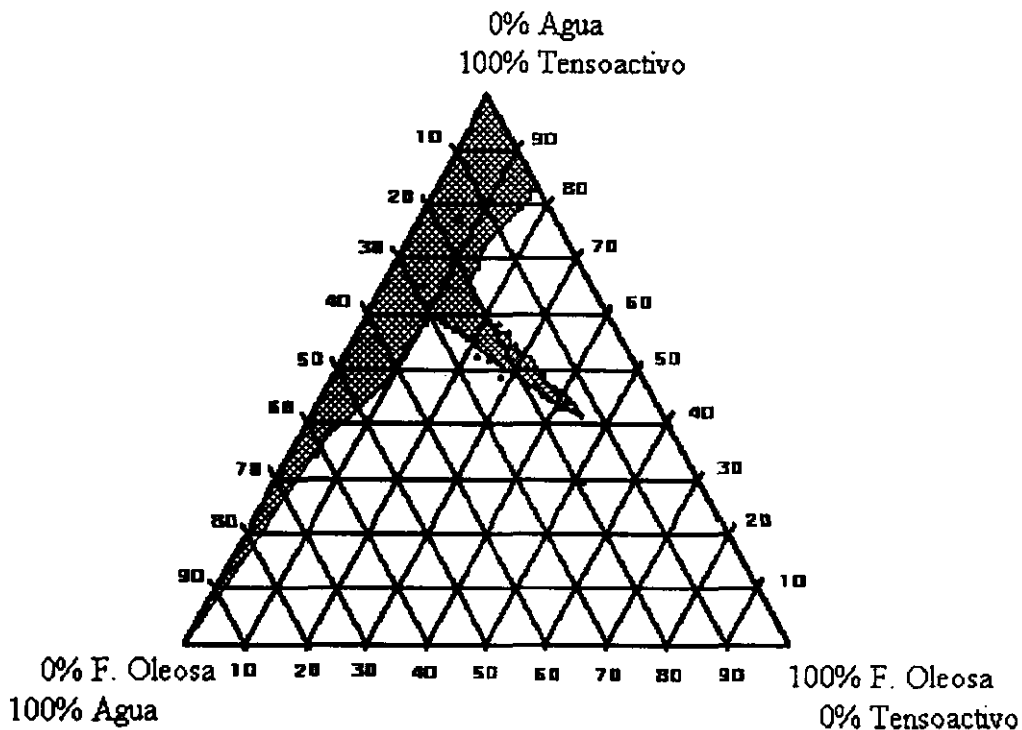


Figura 11.— Diagrama trifásico. Tween 20, Agua y Miristato de Isopropilo como fase oleosa. Los puntos fuera de la línea de microemulsión son de comprobación.

Tabla 7.– Resultados del experimento 3. Tween 80, Agua y Bergabest.

	Ruptura de microemulsiones		
	% Tween 80	% Bergabest	% Agua
1	55.74	18.12	26.14
2	57.64	23.05	19.31
3	43.54	21.77	34.68
4	50.97	30.58	18.45
5	48.33	33.83	17.83
6	47.06	40.00	12.94
7	47.17	49.53	3.30
8	45.98	50.57	3.45
9	45.98	52.87	1.15
10	---	---	---

NOTA: La prueba 10 comenzó como emulsión y no cambió de aspecto.

