

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

ESTUDI DE LA FORMACIÓ DE NANO-EMULSIONS
DE FASE EXTERNA AQUOSA I SOLUBILITZACIÓ DE
FÀRMACS LIPÒFELS

Núria Sadurní Gràcia, 2006

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
INSTITUT D'INVESTIGACIONS QUÍMIQUES I AMBIENTALS DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE TECNOLOGIA DE TENSIOACTIUS

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

Programa de Doctorat Interdepartamental
'Medicaments, Alimentació i Salut'
Bienni 2000–2002

Memòria presentada per Núria Sadurní Gràcia per optar al títol de doctor
en Farmàcia,

La present Tesi Doctoral ha estat dirigida per la Dra. Maria José García
Celma i la Dra. Concepció Solans Marsà, que autoritzen la seva
presentació.

Dra. Maria José García Celma

Dra. Concepció Solans Marsà

Núria Sadurní Gràcia

Barcelona, 18 d'Abril del 2006

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. NANO-EMULSIONS	3
1.1.1. Definició, tipus i propietats generals	3
1.1.2. Influència dels tensioactius en la formació d'emulsions	4
1.1.3. Comportament fàsic dels sistemes tensioactius	5
1.1.3.1. Representació gràfica	5
1.1.3.2. Tipus de fases dels sistemes tensioactius	6
1.1.4. Mètodes d'emulsificació	9
1.1.4.1. Mètodes de dispersió o d'alta energia.....	10
1.1.4.2. Mètodes de condensació o de baixa energia	11
1.1.4.2.1. Emulsificació a temperatura constant	11
1.1.4.2.2. Emulsificació a composició constant (mètode PIT).....	12
1.1.5. Caracterització	14
1.1.5.1. Caracterització de nano-emulsions.....	14
1.1.5.1.1. Microscopia electrònica	14
1.1.5.1.2. Dispersió de la llum làser.....	15
1.1.6. Estabilitat	17
1.1.6.1. Coalescència.....	18
1.1.6.2. Maduració d'Ostwald	19
1.2. APLICACIONS DE LES NANO-EMULSIONS	22
1.2.1. Aplicacions en Farmàcia	22
1.2.1.1. Administració de nano-emulsions per via parenteral	22
1.2.1.2. Administració de nano-emulsions per via oral	24
1.2.1.3. Administració de nano-emulsions per via cutània i transdèrmica	25
1.2.1.4. Administració de nano-emulsions per via oftàlmica, rectal i nasal	27
1.2.2. Aplicacions en Cosmètica	28
1.2.3. Aplicacions en Tecnologia química	29
1.3. ADMINISTRACIÓ DE PRINCIPIS ACTIUS A TRAVÉS DE LA PELL	31
1.3.1. Conceptes generals sobre permeació cutània	31
1.3.2. Influència de la formulació en la permeació cutània de principis actius	34
1.3.3. Quantificació de la permeació cutània d'un principi actiu.....	38

1.3.4. Idoneïtat de formulacions per a ser administrades sobre la pell	43
1.3.4.1. Test de Draize	43
1.3.4.2. Pèrdua transepidèrmica d'aigua.....	45
1.3.4.3. Quantificació dels canvis de color de la pell.....	47

2. OBJECTIUS I PLA DE TREBALL.....51

3. EXPERIMENTAL57

3.1. MATERIALS 59

3.1.1. Tensioactius	59
3.1.1.1. Tensioactius no iònics	59
3.1.1.2. Tensioactius amfòters.....	62
3.1.2. Cotensioactius.....	63
3.1.3. Solvents	69
3.1.4. Principis actius	71
3.1.5. Reactius per anàlisi.....	73

3.2. APARELLS I INSTRUMENTS 74

3.3. MÈTODES..... 77

3.3.1. Elaboració de diagrames de fases	77
3.3.2. Caracterització de les fases de cristall líquid laminar i hexagonal	78
3.3.2.1. Microscopia òptica.....	78
3.3.2.2. Espectrofotometria de dispersió de raigs X a angles petits (SAXS)	79
3.3.3. Formació de nano-emulsions	83
3.3.3.1. Emulsificació mitjançant agitació amb vòrtex.....	83
3.3.3.2. Emulsificació mitjançant agitador mecànic estàndard amb vareta de pala	84
3.3.3.3. Emulsificació mitjançant homogeneïtzador d'alta pressió	84
3.3.4. Determinació de la mida de gota de les nano-emulsions	85
3.3.4.1. Microscopia òptica.....	85
3.3.4.2. Espectrofotometria de dispersió dinàmica de la llum làser (DLS)	85

