

PRÁCTICA 9.- ELABORACIÓN DE MICROEMULSIONES

Las microemulsiones son soluciones coloidales transparentes, termodinámicamente estables, en las que pueden coexistir cantidades equivalentes de líquidos no miscibles, como por ejemplo agua y un disolvente apolar, gracias a la presencia de uno o más tensioactivos con un balance hidrofilia-lipofilia (HLB) adecuado. Ello puede conseguirse con:

a) Un tensioactivo no iónico, como por ejemplo un alcohol graso etoxilado, en un intervalo de temperaturas adecuado.

b) Una combinación de un tensioactivo hidrófilo (HLB alto) generalmente de carácter iónico, con un compuesto anfifílico hidrófobo (HLB bajo) denominado cotensioactivo, que es generalmente un alcohol de longitud de cadena intermedia.

c) Un tensioactivo iónico de doble cadena hidrófoba, como por ejemplo dioctil sulfosuccinato sódico.

Aunque por su denominación las microemulsiones están relacionadas con las emulsiones, no obstante, existen diferencias considerables entre ambos tipos de sistemas dispersos. Las emulsiones necesitan para su formación el aporte de energía mecánica y/o calorífica, ya que no son termodinámicamente estables, a diferencia de las microemulsiones que no necesitan agitación, mientras que éstas se forman espontáneamente.

Propiedades físico-químicas

Las microemulsiones presentan un conjunto de propiedades físico-químicas de gran interés teórico y tecnológico, entre las que destacan las siguientes:

1) Formación espontánea al poner en contacto sus componentes, en condiciones específicas de concentración y temperatura, debido a su estabilidad termodinámica.

2) Homogeneidad macroscópica, es decir transparencia e isotropía óptica, así como heterogeneidad microscópica debido a la existencia de películas interfaciales de moléculas de tensioactivo que separan localmente la fase acuosa de la fase orgánica.

3) Valores de tensión interfacial extraordinariamente bajos, entre las fases acuosa y orgánica.

4) Viscosidades bajas similares a las del agua.

El tamaño de gotícula de las microemulsiones (1-200 nm) es muy inferior al de las emulsiones (0,2-100 μm), es decir unas cien veces inferior. En cuanto a su estructura,

las microemulsiones pueden presentar diferentes signos: O/W (aceite en agua, en las que la fracción de volumen de aceite es baja), W/O (agua en aceite, en las que la fracción de volumen del agua probablemente es baja) o bicontinuas (en los casos en que las cantidades de agua y de aceite son similares). Se puede diferenciar fácilmente una emulsión de una microemulsión si se someten a ciclos repetidos de congelación y descongelación: la emulsión experimenta una separación de fases irreversible, mientras que la microemulsión vuelve a recuperar su estado original al volver a las condiciones iniciales.

En la figura 1 se observa el aspecto diferente de una microemulsión y una emulsión.

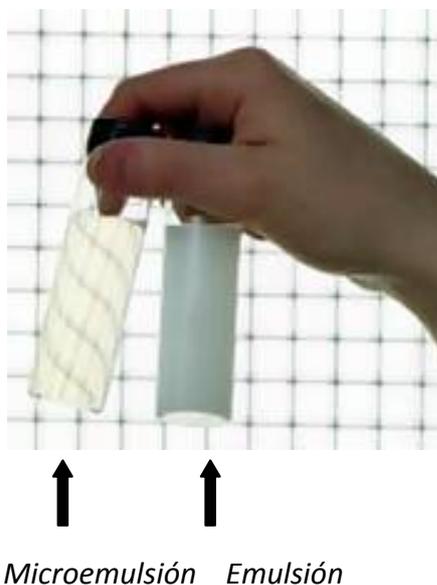


Figura 1.- Apariencia de una microemulsión y de una emulsión.

