

37

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



“APLICACION DE LAS MICROEMULSIONES
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA”

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
CLAUDIA FARFAN BECERRIL



286250



México, D. F.

2001



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

“APLICACIÓN DE LAS MICROEMULSIONES EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA”

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

CLAUDIA FARFAN BECERRIL

MÉXICO, D.F.

2001

Jurado asignado :

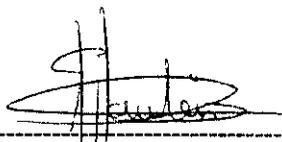
Presidente	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal	Prof. Juan Manuel Peguero Zambrano
Secretario	Prof. Ana Ingrid Keller Wurtz
1er. Suplente	Prof. Liliana Aguilar Contreras
2º. Suplente	Prof. Eduardo Jiménez Leyva

Sitio donde se desarrollo el tema: Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la UNAM.



Q.F.B. Ana Ingrid Keller Wurtz

Asesor del tema



Claudia Farfán Becerril

Sustentante

Dedico esta tesis :

A mis padres por su apoyo, comprensión y cariño durante este largo trayecto para llegar a la meta.

A mis hermanos, Leticia, Laura, Mariana y Fernando por estar a mi lado en los momentos buenos y malos.

A mis amigos, Juan.J, Chayo, Moni, Pato, Los Betos, Lola, Miguel, Pedro, Gerardo, Kika y Marcia por su amistad y motivación para continuar y no desistir en mis metas y retos.

Agradecimientos :

A la profesora Keller por su apoyo, compartiendo su experiencia y conocimientos, además de su paciencia . Gracias

INDICE

- 1.- Introducción.
- 2.- Objetivo.
- 3.- Definiciones.
 - 3.1.- Definición general.
- 4.- Antecedentes históricos.
- 5.- Elementos (tensoactivos y aceites) para la formación de microemulsiones.
 - 5.1.- Aceites (fase oleosa).
 - 5.2.- Ta (tensoactivos).
 - 5.2.1- Tensoactivos aniónicos.
 - 5.2.2- Tensoactivos catiónicos.
 - 5.2.3- Tensoactivos anfotéricos ó Zwitteriónicos.
 - 5.2.4- Tensoactivos no iónicos.
 - 5.3.- Formación de microemulsiones.
 - 5.3.1.- Función del cosurfactante.
 - 5.3.2.- Técnicas para la elaboración de microemulsiones.
 - 5.3.2.1.- Método de inversión.
- 6.- Ventajas y desventajas.
 - 6.1.- Ventajas del uso de las microemulsiones
 - 6.2.- Desventajas de las microemulsiones.
- 7.- Descripción de propiedades.
 - 7.1.- Emulsificación espontánea y estabilidad termodinámica.
 - 7.2.- Tensión interfacial ultrabaja.
 - 7.3.- Curvatura interfacial, fluidez y entropía.
 - 7.4.- Solubilización.
- 8.- Aplicaciones de las microemulsiones.
 - 8.1.- Como acarreadores en diferentes vías de administración (percutanea, oral, ocular y parenteral).
 - 8.1.1.- Administración percutanea.
 - 8.1.2.- Administración ocular.
 - 8.1.3.- Administración oral.
 - 8.1.4.- Administración parenteral.
 - 8.2.- Como solubilizantes de fármacos.
 - 8.2.1.- Antineoplásicos.
 - 8.2.2.- Fármacos peptídicos.
 - 8.2.3.- Simpaticolíticos.
 - 8.2.4.- Anestésicos locales.
 - 8.2.5.- Esteroides

- 8.2.6.- Ansiolíticos
- 8.2.7.- Antimicrobianos.
- 8.2.8.- Vitaminas.
- 8.2.9.- Fármacos antiinflamatorios
- 8.2.10.- Productos dermatológicos.
- 9.- Toxicidad.
- 10.- Conclusiones.
- 11.- Bibliografía.

I.- Introducción

El presente trabajo monográfico de actualización se enfoca en algunas cuestiones fundamentales como diferenciar a las microemulsiones de las emulsiones a partir de características particulares.

Dar una definición general de las microemulsiones, de acuerdo a las definiciones dadas por diferentes autores. Establecer los elementos principales para la formación de las microemulsiones, desde el aceite, los surfactantes, cosurfactantes, sus características básicas y ejemplos de ellos.

Es importante mencionar los demás campos en los cuales se pueden aplicar las microemulsiones como los alimentos, pesticidas, recuperación del petróleo y cosméticos.

Por otro lado, el uso de las microemulsiones en la industria farmacéutica está ligado particularmente con sus propiedades. De acuerdo con esto, se describen brevemente cada una de estas propiedades (tensión interfacial, solubilidad, entropía, etc.).

En cuanto a sus aplicaciones en la Industria Farmacéutica, las microemulsiones juegan un papel muy importante dentro de los fármacos como agentes solubilizadores para mejorar la solubilización del principio activo. Dentro de los fármacos por mencionar algunos, anti-inflamatorios, anestésicos, esteroides, etc; además de su buena funcionalidad también depende de las vías de administración como la oral, percutánea, ocular y parenteral.

Por último cabe mencionar que uno de los factores importantes que no se debe olvidar es la toxicidad en sí desde el fármaco ya elaborado en forma de microemulsión hasta los elementos que lo constituyen como su dosificación para la obtención de resultados óptimos.

2.- Objetivo

Investigar la aplicación de las microemulsiones en las Industria Farmacéutica a partir de sus componentes, propiedades y toxicidad, estableciendo sus ventajas y desventajas.

3. DEFINICIONES

3.1 Definición de una emulsión

Emulsión.- es una mezcla de dos líquidos inmiscibles, uno de ellos disperso en forma de finas gotas con un diámetro mayor de 0.1µm dentro del otro líquido. Es un sistema de color turbio y termodinámicamente inestable.³

3.2 Diferentes definiciones para las microemulsiones

a) Schulman y Hoar [1] describieron por primera vez, en 1943, las microemulsiones como un sistema transparente ó traslúcido formado espontáneamente a partir de una mezcla de aceite en agua con una cantidad relativamente amplia de surfactantes iónicos, seguido de un cosurfactante (ejemplo un alcohol de cadena media larga).¹²

Al principio se referían a este nuevo tipo de dispersiones coloidales como "hidromicelas oleofáticas".⁶

b) Después de varios estudios en 1955, según Schulman et al [1-3], dio nombre a las microemulsiones soluciones micelares y emulsiones transparentes. Más adelante en 1959, sugirieron varios caminos posibles para la formación de las microemulsiones relacionándolo con una propiedad, la tensión interfacial, la cual debía pasar de positiva a negativa. Ellos son los responsables de introducir el término de microemulsión.⁶

c) Según Shinoda y Kunieda [5], determinan que las microemulsiones "no pueden ser consideradas como emulsiones verdaderas , pero si como sistemas de una fase solubilizada en agua ó aceite idénticas a soluciones micelares " .⁶

d) Según Danielsson y Lindman [15], en un debate concerniente a la estabilidad termodinámica de las microemulsiones, en los ochentas definieron a las microemulsiones como " sistemas de agua, aceite y un anfifilo, los cuales están en una fase simple y soluciones isotrópicas termodinámicamente estables. Actualmente es la definición más aceptada. ⁶

3.3 Definición General

Las microemulsiones son un sistema de dos fases dispersas una en otra, para lo cual se necesita agua, aceite, surfactante y un cosurfactante, obteniendo dispersiones líquidas transparentes de agua / aceite ó aceite / agua; son termodinámicamente estables.

4 . Antecedentes Históricos

Las microemulsiones son sistemas coloidales que atraen un interés científico y tecnológico desde dcadas pasadas.

La primera microemulsión que se patentó y luego se comercializó como tal, fue hecha en el siglo XX por George Rodawal en Saint Louis, Missouri, (USA) en 1928. Se trataba de una dispersión de cera de carnauba en agua, obtenida gracias a una mezcla de tensoactivos, entre los cuales se encontraba el oleato de potasio .

Alrededor de 1930 se inició el desarrollo industrial de las microemulsiones . Sin embargo, las primeras aplicaciones que se tienen reportadas son del siglo pasado en Australia, donde las amas de casa lavaban la lana añadiendo al agua aceite de eucalipto, virutas de jabón y“ methylated spirits “ (mezclas de etanol metilado). Sin saberlo empleaban una microemulsión con buenas cualidades de detergencia, conservando la suavidad de lana.⁶

Prince, un pionero en el estudio de los aspectos prácticos y teóricos de las microemulsiones describió extensamente la historia del origen y desarrollo de dichos sistemas. Básicamente el concepto de las interacciones moleculares en la interface aceite-agua para la formación de las microemulsiones . Apartir de las dispersiones de cera de carnauba en agua, la cual preparaba mediante la adición de un jabón (ej. Oleato de potasio) seguido de la incorporación de pequeñas alícuotas de agua hirviendo.

El resultado de la opalescencia obtenida en la dispersión fue debido a la presencia de pequeñas gotas (abajo de 140). La efectividad y estabilidad de estas formulaciones de ceras líquidas estimularon el desarrollo de algunas otras formulaciones para microemulsiones de aceite en agua y agua en aceite. Un ejemplo particular de está aplicación fue la formulación de aceites lubricantes que consistía en emulsiones de aceites minerales en agua.

Sin embargo, las primeras microemulsiones consistieron de aceite mineral (el lubricante), jabón, sulfonato de petróleo (como emulsificador e inhibidor corrosivo), etilenglicol (como agente acoplante), un agente antiespumante y agua para solubilizar al aceite. Prince también discutió las diferencias entre la solubilización de sistemas micelares y microemulsiones.

Hoar y Schulman en 1943 , fueron los primeros en referirse a este nuevo tipo de dispersión coloidal como “ una hidromicela oleofática “. Quince años más tarde Schulman’s hizo la primera publicación introduciendo el término de microemulsión.³ En la década de los 40’s y 50’s, las formulaciones con microemulsiones fueron introducidas en diferentes áreas de aplicación de alimentos,

agroquímicos (pesticidas), detergentes y pinturas (partículas de latex).

En la industria alimentaria, las microemulsiones desarrollaron en la industria de las bebidas suaves, en donde se basaron en emulsificantes no iónicos comestibles. Debido a la alta proporción de emulsificante versus aceite, (de 100% a 500%), tales sistemas se podrían llamar solubilizados. Estos eran claros y transparentes, el aceite más famoso fue el de safrán.

En lo que se refiere a pesticidas y herbicidas, estudios realizados por Foy y Smith indican que existe una relación definida entre las estructuras de herbicida y surfactante, para lograr una máxima penetración del herbicida.

Se ha demostrado que las microemulsiones aceite en agua de fenoxiherbicidas insolubles en agua, disueltas en un solvente orgánico, son apreciablemente más efectivas en el control de crecimiento de plantas.¹⁷

En la agricultura se ha sugerido que las microemulsiones de agua en aceite se apliquen para alimentos elementales en trazas que son solubles en agua, para cosechas deficientes de algún mineral. Un ejemplo podría ser el caso del hierro. El medio oleoso de la microemulsión retiene al elemento, en contacto con las hojas aún en épocas de lluvias, hasta que el elemento en trazas es absorbido.²¹

Una de las aplicaciones que causó gran expectación fue en la industria petroquímica para mejorar el proceso de recuperación terciaria de petróleo³. La primera vez que se consideró una microemulsión en relación con el petróleo debe haber sido aproximadamente en 1942 como lo describen Blair y Lehmann. Dentro del proceso primario de recuperación, el petróleo es recuperado debido a su propia presión y la del gas natural el cual fuerza al petróleo a salir a través de ellos. En el proceso secundario, el agua es inyectada para forzar nuevamente a salir el petróleo. La recuperación común en este estado es alrededor del 30 al 50% del petróleo total.

En el proceso terciario, se mejora la recuperación total del petróleo con la utilización de surfactantes que fueron patentados alrededor de 1960. Basándose en una baja tensión interfacial de aceite en agua, dejando liberar al petróleo atrapado en los pequeños poros de las rocas. En los procesos anteriores, las pequeñas cantidades de surfactante fueron usadas para una eficiente recuperación debido a la adsorción del surfactante en la superficie de las rocas.

El proceso es eficiente porque la tensión de las microemulsiones es muy bajo (10^{-2} dinas/cm) y esto hace que el sistema sea óptimo. Esto nos permite mencionar que a pesar de sus tensiones superficiales bajas, existen otras propiedades de

las microemulsiones que favorecen la recuperación del petróleo como su viscosidad interfacial, coalescencia y la solubilización parcial de otros aceites pesados mejorando con esto la extracción.

La ventaja de las microemulsiones es que poseen una tensión interfacial inferior al petróleo ($10 \text{ } \Xi^3 \text{ mN / m}$), lo que permite que coexista una fase acuosa y una fase oleosa. Su aplicación en la recuperación de petróleo ofrece un amplio potencial económico que estimula enormemente el desarrollo de investigación teórica y practica.

Tanto las microemulsiones de aceite en agua como agua en aceite, así como la fase de surfactante (fase media de las microemulsiones en los sistemas de Winsor), son usados en la recuperación terciaria de petróleo.

La tensión interfacial entre el aceite crudo y el líquido de desplazamiento (microemulsión) es uno de los parámetros más importantes, el cual tiene que ser controlado y determinado antes de que la microemulsión pueda usarse para el proceso de recuperación. Healy y Reed [23], usaron la ecuación de Laplace para calcular la diferencia de presión (ΔP) a través de la gota de aceite teniendo una interface curvada con un radio dado y una tensión interfacial entre el aceite y el agua.

Usando una microfotografía electrónica, de una sección transversal de un medio poroso, se calculó la presión que el agua tendría que desarrollar para desplazar la mayor cantidad de aceite atrapado en la gota.

La ley de Laplace indica que el diámetro de los poros de las rocas es inferior a la tensión interfacial dividida por la presión de inyección.

$$\Delta P = 2\Xi (1/r_1 - 1/r_2)$$

Ξ = Tensión interfacial.

En 1958, se trabajaron dispersiones similares con ayuda del microscopio electrónico, tiñendo los dobles enlaces de la fase oleosa y fue entonces cuando se les denominó microemulsiones . Se propuso que el mecanismo de formación de tales microemulsiones consistía en la penetración en las micelas de jabón altamente ordenadas por cualquier especie molecular capaz de producir suficiente desorden para que la molécula se hinche . El grado necesario de desorden de las interfaces se puede alcanzar de varias formas, una de las cuales consiste en usar cationes grandes para hacer asimétricas a las moléculas resultantes de jabón y entonces producir desorden entre las especies que se asocian en la interface.