3.3.5. Estabilitat cinètica de nano-emulsions.....	86
3.3.5.1. Observació macroscòpica	86
3.3.5.2. Determinació dels mecanismes de desestabilització	86
3.3.6. Solubilització de principis actius.....	87
3.3.6.1. Solubilització màxima de principis actius pel mètode d'addicions successives	87
3.3.6.2. Determinació de la quantitat de principi actiu solubilitzat mitjançant HPLC	87
3.3.7. Determinació de la temperatura HLB.....	89
3.3.8. Determinació de la tensió superficial	89
3.3.9. Determinació de la pèrdua transepidermica d'aigua (TEWL)	90
3.3.10. Determinació del canvi de color de la pell.....	90
3.3.11. Permeació <i>in vitro</i> de principis actius.....	91
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	93
4.1. SELECCIÓ D'EXCIPIENTS	95
4.2. FORMACIÓ DE NANO-EMULSIONS AMB MÈTODES DE BAIXA ENERGIA.....	98
4.2.1. Estudis preliminars.....	98
4.2.1.1. Sistemes aigua/Cremophor EL/component(s) oliós(os)	101
4.2.1.2. Sistemes aigua/Cremophor EL : Synperonic F68/Miglyol 812	104
4.2.1.3. Sistemes aigua/Cremophor EL:Polietilenglicol 400/Miglyol 812	106
4.2.1.4. Sistemes aigua/Solutol HS15/component(s) oliós(os).....	108
4.2.2. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Cremophor EL/Miglyol 812	110
4.2.2.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Cremophor EL/Miglyol 812, a 25°C.....	110
4.2.2.1.1. Caracterització de les fases de cristall líquid a 25°C	113
4.2.2.1.2. Caracterització de fases de cristall líquid a diferents temperatures	121
4.2.2.2. Formació de nano-emulsions	123
4.2.2.3. Caracterització de nano-emulsions.....	126
4.2.2.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions.....	129
4.2.2.4.1. Estabilitat a 25°C.....	129

4.2.2.4.2. Estabilitat a 40°C.....	134
4.2.2.4.3. Estabilitat accelerada.....	136
4.2.3. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Cremophor	
EL/Miglyol 812:oli de ricí 1:1	144
4.2.3.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Cremophor	
EL/Miglyol 812:oli de ricí 1:1, a 25°C	144
4.2.3.2. Formació de nano-emulsions	146
4.2.3.3. Caracterització de nano-emulsions.....	147
4.2.3.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions	149
4.2.3.4.1. Estabilitat a 25°C.....	149
4.2.4. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Cremophor	
EL/oli de ricí	150
4.2.4.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Cremophor	
EL/oli de ricí, a 25°C.....	151
4.2.4.2. Formació de nano-emulsions	153
4.2.4.3. Caracterització de nano-emulsions.....	154
4.2.4.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions	155
4.2.4.4.1. Estabilitat a 25°C.....	155
4.2.5. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Cremophor	
EL:Synperonic F68 1:1/Miglyol 812.....	156
4.2.5.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Cremophor	
EL:Synperonic F68 1:1/Miglyol 812, a 25°C	156
4.2.5.2. Formació de nano-emulsions	158
4.2.5.3. Caracterització de nano-emulsions.....	159
4.2.5.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions	160
4.2.5.4.1. Estabilitat a 25°C.....	160
4.2.5.4.2. Estabilitat accelerada.....	162
4.2.6. Formació de nano-emulsions en el sistema	
aigua/Cremophor EL:polietilenglicol 400 1:1/Miglyol 812	165
4.2.6.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Cremophor	
EL:polietilenglicol 400 1:1/Miglyol 812, a 25°C	165
4.2.6.2. Formació de nano-emulsions	166
4.2.6.3. Caracterització de nano-emulsions.....	167
4.2.6.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions	168
4.2.6.4.1. Estabilitat a 25°C.....	168
4.2.6.4.2. Estabilitat accelerada.....	169
4.2.7. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Solutol	
HS15/Miglyol 812	172
4.2.7.1. Comportament fàsic del sistema aigua/Solutol	
HS15/Miglyol 812, a 25°C	172
4.2.7.2. Formació de nano-emulsions	173