Formulación de microemulsiones de uso farmacéutico

La correcta formulación de microemulsiones para uso farmacéutico o cosmético exige una selección adecuada de sus componentes, en cuanto a:

- a) sus características organolépticas (aceptables según la vía de administración a que estén destinadas las formulaciones)
- b) propiedades físico-químicas (pH, viscosidad, punto de fusión, estabilidad química, naturaleza iónica, etc.)
- c) propiedades biológicas (ausencia de toxicidad y de poder sensibilizante o irritante)

Los **componentes de las microemulsiones** farmacéuticas pueden agruparse en cuatro categorías:

a) Componentes acuosos

agua
propilenglicol
soluciones salinas

b) Componentes oleosos

aceites vegetales
ésteres de ácidos grasos
aceites minerales

c) Tensioactivos

de naturaleza no iónica
de naturaleza iónica (catiónicos, aniónicos o anfóteros)

d) Cotensioactivos

alcoholes
glicoles
derivados de propilenglicol
derivados de poliglicerol

Estructura

Las estructuras más conocidas de las microemulsiones son las basadas en microgotas esféricas de tamaño uniforme de una de las fases en el seno de la otra.

En la figura 2 pueden observarse las dos estructuras opuestas. En la de tipo directo (O/W), las moléculas de tensioactivo se sitúan con la cadena hidrófoba hacia el interior, lo cual crea un medio interno apolar que permite la solubilización de compuestos lipófilos. En las de tipo inverso (W/O) las cabezas polares se dirigen hacia el interior de la estructura formándose un medio polar que favorece la solubilización

de agua o compuestos hidrófilos en su interior. Además de estas dos estructuras se han propuesto un gran número de estructuras bicontinuas.

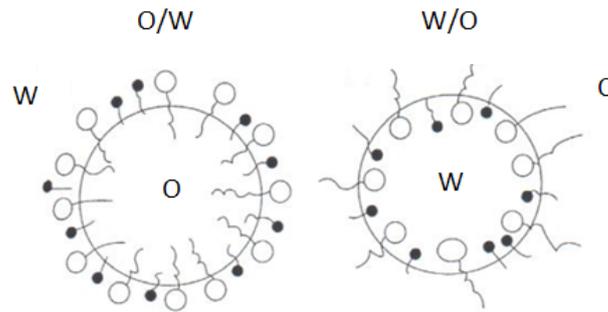


Figura 2.- Esquema de la estructura de microemulsiones O/W y W/O

Al aumentar la concentración de agua o bien la temperatura se produce una transición de las microemulsiones inversas (W/O) a microemulsiones directas (O/W), pasando por una serie de estructuras bicontinuas que pueden presentar birrefringencia (figura 3).

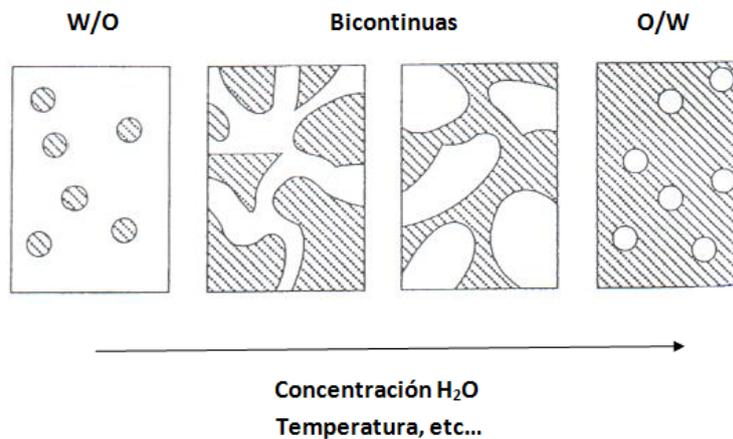


Figura 3.- Transiciones estructurales desde microemulsiones W/O a microemulsiones O/W, a través de microemulsiones bicontinuas.

Técnicas de caracterización

La caracterización de la estructura de las microemulsiones se realiza mediante diversas técnicas experimentales. En las microemulsiones que presentan estructuras de tipo directo (O/W) o inverso (W/O) se caracteriza el tamaño y la forma de las microgotas así como las interacciones entre ellas.

No obstante, dada la complejidad de estos sistemas, los resultados obtenidos a partir de una sola técnica, generalmente no son suficientes para caracterizar de un modo inequívoco un sistema en microemulsión. Por ello generalmente es necesaria la comprobación o el apoyo de varias técnicas. Para caracterizar microemulsiones una de las principales técnicas es la del diagrama de fases.

Diagramas de fases

Son indispensables en el estudio de las microemulsiones (Figuras 4a y 4b). Los límites de las zonas de una fase se pueden obtener mediante la observación directa de mezclas de composición conocida. La información obtenida puede complementarse con la observación microscópica con luz polarizada que permite diferenciar las fases anisótropas de las isotrópicas.

