

# CUADERNO FIRP S485-A

MODULO DE ENSEÑANZA EN FENOMENOS INTERFACIALES

*en español*

## EMULSIONES PARENTERALES

\*\*\*\*\*

*Ronald MARQUEZ, Ana FORGIARINI  
y Johnny BULLON*

LABORATORIO DE FORMULACION, INTERFASES  
REOLOGIA Y PROCESOS

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE INGENIERIA  
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA



Mérida-Venezuela  
Versión # 1 (2007)

# EMULSIONES PARENTERALES

---

## *Contenido*

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 SURFACTANTES Y EMULSIONES.....	1
1.2 EMULSIONACIÓN.....	1
1.2.1 MÉTODOS DE ALTA ENERGÍA.....	2
1.2.2 MÉTODOS DE BAJA ENERGÍA.....	3
<b>2. EMULSIONES PARENTERALES.....</b>	<b>6</b>
2.1 DEFINICIÓN.....	6
2.2 COMPOSICIÓN.....	7
2.2.1 ACEITE.....	7
2.2.2 FASE ACUOSA.....	7
2.2.3 AGENTE EMULSIONANTE.....	7
2.2.4 ADITIVOS.....	10
2.3 PROPIEDADES.....	10
2.3.1 TAMAÑO DE GOTA.....	10
2.3.2 ESTABILIDAD.....	12
2.4 MÉTODO DE FABRICACIÓN.....	13
2.4.1 PREEMULSIONACIÓN.....	13
2.4.2 HOMOGENEIZACIÓN.....	15
2.4.3 FILTRACIÓN Y ESTERILIZACIÓN.....	15
2.5 APLICACIONES.....	16
<b>3. FABRICACIÓN POR MÉTODOS DE BAJA ENERGÍA.....</b>	<b>17</b>
<b>4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>18</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. SURFACTANTES Y EMULSIONES

Las interfases juegan un papel fundamental en la formación de micro y nanoestructuras, estas se encuentran presentes en fenómenos que involucran detergencia, mojabilidad, formación de espumas, dispersiones y emulsiones, entre otros.

Las emulsiones son sistemas formados por dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales está dispersa en la otra en forma de gotas a través de sustancias que modifican la actividad interfacial denominadas surfactantes.

Los surfactantes son compuestos que poseen una doble afinidad, están formados por una parte que es afin a sustancias polares (como el agua) y otra parte que posee mayor semejanza con sustancias apolares (como el aceite), por consiguiente pueden estabilizar una interfase agua-aceite ubicando espacialmente una parte de su estructura dentro del agua y otra dentro del aceite (Salager, 2002). En la figura 1 se presentan las formulas estructurales de algunos surfactantes comunes.

Las emulsiones son empleadas en múltiples procesos que incluyen polimerización, extracción específica de solventes, flotación de metales, deshidratación de crudo, reactores bioquímicos; pero también en un sinnúmero de productos, entre ellos membranas, cremas cosméticas y productos farmacéuticos (Becher, 1965).

## 1.2. EMULSIONACIÓN

Las propiedades deseadas de un sistema emulsionado se pueden obtener manipulando las variables disponibles (Salager, 1993). Las variables que afectan las condiciones de emulsión son de tres tipos:

1. Variables de formulación: Se refieren a la naturaleza del agente emulsionante y de las fases acuosa y oleica, así como la temperatura. Estas son características fisicoquímicas del sistema, que se corresponden con los conceptos de HLD y HLB (Salager, 1988).

2. Variables de composición: Comprenden la proporción relativa de agua y aceite (WOR), y concentración del emulsionante.

3. Factores fluomecánicos: Incluyen el procedimiento técnico-ingenieril, el tipo e intensidad de agitación y los aparatos utilizados para formar las emulsiones.

Los métodos de emulsión pueden clasificarse en dos grandes grupos, los métodos de alta energía (llamados también de dispersión o fuerza bruta) y los de baja energía (de condensación o fisicoquímicos).

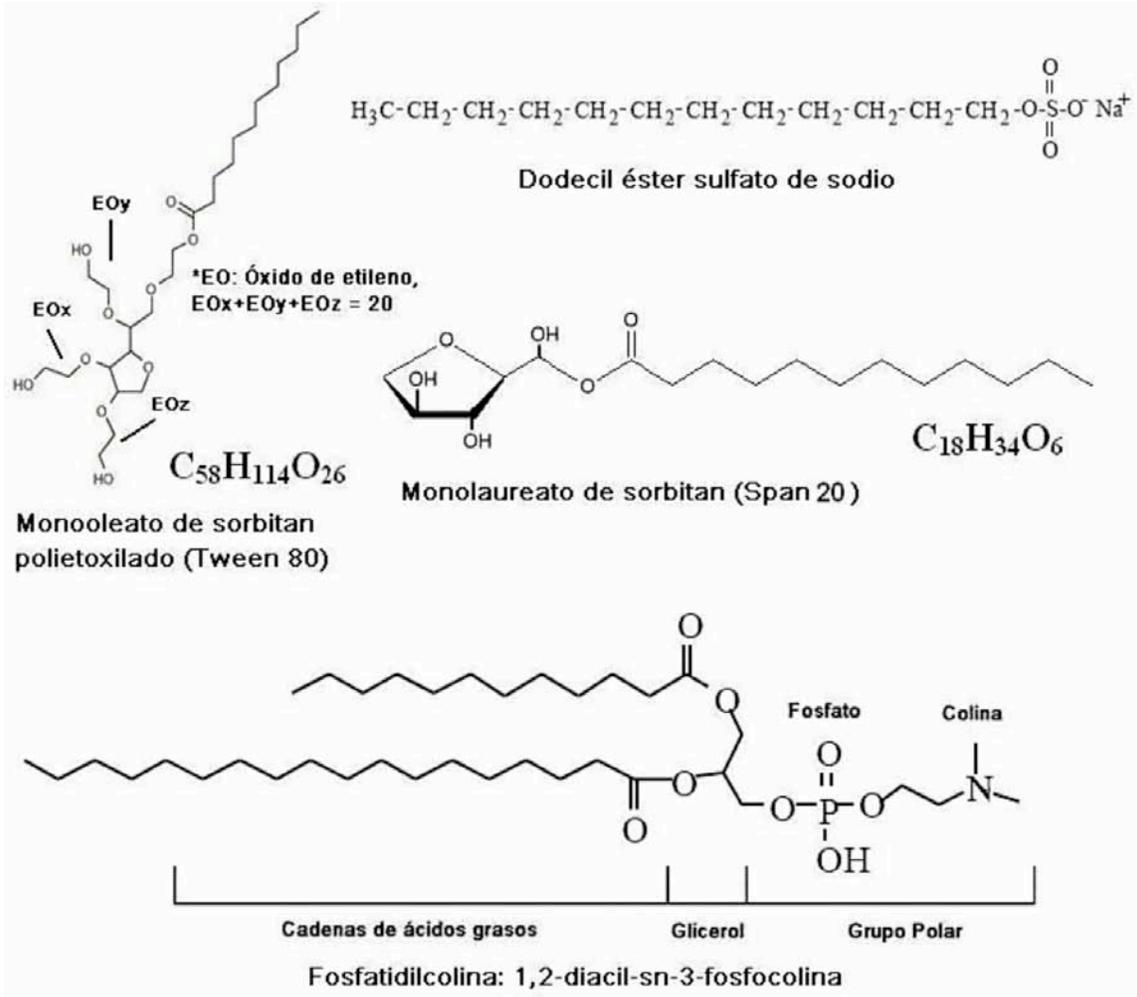


Figura 1: Ejemplo de algunos surfactantes comunes

### 1.2.1 MÉTODOS DE ALTA ENERGÍA

Los métodos de dispersión comprenden la elongación de las gotas y la formación de inestabilidad hidrodinámica, a través de un alto cizallamiento generado por mezcladores de hélice o turbina, produciendo emulsiones gruesas (5-100 µm), que requieren para una mayor disminución de tamaño de gota una gran cantidad de energía mecánica para aumentar el área interfacial, debido a que la presión de Laplace aumenta al disminuir el tamaño de gota (Salager, 2000).

La formación de nanoemulsiones por métodos de dispersión generalmente es muy costosa, ya que, requiere la utilización de homogeneizadores o microfluidizadores de alta presión como se muestra en la figura 2.