4.2.7.3. Caracterització de nano-emulsions.....	174
4.2.7.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions.....	176
4.2.7.4.1. Estabilitat a 25°C.....	176
4.2.8. Estudi de nano-emulsions en els sistemes aigua/Solutol	
HS15/Miglyol 812:oli de soja.....	179
4.2.8.1. Formació de nano-emulsions	179
4.2.8.2. Caracterització de nano-emulsions.....	179
4.2.8.3. Estabilitat cinètica de nano-emulsions.....	180
4.2.8.3.1. Estabilitat a 25°C.....	180
4.3. FORMACIÓ DE NANO-EMULSIONS MITJANÇANT LA	
COMBINACIÓ DE MÈTODES DE BAIXA I D'ALTA ENERGIA.....	184
4.3.1. Estudis preliminars.....	184
4.3.1.1. Sistema aigua/Cremophor EL:Epikuron	
200:Transcutol P 2:1:0,5/Miglyol 812	184
4.3.2. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Cremophor	
EL:Epikuron 200:Transcutol P 2:1:0,5/Miglyol 812.....	190
4.3.2.1. Influència del mètode de preparació (addició d'aigua i	
tipus d'agitació).....	191
4.3.2.2. Influència del nombre de cicles de recirculació de la	
mostra durant l'homogeneïtzació amb el Microfluidizer.....	196
4.3.2.3. Influència de la pressió de procés durant	
l'homogeneïtzació amb el Microfluidizer.....	200
4.3.2.4. Influència de la temperatura	202
4.3.2.5. Estabilitat cinètica de nano-emulsions a 25°C	204
4.3.3. Estudi de nano-emulsions en el sistema aigua /Solutol	
HS15:Epikuron 200:Transcutol P 2:1:0,5/Miglyol 812.....	209
4.3.3.1. Formació de nano-emulsions	209
4.3.3.2. Estabilitat cinètica de nano-emulsions a 25°C	211
4.4. SOLUBILITZACIÓ DE PRINCIPIS ACTIUS EN NANO-	
EMULSIONS.....	214
4.4.1. Estudi de la solubilització de lidocaïna en nano-emulsions	
O/W.....	214
4.4.1.1. Estudis preliminars	214
4.4.1.2. Solubilització màxima de lidocaïna en nano-	
emulsions.....	215
4.4.1.3. Caracterització de nano-emulsions amb lidocaïna	
solubilitzada.....	219

4.4.1.4. Estabilitat cinètica de nano-emulsions amb lidocaïna solubilitzada	227
4.4.2. Estudi de la solubilització de flurbiprofè en nano-emulsions O/W	233
4.4.2.1. Estudis preliminars	233
4.4.2.2. Solubilització màxima de flurbiprofè.....	233
4.4.2.3. Caracterització de nano-emulsions amb flurbiprofè solubilitzat	235
4.4.2.4. Estudi de les propietats amfifíliques del flurbiprofè	238
4.4.2.5. Estabilitat cinètica de nano-emulsions amb flurbiprofè solubilitzat.....	239
4.5. ESTUDIS DE LA IDONEÏTAT DE NANO-EMULSIONS O/W COM VEHICLES PER APLICACIÓ TÒPICA	242
4.5.1. Estudi de l'efecte de les nano-emulsions en la integritat de l'estructura de la capa còrnia	242
4.5.2. Estudi de la influència de les nano-emulsions en l'aparició d'eritemes.....	245
4.6. PERMEACIÓ <i>IN VITRO</i> DE PRINCIPIS ACTIUS.....	248
4.6.1. Estudi de la permeació <i>in vitro</i> de lidocaïna en nano-emulsions O/W del sistema aigua/Cremophor EL/Miglyol 812.....	248
4.6.2. Estudi de la permeació <i>in vitro</i> de lidocaïna en nano-emulsions O/W del sistema aigua/Solutol HS 15/Miglyol 812.....	252
4.6.3. Estudi de la permeació <i>in vitro</i> de lidocaïna en una preparació comercial.....	255
5. CONCLUSIONS.....	259
6. BIBLIOGRAFIA.....	267
7. APÈNDIX	293