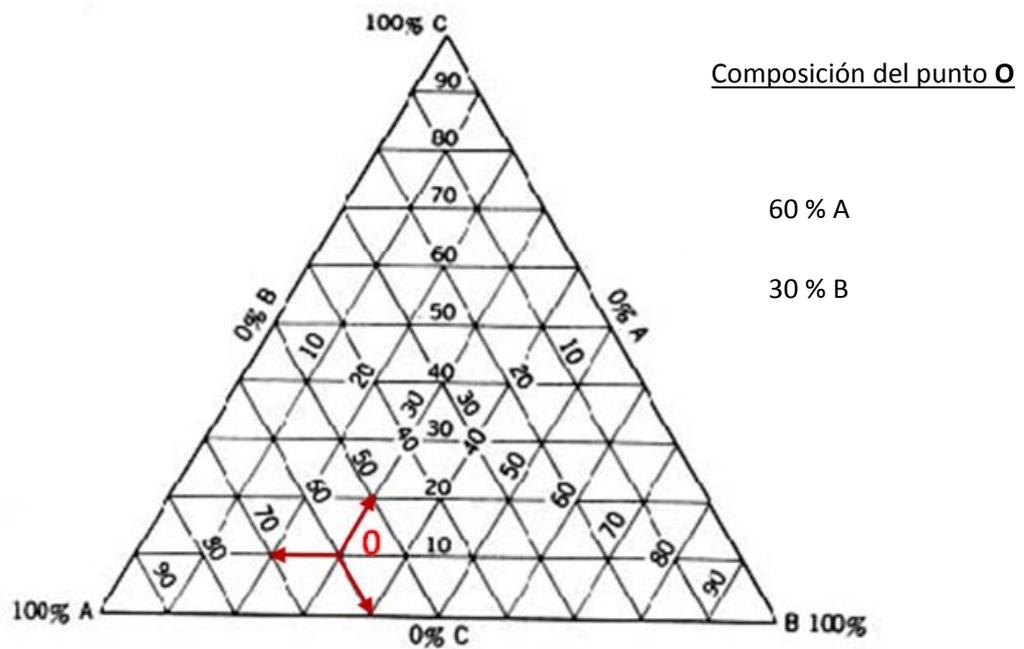


Figura 4a.- Cálculo de la composición de un sistema ternario utilizando un diagrama de fases.

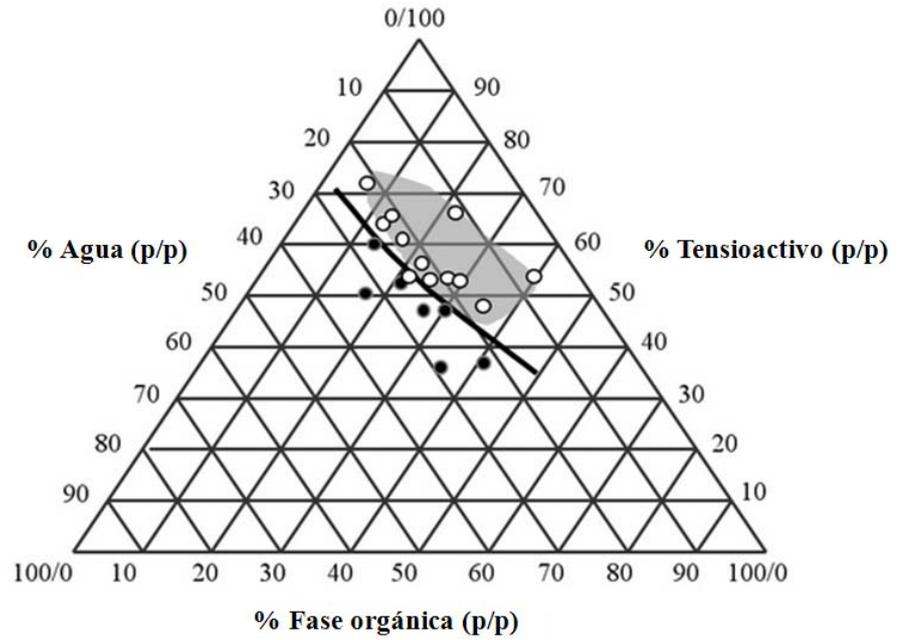


Figura 4b.-Diagrama de fases pseudo-ternario de lecitina: Propan-2-ol/ iso-octano/agua a temperatura ambiente. Los círculos blancos indican una microemulsión estable. Los círculos negros indican separación de fases. La línea negra representa el límite de separación de fases. El área gris corresponde a la zona de formación de una microemulsión A/O.