Actualmente el precio de los tensoactivos es demasiado elevado y la recuperación de petróleo con microemulsiones no es económicamente rentable, excepto en algunos yacimientos. En 1980, solo se aplicaba a un 2% de la producción de petróleo de E.U.A.

Otras aplicaciones de las microemulsiones en los pozos petroleros es como fluidos de perforación (un líquido de perforación lubrica y enfría). Tanto microemulsiones de agua en aceite como aceite en agua pueden formularse con sulfonato de sodio como surfactante perforador. Su estabilidad, propiedades de viscosidad y la conductancia eléctrica hace a las microemulsiones superiores a los lodos basados en agua ó aceite.

Otro aspecto interesante de las microemulsiones es su aplicación en los cosméticos como : shampoos, agentes estabilizadores de cabello, aceite para baños y lociones que están formulados como microemulsiones por su aspecto estético de transparencia. Por lo que las microemulsiones en el área de aplicación de los cosméticos, son utilizadas como sistema de solubilización.

Las diferencias entre una emulsión y una microemulsión son :

a) Las emulsiones requieren mayor cantidad de energía mecánica para su preparación que las microemulsiones .

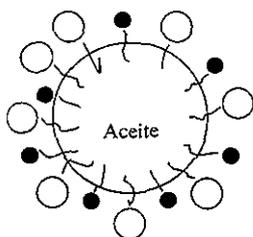
b) Las microemulsiones son soluciones termodinámicamente estables y transparentes, en cuanto que, las emulsiones son soluciones opalescentes y termodinámicamente inestables.

c) Las emulsiones requieren una cantidad de surfactante alrededor del 0.1%, en cambio las microemulsiones requieren una cantidad mayor aproximadamente del 10% en peso.

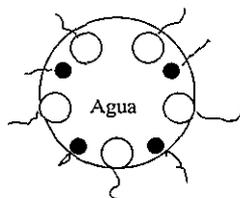
d) El diámetro de las gotas de las emulsiones es alrededor de 0.1 μm , en cambio, el diámetro de las microemulsiones es más pequeño de 100 a 1000 Å . ¹²

5 . Elementos (tensoactivos y aceites) para la formación de Microemulsiones.

Las microemulsiones son dispersiones de agua y aceite, transparentes, termodinámicamente estables, usualmente son estabilizadas por la adición de un tercer liquido (agente dispersante ó surfactante) el cual es miscible en ambos liquidos . El sistema contiene una dispersión muy pequeña de gotas de aceite/agua ó agua/aceite con un radio esférico del orden de 100 a 1000 Å. El sistema se observa esquemáticamente en la Figura 1. Esto incluyen soluciones micelares normales, gotas de agua ó aceite y para algunos sistemas estructuras bicontinuas en el cual ningún otro aceite ó agua rodea al otro .



ACEITE EN AGUA



AGUA EN ACEITE

Fig. 1.- Diagrama esquemático para las dos estructuras básicas de microemulsion . Las moléculas más pequeñas representan al cosurfactante.

5.1 Aceites (Fase oleosa).

La fase oleosa es de naturaleza lipídica . Los lípidos son un grupo heterogéneo de compuestos que existen de manera natural en animales y plantas, que poseen una consistencia grasosa ó aceitosa siendo más ó menos insolubles en agua .

Los átomos de oxígeno son característicos de los grupos funcionales hidrófilos (afines al agua) por lo que los lípidos, con su escaso oxígeno, son menos solubles en agua que la mayor parte de los carbohidratos de hecho, tienden a ser hidrófobos (que repelen el agua).⁷

Entre los lípidos de importancia biológica se encuentran las grasas y los aceites fijos, fosfolípidos, esteroides, carotenoides (pigmento rojo y amarillo de las plantas) y ceras.

Los aceites fijos y las grasas son mezclas de ésteres de glicerilo de los así llamados ácidos grasos superiores, es decir los ácidos alifáticos de alto peso molecular, en especial palmítico, esteárico y oleico.

La diferente consistencia entre los aceites fijos y las grasas se debe a las diversas proporciones relativas de ésteres de glicerilo líquidos y sólidos. Los aceites fijos contienen una proporción relativamente grande de glicéridos líquidos (poliinsaturados), como oleato de glicerilo, mientras que las grasas son relativamente ricas en glicéridos sólidos (principalmente saturados), como estereato de glicerilo.

Algunas de sus propiedades características son: más livianos que el agua e insolubles en ella, pero se disuelven en éter, cloroformo y algunos otros solventes no miscibles con el agua; purificados son casi incoloros, con olor y sabor agradables, pero sin nada que los distinga. La propiedad común a todas las grasas y aceites fijos es su tendencia a la hidrólisis para dar lugar al glicerol y los ácidos grasos representativos de la grasa ó el aceite. Son utilizados como alimentos esenciales porque contiene ciertos ácidos grasos insaturados. También tienen especial interés en el control del colesterol. Los aceites de maní y de sésamo se emplean como vehículos en inyecciones intramusculares. Otros aceites tienen acción medicinal; por ejemplo el aceite de ricino, el de hígado de bacalao y el de oliva. Distintos fosfolípidos (como las lecitinas) se utilizan como auxiliares farmacéuticos para las emulsiones parenterales.

De los aceites más utilizados para la formulación de microemulsiones están :

a) **Miristato de isopropilo** .- Es un ácido graso esterificado, que es utilizado ampliamente en la industria farmacéutica y cosmética por su amplia capacidad de formar emulsiones estables, su propia estabilidad e inocuidad.

anterior se debe principalmente a que posee una cadena hidrocarbonada relativamente corta, lo cual le permite formar mezclas muy estables para una microemulsión.²⁵

b) **Bergabest** .- Es un producto comercial, estructuralmente es un triglicérido de cadena corta en su mayoría es derivado de dos ácidos el 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 más compatible en mezclas que tienen sustancias polares en su composición, tales como el etanol y agua .

Algunos de sus usos y propiedades son :

- 1) Es el aceite de elección en la elaboración de productos emulsificados.
- 2) Posee gran poder de solubilización en componentes muy lipofílicos.
- 3) Es útil como lubricante y protector de superficies oxidables, tanto naturales como sintéticas.
- 4) Es de muy baja viscosidad, y es utilizado como regulador en mezclas de alta viscosidad.
- 5) El cuerpo humano es capaz de digerirlo con facilidad y rapidez, por lo que es un buen candidato para ser utilizado como aditivo y excipiente en preparaciones alimenticias, farmacéuticas y cosméticas . ²

c) **Aceite de maíz** . - Aceite fijo refinado obtenido del embrión de Zea-mays Linneo (Fam. Gramíneas). Se emplea como solvente y vehículo para inyectables.²⁵

d) **Aceite de semillas de algodón** .- El aceite fijo refinado obtenido de las semillas de las plantas cultivadas de varias variedades de *Gossypium hirsutum* Linneo. Se utiliza oficialmente como solvente y vehículo para inyectables . También se usa en la fabricación de jabones, oleomargarina, sustitutos del tocino, glicerina, lubricantes y cosméticos.²⁵

e) **Lecitina** .- Es un fosfolípido que está presente en algunas células del cuerpo, en el cerebro y en el sistema nervioso. Tiene un poder emulsionador que ayuda a desplazar el colesterol almacenado en las arterias hacia los puntos donde se metaboliza. La lecitina está presente en los alimentos como nueces, cereales, germen de trigo, hígado, soya y carne de res, es rico en minerales y además contiene vitaminas(B, E y K).

5.2 Tensoactivos (Ta)

Los tensoactivos son sustancias químicas que contribuyen en muy diversos procesos de fabricación de productos tales como alimentos, medicamentos, cosméticos, textiles, limpiadores, pinturas, plásticos y otras áreas de la industria. Esto es posible debido a que sus características funcionales ofrecen una amplia gama de posibilidad de aplicación, ya sea en forma individual ó combinados entre sí, para actuar como emulsificantes, emolientes, lubricantes, estabilizantes, humectantes, suavizantes, solubilizantes, dispersantes y detergentes de acuerdo a formulaciones específicas.

La clasificación de los tensoactivos es arbitraria, pero la mejor es una que se basa en su estructura química. En general es cómodo clasificarlos según sus porciones polares, ya que la parte no polar se compone generalmente de grupos alquilo ó arilo. Los principales grupos polares que se encuentran en la mayoría de los agentes tensoactivos y que pueden dividirse en : aniónicos, catiónicos, anfotéricos y no iónicos .

5. 2. 1 Tensoactivos Aniónicos

Los tensoactivos aniónicos son aquellos que adquieren carga negativa al ionizarse en el agua, tal es el caso de tensoactivos que en su parte polar tienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los que contienen iones carboxilato son los jabones. Los cationes más comunes asociados a los jabones son: sodio potasio, amonio, y trienatolamina, y la cadena de ácidos grasos tiene de 12 a18 de largo.

El grado de hidrosolubilidad depende mucho del largo de la cadena alquílica y de la presencia de dobles ligaduras.

Los jabones, de sales de ácidos débiles, están sujetos también a hidrólisis, por lo que para compensar algunas de las desventajas de los jabones pueden usarse muchos sulfonatos de cadena alquílica larga y sulfonatos de alquilo arilo como el sulfonato de dodecibenceno sódico; el ión sulfonato está menos sujeto a hidrólisis y precipitación en presencia de iones multivalentes. Un grupo popular de sulfonatos

muy usados en sistemas farmacéuticos es el de los sulfosuccinatos de sodio dialquílicos, particularmente sulfosuccinato de sodio bis-(2-etilhexil), llamado, Aerosol OT.

Este compuesto es único por ser soluble en agua y en aceite, por lo cual forma micelas en ambas fases. Reduce la tensión superficial y de interfase a valores muy bajos y actúa como excelente agente humectante en muchos tipos de formas de dosificación sólidas.

Muchos sulfatos de alquilo se venden como agentes tensoactivos, pero el más popular de este grupo es el lauril sulfato de sodio, empleado como emulsionante y solubilizador en sistemas farmacéuticos. A diferencia de los sulfonatos son susceptibles de hidrólisis con formación del alcohol de cadena larga, por lo cual el control del pH es muy importante para las soluciones de sulfato. Debido a la estructura que poseen, los tensoactivos aniónicos resultan ser los más tóxicos, en parte porque las cargas eléctricas que poseen interaccionan con proteínas y membranas ocasionando inestabilidad en dichas estructuras.

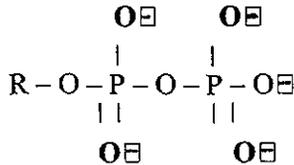


Figura 1.- Ión pirofosfato

5. 2. 2 Tensoactivos Catiónicos

Los tensoactivos catiónicos son aquellos capaces de ionizarse en soluciones acuosas, adquiriendo una carga eléctrica positiva.

Muchos cationes de cadena larga, como las aminosales y las sales de amonio cuaternarias, se usan a menudo como agentes tensoactivos disueltos en agua, pero su uso en preparaciones farmacéuticas se limita a la función de conservadores

antimicrobianos y no a la de agentes tensoactivos porque los cationes se adsorben muy fácilmente a estructuras de la membrana celular en forma inespecífica provocando lisis celular (hemólisis). Así actúan destruyendo bacterias y hongos.

Las sales de amonio cuaternario son preferibles a las sales de aminas libres porque no dependen en absoluto del pH, pero la presencia de aniones inorgánicos como colorantes y polielectrólitos naturales es una fuente importante de incompatibilidad, y esta combinación debe evitarse.

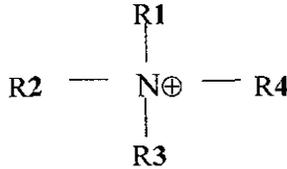


Figura 2.- Sal cuaternaria de amonio

5. 2. 3 Tensoactivos Anfotéricos ó Zwitteriónicos

Los tensoactivos anfotéricos son una especie de combinación entre los tensoactivos aniónicos y catiónicos. Debido a que 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 adquiere carga negativa.

El grupo principal de moléculas de esta categoría es el que contiene grupos carboxilato ó fosfato como anión, y grupos amino ó amonio cuaternario como catión. El primer grupo está representado en varios polipéptidos, proteínas y alquilobetainas, y el segundo consiste en fosfolípidos naturales como lecitinas (muy usadas en las microemulsiones) y cefalinas .

Los compuestos más usados son los ésteres de ácidos grasos de polioxiethylensorbitán que se encuentran en formulaciones farmacéuticas de uso interno y externo.

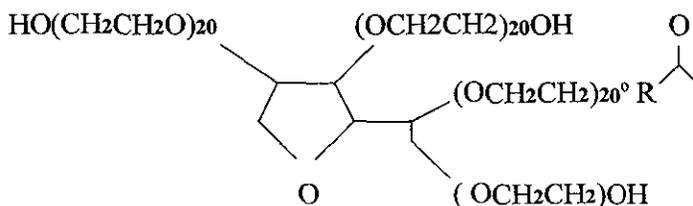


Figura 4.- Estructura general de los poliésteres de sorbitán

Los surfactantes son empleados en las formulaciones farmacéuticas como:

- Agentes humectantes.
- Agentes solubilizantes.
- Agentes emulsificantes.

Después de la administración oral de una cápsula, esta se pone en contacto con el fluido gástrico, la gelatina se disuelve y el polvo se espera incorporar en el líquido, obteniéndose la distribución del tamaño de partícula original. Para que esto ocurra, el líquido debe desplazar aire y extenderse sobre la superficie del sólido. Si está humectación no ocurre, el polvo flotará tendiendo a aglomerarse. Por otro lado, se sabe que la falta de humectación de los polvos modifica la velocidad de disolución del fármaco.

Otro problema que se presenta en los fármacos es su pobre solubilidad regularmente en los polvos aglomerados como las tabletas, específicamente al colocarse en contacto con un líquido. Por ejemplo, la presencia de lubricantes hidrofóbicos, como el estearato de magnesio ó aluminio hace que disminuya la velocidad de disolución de ácido salicílico de tabletas, mientras que la adición de lauril sulfato de sodio vence esta dificultad, incrementando la humectación de la tableta.

5.3 Formación de Microemulsiones

El mecanismo para formar microemulsiones difiere al usado para macroemulsiones ; la diferencia más significativa radica en que para la elaboración de macroemulsiones se adiciona trabajo ó un emulsificante para mejorar su estabilidad; no así para las microemulsiones. Estos sistemas parecen ser dependientes en su formación, de las interacciones entre moléculas de aceite, agua y emulsificantes ; si no se presentan las interacciones requeridas, ningún tipo de trabajo ni emulsificante producirá una microemulsión.

La primera condición que debe cumplir para formar una microemulsión es disponer de una gran cantidad de tensoactivo; ya que es preciso recubrir la superficie de las gotas, que va haciéndose enorme a medida que el radio disminuye.