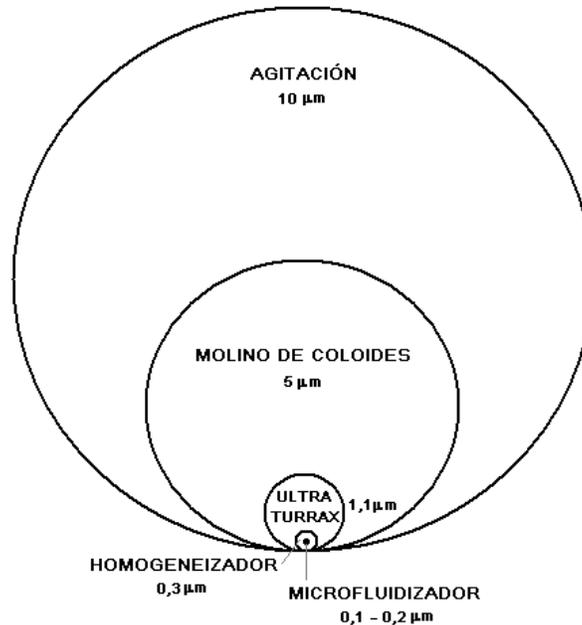


Figura 2: Efecto del equipo de emulsión sobre el tamaño de gota promedio en la emulsión por dispersión (Benita, 1993).

### 1.2.2 MÉTODOS DE BAJA ENERGÍA

La formación de una emulsión con tamaño de gota extremadamente pequeño no sólo requiere que el sistema final posea ciertas variables de composición y de formulación, también el procedimiento a través del cual se obtiene la emulsión es determinante. Los métodos de baja energía son aquellos en los cuales la energía requerida para producir la emulsión proviene de las transiciones o cambios de fases que se producen durante la formación de las mismas (Salager y col. 2004). Esto es posible a través de tres métodos: inversión transicional, inversión catastrófica y emulsión por inversión de fases (Salager, 2006).

#### **Inversión transicional**

El método de temperatura de inversión de fases, método PIT (Shinoda y Saito, 1968), ampliamente usado en la industria, se basa en formar la emulsión utilizando un cambio brusco de temperatura. Sin embargo, su uso está limitado a sistemas formulados con surfactantes no iónicos del tipo etoxilado los cuales cambian su balance hidrofílico-lipofílico con la temperatura: a temperaturas inferiores a la temperatura de inversión de fases ( $HLD < 0$ ) se forman emulsiones aceite-en-agua mientras que a temperaturas superiores a la misma ( $HLD > 0$ ) forman emulsiones agua-en-aceite, como se muestra en la Figura 3. Usando el concepto de diferencia de afinidad del surfactante SAD (Salager, 1988) se pueden manipular otras variables durante el proceso de emulsificación tales como concentración de sal, alcohol, pH etc. y producir las transiciones de fases que hacen posible la formación de emulsiones de tamaño submicrométrico (o nano-emulsiones).

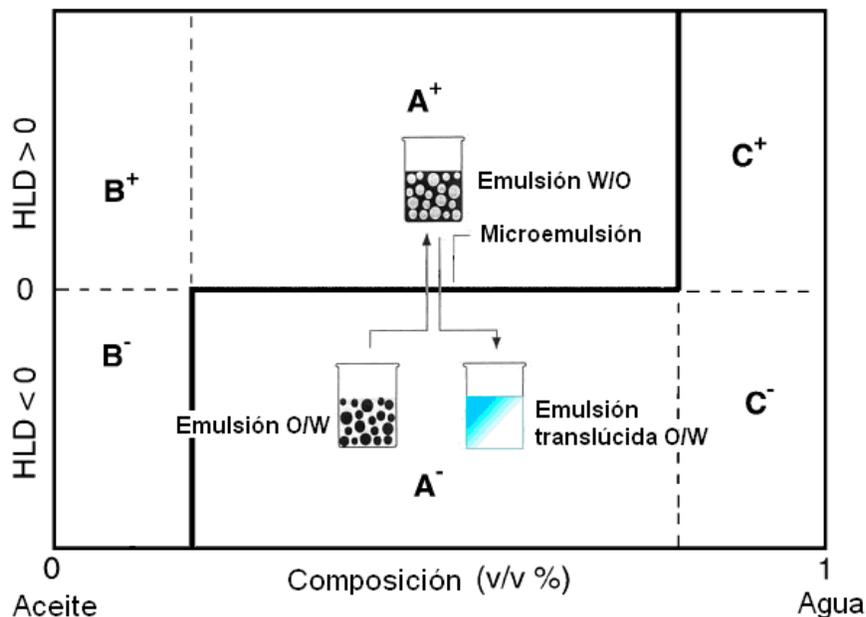


Figura 3: Método de temperatura de inversión de fases (PIT)

### Inversión catastrófica

La inversión catastrófica se produce cuando la concentración de la fase interna en un sistema surfactante/agua/aceite es muy alta, generando la formación de una emulsión múltiple debido a que el sistema no puede solubilizar una mayor cantidad de fase dispersa en el interior de las gotas. Esta se puede realizar de dos formas del lado normal de la emulsión al lado anormal cuando se aumenta la cantidad de fase interna, o del lado anormal de la emulsión al lado normal. Este método permite conseguir tamaños de gota pequeños a través de un cambio de composición del sistema. Un caso especial son las emulsiones de alto contenido de fase interna (HIPR: High Internal Phase Ratio), las cuales se fabrican a través de un mezclado lento aprovechando los fenómenos de memoria que se presentan en la línea de inversión catastrófica (Salager y col., 2004), que permiten llegar a un altísimo contenido de fase interna, lo que aumenta la viscosidad y las interacciones entre las gotas, produciéndose un alto cizallamiento y emulsiones con diámetros de gota pequeños que luego pueden ser diluidas. Es el caso del método utilizado para la fabricación de la Orimulsión® (Chirinos y col., 1990), presentado en la Figura 4.

### Emulsión por inversión de fase

La mayoría de los sistemas formulados para producir emulsiones son sistemas multicomponentes, por lo tanto, es posible modificar la composición interfacial durante el proceso de emulsión mediante un cambio de las proporciones agua/aceite debido al fenómeno de partición de las especies de surfactante en el sistema (Márquez y col., 2002).

Este es el principio del método de emulsión inicialmente denominado punto de inversión de la emulsión (EIP) descrito por Marszall (1976), usado por Lin (1978) y mejorado por Sagitani (1992), quien luego le dio el nombre de emulsificación por inversión de fases, el cual se presenta en la figura 5.

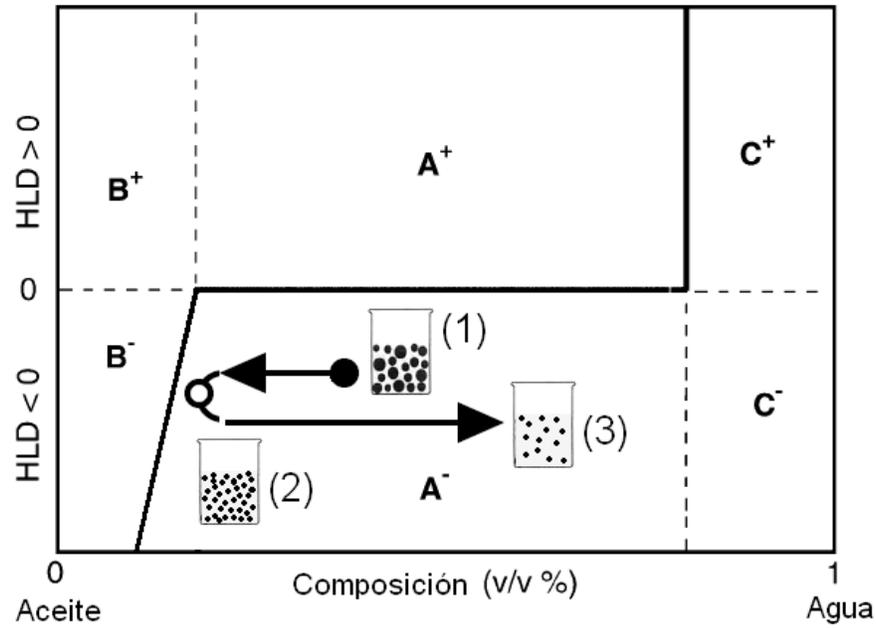


Figura 4: Método HIPR: (1) Emulsión O/W con tamaño de gota grande, (2) Emulsión O/W de alto contenido de fase interna con tamaño de gota pequeño y (3) Emulsión O/W diluida con tamaño de gota pequeño.

