

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

5. CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

Formació de nano-emulsions per mètodes de baixa energia:

- S'han format nano-emulsions O/W amb una mida de gota molt petita i uniforme (des de 14 nm) mitjançant mètodes de baixa energia en sistemes aigua/tensioactiu(s) no iònic(s)/component(s) oliós(os) biocompatibles i adequats per a la seva utilització com a vehicles per a l'alliberació de principis actius per a ser administrats per via cutània i sistèmica.
- Les mides de gota de les nano-emulsions obtingudes, emprant mètodes de baixa energia mitjançant transicions de fases durant el procés d'emulsificació, són molt inferiors a les descrites a la bibliografia amb sistemes tensioactius similars obtingudes emprant mètodes d'elevada energia.
- El mètode de formació de nano-emulsions de baixa energia òptim per obtenir una mida de gota mínima per els sistemes estudiats ha estat l'addició d'aigua de manera successiva a mescles oli/tensioactiu mitjançant una agitació suau a 70°C.
- Les nano-emulsions dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812, aigua/Cremophor EL/Miglyol 812:oli de ricí 1:1, aigua/Cremophor EL/oli de ricí i aigua/Solutol HS15/Miglyol 812, en els quals s'ha identificat una fase de cristall líquid laminar en l'equilibri, tenen una mida de gota més petita que les obtingudes en els sistemes on no apareix aquest tipus de fase (aigua/Cremophor EL:Synperonic F68 1:1/Miglyol 812 i aigua/aigua/Cremophor EL:polietilenglicol 400 1:1/Miglyol 812. Les transicions de fases amb la presència de cristall líquid laminar durant el procés d'emulsificació són un factor important per l'obtenció de nano-emulsions de mida de gota petita i uniforme. La formació de nano-emulsions en el sistema aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 de manera gairebé 'espontània', fins i tot, incorporant tota l'aigua necessària a la mescla oli/tensioactiu en

una sola addició, s'explica en base a l'elevada distància entre capes (d) de l'estructura de cristall líquid laminar del sistema podent-se desorganitzar amb facilitat i formar nano-gotes.

- Els resultats dels estudis de fases en equilibri dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812, aigua/Cremophor EL:Synperonic F68 1:1/Miglyol 812 i aigua/Cremophor EL:polietilenglicol 400 1:1/Miglyol 812 han posat de manifest que les nano-emulsions d'aquests sistemes estan constituïdes per dues fases líquides: una fase majoritària de microemulsió o solució micel.lar directa i a un excés de component oliós.
- Les nano-emulsions obtingudes presenten una elevada estabilitat cinètica. La mida de gota no ha excedit els 100nm durant un temps d'estudi experimental superior a un any per a la majoria de sistemes estudiats. En cap de les nano-emulsions s'ha observat separació de fases durant l'estudi d'estabilitat cinètica.

Formació de nano-emulsions mitjançant la combinació de mètodes de baixa i elevada energia:

- S'han format nano-emulsions O/W emprant lecitina (Epikuron 200) com a cotensioactiu mitjançant la combinació de mètodes de baixa i elevada energia. Aquestes nano-emulsions són adequades per a la seva utilització com a vehicles per a l'alliberació de principis actius per ser administrats per via cutània, ocular, oral i parenteral i per a l'administració de lípids per via intravenosa. Emprant aquesta combinació de mètodes d'emulsificació s'ha aconseguit formar nano-emulsions amb mides de gota inferiors a les obtingudes en sistemes similars descrits a la bibliografia formades únicament mitjançant mètodes d'elevada energia.
- El mètode de formació òptim per aconseguir una mida mínima ha estat, en primer lloc, l'addició d'aigua amb agitació suau mitjançant a mescles oli/tensioactiu i, en segon lloc,

L'homogeneïtzació de la mostra a 8000 psi de pressió, 8 cicles de recirculació de la mostra i una temperatura de formació de 50°C.