Generalmente se requiere un par de tensoactivos (salvo algunas excepciones con surfactantes no iónicos). Uno de estos es un " cotensoactivo ", el cual comúnmente es un anfífilo de bajo HLB, como un alcohol de cadena corta. El par tensoactivo – cotensoactivo tiene la propiedad de disminuir considerablemente la tensión interfacial. ¹

Dentro de este contexto, una de las contribuciones importantes por Schulman et al. [1-3] fue la reducción de la tensión interfacial de 3 a 4 ordenes de magnitud que es un requerimiento para la estabilidad de estos sistemas. La formación espontánea y estabilidad termodinámica de las microemulsiones es atribuida a la disminución de la tensión interfacial entre agua y aceite por el efecto de adición de un alcohol dando valores negativos de la tensión interfacial.

Sin embargo Schulman habla sobre este fenómeno, ya que según él, era el causante de producir la energía necesaria para la formación espontánea de las microemulsiones. Y a pesar de que durante algún tiempo esta idea tomó mucha importancia, en la actualidad se ha comprobado que la estabilidad y formación de las microemulsiones es debida a otros factores.

No obstante, resulta interesante conocer las bases de la teoría de Schulman :

El concepto interfacial negativo se basó en la ecuación termodinámica de la interfaz aceite en agua :

$$\gamma = \gamma (\text{aceite en agua}) - \pi$$

donde :

σ = Tensión interfacial total.

γ (aceite en agua) = Tensión interfacial aceite en agua sin agentes de superficie activa

π = Presión de extensión en 2 dimensiones de los agentes de superficie activa.

De acuerdo a esta ecuación, si π se hace más grande que γ (aceite en agua) como resultado de la adsorción de jabón y alcohol en la interfase y la penetración de la misma por moléculas de la fase oleosa, entonces la energía dA (dA = variación de área), estaría disponible para incrementar el área interfacial total. Esto fue considerado como la condición para la formación de una microemulsión. En cambio, cuando π (aceite en agua) $>$ π únicamente se podría formar una macroemulsión. En vista de esto, la existencia temporal de $\pi > \gamma$ (aceite en agua) sería la fuerza directora, la cuál reduciría el tamaño de la gota de la fase dispersa hasta que ya no exista más energía disponible para incrementar el área interfacial. Esto da como resultado gotas de diámetro muy pequeño. Mientras que por otro lado, cuando γ (aceite en agua) $>$ π el diámetro de las gotas es del orden de 1 micra, su apariencia es blanca lechosa y se alcanza el equilibrio al separarse en dos fases; en estos sistemas el área interfacial puede incrementarse temporalmente con energía en forma de trabajo mecánico (agitación u homogenización), pero no son capaces por si mismos de cambiar los valores de π ó γ (aceite en agua).

Los requerimientos para la transición negativa de la tensión interfacial en la formación de microemulsiones fueron examinados teórica y experimentalmente por diferentes grupos [25-28].

Para concluir, cuando las tensiones interfaciales iniciales en cualquiera de los dos lados de la interface son iguales ó casi, el sistema presentará una interfase plana y se constituirá de estructuras en capa (laminillas) en las cuales la fase acuosa y oleosa están alternativamente dispersadas y se presentarán arreglos hexagonales ó de cilindros de agua ó aceite. Estas estructuras pueden ocurrir en algunas ocasiones conforme el agua es adicionada a una microemulsión agua en aceite, pero después de la inversión de fase, desaparecerán conforme una microemulsión de aceite en agua se forma. Solamente si los sistemas son fluidos isotrópicos se hablará de microemulsiones : los anisotrópicos y viscosos son fases cristalinas líquidas.

Lo anterior es consistente cuando un sistema de aceite, agua, surfactante y cosurfactante puede consistir de dos fases líquidas, una dispersa en la otra en forma de microgotas en virtud de las fuerzas ejercidas por una interfase. La dirección y magnitud de la curvatura de estas gotas es impuesta por el influjo de las moléculas que fluyen a través de la interfase del lado del aceite y el agua para igualar el potencial químico entre las tres fases (acuosa, oleosa e interfase). De un modo u otro, la forma de las microgotas depende de la cantidad y clase de moléculas que comprenden los componentes del sistema, así como de la cantidad de agua. Si no se forma curvatura, el sistema es cristal líquido.

El entendimiento de las bases para la estabilidad termodinámica de las microemulsiones fue mejorado considerablemente con el desarrollo de diferentes teorías termodinámicas [26-28].

Ruckenstein y Chi [26] consideraron que la energía libre de formación de las microemulsiones consiste de tres contribuciones :

- 1.- Energía libre interfacial
- 2.- Energía de interacción entre las gotas
- 3.- Entropía de dispersión

El análisis de los factores termodinámicos mostraron que la contribución de la interacción de energía entre las gotas fue insignificante y que la energía libre de formación puede ser cero ó negativa y la tensión interfacial es muy baja aunque no necesariamente negativa .

Concluyendo que, las microemulsiones son termodinámicamente estables porque la tensión interfacial entre el aceite y el agua es bastante baja para ser compensada por la entropía de dispersión .

Los surfactantes con propiedades (HLB) hidrófilo-lipofilo bien balanceadas tienen la habilidad de reducir la tensión interfacial, obteniendo los valores requeridos para la formación de la microemulsión. Los surfactantes con propiedades desequilibradas son incapaces de disminuir la tensión interfacial aceite / agua, por lo que se requiere un cosurfactante para la formación de microemulsiones.

Dentro del estudio de los sistemas, ellos observaron que los surfactantes no iónicos principalmente etoxilados mostraban que sus propiedades de hidrófilo-lipofilo son altamente dependientes de la temperatura [5, 10, 12].

Shinoda y Saito [12] presentaron el concepto de HLB ó fase de inversión de temperatura (PIT), como la temperatura a la cual las propiedades hidrófilo-lipofilo de los surfactantes son balanceadas, a está temperatura se logra la máxima solubilización de aceite en agua y una menor tensión interfacial.

El estudio del comportamiento de la fase del sistema surfactante iónico ha hecho posible racionalizar la formación de microemulsiones y de predecir estas propiedades; debido a su importancia en las aplicaciones prácticas .

5.3.1. Función del cosurfactante.

El papel del cosurfactante en la formación de las microemulsiones es :

a) Es permitir la obtención de tensiones interfaciales ultrabajas. Además puede modificar la estructura de la microemulsión. Dado que la molécula de tensoactivo está formada de dos grupos , uno hidrófobo y otro hidrófilo y estos grupos raramente ocupan el mismo volumen en la fase acuosa y la fase orgánica.

Supongamos que el grupo hidrófobo es más voluminoso en este caso, la interface agua-aceite se curvara espontáneamente dirigiendo su concavidad hacia las regiones acuosas. Por el contrario, si es el grupo hidrófilo es más voluminoso, se obtendrá la curvatura inversa.

Sin embargo, el cotensoactivo permite actuar sobre el volumen relativo de los grupos hidrófobo e hidrófilo. También puede permitir la inversión de la curvatura de la interface si se dispone de manera apropiada.

b) La segunda función del cotensoactivo es la obtención de un mayor número de estructuras posibles en relación a su composición (Fig . 1).

c) La tercera función involucra la rigidez de la película interfacial, que es distinta para emulsiones y microemulsiones. En efecto, una película interfacial rígida contribuye a la estabilidad de una emulsión, en cambio, si la tensión interfacial es ultrabaja y la curvatura posible tiene el sentido correcto la formación de una película interfacial demasiado rígida impide la formación de una microemulsión.

Ruckestein [168] expone las razones por las cuales, en ocasiones, el surfactante solo no puede generar microemulsiones. Estos casos son las:

1.- Los cálculos demuestran que las microemulsiones generalmente no se forman con un surfactante único, principalmente porque las constantes de adsorción de los surfactantes están fuera del intervalo requerido de estabilidad termodinámica.

2.- Si el surfactante es soluble en agua, este se puede asociar en micelas. En este caso, para concentraciones más altas que la concentración micelar crítica, el potencial químico del surfactante permanece prácticamente constante. Por lo tanto, la diferencia en los potenciales químicos entre el estado de referencia (limitado por

el correspondiente a la CMC) y el estado final (después de la adsorción) puede ser pequeña. En paralelo, la asociación en micelas decrece la concentración del monómero y por lo tanto disminuye el decremento de la tensión interfacial aceite-agua. El resultado neto de la asociación en micelas es una reducción del efecto de dilución el cual, no puede ser suficientemente grande para vencer la contribución a la energía libre de la tensión interfacial positiva. El potencial químico del surfactante puede ser calculado por esta ecuación :

$$\mu = \mu^{\circ} + kT \ln CA_1$$

donde:

CA_1 = concentración de las moléculas dispersadas individualmente

T = Temperatura absoluta en °K

K = Constante de boltzmann

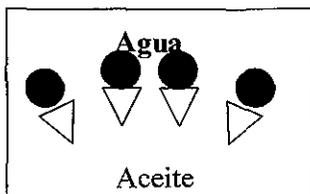
μ = Potencial químico final

μ° = Potencial químico inicial

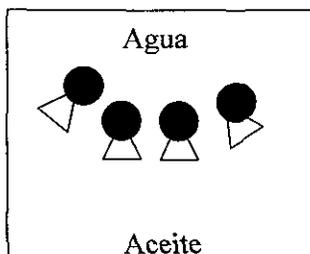
3.- Las moléculas de surfactante pueden tener solubilidad limitada en la fase continua. Entonces, no pueden ser alcanzadas ni las concentraciones requeridas para reducir la tensión interfacial a valores suficientemente bajos, ni un efecto de dilución grande.

El cosurfactante introduce un efecto de dilución, ya que en general no se agrega en micelas lo cual juega un rol importante.

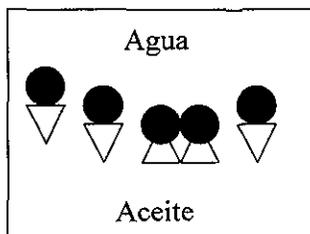
Ta



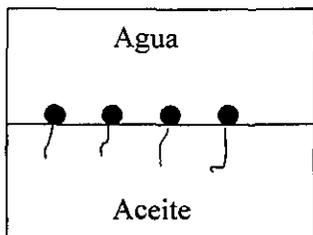
B



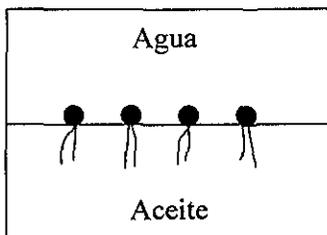
C



D



E



F

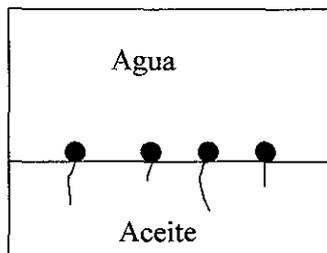


Fig.1.- Influencia de la forma del tensoactivo en la formación de una microemulsión, según sea la parte polar(negro) del tensoactivo más ó menos voluminosa en relación con la parte hidrofoba (prismática), se obtienen dispersiones del tipo : A) aceite en agua, B)agua en aceite, C)La adición de un cotensoactivo permite invertir la curvatura localmente variable, D)Los tensoactivos constituidos por moléculas lineales forman películas compactas organizadas, E)Los tensoactivos ramificados forman películas desorganizadas y por tanto fluidas y F) La adición de un cotensoactivo equivale a una ramificación de la molécula del tensoactivo.

5.3.2 Técnicas para la elaboración de microemulsiones

Hay varias formas de mezclar los ingredientes de una microemulsión. Las técnicas para los sistemas agua en aceite son más simples que para aceite en agua, de acuerdo con la gran dificultad de encontrar la pareja aceite emulsificante para estos últimos sistemas. Los sistemas agua en aceite se hacen mezclando el aceite y el emulsificante, con un poco de calor, cuando es necesario, adicionándose después el agua.

Para los sistemas aceite en agua, la forma más simple de hacer una microemulsión es mezclar el aceite y emulsificante y entonces vaciar esta mezcla líquida en el agua con suave agitación.

5.3.2.1 Método de Inversión .

Para el método de inversión, usualmente se adiciona el 100 % de emulsificantes al aceite, después de un cuidadoso mezclado con calor si es necesario, luego se adiciona agua a la mezcla en sucesivas y pequeñas alícuotas. Si las proporciones son correctas, una clara y transparente dispersión de agua / aceite se forma. Conforme se adiciona más agua, en volúmenes aproximadamente iguales de agua y de mezcla aceite/ emulsificante, el sistema se vuelve más viscoso hasta convertirse en un gel pesado. Con la adición de más agua, el gel se dispersa en una microemulsión aceite en agua, la cual es identificada por su claridad u opalescencia.

6 . Ventajas y Desventajas del uso de las microemulsiones en la industria farmaceutica.

Para la formulación de las microemulsiones que puedan tener un uso terapéutico, requieren cumplir con ciertas condiciones. Desde la selección de los componentes (usualmente aceite, surfactante, cosurfactante y medio hidrofílico) y de algunas pruebas preliminares como son los diagramas de fases que pueden establecer las zonas de formación de las microemulsiones que son realizadas por métodos físicos y en ausencia del fármaco; esto nos lleva a enumerar las ventajas y desventajas que presentan las microemulsiones:

6.1.- Ventajas

- a) La tecnología requerida para preparar microemulsiones es simple ya que no se requiere una gran contribución de energía para su formación.
- b) Presentan estabilidad termodinámica.
- c) Da mayor solubilidad de algunos grupos de fármacos (como los esteroides, Betabloqueadores y agentes antiinflamatorios).
- d) El diámetro de las gotas dentro de las microemulsiones es de 100 nm y por lo tanto son transparentes.
- e) Las microemulsiones pueden ser esterilizadas por filtración y por tanto se pueden usar para la administración parenteral.
- f) La autoxidación de lípidos (o/w) en las microemulsiones es menor en las soluciones micelares y emulsiones ya que ha sido demostrado en un estudio de oxidación utilizando ac. linoleico como modelo molecular.
- g) Los sistemas terapéuticos coloidales pueden ser obtenidos a partir de las microemulsiones.
- h) Las microemulsiones son inestables a los cambios de temperatura pero su formación es reversible.

- i) Proporcionan una apariencia agradable al producto mejorando su presentación y estabilidad ; con respecto a las suspensiones y emulsiones.
- j) La fase dispersada lipofílica ó hidrofílica puede ser un potencial reservorio de fármacos lipofílicos ó hidrofílicos respectivamente.