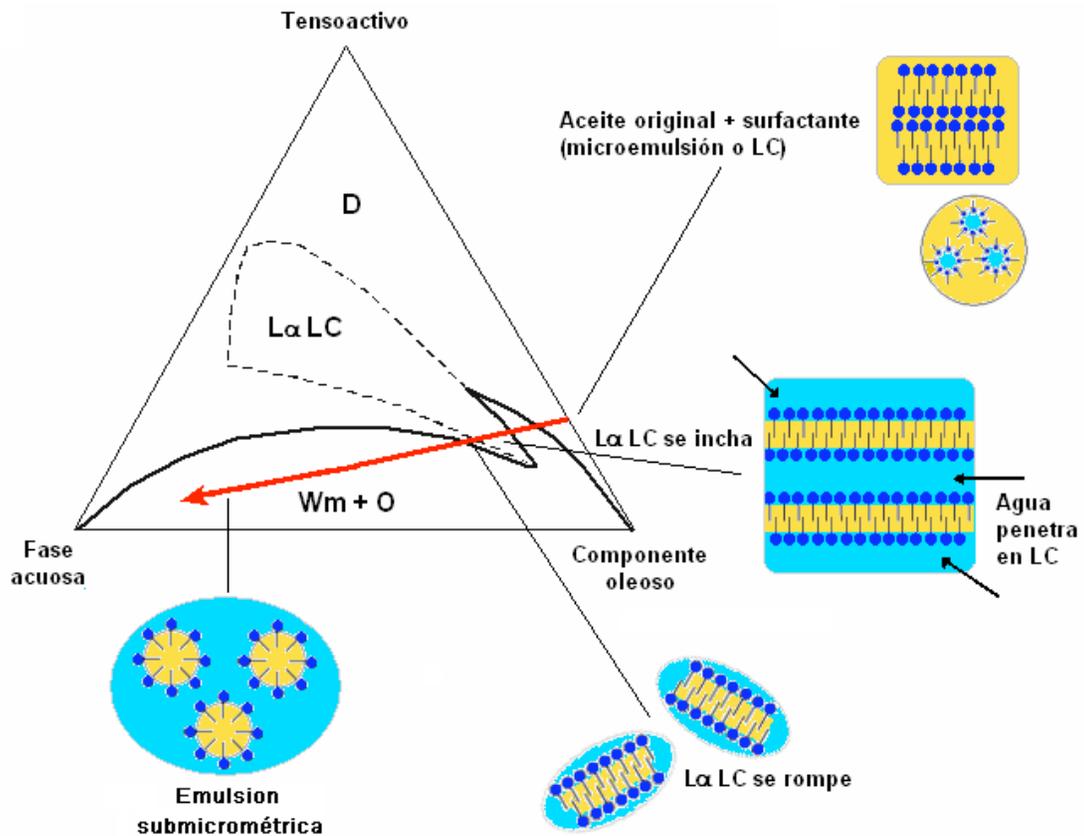


Figura 5: Representación esquemática del proceso de emulsión por transición de fases

En el caso de la obtención de nano-emulsiones del tipo aceite-en-agua (O/W), el método consiste en agregar agua a una dispersión formada por aceite y surfactante hasta lograr la formación de la emulsión final. Incrementándose el contenido de agua en el sistema inicial se producen las transiciones o inversión de fases necesarias para formar una emulsión con tamaño submicrométrico donde las gotas de aceite están dispersadas en una fase externa acuosa. Se ha discutido la importancia de la presencia de fases de microemulsión y/o cristales líquidos lamelares para la formación de nano-emulsiones a través de métodos de transición de fases (Forgiarini, 2001b; Morales, 2003).

## **2. EMULSIONES PARENTERALES**

Wretlind (1964) en 1961 logra desarrollar una emulsión para administración intravenosa utilizando aceite de soya como fase interna, lecitina de huevo como emulsionante y glicerol dispersados en una fase acuosa, que luego fue llevada a escala comercial. Estos sistemas son emulsionados utilizando aparatos de alto cizallamiento como homogeneizadores y microfluidizadores, los cuales requieren un gasto de energía significativo para generar emulsiones de tamaño pequeño.

### **2.1. DEFINICIÓN**

Las emulsiones parenterales consisten en mezclas de triglicéridos dispersadas en una fase acuosa. Han sido extensamente utilizadas clínicamente como fuentes de calorías y ácidos grasos esenciales para pacientes o neonatos quienes no son capaces de consumir o absorber alimentos oralmente. Estas emulsiones deben cumplir con los requerimientos farmacopeicos, deben ser estériles, isotónicas, no pirogénicas, no tóxicas, biodegradables y estables, tanto física como químicamente. Además el tamaño de las gotas debe ser menor a 5  $\mu\text{m}$  y generalmente en intervalos de 100-500 nm (Benita y Levy, 1993).

### **2.2. COMPOSICIÓN**

Los componentes principales de una emulsión parenteral son aceites triglicéridos dispersados con mezclas de fosfolípidos en una fase acuosa. Una emulsión comercial como Intralipid® 20% contiene como componentes principales 20%p/v de aceite de soya, 1,2%p/v de fosfolípidos de huevo y 2,5%p/v de glicerol en solución acuosa.

#### **2.2.1. ACEITE**

Los productos comerciales contienen 10, 20 o 30% p/v de aceites triglicéridos de cadena larga (LCT) provenientes de soya o girasol, o triglicéridos de cadena media (MCT) semi-sintéticos obtenidos por la re-esterificación de ácidos grasos de aceite de coco (Herman y Groves, 1992). En algunas emulsiones lipídicas comerciales los MCT son utilizados en combinación con LCT debido a que proveen una fuente de energía que se metaboliza más rápidamente, poseen una mayor solubilidad en agua e incrementan la habilidad de disolver altas concentraciones de fármacos liposolubles (Floyd, 1999; Jumaa y col., 1998). Un análisis típico de aceite de soya refinado indica que la composición de ácidos grasos presentes es: ácido

linoléico (C18:2<sup>1</sup>) 50-57%, ácido oléico (C18:1) 17-26%, ácido linolénico (C18:3) 5-10%, ácido palmítico (C16:0) y ácido esteárico (C18:0) 3-6%.

### 2.2.2. FASE ACUOSA

La fase externa contiene compuestos no electrolíticos como glicerol, sorbitol o xilitol para conseguir que sean isotónicas (de 280-300 mOsm.kg<sup>-1</sup> en el medio sanguíneo), pequeñas cantidades de electrolitos para ajustar el pH y antioxidantes como  $\alpha$ -tocoferol. Las emulsiones de pequeño volumen deben incluir un agente antimicrobial como los butil y metil derivados del ácido p-hidroxibenzoico.

### 2.2.3. AGENTE EMULSIONANTE

Los emulsionantes más usados en formulaciones parenterales son fosfolípidos fraccionados y lecitina. La lecitina es una mezcla de fosfolípidos que se encuentra en las membranas biológicas de los organismos vivos, cuya composición exacta depende de su origen, usualmente, huevos o granos de soya<sup>2</sup>. Los constituyentes mayores son fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, los cuales se encuentran no ionizados a un pH fisiológico y no contribuyen a la carga superficial total. Las fórmulas estructurales de los fosfolípidos se presenta en la Figura 6. Adicionalmente fosfatidilserina, ácido fosfatídico y fosfatidilglicerol conforman de 2-5% del total de lípidos y estos están negativamente cargados a pH 7. Estos componentes menores ionizados usualmente contribuyen en mayor proporción a la carga superficial (Washington y col., 1989). Además las lecitinas se hidrolizan y forman los correspondientes lisoderivados: lisofosfatidilcolina y lisofosfatidiletanolamina, los cuales deben ser controlados para reducir el potencial hemolítico<sup>3</sup> de la emulsión.

Usualmente el nombre trivial “lecitina” se utiliza para identificar al 1,2-diacil-sn-3-fosfocolina. La lecitina comercial es una mezcla compleja de fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos y carbohidratos. De acuerdo a su origen y el método de extracción y purificación, varía el tipo de fosfolípidos que la componen; en la tabla 1 se presenta la composición típica de las lecitinas crudas de soya y de huevo (Shchipunov, 2002). Además, existen notables diferencias en los ácidos grasos presentes en la molécula; ejemplos de la composición de ácidos grasos de las lecitinas de soya y de huevo se presentan en la tabla 2<sup>4</sup> (Shchipunov, 2002). En exceso de agua, los fosfolípidos de la lecitina forman cristales líquidos y estructuras de tipo bicapa en vez de micelas (Shchipunov, 2002).