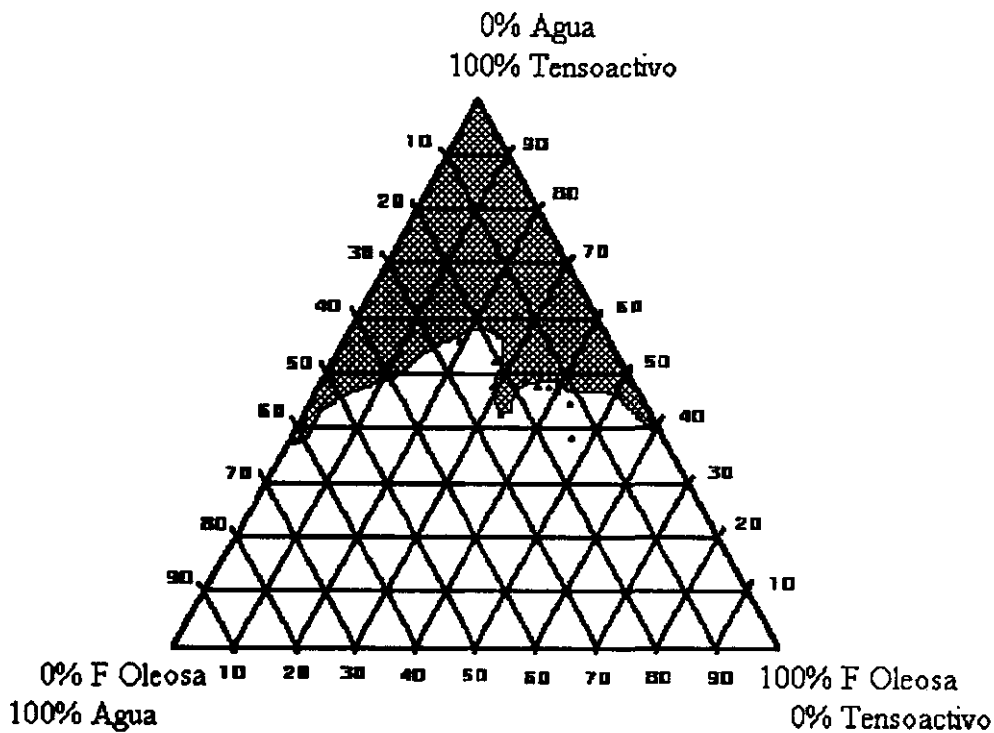


Figura 12.- Diagrama trifásico. Tween 80, Agua y Bergabest como fase oleosa. Los puntos fuera de la línea de microemulsión son de comprobación.

Tabla 8.– Resultados del experimento 4. Tween 80, Agua y Miristato de isopropilo.

	Ruptura de microemulsiones		
	% Tween 80	% Miristato de isopropilo	% Agua
1	---	---	---
2	---	---	---
3	43.48	10.87	45.65
4	38.17	15.27	46.56
5	51.31	25.65	23.04
6	49.26	29.56	21.18
7	52.36	36.65	10.99
8	40.23	32.19	27.58
9	40.98	36.89	22.13
10	42.83	42.83	14.34
11	35.52	38.19	26.29
12	---	---	---

NOTA: Las pruebas 1 y 2 comenzaron con aspecto de microemulsión y no lo abandonaron en el transcurso de éstas, de manera contraria sucedió con la prueba 12; comenzó como emulsión y no cambió su aspecto.

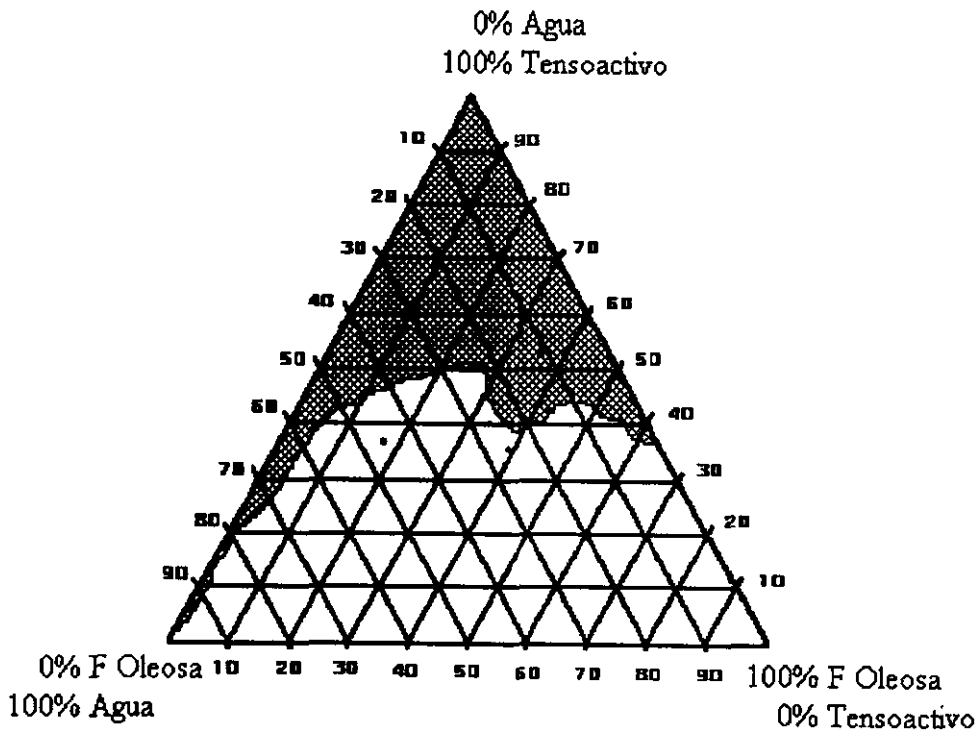


Figura 13.— Diagrama trifásico. Tween 80, Agua y Miristato de isopropilo como fase oleosa. Los puntos fuera de la línea de microemulsión son de comprobación.