6.2.- Desventajas

- a) Presentan la necesidad de contar con excipientes aceptables en cuanto a la toxicidad, principalmente los tensoactivos, donde aún hay poca investigación.
- b) La limitada selección de componentes para la elaboración de las microemulsiones de uso farmacéutico, debido a la diferente biocompatibilidad que presentan los excipientes.
- c) El control de algunos factores como :
 - 1) La presión del envase primario que debe permanecer constante durante el almacenamiento.
 - 2) La salinidad tiene efecto en los diagramas de fase, así como en la estructura de las microemulsiones.
- d) Se debe disponer de una gran cantidad de tensoactivo del orden de aproximadamente 10% en peso, para la elaboración de microemulsiones y estos presentan diferentes grados de toxicidad.

7. Descripción de propiedades

7.1 Emulsificación espontánea y estabilidad termodinámica .

Dos de las cuestiones fundamentales de las microemulsiones son las relacionadas con el mecanismo de formación y la estabilidad termodinámica en comparación con una emulsión convencional. Una macroemulsión se presenta como una coalescencia y su eventual separación dentro de la fase aceite y agua debido a la carencia de estabilidad termodinámica es inminente [30].

No obstante, un sistema de emulsión puede ser termodinámicamente inestable, pero puede exhibir un largo periodo de estabilidad para fines prácticos [10].

Esto ha sido referido como “ estabilidad cinética “ de un sistema debido a la alta barrera de energía de coalescencia entre las gotas [10].

La distinción entre estabilidad termodinámica y estabilidad cinética de un sistema es únicamente desde un punto de vista termodinámico.

7.2 Tensión interfacial ultrabaja

Una de las contribuciones más importantes por Schulman y colaboradores fue determinar que se requería para la estabilidad de microemulsiones una baja solubilidad del surfactante (ó mezcla de surfactantes) en ambas fases aceite y agua [31], resultando esto en la adsorción del surfactante en la interface agua / aceite para bajar la tensión interfacial y poder estabilizar el sistema.

Lo cuál puede explicarse y desarrollarse mediante la ecuación de la isoterma de adsorción de Gibbs para sistemas multicomponentes.

$$d\gamma - \sum_i \Gamma_i d\mu_i = - \sum_i \Gamma_i P_i RT d \ln a_i \quad \text{Ec. 1}$$

Donde “ γ “ es la tensión interfacial , Γ_i es el exceso de superficie del componente i (cantidad de componente i adsorbido por unidad de área) , μ_i el potencial químico del componente i y a_i la actividad del soluto i .

La ecuación (1) básicamente establece que el incremento de la actividad del

surfactante a_j en la solución podría dar como resultado la disminución de la tensión interfacial por el exceso de superficie del surfactante . Por otra parte la adición de un segundo surfactante positivamente adsorbente para el sistema podría causar aún más la disminución de la tensión interfacial.

Por lo tanto ha sido propuesto que el rol del cosurfactante, conjuntamente con el surfactante es bajar la tensión interfacial y tener un pequeño valor negativo en el cual la interface podría expandirse para formar finas gotas dispersadas y subsecuentemente adsorber más surfactantes y cosurfactantes hasta que su volumen de concentración este bastante agotado para regresar a un valor de tensión interfacial positiva . A este proceso se le conoce como “ emulsificación espontánea “ para formar las microemulsiones. El análisis establecido de la tensión interfacial va delimitar entre una microemulsión termodinámicamente estable y una macroemulsión inestable .

Se sabe que algunos surfactantes (ejemplos de doble cadena y no iónicos) pueden formar microemulsiones sin la adición de un cosurfactante [46 , 47] . Aunque esto ha sido atribuido a la diferente habilidad de los surfactantes en la disminución de la tensión interfacial [19] .

7.3 Curvatura interfacial , fluidez y entropía

La formación de pequeñas gotas de microemulsión requieren de una inclinación en la interface . Esto ha sido mostrado por Murphy [48] donde la inclinación de una interface requiere trabajo para ser terminada y continuar con la tensión interfacial y la tensión de inclinación. Aunque la tensión de inclinación siempre está presente, únicamente es importante para una tensión interfacial baja ó una interface altamente curvada.

Esto puede ser descrito esquemáticamente por la figura 1. Una condición de equilibrio con muy baja tensión interfacial en la interface podría asumir una curvatura y optima configuración conocida como curvatura espontánea/ R_0 , donde la energía de inclinación de la interface es minimizada .

La inclinación de la interface, depende de la curvatura espontánea ya que esta puede causar un incremento de energía en la inclinación, la cual es representada por una constante K , conocida como elasticidad de curvatura de la interface. La constante K con la unidad de energía dictamina la deformación interfacial.

Un valor alto de K corresponde a una interface rígida, por lo que se requiere una alta energía para la inclinación de la interface. Un valor pequeño de K representa una interface fluida por lo que se necesita poca energía para la inclinación. Por lo tanto, K es llamada como “la constante de rigidez “ de una interface.

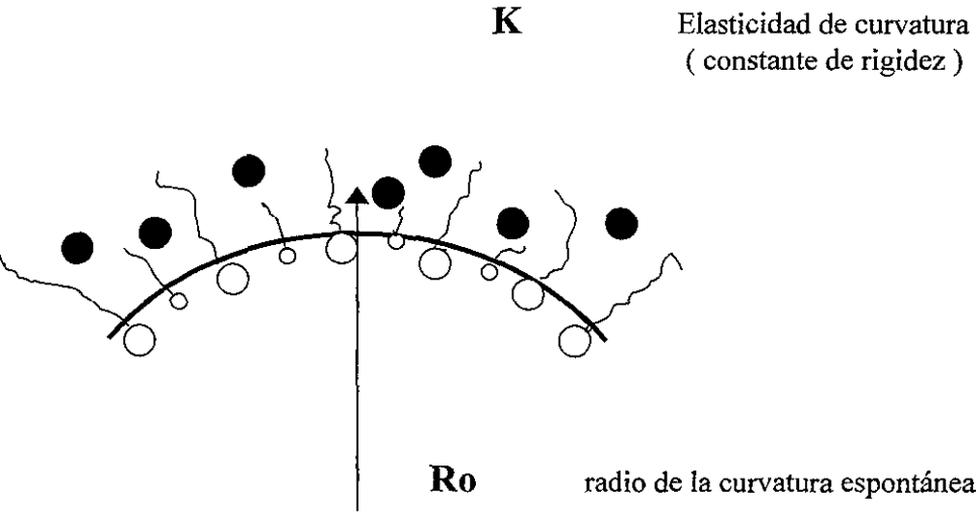


Figura 1.- Diagrama esquemático de la curvatura espontánea y elasticidad de curvatura de una película interfacial. Los círculos llenos representan --- moléculas de aceite penetrando la película interfacial.

Cuando la K es cerrada, existe otra constante que es la KbT donde Kb es la cte. de Boltzmann debido a que la interface esta sujeta a la inestabilidad de inclinación, resultado de las fluctuaciones térmicas.

Safran y Turkevich [49] han expresado $F1$ como la energía libre interfacial de las gotas de microemulsión en términos de energía de inclinación y tensión interfacial para una interface.

$$F1 = n [4 \pi r R^2 + 16 \pi K (1 - R / R_o)^2]$$

donde n es el # de densidad de gotas, r la tensión interfacial, R el radio de la gota, y R_o el radio de la curvatura espontánea. Aparentemente la Ec. (2) contiene solamente el término energético, y el término de entropía de la interface.

La ecuación (2) es aplicable para microemulsiones iónicas agua / aceite ó no iónicas donde la energía electrostática puede ser olvidada. La K ha sido hecha del orden 10^{-14} erg para las microemulsiones [50]. Por lo tanto el término de energía de inclinación es importante únicamente cuando r esta cerca de cero.

La discusión enfoca el efecto de las fluctuaciones térmicas en la fluidez de la interface. Aunque el rol de fluidez de la membrana para la formación de las microemulsiones fue visto tempranamente [34].Esto fue mejor elucidado por teorías y resultados experimentales recientes [50 - 52].

Ha sido demostrado [50 -51] que cuando K es mayor que KbT , aceite, agua y surfactante pueden formar una fase laminar birrefringente y que cuando K es pequeña se obtienen microemulsiones isotropicamente desordenadas. Una fase laminar birrefringente es frecuentemente observada en la vecindad de una fase de microemulsión dentro de un diagrama de fase [53].

La adición de un cosurfactante es utilizada frecuentemente para incrementar la fluidez de la interface, conduciendo una transición estructural de la fase laminar birrefringente a una microemulsión isotropica [50 - 52].

En la práctica la fluidez de una interface puede ser incrementada debido a la elección del surfactante y cosurfactante de acuerdo a la diferencia de tamaño de su cadena hidrocarbonada [34], ó a un cambio de temperatura que permita un balance entre las propiedades lipofílicas e hidrofílicas del surfactante [54].

Las fluctuaciones térmicas de una interface fluida conducen a un incremento en la entropía de la película interfacial.

La disminución de energía libre en el sistema debido a la entropía de dispersión podría exceder el incremento de energía libre originada por una nueva área interfacial debido a la emulsificación, dando como resultado la estabilización y formación espontánea de una microemulsión.

La entropía de dispersión contribuye predominantemente en la estabilidad termodinámica de las microemulsiones.

Rosano y Lions [55], usando un método de titulación, han mostrado que la formación de microemulsiones está claramente guiada por la entropía.

Se concluye que la formación espontánea de las microemulsiones con una total disminución de la energía libre del sistema puede ser observada únicamente cuando la tensión interfacial es baja y que la energía libre en la interface puede ser nuevamente compensada por la entropía de dispersión de las gotas en la solución.

La inestabilidad de la inclinación resulta de las fluctuaciones térmicas de las interfaces con baja tensión y alta fluidez pudiendo ser la responsable .

Dos condiciones necesarias para la formación de microemulsiones son las siguientes :

1) La alta adsorción de surfactante ó mezcla de surfactante en la interface agua-aceite. Esta puede ser alcanzada al elegir una mezcla de surfactantes con un valor propio de HLB (Balance-Hidrofililico-lipofilico) para el sistema.

Uno puede emplear varios métodos para ajustar el HLB de acuerdo a la mezcla de surfactantes, a la adición de un cosurfactante, cambio de salinidad ó temperatura.

2) La alta fluidez de la interface, esta puede ser aumentada por el uso de un cosurfactante propio ó una temperatura óptima.

7.4 Solubilización

La solubilización de compuestos hidrofóbicos es una de las más salientes características de las microemulsiones y de la cual provienen más aplicaciones.

Algunos estudios anteriores de la solubilización reportados por Loing et al. [101], son basados en una simple solución jabonosa (ejemplo la habilidad de un surfactante para incrementar la solubilidad de compuestos hidrofóbicos en agua). Desde que Marsden y McBain [102], publicaron uno de los primeros diagramas de fase ilustrando un fenómeno de solubilización en una solución. El campo de la solubilización fue expandido considerablemente. La figura 7 presenta una serie de esquemas ternarios y pseudoternarios (dentro de los cuales dos componentes son agrupados en el mismo vértice) de las microemulsiones en diagramas de fase. Estos diagramas muestran los cambios de las características generales de las microemulsiones, los cuales varían por la larga cadena de alcohol y la variación del surfactante de una cadena simple a una cadena doble ó de iones para surfactantes no iónicos.

Cada región clara de una microemulsión representa el área de solubilización correspondiente a una estructura específica. Los dos mecanismos de inversión de fase de microemulsiones de aceite /agua (L1) y agua /aceite se puede observar en la figura 7.

La inversión de fase continua es frecuentemente observada cuando son usados los cosurfactantes de cadena corta (la K es muy pequeña) dando como resultado una mayor solubilización mostrado en las (fig. 7^a y c). Cuando se presenta en algunos casos una fase de inversión discontinua entonces las regiones L1 y L2 serán separadas por algunas regiones intermediarias de cristales líquidos.

Existen muchos factores que modifican el comportamiento de un sistema de microemulsión, entre los cuales se encuentran la longitud de la cadena alquílica de los elementos involucrados. Pero también debe considerarse el acomodamiento de los átomos, efecto estérico, naturaleza de los átomos, etc. Por todo esto, no es posible estandarizar un comportamiento para microemulsiones con componentes tal ó cual longitud de cadena ; sin embargo se han realizado experimentos que ayudan a ampliar los conocimientos sobre el efecto de esta variable.

Uno de ellos es el realizado por Bansal, Shah y O'Connell [12] en el que se investigó la capacidad de solubilización de microemulsiones agua en aceite .El comportamiento de solubilización es interpretado en términos de partición de alcohol entre aceite, agua y la interface dependiendo de la longitud de la cadena de

aceite y el alcohol . También en términos de empaque molecular en la interfase, en relación al desorden producido y el efecto de compatibilidad de la longitud de cadena. La longitud de la cadena alquílica va a modificar la composición interfacial y la distribución de alcohol entre fases acuosa y oleosa

Los factores que determinan la solubilización no han sido completamente delineados. Sin embargo las teorías actuales de la solubilización [42, 43, 49, 83, 84, 101, 103-108] pueden identificar algunos parámetros importantes en bases cualitativas.

Se ha demostrado que es posible que al agregar un surfactante haya 3 sitios de solubilización. Tomándose como ejemplo una micela normal a la cual se le agregan, compuestos hidrocarbonados y no polares (figura 7.1):

- a) El primer sitio de solubilización es cuando, los compuestos hidrocarbonados y no polares pueden ser incorporados en el interior de la micela. Figura 7.1.a.
- b) El segundo sitio de solubilización es cuando, estas moléculas pueden distribuirse igualmente entre las moléculas del surfactante y la interface. Figura 7.1.b.
- c) El tercer sitio de solubilización es cuando, las moléculas de compuestos polares podrían adsorberse a la superficie micelar. Fig 7.1.c.

Los diferentes sitios de solubilización pueden influir en la cinética química de reacciones dentro de las microemulsiones. Apartir de un simple cálculo geométrico puede ser mostrado que el volumen total de solubilización en una microemulsión es igual a :

$$V= AR/ 3$$

donde A es el area total interfacial y R es el radio de las gotas, A es la relación de la concentración total del emulsificador en el sistema. La solubilización esta directamente relacionada con el radio de la gota y de la curvatura de la interface[49, 84, 104-107]. De aquí, la solubilización depende de la estructura de las microemulsiones.

La ecuación anterior predice, que la solubilización es alta cuando R se aproxima a la infinidad (curvatura cero). El incremento de salinidad ó temperatura (para surfactante no iónicos) puede disminuir la curvatura e incrementar la solubilización. Esto es generalmente observado en microemulsiones.