Algunos emulsionantes sintéticos han sido utilizados en preparaciones parenterales, entre estos, los ésteres de sorbitan poli-etoxilados y no etoxilados (varios tipos de Tween y Span) y los Pluronic (derivados de poloxamer), los cuales han sido aprobados por las farmacopeas para administración parenteral. Jumaa y Müller (1998b) demostraron que la estabilidad de emulsiones de aceite de castor usando como emulsionante Pluronic F68 era superior que aquella derivada de otros surfactantes no-iónicos, incluyendo polioxietileno glicol (PEG), monooleato de sorbitan (Tween 80), Solutol H15 y Cremofor EL, después de la esterilización por autoclave. Yamaguchi y col. (1995) estudiaron la influencia de diferentes cosurfactantes en la estabilidad de emulsiones

<sup>1</sup> La representación Cn:m indica que el ácido graso posee n carbonos en su cadena y m dobles enlaces.

<sup>2</sup> Aunque se presentan raramente, se han observado reacciones alérgicas en las emulsiones con lecitina de soya, debido a su alto contenido de fosfatidilserina y fosfatidilglicerol (Floyd, 1999)

<sup>3</sup> Hemólisis: liberación de la hemoglobina en el plasma por destrucción de los glóbulos rojos.

<sup>4</sup> Los valores están representados como %molar. El primer número representa la cantidad de ácido graso en la posición sn-1, el segundo en la posición sn-2. Los ácidos con una cantidad <2% no son mostrados o se toman iguales a cero.

parenterales, demostrando que cosurfactantes iónicos como colesterol y oleato de sodio incrementan el potencial zeta de estas emulsiones. Además el oleato de sodio cumple la función de ajustar el pH en algunas emulsiones comerciales.

En la mayoría de los productos comerciales la cantidad de emulsionante no varía en relación con el contenido de aceite. Las emulsiones parenterales tales como Intralipid® 10:20:30 %p/v, Lipofundin® MCT/LCT 10:20 %p/v, Lipohorm® 10:20 %p/v y Lipovenous® 10:20 %p/v, contienen la misma cantidad de fosfolípidos (1,2 %p/v) independientemente del contenido de aceite del sistema. En estos productos, la relación fosfolípido:aceite varía significativamente entre preparaciones que contienen 10, 20 o 30 %p/v en peso de aceite. En contraste Lipofundin® S 10:20 %p/v muestra una relación fosfolípido:aceite constante.

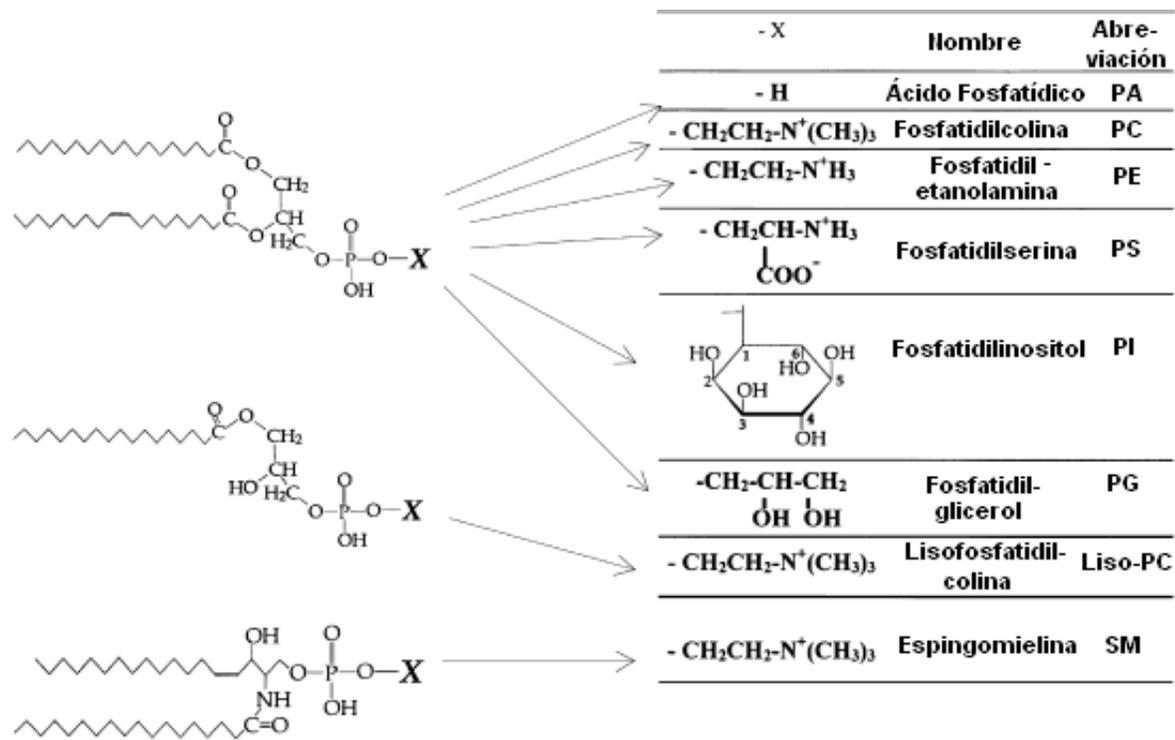


Figura 6: Formulas estructurales generales para fosfolípidos (Shchipunov, 2002).

## 2.2.4. ADITIVOS

Aunque las emulsiones lipídicas intravenosas son altamente estables, cuando van a ser administradas son usualmente mezcladas con otros materiales, entre ellos, electrolitos, carbohidratos, aminoácidos, vitaminas y trazas de elementos, denominada nutrición parenteral total. Estas mezclas tienen una relativamente baja solubilidad, ya que, la adsorción de electrolitos en la interfase de las gotas causa una reducción en su carga superficial y, por consecuencia, se incrementa la velocidad de coalescencia de las gotas. Esta situación se complica por los efectos de los aminoácidos, los cuales tienden a reducir el efecto de desestabilización de los electrolitos (Washington y col., 1989). Además ha sido posible solubilizar fármacos en la fase oleosa o en la monocapa interfacial de estas emulsiones para su administración parenteral.

Tabla 1. Composición de las lecitinas de soya y de huevo no purificadas

Fosfolípido	Lecitina de soya	Lecitina de huevo
Fosfatidilcolina	12-46 %	66-87 %
Fosfatidiletanolamina	8-34 %	8-24 %
Fosfatidilinositol	1,7-2,1 %	-
Ácido fosfatídico	0,2-14 %	-
Fosfatidilserina	0,2-6,3 %	trazas-3 %
Lisofosfatidilcolina	1,5-8,5 %	2,5-6 %
Espingomielina	-	1-6 %

Tabla 2. Composición en ácidos grasos de lecitinas

Ácido graso	Lecitina de soya	Lecitina de huevo
16:0	34/1	67/0
18:0	8/2	26/0
18:1	8/5	5/51
18:2	43/5	0/24
18:3	5/7	-
20:4	-	0/7
22:6	-	0/4
22:6	-	0/4

## 2.3. PROPIEDADES

Las principales propiedades que se deben medir para caracterizar una emulsión parenteral son el tamaño de gota y la estabilidad.

### 2.3.1 TAMAÑO DE GOTA

La principal característica en todas las emulsiones inyectables es el estricto requerimiento de un tamaño de gota determinado, ya que, este tiene un efecto directo tanto en la toxicidad como en la estabilidad. Las emulsiones que contienen gotas en un intervalo de diámetro de 0,5 a 1,0  $\mu\text{m}$  son utilizadas más rápidamente por el cuerpo que otras emulsiones con gotas de 3-5  $\mu\text{m}$ . Las gotas de un tamaño mayor al diámetro de los capilares sanguíneos (4-6  $\mu\text{m}$ ) pueden producir embolia y causar cambios en la presión sanguínea. Por consiguiente, es necesario controlar el diámetro promedio de gota y la distribución de tamaños, siendo un parámetro importante el diámetro acumulativo para una proporción del 99 % del volumen de la emulsión (Floyd, 1999). Una emulsión comercial como Lipofundin® 20 % con una composición de 20 %p/v de aceite de soya, 1,2 %p/v de