DESARROLLO DE LA PRÁCTICA

Componentes

Fase acuosa:

- Agua purificada
- Tensioactivo: L.A.S.® (Labrasol: Mezcla de glicéridos poliglicolizados (C8-C10) y saturados. HLB=14)
- Co-tensioactivo: Plurol oléico® (Oleato de poliglicerilo. HLB=10)

Fase oleosa:

- Isoestearato de isoestearilo

Material

Baño termostatzado a 80 °C

Agitador de tubos

Tubos de vidrio con tapón de rosca

Pipetas Pasteur

Balanza de precisión 0,001 g

Gradilla para tubos

Microscopio

Termómetro

Modo de preparación

1.- Preparación de una microemulsión y de una emulsión correspondientes al sistema Agua/Labrasol/ Plurol oléico: Isoestearato de isoestearilo (1:1)

- ☞ Calcular las cantidades en peso de cada componente para preparar 10 g de cada una de las mezclas cuaternarias A y B indicadas en el diagrama de la página 68.

COMPONENTES	PUNTO A		PUNTO B	
	Cantidad calculada	Cantidad pesada	Cantidad calculada	Cantidad pesada
1) Plurol oléico 2) Isoestearato de isoestearilo 3) Labrasol 4) Agua				

Observaciones:

- ☞ Pesar en un tubo de vidrio en la balanza de precisión cada uno de los componentes en el orden siguiente: 1º: Co-tensioactivo, 2º: Componente oleoso, 3º: Tensioactivo y 4º: Agua purificada. Anotar exactamente las cantidades pesadas.
- ☞ Agitar los tubos en el agitador de tubos, hasta conseguir una mezcla homogénea (aprox: durante 5 min).
 $t_{\text{real}} = \text{___ min}$
- ☞ Dejar reposar las muestras en el baño de metacrilato termostatizado a 25 °C, poniendo el tubo en una gradilla.
- ☞ Transcurridos al menos 2 minutos, observar la apariencia de las muestras y anotar sus características: color, transparencia (transparente, turbio, opaco, etc.), fluidez, número de fases, aspecto de cada fase, formación de espuma, etc.

	MEZCLA CUATERNARIA - A	MEZCLA CUATERNARIA - B
APARIENCIA		

- ☞ Observar las muestras al microscopio óptico.
- ☞ Calentar las muestras en un baño termostatizado a 80 °C. Agitarlas con el agitador de tubos y volver a colocarlas en el baño a 25 °C. Observar su aspecto a 80 °C y a 25 °C.

- ☞ En función del aspecto de las muestras a 25 °C y de su composición, indicar cuáles podrían corresponder a microemulsiones. Justificar la respuesta.

Respuesta:

2.- Preparación de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias correspondientes al sistema Agua/Labrasol/ Purol oléico: Isoestearato de isoestearilo.