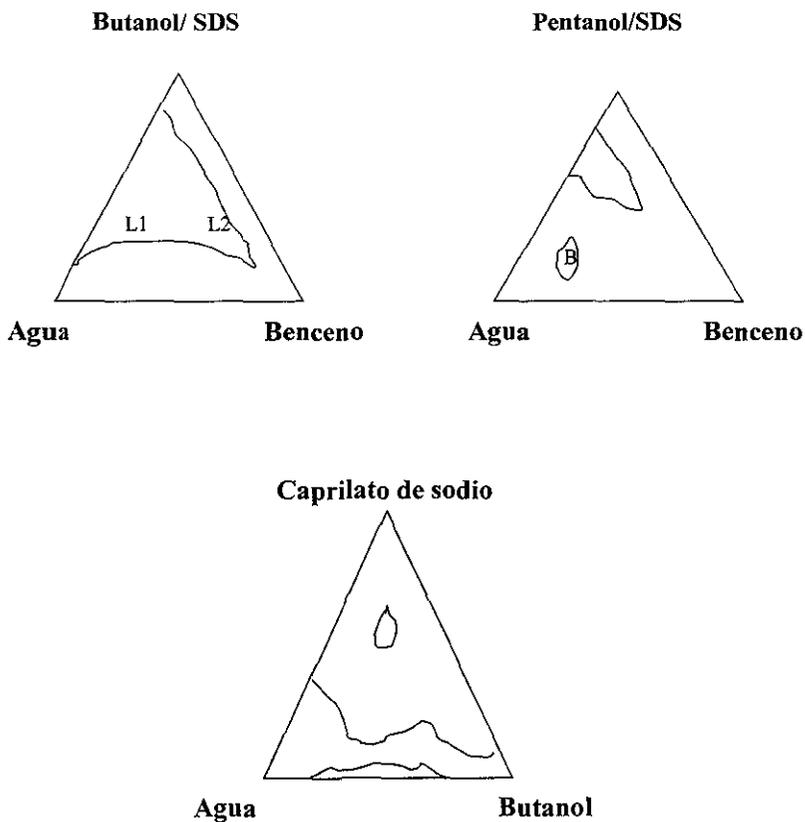
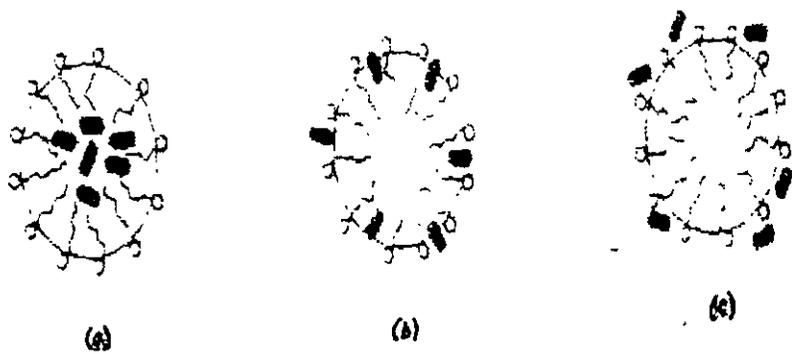


Figura 7.- Nos muestra diagramas de fase ternarios ó pseudoternarios de 3 sistemas de microemulsión . L1, micela normal ó región de una microemulsión aceite en agua; L2, micela reversa ó región de microemulsión de agua en aceite, B fases anisotropicas.



La figura 6.1.- nos muestra los tres sitios posibles de solubilización.

La interacción entre las gotas de las microemulsiones puede también influir en la estabilidad, estructura y la solubilización de las microemulsiones [51, 108, 114]. Por otro lado, la atractiva fuerza entre las gotas puede causar coagulación ó coalescencia entre las gotas y consecuentemente una fase de separación de las microemulsiones [51, 108, 114]. La coagulación de gotas de aceite / agua puede ser usualmente obtenida por el incremento de salinidad del sistema [116, 117], mientras que el incremento de la fluidez de las interfaces conduce a la coalescencia de gotas de agua / aceite [118, 119]. Desde un punto de vista se observa que la solubilización depende de la estructura de los elementos que conforman a la microemulsión , de sus propiedades como la tensión interfacial principalmente y algunos otros factores como la temperatura y la salinidad, las cuales se encuentran relacionadas con los sistemas Winsor.

Sabemos que ciertos sistemas aceite/agua/surfactante, con bajas tensiones interfaciales, muestran un equilibrio de fase poco usual en determinadas concentraciones ó por el efecto de algunos agentes . Por ejemplo, si la salinidad aumenta, la partición del surfactante cambia, ya que cambia la fuerza iónica de la fase acuosa y por lo tanto su solubilidad. Entre estos sistemas se puede observar cualquiera de los siguientes casos:

- a) A baja salinidad, una microemulsión de aceite en agua en equilibrio con una fase orgánica.
- b) Una salinidad intermedia, una fase media de microemulsión en equilibrio simultáneo con una fase acuosa y una fase orgánica. Esta fase media que aparece, se trata de una estructura que no es una microemulsión de aceite en agua ni de agua en aceite sino de una zona de inversión.
- c) Y en una salinidad alta, una microemulsión de agua en aceite en equilibrio con una fase acuosa.

Winsor llamó a estos equilibrios : Tipo I, II, III y IV respectivamente. En muchos sistemas, la composición de la fase media puede encontrarse aproximadamente con 50% de agua y 50% de aceite por lo que sus dos tensiones se vuelven iguales y su salinidad es óptima que es una característica importante en un proceso de recuperación de petróleo.

Con respecto al mecanismo por el cual se producen estos sistemas de Winsor se puede decir que la película interfacial tiene una curvatura óptima, función de su composición. En una microemulsión aceite en agua la curvatura puede ser superior a la curvatura óptima si la cantidad de aceite es insuficiente. Si esta cantidad aumenta, el radio de las gotitas también lo hace hasta que alcanza la curvatura óptima. A

continuación, el aceite es rechazado como “fase en exceso”. De igual manera una microemulsión de agua en aceite puede coexistir con una fase de agua en exceso.

Las microemulsiones que coexisten con agua y aceite en exceso a la vez, no pueden tener una estructura de gotitas con una fase continua de agua ó aceite. En el primer caso, la microemulsión se disolvería al menos parcialmente, en el agua en exceso, dando una microemulsión con una concentración más débil de gotas; en el segundo caso ocurriría lo contrario.

En los sistemas con poca sal las repulsiones de coulomb entre cabezas polares tienden a dar una curvatura positiva, como en micelas directas de aceite en agua. Esto conduce a un equilibrio entre gotas de aceite en agua y aceite puro. Por otro lado, a una alta concentración de sal, las fuerzas de coulomb son suprimidas y las repulsiones estéricas entre colas alifáticas dominan, favoreciendo la curvatura negativa de agua en aceite, entonces tenemos gotas de agua en aceite que coexisten con agua pura.

Los equilibrios de Winsor tipo IV, son sistemas monofásicos (de una sola fase) homogéneos e isotrópicos.

8. Aplicación de las microemulsiones en el campo farmacéutico.

La aplicación de las microemulsiones en el campo farmacéutico ha generado gran expectativa e investigación. Conceptualmente, las microemulsiones, presentan una alternativa para la administración de fármacos poco solubles en agua, fármacos altamente tóxicos y otros.

La biocompatibilidad de los diferentes excipientes, es el primer requerimiento que limita la selección de los componentes para la aplicación en el campo farmacéutico esto se ve limitado el número de aceites, surfactantes y cosurfactantes que se pueden emplear en la formulación de microemulsiones farmacéuticas.

A continuación tenemos algunas aplicaciones de las microemulsiones :

Como acarreadores en diferentes vías de administración (percutánea, oral, ocular y parenteral).

Como solubilizantes de fármacos (ansiolíticos, fármacos peptidicos, anestésicos locales, esteroides, fármacos antimicrobianos, vitaminas, fármacos antiinflamatorios y productos dermatológicos).

8.1.1. Administración percutánea

La administración percutánea es una ruta que ha sido extensamente estudiada[22-24]. El transporte del fármaco a partir de microemulsiones es usualmente mejor que a través de otras formas farmacéuticas, como lo son los ungüentos, geles ó cremas.

Una explicación de este transporte facilitado es que los fármacos se disuelven completamente dentro de las microemulsiones, alcanzando relativamente altas concentraciones del fármaco en la sangre . Además de que las microemulsiones presentan dos tipos de fases, dispersas y continuas. Donde la fase dispersa puede actuar como reservorio, haciendo posible mantener casi constante la concentración del fármaco en la fase continua.

Müller et al. [26] describieron la absorción percutanea al trabajar con un

marcador(arecaidina propilester) en conejos comparando la concentración de este fármaco en la sangre después de la aplicación cutánea con diferentes formas farmacéuticas (microemulsión aceite/agua, microemulsión agua/ aceite, microgel, emulsión y ungüento de lanolina). La más alta concentración del fármaco fue obtenida por las microemulsiones.

Ziegenmeyer and Führer [27] han comparado el rendimiento del hidrocloreto de tetraciclina a partir de diferentes formulaciones . La figura 8.1 muestra la permeabilidad in vitro del fármaco mediante membranas en la piel contra el tiempo para tres diferentes formulaciones.

Los resultados muestran que el transporte del fármaco es significativamente mejor para la microemulsión . Con respecto a las otras dos formulaciones : gel y crema.

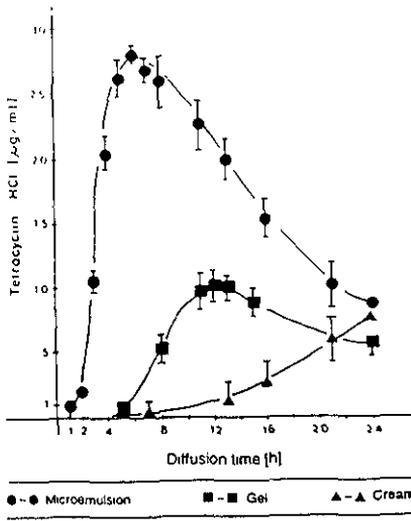


Fig. 8.1.- Permeación in vitro del hidrocloreto de tetraciclina a través de membranas en la piel a partir de tres diferentes formulaciones, (●) microemulsión, (■) gel y (▲) crema (de la Ref.27).

8.1.2.-Administración Ocular

Los fármacos dirigidos para el tratamiento de enfermedades de los ojos son esencialmente liberados tópicamente. Las microemulsiones de aceite/agua han sido estudiadas para la administración ocular porque los fármacos son poco solubles y sirven para incrementar la absorción y para prolongar el tiempo de liberación

Siebenbrondt y Keipert [43], desarrollaron y caracterizaron las microemulsiones basadas en lecitina y tween 80, las cuales disuelven algunos fármacos poco solubles como la atropina, el cloramfenicol y la indometacina usados frecuentemente dentro de la terapia local ocular. Los tres fármacos fueron solubilizados en concentraciones terapéuticas (0.5%) dentro de las microemulsiones y se observó, baja irritación fisiológica, elevada y prolongada liberación in vitro [44].

Con el propósito de aumentar las cantidades del fármaco transportado a través de la córnea y limitando el transporte a través de la conjuntiva, el timolol un betabloqueador usado en la terapia del glaucoma ha sido disuelto en una microemulsión de aceite/agua basada en lecitina [45]. Las alícuotas de timolol en solución, como un par de iones en solución y como un par de iones en microemulsión son administrados en los conejos. La figura 8.2 muestra la concentración de timolol en humor acuoso contra el tiempo. Se observan 3 curvas , la más pequeña representa al timolol solo, la segunda curva al timolol con un par de iones en solución y la curva con mayor área es la del timolol con un par de iones en microemulsión , las áreas bajo la curva representan el tiempo de absorción del timolol en humor acuoso después de la administración donde los resultados de absorción fueron 3.5 y 4.5 veces mayor respectivamente que el observado para el timolol sólo.

El tiempo de absorción es más prolongado fue para el timolol en microemulsión, probablemente debido a que las microgotas permanecen en la cornea actuando como microreservorio del timolol . Y los mejores resultados se dieron para el timolol en solución.

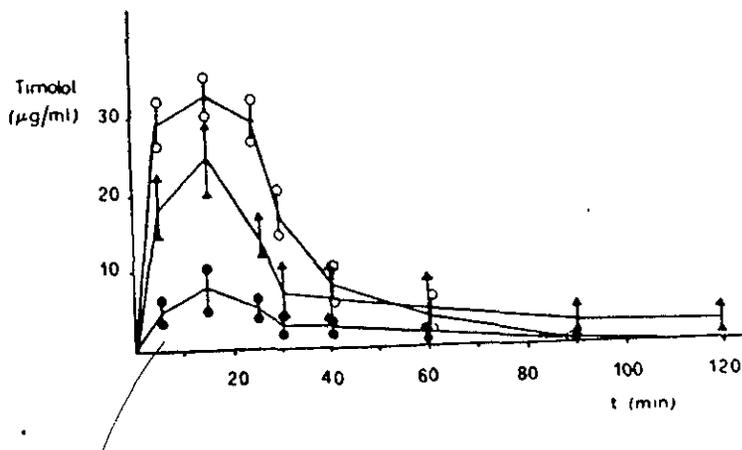


Fig. 8.2.- La siguiente gráfica nos muestra la concentración contra tiempo del timolol en humor acuoso aplicado en los ojos de un grupo de conejos : (●) timolol solo; (○) timolol con un par de iones en solución y (▲) timolol como un par de iones en microemulsión. (de la Ref.45).

8.1.3 Administración Oral

Drewe et al. [47], incrementaron la absorción oral de la ciclosporina por medio de la administración en cápsulas de gelatina dura con 2 tipos de microemulsiones de aceite en agua (una de rápida liberación y otra de liberación más prolongada) y un sólido en solución micelar de ciclosporina, los cuales se administraron a voluntarios masculinos sanos.

La absorción aumentó en promedio en un 45% en la solución micelar y un 49% en la microemulsión de rápida liberación en comparación con la referencia de ciclosporina que se encontraba en una cápsula de gelatina suave. En cuanto a la microemulsión de liberación más lenta no hay notable diferencia con la referencia (Figura 8.3).

Las mejores condiciones para la absorción del fármaco pueden estar relacionadas con la gran solubilidad de la ciclosporina lipofílica en la microemulsiones de rápida liberación y la solución micelar gelificada , obteniendo una absorción instantánea.