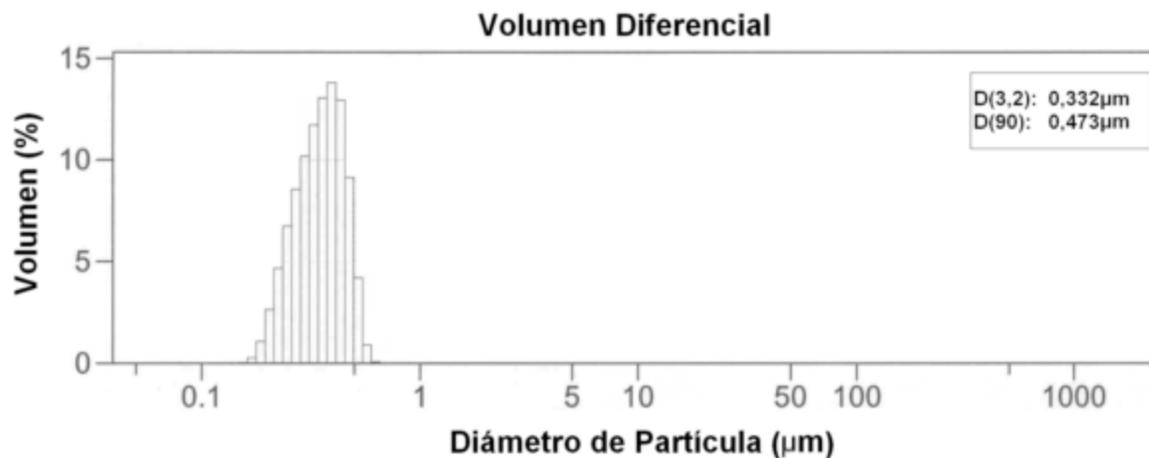


Figura 7: Histograma de distribución de tamaño de gota de una emulsión Lipofundin® 20 %

lecitina de huevo, 2,5 %p/v de glicerol, 0,3 %p/v de oleato de sodio, 0,2 %p/v de tocoferol y agua para completar 100 %p/v, posee un diámetro promedio  $D[3,2]^5$  de 0,3  $\mu\text{m}$  y un diámetro del 90 % del volumen de las gotas  $D90^6$  de 0,5  $\mu\text{m}$ . La distribución de tamaño de gota de esta emulsión se presenta en la figura 7.

Estudios de la estructura de emulsiones parenterales han demostrado que contienen fosfolípidos en exceso que forman predominantemente pequeñas vesículas unilamelares con diámetros mucho menores a 100 nm (Westesen y Wehler, 1992). Adicionalmente, pequeñas gotas con diámetros cercanos a 100 nm, algunas gotas de emulsión múltiple y partículas con oligocapas de fosfolípidos se han encontrado en estos sistemas. Para obtener una distribución de tamaño de gota completa, se ha estudiado la distribución de tamaño de gota, utilizando como parámetro el número de partículas (Westesen y Wehler, 1993), resultando en distribuciones donde predominan las partículas con un diámetro menor a 100 nm.

Se han estudiado diferentes factores que afectan el tamaño de gota en emulsiones parenterales, entre estos, el que tiene una mayor influencia en disminuir el tamaño de gota es el cizallamiento producido en la etapa de homogeneización de la emulsión (Jumaa y Müller, 1998a). Los cosurfactantes no-iónicos como Tween 80 y Pluronic F68 disminuyen el tamaño de gota (Jumaa y Müller, 1998b; Lundberg, 1994). Ishii, y col. (1990) determinaron el efecto de la homogeneización, la concentración de lecitina y la concentración de aceite sobre las propiedades de emulsiones lipídicas intravenosas, siendo estos similares al comportamiento característico de emulsiones O/W.

### 2.3.2. ESTABILIDAD

Los aditivos necesarios para la nutrición parenteral total pueden producir la desestabilización de la emulsión, formándose grandes gotas de aceite, por lo que es necesario que las emulsiones para administración intravenosa sean estables a lo largo de su vida útil. En una emulsión parenteral la floculación y coalescencia se manifiestan por la separación en dos regiones de diferente apariencia. La formación de una capa de nata en la parte superior se

<sup>5</sup> El  $D[3,2]$  corresponde al diámetro obtenido al dividir el volumen total de las gotas por el número total de gotas.

<sup>6</sup> El diámetro  $D 90$  representa el diámetro para el 90 por ciento en volumen de la distribución acumulada.

presenta por la sedimentación de flóculos, proceso que puede durar varias horas, mientras que la coalescencia es un fenómeno mucho más lento. En emulsiones comerciales las gotas son estabilizadas a través de la capa de fosfolípidos por mecanismos de repulsión electrostática y repulsión estérica, que permiten que el tiempo de coalescencia sea mucho mayor a la vida útil de la emulsión.

El valor del potencial de superficie de las emulsiones estabilizadas con lecitina afecta la estabilización a través de repulsión electrostática. La distribución de fosfolípidos presentes en lecitina purificada resulta en una carga superficial de gota (potencial zeta) de aproximadamente -40 a -50 mV. Una reducción en la carga eléctrica incrementa la velocidad de floculación y coalescencia, por lo tanto la medida de carga superficial es útil en la determinación de la estabilidad (Floyd, 1999). El pH en una emulsión parenteral debe ser ajustado entre 6-7 para que se produzca la ionización de los grupos fosfato en la interfase, permitir una carga superficial óptima y minimizar la hidrólisis de la lecitina. Bajos valores de pH (menores que 5) deben ser evitados debido a que decrece la repulsión electrostática, resultando en un aumento de tamaño de gota y coalescencia (Washington, 1990). Washington y col. (1989) estudiaron el efecto de la concentración de cationes ( $\text{Ca}^{++}$ ) y de fosfolípidos ionizados (fosfatidilglicerol) en la estabilidad de emulsiones parenterales, demostrando que al incrementar la concentración de electrolitos disminuye el potencial zeta y crece la velocidad de floculación; encontrándose un efecto opuesto (aumento de la carga superficial) cuando es mayor en la lecitina la proporción de fosfolípidos que se ionizan a pH fisiológico. Además se ha determinado que la glucosa tiene un efecto de estabilización en emulsiones con altas concentraciones de electrolitos (Washington y col., 1990). Los cosurfactantes iónicos como el oleato de sodio y el colesterol disminuyen el potencial zeta en emulsiones parenterales, aumentando su estabilidad; mientras que surfactantes no-iónicos como el Tween 80 tienen poca influencia en la carga superficial (Yamaguchi y col., 1995), pero su efecto en la disminución de tamaño de gota contribuye a la estabilización del sistema.

Herman y Groves (1992) estudiaron la cinética de hidrólisis de fosfolípidos en emulsiones lipídicas intravenosas, demostrando que un aumento de temperatura favorece la degradación de los fosfolípidos en sus lisoderivados, los cuales aumentan la carga interfacial y la estabilidad de la emulsión, de aquí la conveniencia de esterilizar con un proceso de autoclave los sistemas emulsionados con lecitina. Las emulsiones nutritivas apropiadamente formuladas y estabilizadas por fosfolípidos tienden a ser estables por largos períodos. La vida efectiva aceptada es normalmente de 18 o 24 meses a la temperatura ambiente, pero las emulsiones podrían permanecer físicamente estables por mucho más tiempo.

## **2.4. MÉTODO DE FABRICACIÓN**

El procesamiento de emulsiones parenterales se puede dividir en tres etapas (Benita y Levy, 1993; Floyd, 1999) preemulsión, homogeneización y esterilización. Estas etapas se muestran en el diagrama de la Figura 8 y pueden variar de acuerdo a las condiciones del proceso.

### **2.4.1. PRE-EMULSIONACIÓN**

La solubilización de los componentes se puede realizar de diferentes formas. La más común consiste en agregar los componentes hidrosolubles en la fase acuosa y aquellos componentes liposolubles en el aceite (Herman y Groves, 1992). También se puede agregar el emulsionante en la fase acuosa facilitando su dispersión a través de calentamiento (60 o 70 °C) del agua y usando un mezclador con alto cizallamiento; a través de la disolución del

emulsionante en alcohol, la dispersión de la solución de alcohol en el agua, evaporación y remoción total del alcohol para alcanzar una fina dispersión del emulsionante; o por medio de la formación de una dispersión liposómica disolviendo los fosfolípidos en cloroformo, evaporación del solvente y la dispersión en la fase acuosa a través de ultrasonido, proceso utilizado para la solubilización de fármacos (Benita y Levy, 1993). Se recomienda la filtración de todos los componentes de la emulsión en esta etapa para asegurar bajos niveles de impurezas. Después se procede a la emulsión de ambas fases a través de un mezclador de alto cizallamiento. Usualmente se agrega la fase oleosa en el agua (Jumaa y Müller, 1998a), optimizando la velocidad de adición para asegurar que el aceite sea solubilizado totalmente en la fase acuosa, obteniéndose una emulsión gruesa con diámetros de gota promedio entre 5 y 10  $\mu\text{m}$ ; también se ha realizado disolviendo el emulsionante en la fase oleosa y agregando el agua a la solución (Ishii y col., 1990), pero en este caso no se han reportado mediciones de tamaño de gota. Además se debe controlar en este punto la temperatura del proceso (40-70 °C) para evitar la degradación de los compuestos y limitar el calentamiento a pocas horas para prevenir el rompimiento de la emulsión por inestabilidad.