- Les transicions de fases que tenen lloc durant el procés d'emulsificació per baixa energia, addicions d'aigua de manera successiva a mescles oli/tensioactiu, afavoreixen la formació de nano-emulsions de mida de gota petita i uniforme en els sistemes aigua/Cremophor EL:Epikuron 200:Transcutol P 2:1:0,5/Miglyol 812 i aigua/Solutol HS15:Epikuron 200:Transcutol P 2:1:0,5 /Miglyol 812.
- L'homogeneïtzació mitjançant alta pressió posterior a l'addició d'aigua a les mescles oli/tensioactiu disminueix tant la mida de gota com la polidispersitat de les nano-emulsions. Les condicions de treball òptimes han estat una pressió de procés de 10000psi, 8 cicles de recirculació de la mostra i una temperatura durant l'emulsificació de 50°C. En augmentar tant la pressió de procés com el nombre de cicles de recirculació la mida de gota i l'índex de polidispersitat de les nano-emulsions obtingudes augmenten. En canvi, en augmentar la temperatura la mida de gota disminueix.
- L'estabilitat cinètica de les nano-emulsions va ser més gran quan la mida de gota era més petita (18 a 50nm).

Solubilització de principis actius pràcticament insolubles en aigua en nano-emulsions O/W:

- S'han solubilitzat concentracions terapèutiques de lidocaïna i flurbiprofè, principis actius pràcticament insolubles en aigua, en nano-emulsions O/W amb un 90% d'aigua i diferents relacions oli/tensioactiu.
- La combinació de Miglyol 812 i oli de ricí en proporció 1:1 en el sistema aigua/Cremophor EL/component oliós dona lloc a un efecte sinèrgic respecte a la solubilització de lidocaïna.

- La incorporació de lidocaïna (1 o 2%) en nano-emulsions O/W dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 i aigua/Solutol HS15/Miglyol 812 disminueix lleugerament la mida de gota per composicions amb relacions oli/tensioactiu elevades, mentre que per als sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812:oli de ricí 1:1 i aigua/Cremophor EL/oli de ricí la mida de gota pràcticament no es modifica. Aquests resultats es poden atribuir a les propietats amfifíliques del principi, que es trobaria majoritàriament en forma ionitzada en les nano-emulsions, actuant com a cotensioactiu catiònic.
- La incorporació de la concentració màxima de flurbiprofè solubilitzat en nano-emulsions del sistema aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 disminueix notablement la mida de gota. Aquests resultats es poden atribuir a les propietats amfifíliques del principi actiu, constatades mitjançant tècniques conductimètriques i tensions superficials.
- La solubilització de lidocaïna i flurbiprofè no disminueix l'estabilitat cinètica de les nano-emulsions a 25°C en el període de temps estudiat.

Estudi de la permeació cutània *in vitro* de lidocaïna solubilitzada en nano-emulsions:

- La determinació de la pèrdua transepidèrmica d'aigua i la mesura del canvi de color de la pell han posat de manifest que les nano-emulsions dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 i aigua/Solutol HS15/Miglyol 812 no destrueixen l'estructura de la capa còrnia ni produeixen eritemes, de manera que, probablement, no alteren la integritat de la funció de barrera la pell.
- Les velocitats de permeació, 80 a 149 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ i de temps de latència de 0,17 a 0,69 h lidocaïna solubilitzada en les nano-

emulsions dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 i aigua/Solutol HS15/Miglyol 812 són molt inferiors a les obtingudes amb una formulació comercialitzada d'hidroclorur de lidocaïna.

- Les nano-emulsions O/W formulades amb components biocompatibles i formades mitjançant mètodes de baixa energia dels sistemes aigua/Cremophor EL/Miglyol 812 i aigua/Solutol HS15/Miglyol 812 es poden considerar vehicles adequats per a l'administració de principis actius per via transdèrmica.