7.-ANALISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo, además de obtener datos experimentales, se recopilaron datos bibliográficos, los cuales son la base para desarrollar un proyecto experimental como el presente.

El objetivo de esta tesis es predecir el comportamiento en un diagrama trifásico de las microemulsiones. Como mencionamos anteriormente, al ser un buen prototipo como vehículo para fármacos, se deben establecer las condiciones óptimas para su elaboración, con el propósito de asegurar la baja toxicidad de la formulación, asegurar la estabilidad de la forma farmacéutica o cosmética y ahorrar recursos. Por tales razones, se presenta un análisis comparativo donde se analizan los cambios que pueden presentar los perfiles de los diagramas trifásicos, cuando se altera alguno de los componentes. En un principio sólo se buscaba establecer las diferencias entre los perfiles que presentan los diagramas utilizando tensoactivos diferentes (tween 20 y tween 80), los cuales fueron seleccionados debido a su baja toxicidad³ y al hecho que estructuralmente pertenecen a la misma familia; por lo que el origen de las variaciones es fácilmente rastreable. En este caso, la diferencia estructural radica en que la cadena hidrocarbonada del tween 20 es C12 y la del tween 80, C18 (más hidrofóbica). Por esta razón, en general, las diferencias fisicoquímicas que presentan los tensoactivos y su influencia sobre el comportamiento de las microemulsiones, se va a deber a dicha propiedad estructural (tabla9).

Tabla 9.- Comparación de los perfiles de los diagramas de los diferentes sistemas.

Sistema	Area de microemulsión en el diagrama de fases.	Porcentaje mínimo de tensoactivo requerido.
Tween 20, Bergabest, Agua.	+	43.8 %
Tween 20, Miristato de Isopropilo, Agua.	+ +	37.6 %
Tween 80, Bergabest, Agua.	+ + +	45.98 %
Tween 80, Miristato de isopropilo, Agua.	+ + + +	35.52 %

7.1.-RESPECTO AL TENSOACTIVO

Se encontró que los perfiles obtenidos utilizando agua, miristato de isopropilo, y variando el tensoactivo, fueron diferentes, por lo que fue necesario variar otro componente para observar si los perfiles se alteraban cambiaban y establecer qué componente altera el perfil del diagrama trifásico. Se observó que el perfil de los diagramas fue seriamente afectado al variar el tensoactivo.

El área en donde las microemulsiones se forman en los sistemas donde se utiliza tween 80 es mayor, lo que da un intervalo mucho más amplio para la formación de microemulsiones en la elaboración de formas farmacéuticas y cosméticas. Lo anterior puede deberse a que las cadenas hidrocarbonadas del tween 80 son más afines a la fase oleosa, brindando mayor estabilidad al sistema.

7.2.-RESPECTO A LA FASE OLEOSA.

Cuando la fase oleosa se altera, aunque las proporciones de componentes variaron ligeramente en los puntos críticos, el perfil mantiene la misma forma. En ambos casos, el miristato de isopropilo, muestra un área más grande de formación de microemulsiones

7.3.-RESPECTO A LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN.

Se utilizó principalmente el método visual, observando el punto de formación de la microemulsión, en el punto en donde la mezcla se vuelve transparente y homogénea. También se realizó una de las corridas de los diagramas utilizando el método del plano polarizado, encontrando que las variaciones eran mínimas. En la figura 14, el área más clara muestra la zona en donde la mezcla es transparente y existe la birrefringencia, es decir, en esta área, la mezcla es una microemulsión por el método visual y no lo es por el método del plano polarizado, lo cual se debe principalmente⁷, a las diversas formas que el glóbulo puede adquirir (figura 5 c), d), e), f) (Pag. 9). Tales formas presentes en la mezcla producen el fenómeno de birrefringencia, al volverse más pequeños los glóbulos, el fenómeno desaparece.