#### **2.4.2. HOMOGENEIZACIÓN**

La emulsión gruesa resultante es dispersada rápidamente con homogeneizadores de alta presión (Jumaa y Müller, 1998a) o microfluidizadores (Hosokawa y col., 2002; Yalin y col., 1997), obteniéndose una emulsión fina y monodispersa (0,1-0,5  $\mu\text{m}$ ). El número de veces que se debe pasar la emulsión por el aparato depende del tamaño de gota que se requiera alcanzar y de la efectividad del mismo (Jumaa y Müller, 1998a; Ishii y col., 1990).

Brouillet y col. (2003) lograron obtener una emulsión con diámetro promedio de gota de 0,58  $\mu\text{m}$  sin utilizar homogeneizadores, a través de la microfiltración de una emulsión estabilizada con Tween 80, obtenida por emulsión por concentración. Este método consiste en producir una emulsión O/W (con un contenido de fase interna mayor a 70 %) por medio de un mezclador de baja velocidad y luego diluir el sistema a la concentración requerida, obteniéndose un tamaño de gota promedio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ .

Si la esterilización por filtración es un requerimiento, en esta etapa se deben obtener tamaño de gota menores a 0,22  $\mu\text{m}$  (Yalin y col., 1997). Un método desarrollado recientemente para la solubilización de fármacos es la tecnología SolEmuls (Akkar y Müller, 2003) que consiste en localizar el medicamento en la película interfacial de lecitina por homogeneización de una emulsión híbrida de gotas de aceite y nanocristales de droga en agua.

#### **2.4.3. FILTRACIÓN Y ESTERILIZACIÓN**

Por último, se ajusta el pH aproximadamente a 8 para minimizar la hidrólisis de la lecitina, la emulsión es filtrada a través de membranas para retirar las partículas más grandes y se procede a la esterilización. Para grandes volúmenes de emulsiones intravenosas (100-1000 mL), la esterilización se logra por autoclave (121 °C, 2 bar, por al menos 15 min), este proceso no se puede realizar con la mayoría de los surfactantes no-iónicos aceptados para estas formulaciones (Tweens y Spans) por su bajo punto de turbidez, excepto el Pluronic F68 (Jumaa y Müller, 1998b), el cual se ha demostrado que es estable a temperaturas mayores a 100 °C. Por consiguiente, en términos de estabilidad es más deseable la esterilización a través de la filtración por membranas de 0,22  $\mu\text{m}$  bajo condiciones asépticas, pero en este caso es necesario utilizar microfluidizadores para obtener tamaños de gota menores a 0,22  $\mu\text{m}$  (Lidgate, 1992; Moreno y col., 2003).

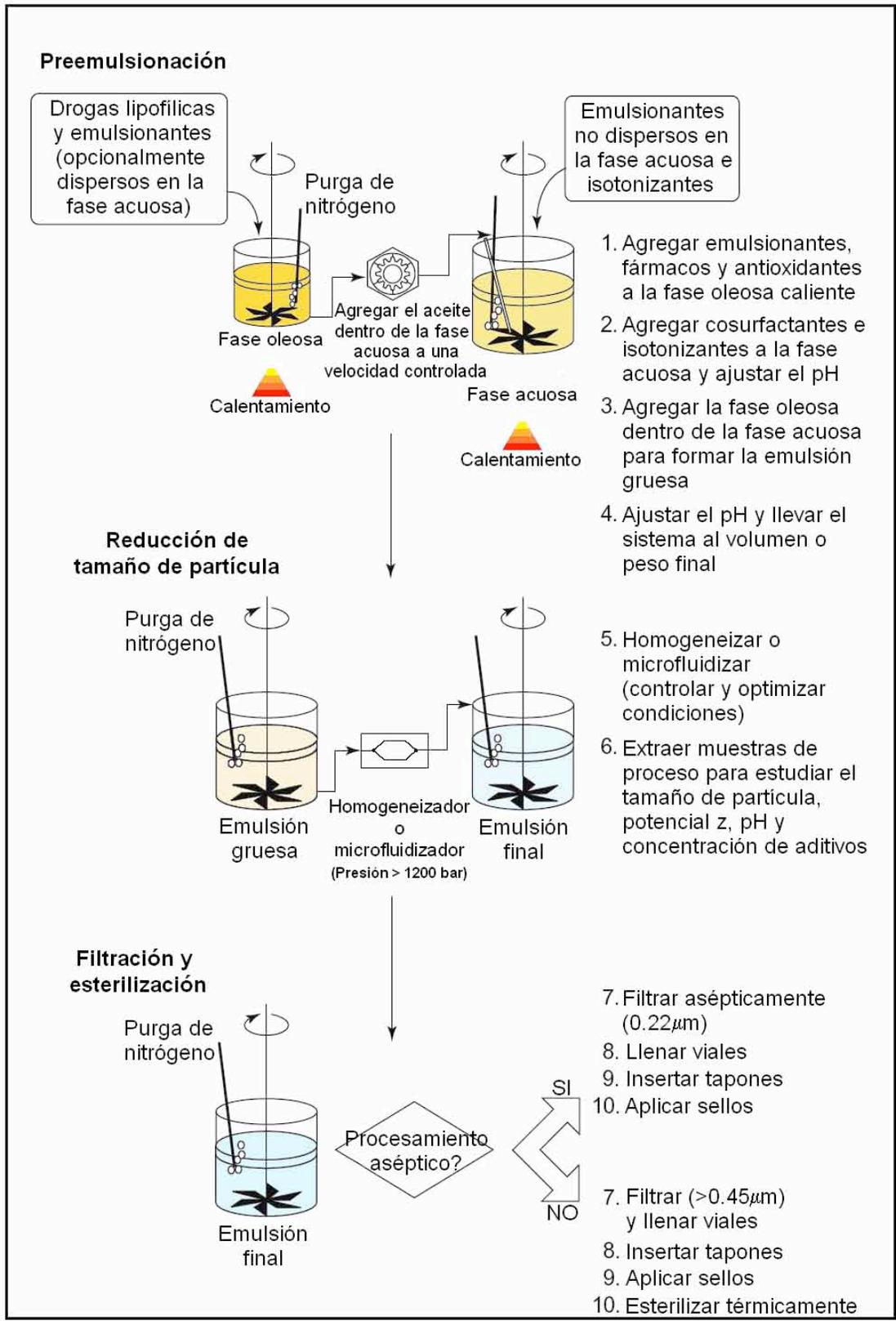


Figura 8: Diagrama de flujo general para la preparación de una emulsión parenteral

## 2.5. APLICACIONES

El potencial para aplicaciones farmacéuticas de las emulsiones parenterales incluyen su uso para el transporte de drogas lipofílicas, sistemas para la liberación controlada y para la administración específica de medicamentos. Los estudios de solubilización de fármacos dentro de emulsiones intravenosas han llevado a la producción de formulaciones farmacéuticas comerciales, entre ellas: Diazemuls, emulsión con diazepam (Levy y Benita, 1989) utilizada como agente anestésico; Diprivan, emulsión con contenido de propofol, empleada para la inducción y mantenimiento de anestesia, que debido a su solubilidad mejorada y a su baja concentración en la fase externa no produce dolor en la inyección, es uno de los productos que han tenido mayor éxito. Se han formulado compuestos como la ciclosporina y amfotericina B ambos en mezclas con emulsiones nutritivas como preparaciones ex-tempore (preparadas justo antes de la administración) y en emulsiones con fármacos. Son múltiples las formulaciones obtenidas experimentalmente, Benita y col. (1986) lograron obtener una emulsión para la liberación controlada de fisostigmina; Akkar y Müller (2003) consiguieron solubilizar itraconazole, una droga insoluble tanto en agua como en aceite en la capa interfacial de lecitina utilizando una nueva tecnología para la dispersión de este tipo de fármacos.

Una posible aplicación de las emulsiones parenterales es la solubilización de oxígeno para administrarlo como sustituyente de sangre. Las emulsiones de perfluorocarbonos son usadas actualmente como portadoras de oxígeno inyectables, la solubilidad del oxígeno en los perfluorocarbonos hace que estos sistemas sean adecuados para este propósito, pero los problemas de estabilidad han dificultado su utilización. El interés en los perfluorocarbonos, sin embargo, indica que gases débil o fuertemente lipofílicos también pueden ser solubilizados en emulsiones parenterales.