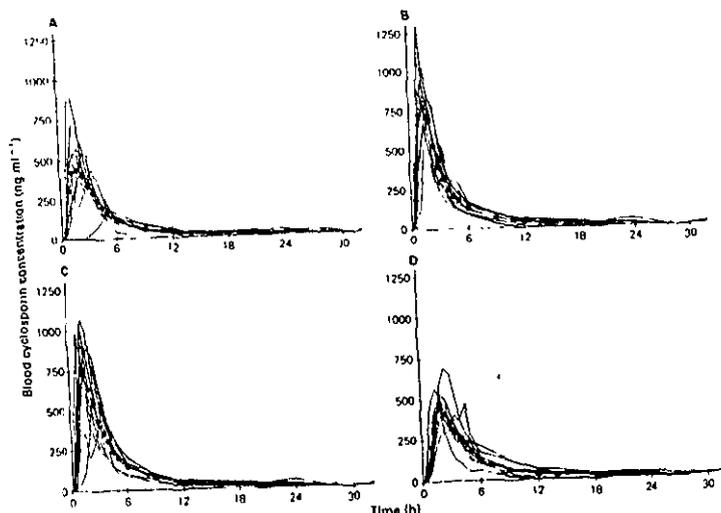


Fig. 8.3.- Las gráficas nos muestran para pacientes individuales(-) y en grupo(O-O) diferentes concentraciones de ciclosporina en sangre después de una administración oral de 3x 50mg de (A) formulación estándar de ciclosporina; (B) microemulsión de liberación rápida; (C) solución micelar sólida y (D) microemulsión de liberación lenta (de la ref.47.).

8.1.4. Administración Parenteral

1.- Microemulsiones de aceite en agua

Las microemulsiones de aceite en agua son usadas principalmente como acarreadores de fármacos lipofílicos para obtener la liberación prolongada y para administrar parenteralmente sustancias lipofílicas que no son solubles en agua, los cuales pueden ser administrados intravenosamente, intramuscularmente ó subcutáneamente.

Varias patentes concernientes a la vectorización de fluorocarbonos ,antagonistas de calcio, esteroides y otros fármacos lipofílicos han sido reportados [52]. Las microemulsiones de aceite en agua han sido inyectadas en ratas en tejidos blancos con fármacos muy lipofílicos [53], dentro del sistema retículo endotelial (RES) y tejidos (hígado y bazo). Los resultados indican un alto coeficiente de partición del fármaco en el tejido blanco de alrededor de 10^6 .

2.- Microemulsiones agua en aceite

Las microemulsiones agua en aceite pueden ser usadas para la administración subcutánea e intramuscular; ellas pueden ser indicadas por administración parenteral para fármacos hidrofílicos con el fin de obtener una liberación prolongada.

La D-Trp-6-LH-RH es un análogo de la hormona peptídica luteinizante, que libera a la hormona (LH-RH), con una vida media de 2:15 min. El efecto de la administración de esta hormona es disminuir a la testosterona. Después de una simple inyección intramuscular en ratas de D-Trp-6-LH-RH contenida en una microemulsión basada en fosfolípidos de (3 mg / kg), el nivel de testosterona disminuye [Figura 8.4]. El nivel de testosterona en plasma entre 10 y 20 días después de la inyección fue menos al observado después de una inyección diaria de 100 ug / kg del fármaco en solución [54].

Una microemulsión (surfactante , lecitina de huevo) conteniendo 0.5 mg/ml de insulina, fue administrada subcutáneamente en conejos [55]. Los resultados demostraron que algunos parámetros farmacocinéticos son modificados al

compararlos con la solución : la vida media de insulina fue de 1.6 h para la solución y 4.3 h para la microemulsión. Los valores de tiempo máximo fueron de 0.7 y 1.8 hrs respectivamente.

Las microemulsiones agua en aceite pueden ser indicadas para la administración parenteral de fármacos hidrofílicos de vida media corta. Específicamente, los péptidos y pequeñas proteínas podrán ser administradas parenteralmente en microemulsiones agua en aceite, presentando ventajas tales como la protección de la molécula a partir del ambiente biológico, liberación prolongada y reducción de los efectos colaterales del fármaco.

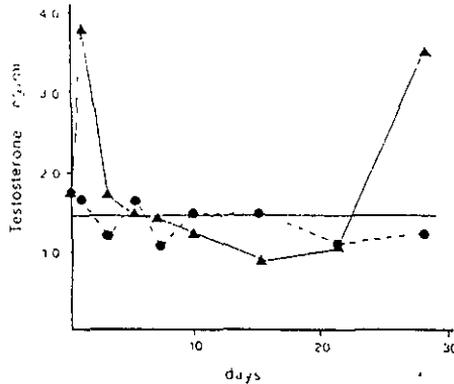


Fig. 8.4.- Curvas de concentración contra tiempo de testosterona en ratas, seguida de una inyección intramuscular (3mg/kg) de D-Trp-6-LH-RH en microemulsión (Δ) y diariamente una inyección intramuscular (100ug/kg) de solución buffer (○). (Ref. 54).

Otra aplicación de la administración intravenosa es, la administración de sustancias poco solubles por medio de una microemulsión basada en triglicéridos.

Un sistema de microemulsión farmacéuticamente aceptable está compuesto de un medio triglicérido (MCT), fosfatidilcolina de soya, polietilenglicol (660)-12 hidroxioleato (12-HSA-EO15) como anfífilos y polietilenglicol 400 (PEG 400) y etanol como cosolventes. Es caracterizado de acuerdo a su capacidad de solubilización, microestructura y efectos presentados después de una administración intravenosa en ratas conscientes.

Con una concentración total de 11.9% en peso de fosfatidilcolina de soya y 12 HSA-EO15, una región de microemulsión fue formada alrededor de un amplio rango de alfa, donde alfa es la fracción de peso de MCT/ (MCT + agua + PEG 400 + etanol). La microestructura de la microemulsión fue de una naturaleza bicontinua constante con concentraciones altas de aceites. El diámetro medio de la gota de la emulsión de aceite en agua formada después de la dilución de la microemulsión preparada a diferentes alfas dentro de una región de fase esta entre 600 y 200nm.

Esto concluyó que es posible administrar de 0.5 ml/kg de la microemulsión (alfa = 0.5) en ratas conscientes sin producir algún efecto significativo en el balance ácido-base, gases sanguíneos, electrolitos en plasma, presión arterial sanguínea (MAP), ritmo del corazón y tiempo de PQ. Si hay un aumento de la dosis a 1.5 ml/kg existe un temporal incremento del MAP, bradicardia y prolongación del tiempo PQ y no hay cambios en el comportamiento de los animales.

Estos hallazgos hacen de los sistemas de microemulsiones sean una interesante alternativa para la solubilización de compuestos poco solubles . En adición, la microemulsión es un sistema que también es usado como un vehículo para otras formas de administración, incluyendo la administración oral , porque es de baja toxicidad. Finalmente la microestructura de la llamada microemulsión es de tipo bicontinuo, altas concentraciones de triglicéridos y el diámetro medio de las gotas de aceite formadas después de la dilución con agua fue pequeño por lo que es frecuentemente usado por una emulsión intravenosa.

8.2 Como solubilizantes de fármacos

Se sabe que la eficacia de un fármaco puede ser limitada por una pobre solubilidad acuosa. También es cierto que los efectos colaterales de algunos fármacos son el resultado de esta pobre solubilidad. La habilidad para incrementar la solubilidad acuosa puede ayudar a mejorar la eficacia terapéutica de un fármaco y permitir una reducción de la dosis total necesaria, minimizando los efectos tóxicos colaterales [1].

También intervienen las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de la estructura química del fármaco y la composición de la microemulsión.

A continuación hablaremos sobre los diferentes tipos de fármacos donde se han aplicado las microemulsiones para incrementar su solubilidad:

8.2.1. Antineoplásicos

Una de las mayores metas en la terapia contra el cáncer es obtener constantemente y prolongadamente concentraciones del compuesto activo en el cuerpo, particularmente a nivel de la lesión tumoral [13]. La eficiente liberación de la forma farmacéutica de agentes antitumorales es un paso clave en la optimización de la actividad in vivo del compuesto expuesto in vitro en el desarrollo de inhibición de líneas tumorales celulares.

La inclusión de agentes antineoplásicos lípidos solubles en microemulsiones fosfolipídicas y la evaluación del sistema in vitro de leucemias murina bajo una variedad de condiciones fueron investigadas por Halbert et al [14].

La Doxorubicina es un fármaco hidrofílico ampliamente usado para la actividad antitumoral Gasco et al [15] estudiaron el funcionamiento de liberación de la doxorubicina en microemulsión aceite en agua y agua en aceite conteniendo como surfactantes de Aeosol OT, tween 80 ó lecitina y la influencia del surfactante en la distribución del fármaco entre la fase continua y dispersa.

La mayor parte del fármaco se pudo disolver en la fase acuosa de las 3 microemulsiones ensayadas, pero la liberación no se pudo observar en las microemulsiones aceite en agua, mientras que las microemulsiones agua en aceite ocurrió muy lentamente.

La influencia del surfactante en la falta de difusión de la doxorubicina fue atribuido a la formación de complejos entre el fármaco y el surfactante, incrementando la lipofilicidad del fármaco.

Más tarde fue investigado otro fármaco la Idarubicina [16]. La difusión de este fármaco en soluciones acuosas para microemulsiones de agua en aceite conteniendo lecitina como surfactante y su acumulación en la fase dispersa indicó que, la razón de la alta difusión a diferencia de la doxorubicina. Además que también formaba complejos pero estos eran mucho más estables que los formados para la doxorubicina.

El rendimiento de fármacos antitumorales como tópicos y transdérmicos podría ser una estrategia poderosa para reducir la toxicidad del fármaco y al mismo tiempo, restringir los efectos terapéuticos a áreas específicas del tejido blanco.

Los geles transdérmicos de microemulsión de lecitina conteniendo un derivado de tetrabenzamidina (0.2 mg/ml) son preparados y estudiados para la actividad antitumoral en ratones [19]. La aplicación de este gel de microemulsión a la actividad nivel de la lesión tumoral disminuyó el tamaño del tumor en el ratón.

8.2.2. Fármacos Peptídicos

El rápido sistema de eliminación de péptidos y proteínas requiere en su formulación de acarreadores protegidos de la degradación metabólica y prolongar su tiempo de vida en el plasma. Las microemulsiones han sido estudiadas como vehículos para la administración oral de péptidos.

En general, los péptidos son pobremente absorbidos en el tracto gastrointestinal y usualmente necesitan de una amplia investigación en su formulación para mejorar su biodisponibilidad.

La ciclosporina es un agente inmunosupresivo que tiene una biodisponibilidad variable, desde el 1 al 95% , tras una farmacocinética de administración oral [20]. Una mayor fuente de variación puede ser relacionada con su pobre absorción, debido únicamente a su relativo peso molecular y su baja solubilidad en fluidos acuosos.

Ritschel et al. propusieron microemulsiones para administración oral de ciclosporina [21], para optimizar su absorción se incorporó dentro de una microemulsión preconcentrada y después administrada oralmente en forma de microemulsión en fluidos acuosos [22-23]. Se observó que la ciclosporina en forma de microemulsión administrada por ruta oral en comparación con una formulación estándar de ciclosporina presenta mayor velocidad de absorción y disponibilidad sistémica con estas investigaciones los niveles de dosificación y la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos pueden ser reducidos [24-26]. Las formulaciones de microemulsiones pueden ser administradas oralmente dentro de cápsulas de gelatina blanda, en solución con agua ó en una solución con jugo de frutas.

Estas nuevas formulaciones podrían tener un impacto considerable en el manejo de trasplantes de hígado, reduciendo el requerimiento de ciclosporina intravenosa y con esto cuidar los efectos colaterales y reducir la estancia en un hospital [27].

Otro ejemplo es una microemulsión agua en aceite en la cuál la fase acuosa contiene insulina y la fase aceite contiene lecitina, ácidos grasos no esterificados y colesterol en proporciones críticas y fue administrado a 3 pacientes diabéticos [28]. Los tres pacientes mostraron una reducción substancial de glucosa en la sangre. No obstante, el efecto hipoglucémico de una inyección intraperitoneal de insulina en una formulación de microemulsión que fue almacenada durante 1 a 3 meses y estudiada en células de ratón [29], y después administrada la microemulsión en plasma , presentó un efecto de aumento significativo de los niveles de glucosa en

vez de disminuir.

Esto concluye que la microemulsión podría tener un significativo efecto glucogénico de sus propiedades y la potencia de la insulina podría disminuir en un almacenamiento prolongado dentro de la microemulsión; la insulina solo puede conservar su potencia de 14 a 28 días. Los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a otros animales, formulaciones, ó rutas de administración . Más tarde Ritschel [30], investigó la absorción gastrointestinal de 3 péptidos (insulina, vasopresina y ciclosporina) en formulaciones de microemulsiones de aceite en agua (Figura 8.5).

El mejoramiento en la biodisponibilidad de estos péptidos , depende del tamaño de la gota, digestibilidad del lípido usado, tipo de lípido y compuestos surfactantes.

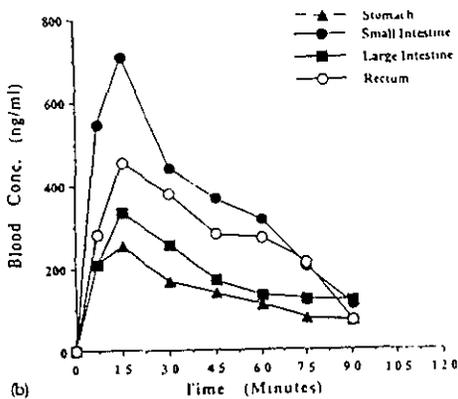
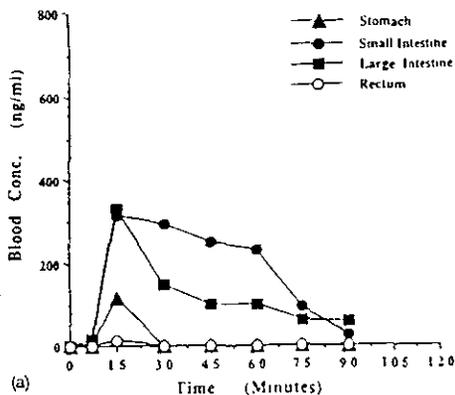


Fig. 8.5.-La gráfica (a) muestra la concentración de vasopresina en sangre contra tiempo administrada en ratas como solución acuosa de vasopresina y (b) vasopresina contenida en microemulsión las dos muestreadas en diferentes segmentos gastrointestinales.

Otra aplicación es la “Solubilización de proteínas de agua en aceite” que nos dice :

Se investigó la solubilización de proteínas dentro de micelas inversas a partir de una fase sólida (proteínas liofilizadas) y se descubrió que la extracción de proteínas ocurre simultáneamente con la solubilización de estas. Para tener un tamaño conocido de la microemulsión dentro del extracto existe una isoterma entre el agua, surfactante y la proteína de la fase sólida.

Las micelas invertidas con un tamaño alrededor de 10^{-9} son formadas con dispersiones acuosas de solventes orgánicos no polares usando surfactantes, ya ha sido demostrado al ser utilizadas como medio para hospedar una variedad de reacciones enzimáticas .