8.-CONCLUSIONES

8.1.- Los objetivos propuestos en la tesis se cumplieron fundamentalmente por las siguientes razones.

8.1.1.- Se abre una puerta para la investigación de las microemulsiones aplicadas a sistemas biológicos, farmacéuticos y cosméticos. Entre los estudios que se siguen son los de toxicidad, liberación sostenida de fármacos, desarrollo de métodos analíticos para su valoración, estabilidad, etc.

8.1.2.- Por otro lado, el método empleado es de fácil aplicación, otorgando una oportunidad accesible en el área de la enseñanza e investigación.

8.2.- En el análisis comparativo de los diagramas trifásicos construidos, es posible concluir que los perfiles observados dependen fundamentalmente del tensoactivo utilizado. Sin embargo, la influencia de los aceites también se hace notar, ya que la interacción de éstos con los tensoactivos dará el margen de las proporciones mínimas a utilizar del tensoactivo.

8.3.- También es posible establecer una correlación entre los aceites y tensoactivos usados a nivel molecular; en este caso, se pudo observar que si la cadena hidrocarbonada de la fase oleosa es de un tamaño relativamente semejante a la del tensoactivo, las proporciones del tensoactivo a utilizar serán más bajas, lo cual rechaza la hipótesis planteada previamente, donde se menciona que la cadena hidrocarbonada debe ser más compatible con el agua para la formación de microemulsiones.

9.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- E. E. Valdez, Microemulsiones, (Tesis), Facultad de Química, UNAM, 1989.
- 2.- Merck Research Laboratories., Division of Merck & Co. Inc. The Merck Index 12th Ed., 286, 763, 890, 1308 pp.
- 3.- C. Martínez, Capacidad Hemolítica de Diversos Tensoactivos de Interés Farmacéutico, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica., Facultad de Química., U N A M., 1998.
- 4.- American Pharmaceutical Association Production., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Staff: Boylan, J Cooper; Chowhan Washington, D.C. 20037 U.S.A.
- 5.- C. Malcolmson., M. J. Lawrence , Three-Component Non-Ionic Oil-in-Water Microemulsions Using Polyoxyethylene Ether Srfactants, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 4 (1995) 97-109., Department of Pharmacy, Kings College London, University of London, Manresa Road, London SW3 6LX. 1994.
- 6.- S. Maron & J. Prutton., Fundamentos de Fisicoquímica, Editorial Limusa 1ª Ed. 20ª reimpresión., 1993.
- 7.- M. J. Lawrence., Surfactant Systems: Their Use in Drug Delivery . Department of Pharmacy, Kings College London, University of London, Manresa Road, London SW3 6LX. 1995.
- 8.- A.T. Florence Techniques of solubilization of Drugs, Ed. S.H. Yakowsky. Marcel Dekker, Inc., New York, 1981. (citado por Lawrence 1995).

9.- C. J. Richardson., A. Mbanefo., R. Aboofazeli., M. J. Lawrence., D. J. Barlow., Prediction of Phase Behavior in Microemulsion Systems Using Artificial Neural Networks., Journal of Colloid and Interface Science 187, 296–303, 1997, Article No. CS964678., Department of Pharmacy, Kings College London, University of London, Manresa Road, London SW3 6LX. 1996.

10.- BERGABEST MCT OIL. Información proporcionada por “Lipids Berg+Schmidt”.

11.- M. E. Costas., Propiedades en Campo Medio de Fluidos, Cristales, y Microemulsiones., (Tesis Doctoral), 1989.

12.- M. T. Bayor., A. M. Gibernau., M. J. Lawrence., A Comparative Study of the Haemolytic activity of Non-ionic Micelles and Microemulsions., Drug Delivery Group, Department of Pharmacy, Kings College London, University of London, Manresa Road, London SW3 6LX. 1994.

13.- E. O. Savio., P. Fagiolino., S. Parrillo*, J. M. Aiache#, Biodisponibilidad de una Microemulsión de Fenitoína en Voluntarios Sanos., *Cátedra de Farmacodinamia, Facultad de Química, C. C. 1157. 11800 Montevideo, Uruguay. #Laboratoire de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, BP 38. 63001 Clermont-Ferrand, Francia