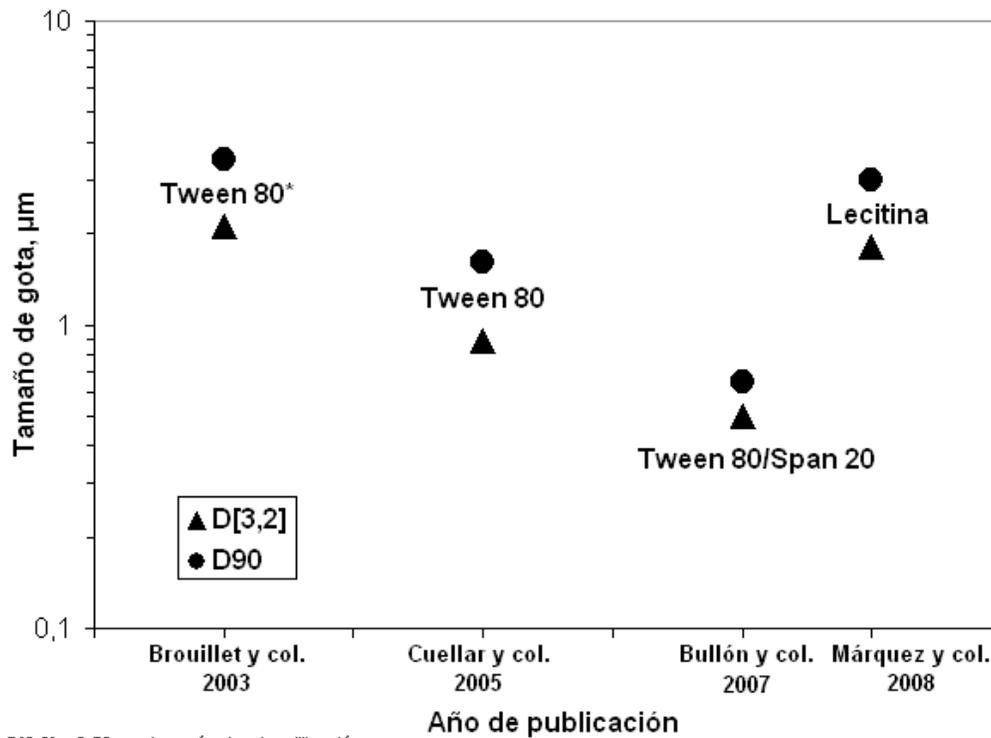
## 3. FABRICACIÓN POR EL MÉTODO DE BAJA ENERGÍA

En vista de los altos costos que representa la etapa de homogeneización en la formación de emulsiones parenterales, se han tratado de desarrollar métodos que permitan obtener una emulsión para administración intravenosa que cumpla con los requerimientos farmacopeicos y además que posea tamaño de gota menores a 5  $\mu\text{m}$ , sin utilizar aparatos de alta energía.

Brouillet y colaboradores (2002) desarrollan un procedimiento para obtener emulsiones parenterales que utiliza el método denominado “emulsión por concentración” para producir la emulsión, seguido de una etapa de microfiltración para eliminar las gotas que superen el límite requerido de tamaño, obteniéndose emulsiones con tamaño de gota de aproximadamente de 1  $\mu\text{m}$ , valiéndose del alto cizallamiento que se produce con una agitación moderada cuando el contenido de fase interna es alto.

Cuellar y col. (2005) analizaron el efecto de las variables de formulación, composición y agitación sobre el método de emulsión por concentración. Las emulsiones parenterales obtenidas cumplen con el requerimiento de tamaño de gota ( $<5 \mu\text{m}$ ) y poseen un contenido de fase interna de 30 %. Se observó la poca influencia de la intensidad de agitación sobre las propiedades finales del sistema, debido a que el cizallamiento que origina el aumento de área interfacial se produce por el efecto del grado de empaquetamiento de las gotas y de las interacciones que se generan cuando existe movimiento en el sistema, y no por el esfuerzo cortante producido por el aparato de agitación.

Bullón y col. (2007) orientaron las investigaciones de formación de emulsiones parenterales hacia el campo de métodos de baja energía por inversión de fases para la obtención de nano-emulsiones (Forgiarini y col. 2001, 2001). Los resultados experimentales obtenidos muestran que la mezcla de surfactantes con cadenas lipofílicas diferentes y conteniendo dobles enlaces proveen la formación de nano-emulsiones utilizando baja energía. Se ha discutido que este fenómeno está relacionado con la disminución de rigidez de la monocapa de surfactante (Dai, 1997).



\* D[3,2] = 0,58 µm después de microfiltración

Figura 9: Tamaño de gota promedio D[3,2] y del 90% del volumen de las gotas D90 de emulsiones parenterales obtenidas a través de métodos de baja energía

Márquez y col. (2008) formularon emulsiones parenterales usando lecitina de soya como agente emulsionante a través del método de emulsión de inversión de fases. La emulsión de gotas finas se obtuvo a través de una transición de una fase molecular estructurada (cristales líquidos lamelares) a una emulsión O/W. Se observó la dependencia de la microestructura de la dispersión de lecitina, agua, glicerol y aceite de soya con respecto a la adición de fase acuosa. Bajo ciertas condiciones se forman mesofases viscoelásticas que afectan las propiedades de la emulsión y su tamaño de gota particularmente. Las características reológicas del sistema se pueden relacionar con el comportamiento de las moléculas de fosfatidilcolina en presencia de agua, produciéndose arreglos espaciales entre las moléculas, los cuales promueven la formación de estructuras con alto grado de empaquetamiento del tipo cristal líquido lamelar (Angelico y col., 2004; Angelico y col., 2005; Harms y col. 2005).

En la figura 9 se muestra un resumen de los trabajos realizados para el estudio de formación de emulsiones parenterales utilizando métodos de baja energía. Se presenta el diámetro promedio D[3,2], el diámetro del 90% de las gotas D90 y el agente emulsionante utilizado.

## 4. REFERENCIAS

- Akkar, A. y Müller, R. H. (2003), 'Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56, 29–36.
- Angelico, R., Ceglie, A., Colafemmina, G., Delfino, F., Olsson, U. y Palazzo, G. (2004), 'Phase behavior of the lecithin/water/isooctane and lecithin/water/decane systems', *Langmuir* 20, 619–631.
- Angelico, R., Ceglie, A., Colafemmina, G., Lopez, F., Murgia, S., Olsson, U. y Palazzo, G. (2005), 'Biocompatible lecithin organogels: Structure and phase equilibria', *Langmuir* 21, 140–148.
- Becher, P. (1965), *Emulsion: Theory and Practice*. Reinhold, New York.
- Benita, S., Friedman, D. y Weinstock, M. (1986), 'Physostigmine emulsion: a new injectable controlled release delivery system', *International Journal of Pharmaceutics* 30, 47–55.
- Benita, S. y Levy, M. Y. (1993), 'Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: Comprehensive physicochemical characterization', *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82(11), 1069–1079.
- Bullón, J., Molina, J., Márquez, R., Vejar, F., Scorzza, C. y Forgiarini, A. (2008), 'Nano-emulsificación de aceites triglicéridos para uso parenteral mediante un método de baja energía', *Revista Técnica Univ. del Zulia*, Volumen 30 edición especial, Nov. 2007.
- Brouillet, F., Bullón, J., Cárdenas, A., Sánchez, J., Marti-Mestres, G. y Briceño, M. (2003), 'Modification of the droplet size and distribution of parenteral emulsions by tangential microfiltration', *Journal of Membrane Science* 221, 199–206.
- Chirinos, M. L., Taylor, A. S. y Taylor, S. E. (1990), 'Preparation of HIPR emulsions and transportation thereof'. US Patent No 9,934,398.
- Cuellar, I., Bullón, J., Forgiarini, A., Cárdenas, A. y Briceño, M. (2005), 'More efficient preparation of parenteral emulsions or how to improve a pharmaceutical recipe by formulation engineering', *Chemical Engineering Science* 60, 2127–2134.
- Dai L., Li W., Hou X. "Effect of the molecular structure of mixed non-ionic surfactants on the temperature of miniemulsion formation". *Colloids and Surfaces*, 125, (1997), 27-32.
- Floyd, A. G. (1999), 'Top ten considerations in the development of parenteral emulsions', *PSTT* 2(4), 134–143.
- Forgiarini, A. (2001), 'Estudio de la relación entre comportamiento físico y formación de nano-emulsiones de fase externa acuosa', Tesis de doctorado, Departament Enginyeria Química i Metalúrgia, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.
- Forgiarini, A., Esquena, J., González, C. y Solans, C. (2001), 'Formation of nanoemulsions by low-energy emulsification methods at constant temperature', *Langmuir* 17, 2076–2083.
- Harms, M., Mackeben, S. y Müller-Goymann, C. C. (2005), 'Thermotropic transition structures in the ternary system lecithin/isopropyl myristate/water', *Colloids and Surfaces A* 259, 95–101.
- Herman, C. J. y Groves, M. J. (1992), 'Hydrolysis kinetics of phospholipids in thermally stressed intravenous lipid emulsion formulations', *J. Pharm. Pharmacol.* 44, 539–542.
- Hosokawa, T., Yamauchi, M., Yamamoto, Y., Iwata, K., Kato, Y. y Hayakawa, E. (2002), 'Formulation development of a filter-sterilizable lipid emulsion for lipophilic KW-3902, a newly synthesized adenosine A1 -receptor antagonist', *Chem. Pharm. Bull.* 50(1), 87–91.
- Ishii, F., Sasaki, I. y Ogata, H. (1990), 'Effect of phospholipid emulsifiers on physicochemical properties of intravenous fat emulsions and/or drug carrier emulsions', *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 513–515.
- Jumaa, M., Kleinebudde, P. y Müller, B. W. (1998), 'Mixture experiments with the oil phase of parenteral emulsions', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46, 161–167.