Uno de los problemas que ha ocurrido es la posible pérdida de actividad enzimática al ser incorporado dentro de las micelas invertidas.

Además, la recuperación de materiales (ejemplo reacción de productos y proteínas) se requiere mejorar a partir de las soluciones de microemulsión.

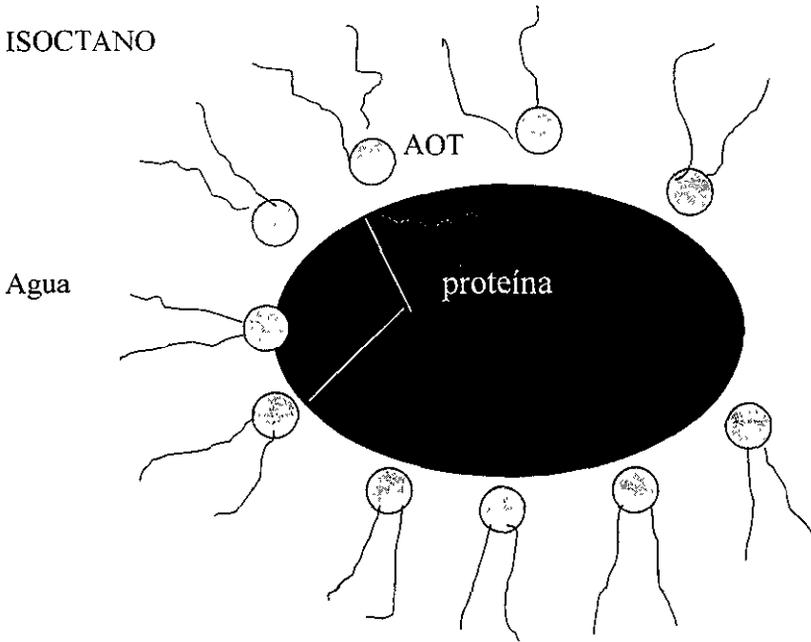
Los resultados obtenidos son consistentes con un modelo de 3 pasos :

- 1.- La proteína sólida se extrae de la microemulsión (agua y surfactante) apartir de la solución.
- 2.- Cuando la proteína de la fase sólida se combina con un número suficiente de moléculas surfactantes, el agregado resultante es suficientemente hidrofóbico para solubilizarse dentro de la solución de la microemulsión.
- 3.- Las microemulsiones ocultan y combinan el agregado solubilizado resultando, la formación de microemulsiones conteniendo proteínas.

La extracción líquido-líquido de proteína a partir de soluciones acuosas por soluciones de microemulsión es útil para el aislamiento y separación de proteínas. Sin embargo, la recuperación de proteínas a partir de microemulsiones es frecuentemente dificultosa ó muy lenta.

Se ha sido capaz de aislar proteínas que interaccionan fuertemente con la interface de la microemulsión (albúmina de suero bovino y lisozima) por la adición de 0.01 v/v de cosurfactante ó disolución usando isoctano.

Estas técnicas son más utilizadas cuando en la fase de microemulsión la concentración de proteína es alta.



Esquema de una micela inversa conteniendo una proteína.

8.2.3. Simpaticolíticos

La administración transdérmica de estos fármacos tiene ventajas en la terapia, pero esta limitada por la pobre penetración del fármaco [32]. La absorción del fármaco podría ser aumentada con el incremento de la actividad termodinámica del fármaco en el vehículo, el cual puede ser expresado como solubilidad relativa (concentración actual del vehículo / concentración del vehículo saturado) [33-34]. El índice de absorción podría ser muy alto a partir de vehículos muy supersaturados ($RS > 1$), pero los sistemas supersaturados pueden no ser almacenados por su inestabilidad física.

Un modelo en el cual, una solución saturada de ciertos fármacos bupranolol ó timolol dentro de una base de microemulsión de agua fue aplicado en un área delimitada en la parte dorsal de la piel de los conejos [35]. Las evaluaciones fueron hechas en comparación con parches patrón que contenían solamente bupranolol ó timolol. El sistema patrón del fármaco fue suspendido ya que para su penetración requería una disolución, en cuanto a los parches basados en microemulsión con soluciones saturadas y supersaturadas no requirieron proceso de disolución para su difusión , rápidamente presentaron su efecto máximo ambos fármacos, lo cual es mostrado en la figura 8.6 .

Los efectos farmacodinámicos de sistemas de microemulsión de bupranolol en conejos, seguidos de una aplicación tópica fueron correlacionados con la solubilidad in vitro para determinar el efecto de supersaturación [36].

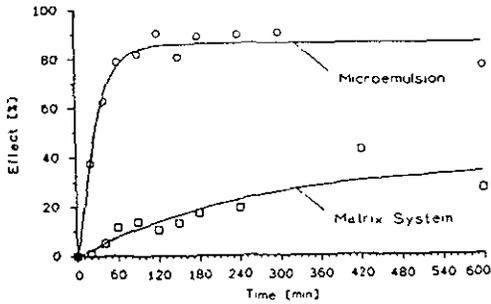
El uso de microemulsiones como sistema de liberación de fármacos oculares ha sido propuesto para lograr el mantenimiento del fármaco en la cornea y obtener una alta penetración en las capas internas de la cornea y el humor acuoso.

Las microemulsiones son potencialmente interesantes como vehículos oftálmicos para betabloqueadores, como el hidrocloreuro de levobunolol ó timolol usado para el tratamiento tópico de la presión intraocular aumentada en pacientes con glaucoma crónico ó hipertensión ocular.

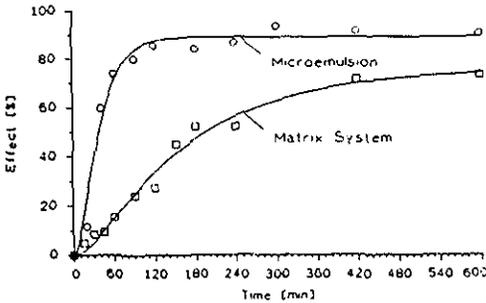
En microemulsiones de aceite en agua que contienen hidrocloreuro de levobunolol acoplado con ácido octanoico para incrementar la lipofilidad y mejorar la penetración ocular fueron estudiados [40], los estudios de permeación se hicieron en una membrana artificial sugiriendo un posible efecto reservorio de la fase dispersa de la microemulsión.

Es bueno saber que cuando el propranolol, un betabloqueador es administrado oralmente su biodisponibilidad es baja y varía con los individuos en parte por el efecto del primer paso causado por el hígado [41]. Los transdérmicos han sido aplicados para algunos fármacos en un esfuerzo para disminuir la frecuencia de administración del fármaco y poder evitar el efecto del primer paso [42].

Las microemulsiones aceite en agua conteniendo propranolol podrían rendir una completa disolución del fármaco entre la fase dispersa y continua, manteniendo la liberación del propranolol debido al efecto reservorio en la fase dispersada y la posibilidad de modular la liberación del fármaco por la variación de la concentración.



(a)



(b)

Fig. 7.6.- Efecto farmacodinámico de los transdérmicos (a) bupranolol y (b) timolol en conejos (de la Ref. 35).

8.2.4. Anestésicos Locales

La incorporación de anestésicos locales basados en microemulsiones es una gran ventaja ya que puede mejorarse su solubilidad y por tanto la penetración a través de la piel y sus efectos farmacológicos. La lidocaína fue solubilizada en una microemulsión compuesta de agua miristato de isopropilo y estabilizada por un éster de baja toxicidad el sorbitán etoxilado [43].

La cantidad de lidocaína disuelta en la microemulsión fue proporcional al contenido de miristato de isopropilo y fue limitada su solubilidad en este solvente. La adición de lidocaína disminuyó la fase de inversión de temperatura del sistema y aumentó el rango de temperatura para la estabilidad de la microemulsión.

Las microemulsiones y miniemulsiones obtenidas dentro de un sistema agua en aceite / derivados de aceite etoxilado / miristato de isopropilo mostraron la solubilización de la benzocaína, lidocaína y tetrocaína en concentraciones terapéuticas [44]. La solubilidad de benzocaína, lidocaína y tetrocaína en una microemulsión con un contenido de agua del 95% fue 10, 5 y 72 veces más, que su solubilidad normal en agua. Los estudios de dispersión de luz de las microemulsiones con los fármacos anteriores mostraron y confirmaron la hipótesis de que el fármaco es solubilizado dentro de las microgotas.

Aunque el uso de soluciones como sistema de liberación de fármacos ha significado ventajas, el uso de soluciones acuosas puede aumentar la reactividad química y la posible inestabilidad del fármaco. Las soluciones de tetrocaína en agua mostraron los productos de degradación después de 24hrs, en cuanto a la tetracaína solubilizada en las microemulsiones con un alto contenido en agua no presentó degradación sino hasta después de un mes de almacenamiento [44].

Este es un factor importante al considerar a las microemulsiones como posibles formas farmacéuticas., ya que permiten solubilizar al principio activo poco estable en agua.

8.2.5. Esteroides

Los esteroides son fármacos pobremente solubles en agua que tienen muchas aplicaciones farmacológicas. Debemos recordar que para que un principio activo se absorba es vital que en primera instancia se encuentre disuelto.

El nivel de incorporación de diferentes esteroides (testosterona, progesterona, enantato de testosterona, propionato de testosterona y acetato de medroxiprogesterona) en un sistema micelar de surfactantes no iónicos y microemulsiones de aceite en agua fueron estudiados [47]. En todos los casos, la incorporación del fármaco aumenta con el incremento del contenido del surfactante.

El incremento de la solubilización del sistema de microemulsiones comparado con las micelas fue grande al adicionar una baja concentración de surfactante. Esto concluye que el acarreo del fármaco mejora en una microemulsión aceite en agua por encima de un sistema micelar que depende de la solubilidad del fármaco en la fase de aceite dispersada y esto es significativo para muchos fármacos lipofílicos. Recordemos que un sistema micelar solamente contiene tensoactivo, mientras que las microemulsiones son sistemas más estables.

El efecto reservorio de las microemulsiones aceite en agua para la prednisona, un fármaco lipofílico, fue examinado por estudios de permeabilidad [48]. Se realizaron tres microemulsiones conteniendo una cantidad fija de lecitina como surfactante y diferentes porcentajes de butanol como el cosurfactante. La constante de permeabilidad obtenida fue 4 a 5 veces menor que la obtenida en las soluciones se observó que la cantidad de alcohol influye en la velocidad de difusión del fármaco. Resultados similares fueron obtenidos con soluciones y microemulsiones de aceite en agua conteniendo prednisona y betametasona [49].

8.2.6. Ansiolíticos

Las benzodiazepinas son fármacos lipofílicos que tienen diferentes efectos colaterales por la ruta parenteral, probablemente asociado con la precipitación del fármaco en soluciones acuosa. Para superar este problema, se han hecho investigaciones de diferentes formulaciones para la administración transdérmica de benzodiazepinas.

Trotta y al. [50], estudiaron la permeación de diazepam en piel “ in vitro ” a partir de microemulsiones de aceite en agua fluidas y viscosas. Donde una cantidad de 30 mg/g de fármaco pudo ser solubilizada.

8.2.7. Fármacos antimicrobianos

El tratamiento de las infecciones con agentes quimioterapéuticos es frecuentemente impedida por la inhabilidad de estos agentes para penetrar a las células infectadas. Los acarreadores de fármacos pueden ser usados como sistemas de liberación de antimicrobianos conduciendo estos un favorable coeficiente de distribución lípido-agua que muestra la acumulación de suficiente fármaco en el interior de las células infectadas [51]. Un número de fármacos antimicrobianos han sido solubilizados en microemulsiones, la mayor parte de estos son únicamente estudios de solubilización, obteniéndose buenos resultados.

Ziegenmeyer y Führer [52] describieron la velocidad de difusión del hidrocloreto de tetraciclina, compuesto hidrosoluble, en la piel con un compuesto formulado a base de microemulsión de agua en aceite. La difusión de la microemulsión fue dada en un rango de 5 a 6 hrs comparado con un gel que tarda aproximadamente 12 hrs en difundirse y con una crema que tarda más de 24 hrs en su difusión.

Otra aplicación es el “ efecto del bromuro hexadeciltrimetilamonio basado en microemulsiones para la descomposición del Cephaclor un antibiótico betalactámico”. Las microemulsiones de bromuro hexadeciltrimetilamonio (HTAB)/n-butanol/hexadecano/agua catalizan la degradación intramolecular del cephaclor y la concentración de sales. Los efectos de las microemulsiones, analizadas cuantitativamente usando un modelo de cambio de ión en la pseudofase, asumiendo que la extensión de la disociación del ión de las microemulsiones varía con la fracción de volumen. La comparación de los efectos entre las micelas y las microemulsiones en una misma reacción muestra que las microemulsiones son menos efectivas en la catálisis. La aceleración disminuye significativamente por el incremento de la relativa proporción de n-butanol en las microemulsiones y por la adición de n-butanol en las micelas HTAB. La comparación de la activación de los parámetros de la reacción en solución acuosa, las microemulsiones y micelas sugieren que la catálisis para ambos agregados es manejada principalmente por las contribuciones entrópicas.

El efecto de las microemulsiones en las reacciones químicas es similar, al efecto de las micelas, por lo que es interesante analizar y comparar el efecto de las microemulsiones en un sistema en el cuál los efectos micelares han sido estudiados utilizando un mismo surfactante.

8.2.8. Vitaminas

Las vitaminas liposolubles han sido solubilizadas en medio acuoso utilizando microemulsiones. Estas vitaminas son frecuentemente más estables cuando son solubilizadas dentro de microemulsiones, las cuales permanecen solubilizadas durante el tiempo de vida media del producto.

Las microemulsiones no acuosas consisten de 4 compuestos biocompatibles: lecitina como surfactante, ácido taurodeoxicólico como cosurfactante, oleato de etil como fase dispersa y el 1-2 propilenglicol como fase continua. Son estudiados para evaluar el funcionamiento como acarreadores para la administración oral del retinol y para determinar el rol de los componentes en la liberación a través de las membranas hidrofílicas de este modelo lipofílico del fármaco [57]. Los resultados enfatizan el efecto del cosurfactante y la fase oleosa del sistema en el comportamiento de permeación del fármaco de una microemulsión con menos agua y confirmar el efecto reservorio de la fase interna de la microemulsión.

El ácido ascórbico y el alfa-tocoferol han sido usados como antioxidantes en sistemas alimenticios y formulaciones farmacéuticas.

Esto ha mostrado que la oxidación de las grasas en la interface aire-agua está relacionada con la conformación molecular y los efectos antioxidantes en las emulsiones pueden ser mejorados por la localización del antioxidante en la película interfacial [58]. El efecto del ácido ascórbico, un antioxidante soluble en agua y el tocoferol un antioxidante soluble en aceite en la oxidación de las grasas fue estudiado en una microemulsión que consistía de monoglicéridos de aceite de girasol, soya y agua. Se observó que la presencia de ácido ascórbico en el agregado causó una pronunciada reducción en la oxidación de los aceites.