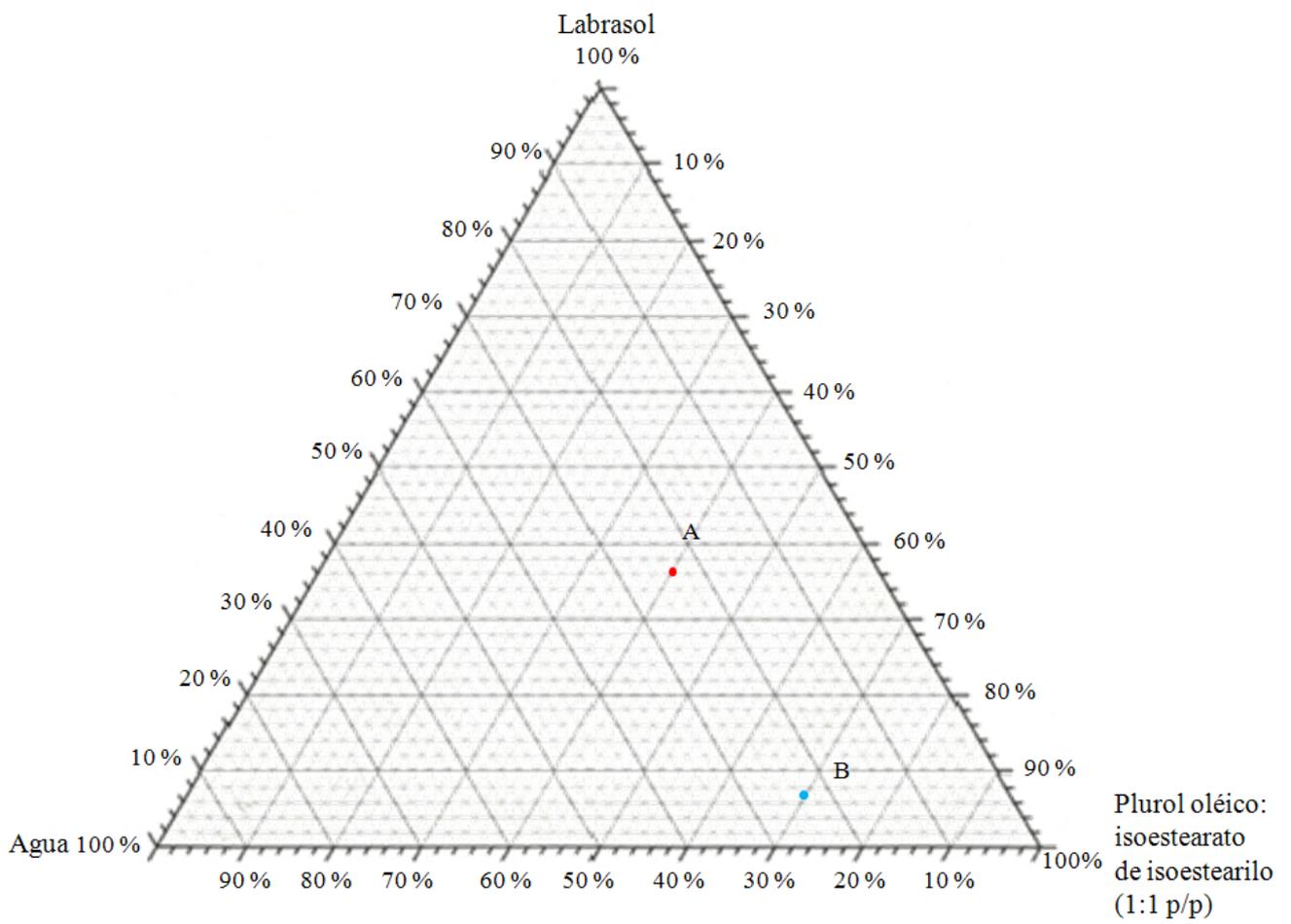
- ☞ En el diagrama de fases de la página siguiente, seleccionar una mezcla binaria, una ternaria y una cuaternaria del sistema Agua/Labrasol/ Purol oléico: Isoestearato de isoestearilo. Calcular su composición.

COMPONENTES	Mezcla binaria (X)		Mezcla ternaria (Y)		Mezcla cuaternaria (Z)	
	Cantidad calculada	Cantidad pesada	Cantidad calculada	Cantidad pesada	Cantidad calculada	Cantidad pesada
1) Plurol oléico						
2) Isoestearato de isoestearilo						
3) Labrasol						
4) Agua						

- ☞ Realizar las mismas operaciones indicadas en el apartado anterior.
- ☞ Marcar las composiciones estudiadas en el diagrama que se están realizando en los diferentes grupos de prácticas. Identificar las zonas del diagrama correspondientes a las microemulsiones. Indicarlas en el siguiente diagrama.

Respuesta:

DIAGRAMA TERNARIO



CUESTIONARIO

1.- Indicar las características organolépticas de cada componente de las formulaciones. Justificar su función en la formulación.

2.- Indicar las principales diferencias entre una emulsión y una microemulsión.

3.- Indicar las principales similitudes entre una emulsión y una microemulsión.

4.- Responder a las siguientes preguntas:

- V F El labrasol es miscible en agua
- V F El labrasol es más hidrófilo que el plurool oléico
- V F El plurool oléico es miscible en agua

5.- Responder a las siguientes preguntas:

- V F Las microemulsiones son siempre estables independientemente de la temperatura
- V F Las microemulsiones son siempre estables independientemente del orden de incorporación de los componentes
- V F Las microemulsiones se separan en fases pero se pueden reconstituir fácilmente