- Jumaa, M. y Müller, B. W. (1998a), 'The effect of oil components and homogenization conditions on the physicochemical properties and stability of parenteral fat emulsions', *International Journal of Pharmaceutics* 163, 81–89.
- Jumaa, M. y Müller, B. W. (1998b), 'The stabilization of parenteral fat emulsion using non-ionic ABA copolymer surfactant', *International Journal of Pharmaceutics* 174, 29–37.
- Levy, M. Y. y Benita, S. (1989), 'Desing and characterization of a submicronized o/w emulsion of diazepam for parenteral use', *International Journal of Pharmaceutics* 54, 103–112.
- Li, L. C. y Tian, Y. (2002), Zeta potential, en J. Swarbrick y J. C. Boylan, eds, 'Encyclopedia of Pharmaceutical Technology', Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 3020–3032.
- Lidgate, D. M. (1992), 'Sterile filtration of a parenteral emulsion', *Pharmaceutical Research* 9, 860–862.
- Lin, T.J. (1978), 'Low-energy emulsification I: Principles and applications', *J Soc. Cosmet. Chem.* 29, 117-125.
- Lundberg, B. (1994), 'Preparation of drug-carrier emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures', *Journal of Pharmaceutical Sciences* 83(1), 72–75.
- Márquez, N., Graciaa, A., J. Lachaise y Salager, J.L. (2002), 'Partitioning of Ethoxylated Alkylphenol Surfactants in Microemulsion–Oil–Water Systems: Influence of Physicochemical Formulation Variables', *Langmuir* 18 (16) 6021-6024.
- Márquez, R., Bullón, J., Márquez, L., Cárdenas, A., Briceño, M., y Forgarini, A. (2008), 'Rheological changes of parenteral emulsions during phase-inversion emulsification', *Journal of Dispersion Science and Technology* 29 (2/24), #-#.
- Marszall, L. (1976), 'Adsorption of nonionic surfactants at the oil-water interface and emulsion inversion point', *Colloid & Polymer Sci.* 254, 674-675.
- Morales, D., Gutiérrez, J.M., García-Celma, M.J., Solans, C., 'A study of the relation between bicontinuous microemulsions and oil/water nanoemulsion formation'. *Langmuir* 19 (2003) 7196-7200.
- Moreno, M. A., Ballesteros, M. P. y Frutos, P. (2003), 'Lecithin-based Oil-in-Water microemulsions for parenteral use: Pseudoternary phase diagrams, characterization and toxicity studies', *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92(7), 1428–1437.
- Mueller-Goymann, C. C. (2002), Drug delivery-liquid crystals in, en: 'Encyclopedia of Pharmaceutical Technology', J. Swarbrick y J. C. Boylan Editores, 2da ed., Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 834–853.
- Saito, H., Arimoto, I. y Handa, T. (2002), Lipid emulsions: Formation, stability, and metabolism, en: 'Encyclopedia of Surface and Colloid Science', P. Somasundaran, Editor, Marcel Dekker, New York, EE.UU.
- Sagitani, H. (1992), Phase-Inversion and D-Phase Emulsification, en: 'Organized Solutions', S.E. Friberg y Lindman B., Editores, Marcel Dekker, New York.
- Salager, J. L. (1993), Emulsión, Cuaderno FIRP 231.
- Salager, J. L. (1988) Phase Transformation and Emulsion Inversion on the Basis of Catastrophe Theory, en: 'Encyclopedia of Emulsion Technology', P. Becher Editor, vol. 3, Chap. 2, M. Dekker, New York.
- Salager, J. L. (2000), Emulsion properties and related know-how to attain them, en: 'Pharmaceutical Emulsions and Suspensions', F. Nielloud y G. Marti-Mestres Editores, Vol. 105 de Drugs and Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 3, pp. 73–125.
- Salager, J. L. (2002), Surfactantes tipos y usos, Cuaderno FIRP 300.
- Salager, J.L.; Forgiarini, A.; Márquez, L.; Peña, A.; Pizzino, A.; Rodríguez, M.P.; Rondón-González, M. (2004), 'Using emulsion inversion in industrial processes', *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 108-109, 20, 259-272.
- Salager, J. L. (2006), Emulsion Phase Inversion Phenomena, en: 'Emulsions and Emulsion Stability', J. Sjoblom Editor, 2da ed., Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 185–226.

- Shinoda, H.; Saito, H. (1968), 'The effect of temperature on the phase equilibria and the types of dispersion of the ternary system composed of water, cyclohexane, and nonionic surfactant'. *J. Colloid Interface Sci.* 26, 70–74.
- Shchipunov, Y. A. (2001), 'Lecithin organogel a micellar system with unique properties', *Colloids and Surfaces A* 183–185, 541–554.
- Shchipunov, Y. A. (2002), Lecithin, en: 'Encyclopedia of Surface and Colloid Science', P. Somasundaran, editor, Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 2997–3017.
- Washington, C., Chawla, A., Christy, N. y Davis, S. S. (1989), 'The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions', *International Journal of Pharmaceutics* 54, 191–197.
- Washington, C. (1990), 'The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures', *International Journal of Pharmaceutics* 66, 1–21.
- Washington, C., Athersuch, A. y Kynoch, D. (1990), 'The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions. IV. the effect of glucose and of pH', *International Journal of Pharmaceutics* 64, 217–222.
- Westesen, K. y Wehler, T. (1992), 'Physicochemical characterization of a model intravenous oil-in-water emulsion', *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81(8), 777–786.
- Westesen, K. y Wehler, T. (1993), 'Investigation of the particle size distribution of a model intravenous emulsion', *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82(12), 1237–1244.
- Yalin, M., Öner, F., Öner, L. y Hincal, A. A. (1997), 'Preparation and properties of a stable intravenous lorazepam emulsion', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 22, 39–44.
- Yamaguchi, T., Nishizaki, K., Itai, S., Hayashi, H. y Ohshima, H. (1995), 'Physicochemical characterization of parenteral lipid emulsion: Influence of cosurfactants on flocculation and coalescence', *Pharmaceutical Research* 12(9), 1273–1278.
- Wretling, A. (1964), 'The pharmacological basis for the use of fat emulsions in intravenous nutrition', *Act. Chir. Scand.* 325, 31–42.

Texto: <b>Emulsiones Parenterales</b>
Autores: Ronald Márquez, Ana Forgiarini, Johnny Bullón
Referencia: Cuaderno FIRP S485A
Versión #1 (2007)
Editado y publicado por: Laboratorio FIRP Escuela de INGENIERIA QUIMICA,
UNIVERSIDAD de Los ANDES Mérida 5101 VENEZUELA



## *Derechos reservados*

### *Condiciones de Reproducción*

*Los cuadernos FIRP está destinados a docentes y estudiantes. Pueden reproducirse libremente solo para uso individual.*

*Su venta o su reproducción como material de apoyo de cursos con pago de matrícula requiere una autorización escrita del autor o del editor (firp@ula.ve)*

Laboratorio FIRP, telef: (0274) 2402954 Fax: (0274) 2402947  
Escuela de INGENIERIA QUIMICA,  
e-mail: [firp@ula.ve](mailto:firp@ula.ve)  
UNIVERSIDAD de Los ANDES Mérida 5101 VENEZUELA  
[www.firp.ula.ve](http://www.firp.ula.ve)