Una emulsión controlada sin ácido ascórbico fue fuertemente oxidada en un lapso de 100 días. Cuando ambos antioxidantes son solubilizados en la misma microemulsión; el tiempo de almacenamiento aproximado es de 50 días [59].

Un ejemplo de esto es la vitamina alfa-tocoferol liberada predominantemente en la epidermis, se prefiere en forma de microemulsión ya que en otro tipo de forma farmacéutica como las cremas y lociones se acumula indebidamente en otros órganos (hígado, músculos y tejidos grasos).

8.2.9. Fármacos antiinflamatorios

Los efectos colaterales de los fármacos antiinflamatorios en órganos blancos específicos pueden ser disminuidos, generalmente asociados con el sistema de administración de estos fármacos y podría abrir nuevas posibilidades para la terapia de enfermedades crónicas reumáticas.

La estabilidad física y química de una microemulsión de aceite en agua de butibufeno, un agente antiinflamatorio lipofílico no esteroideo fue estudiado bajo varias condiciones. La degradación del butibufeno fue pequeña ya que la variación de concentración no puede ser detectada antes de 1 año, a pesar de la alta sensibilidad del método analítico usado [62].

La indometacina ha sido incorporada como sistema de liberación mediante la microemulsificación del fármaco (SMEDDS). Estas formulaciones son mezclas de aceite, surfactantes no iónicos y cosurfactantes que son sólidos a temperatura ambiente pero semiemulsificados dentro del agua a 37°C con movimiento moderado. Una característica de estas mezclas es su habilidad para formar microemulsiones y proteger al fármaco cuando es expuesto a fluidos gastrointestinales. El comportamiento de estas mezclas hace que sean buenos candidatos para la liberación oral ó rectal de fármacos lipofílicos ó poco solubles.

8.2.10. Productos dermatológicos

Diferentes estudios se han hecho para comparar la biodisponibilidad del fármaco en microemulsiones y otra forma de dosificación farmacéutica.

La absorción percutánea de tirosina, es un estimulador en la biosíntesis de melanina incorporado a sistemas; una solución cristalina, una emulsión y una microemulsión, los cuales fueron estudiados in vitro [65]. La microemulsión y la solución cristalina aumentan la penetración de la tirosina a través de la epidermis al compararlo con la emulsión. Esto concluye que una microemulsión tiene una mejor penetración transdérmica que la emulsión, mientras que la solución cristalina sólo presentan menor irritación.

El ácido azelaico aplicado tópicamente ha dado efectos benéficos en algunos desordenes hiperpigmentarios. Este fármaco fue solubilizado en microemulsiones agua en aceite [66]. Las desventajas del uso de microemulsiones como acarreadores por el ácido azelaico son que el ácido azelaico se deben a que al ser disuelto y no suspendido en el sistema tópico sirva como un reservorio del ácido en la fase dispersa. La necesidad de controlar y mantener concentraciones intralesionales del ácido por un largo periodo es un factor limitante.

Una alta velocidad de transporte a través de una membrana lipofílica fue obtenidas, pero las microemulsiones no pueden ser aplicadas en la piel por su alta fluidez. La gelificación de microemulsiones podría mejorar las posibilidades de aplicación transdérmica.

La gelificación es usualmente llevada a cabo por la incorporación del gelificante con diferentes métodos :

- 1) Con componentes acuosos
- 2) Con componentes de aceite
- 3) Con la preparación de una microemulsión
- 4) Con ambos componentes acuosos y aceitosos

La dispersión del gelificante requiere energía adicional en la mezcla. En este caso una microemulsión viscosa fue obtenida por la adición de carbopol 934 y la viscosidad de la microemulsión y permeación del ácido azelaico a través de la piel del ratón fueron estudiadas. El porcentaje de ácido azelaico transportado a partir de microemulsiones fue de un tiempo mayor que el de un gel.

Las formulaciones cosméticas usualmente contienen diferentes principios activos incorporados en un vehículo conveniente. La solubilización de estos productos lipofílicos e hidrofílicos (acetato de tocoferol y ácido mandálico) en microemulsiones de agua en aceite fueron investigadas [70]. El grado de solubilización de tocoferol que pudo ser solubilizado en todas la microemulsiones probadas depende de la variación de los componentes. El acetato ácido mandalico no puede ser solubilizado por la alta concentración de agua en la formulación de un 45% en peso.

Luisi et al. [40] estudiaron geles de microemulsión de agua /aceite, los cuales son obtenidos a partir de una solución micelar reversa de lecitina en un solvente orgánico y adicionando una pequeña cantidad de agua; los geles son isotrópicos, termoreversibles y ópticamente transparentes. Ellos pueden ser usados como una matriz para la liberación de fármacos transdérmicos [41].

La escopolamina liberada a partir de un gel de microemulsión fue siete veces mayor después de 75 hrs que a partir de una solución de escopolamina en la misma concentración.

La liberación de varios fármacos transdérmicos ha sido estudiada in vitro usando geles de microemulsión como la matriz. El palmitato de isopropilo fue estudiado como un constituyente del gel de microemulsión [42]. El palmitato de isopropilo incorporado en un estrato corneo de piel humana aislado fue medido por un espectroscopio infrarrojo, donde están consideradas todas las modificaciones por las interacciones de los componentes de la matriz de gel con la piel por la función de barrido del estrato corneo y puede inducirse mayor eficiencia del transporte del fármaco.

9.- Toxicidad

El desarrollo de nuevos sistemas de distribución de fármacos para incrementar su efectividad tiene un importante rol en la investigación farmacéutica.

La habilidad para incrementar la solubilidad acuosa puede ayudar a mejorar la eficacia terapéutica de un fármaco y permitir la reducción de su dosis total, disminuyendo los efectos tóxicos colaterales.

La toxicidad potencial de diferentes componentes del modelo de las microemulsiones (surfactantes, cosurfactantes) tienen un factor limitante como lo es el alto contenido de surfactante, los cuales presentan diferentes grados de toxicidad.

Los surfactantes iónicos y también los surfactantes catiónicos de bajo peso molecular de series homologas son altamente tóxicos, debido al incremento insoluble de los miembros de la serie son absorbidos dentro de los tejidos. Por ejemplo el bajo peso molecular de las alquilaminas son clasificadas como corrosivas ,en cuanto a las sustancias de alto peso molecular como las aminas son clasificadas como irritantes. El dodecilsulfato de sodio es clasificado como dañino.

Pero también hay surfactantes de baja toxicidad como son los tween 20 y 80 , que son nombrados así por el tamaño de su cadena hidrocarbonada y polietoxilada. También son llamado ésteres de sorbitán ó polisorbatos del óxido de etileno que al polimerizarse dan lugar a cadenas polietoxiladas.

Son líquidos viscosos de color ámbar con propiedades surfactantes muy, solubles en medios acuosos, además de ser inocuos para humanos y animales en administración oral.

En cuanto a otro tipo de administración por ejemplo en la administración parenteral se observó que el tween 80 es menos tóxico que el tween 20, ya que se encontró que en estudios de hemólisis el efecto hemolítico disminuye con el incremento de la longitud de la cadena □

La toxicidad es una importante consideración en la manufactura de los productos hechos con surfactantes y finalmente todo esto envuelve, consideraciones como la compatibilidad total del sistema y el costo .

10.- Conclusiones

Después de una amplia recopilación de datos sobre la aplicación de microemulsiones en la industria farmacéutica llega a las siguientes conclusiones :

Primero, las microemulsiones son un método de fácil elaboración, ya que es simple y no requiere de gran energía para su formación, además de generar una agradable presentación a la forma farmacéutica y tienen gran aplicación en el área farmacéutica .

Segundo, se han desarrollado varios métodos de investigación para la aplicación de las microemulsiones para diferentes tipos de fármacos como : Ansiolíticos, Antitumorales, Vitaminas, Productos dermatológicos, etc. y diferentes vías de administración . Principalmente para la solubilización y transporte de compuestos pocos solubles, donde los resultados para las diferentes vías de administración muestran que:

En la administración percutanea, hay una disolución completa del fármaco dentro de la microemulsión mejorando su transporte y elevando su concentración en un corto periodo de tiempo con respecto a otras formas farmacéuticas como ungüentos, geles y cremas.

Otra vía de administración que mostró buenos resultados es la vía parenteral donde clasifica que las microemulsiones de aceite en agua son para fármacos lipofilicos y las microemulsiones de agua en aceite son para fármacos hidrofílicos obteniendo una liberación más prolongada , cuando la vida media del fármaco es muy corta. Aunque algunos de estos estudios, solo han quedado en proyectos de investigación y no se han lanzado al mercado, sin embargo el potencial de las microemulsiones queda establecido.

Tercero, dentro de esta investigación los parámetros más importantes para la obtención de buenos resultados y utilidad de las microemulsiones son el contar con los mejores componentes y combinación de estos para la elaboración de las microemulsiones. Principalmente, los tensoactivos que pueden provocar variaciones en la obtención de microemulsiones pero aún más importante deben ser elegidos cuidadosamente por su alta toxicidad.

Los tensoactivos más utilizados por ser menos tóxicos son el tween 20 y el 80 de la familia de los polisorbatos. Aunque, deben hacerse más estudios sobre toxicidad de tensoactivos para mejorar la utilidad de las microemulsiones.

Otro aspecto que influye son todas las propiedades para la obtención de las microemulsiones como son , la tensión interfacial , curvatura interfacial, la entropía y la solubilización. Ya que de esto depende la relación entre todos los componentes que forman la microemulsión para la obtención de buenos resultados.

Por último cabe destacar que los sistemas de microemulsión son una interesante alternativa para la solubilización de compuestos poco solubles y también como vehículo para diferentes vías de administración.

10.- Bibliografía

- 1.- A. JayaKrishnan, K. Kalaiarasi, and D.O.Shah, J.Soc. Cosmet. Chemistry.34. pag. 350-355. 1983.
- 2.- Bergabest MCT OIL. Información proporcionada por Lipids Berg+Schmidt.
- 3.- D. Bravo, Formación de microemulsiones. Tesis Facultad de Química 1999.
- 4.- C. Corswant, P. Thorenad, S. Engstrom. Triglyceride-Based Microemulsion for Intravenous administration of Sparingly Soluble Substances. Pag 138-143.
- 5.- C. Martínez. Capacidad hemolítica de diversos tensoactivos de interés farmacéutico. Facultad de Química.UNAM. 1998.
- 6.- C. Solans and H. Kunieda, Industrial applications of microemulsions. Surfactants science series. Vol 66. 1997 pag. 1-9, 99-120, 123-142 y 175-183.
- 7.- C. Villee. E.P.Solomon. Ch.Martin. D.Martin. L.Berg and P.Davis. Biología. 2ª edición Interamericana. Mc graw-hill 1992 pag. 853-855.
- 8.- Clayton , W., The Theory of Emulsions and Their Thechnical Treatment 4th ed. p.1 The Blakiston Co. Philadelphia, 1943.
- 9.- D. Attwood, in Colloidal Drug Delivery Systems (J. Kreuter, ed.), Marcel Dekker, New York. 1994. pag. 31-71.
- 10.- Dr. Karsa. Industrial application of surfactants. Royal society of chemistry 1986. pag. 260-265.
- 11.- D. Myers, Surface, interfaces and colloids. Principles and applications. VCH. 1992 pag. 344-347.
- 12.- D.O. Shah, Macro and microemulsions. Theory and applications. University of florida. American chemical society washington. D.C. 1985 pag 1-17.
- 13.- Dreher, K.D. and Jones, S.C. in Solution Chemistry of surfactants, Vol. 2 (K.L. Mittal ed.) Plenum , New York. 1979. pag. 627.
- 14.- D.T. Wasan., M.E. Ginn and D.O. Shah, Surfactants in chemical/process engineering. Surfactants science series Vol 28. 1992 pag 315-345.

- 15.- E.E. Valdez, Microemulsiones. Tesis Facultad de Química 1989.
- 16.- Fletcher. P.D.I., Robinson, B.B., Beermejo-Barrera, F. Et al. In Microemulsions. (Proc. Cf. Phys. Chem. Microemulsions) . Plenum . New York. 1982. pag. 221.
- 17.- Foy, C. L. And Smith, L. W., Adv. Chemistry. Ser. 86 (R.F. Gould, ed.). American Chemical Society, Washington, D.C. 1969. pag. 55.
- 18.- Friberg , S. In Microemulsions. Theory and Practice. Ed. L.M. Prince. Academic. Press, New York. 1977. pag. 133.
- 19.- Games de Oliveira.A. M^a Scarpa and H. Chaimovich. Effect of Hexadecyltrimethylammonium Bromide-Based Microemulsions on the Rate of Decomposition of the B-Lactam Antibiotic Cephaclo. Pag 616-620.
- 20.- Gogarty, W.B. in Improved Oil Recovery by Surfactant and Polymer Flooding (D.O.Shah and R.S. Schechter, Eds)., Academic Press. New York. 1977. pag. 27.
- 21.- H. Ho,C.Hsiao and M.Scheu. Preparation of Microemulsions Using Poliglycerol Fatty Acid Ester as Surfactant for the Delivery of Protein Drugs. Pag. 138-143.
- 22.- K. Shinoda y S. Friber, Emulsions and Solubilization. 1994.
- 23.- Levine. S., Robinson, K. J. Phys. Chemistry. 1972. pag. 876.
- 24.- P.Calvo, J.Vila-Jato and M. Alonso. Comparative in Vitro Evaluations of Several Colloidal Systems. Nanoparticles, Nanocapsules and Nanoemulsions as Ocular Drug carriers. Pag. 530-536.
- 25.- Protein solubilization in water-in-oil microemulsions. Date: 5 Aug. 1996.
- 26.- Remington. J. P. Farmacía. Médica Panamericana. Vol.1 y 2, 17 edición. 1992 pag. 376-377, 561-563 y 2135.
- 27.- Robinson , B.H. ., Microemulsions –Properties a Novel Chemistry. Chemistry in Britain . Vol. 26. pag. 342-344.
- 28.- Steinbach, H. And Sueker, Chr., Advances in Colloid Interface Sci., 1980 pag. 14 y 43.

29.- S.H. Yalkowsky. Ed., Techniques of Solubilization of Drugs . Marcel Dekker. New York. 1981.

30.- [http:// www.ccc. Nottingham.a.c.uk/-pazcoll/tcc](http://www.ccc.nottingham.ac.uk/~pazcoll/tcc). Html. Tipes of Colloidal Forms. 29-05-00.