

n°: 2006-00

OBTENCIÓN DE EMULSIONES PARENTERALES MEDIANTE  
EL MÉTODO DE TRANSICIÓN DE FASES

Br. Ronald Márquez

Tutor: Dr. Johnny Bullón

Cotutor: Dra. Ana Forgiarini

PROYECTO DE GRADO PRESENTADO ANTE LA ILUSTRE UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
COMO REQUISITO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO DE SISTEMAS

Mérida, Venezuela

Octubre 2005



Derechos Reservados ©2005 Universidad de Los Andes

# Obtención de emulsiones parenterales mediante el método de transición de fases

Br. Ronald Márquez

Proyecto de Grado — Area: Surfactantes y aplicaciones, 114 páginas

**Resumen:** Las emulsiones parenterales son sistemas dispersos formados por mezclas de triglicéridos dispersados en una fase acuosa. Son utilizadas como fuente de calorías y ácidos grasos para pacientes que no pueden consumir alimentos por vía oral, y, sobre todo, destaca su aplicación en el suministro de fármacos liposolubles y en la liberación controlada de medicamentos. Estas emulsiones son administradas por vía intravenosa por lo que su tamaño de gota debe ser inferior al diámetro de los capilares sanguíneos ( $5\ \mu\text{m}$ ), e incluso menores a  $1\ \mu\text{m}$ . En los métodos tradicionales de preparación esto se logra sometiendo el sistema a un alto cizallamiento generado por homogeneizadores o microfluidizadores que representan un gasto considerable de energía. A partir del saber-hacer en formación de emulsiones a través de métodos de baja energía se estudió la obtención de emulsiones parenterales compuestas por aceite de soya, lecitina de soya, agua destilada y glicerol, utilizando un método de emulsión por transición de fases. Se caracterizó el componente oleoso de la emulsión a través de la determinación del EACN del aceite de soya, se determinó la influencia de la composición del sistema, la temperatura de emulsión y la velocidad de adición de la fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión. Además se caracterizaron las fases formadas durante la emulsión, mediante el estudio de la conductividad y del comportamiento reológico del sistema. Se obtuvo una emulsión parenteral con una distribución de tamaño de gota inferior a  $4.24\ \mu\text{m}$  a través de un método de emulsión que es más eficiente, desde el punto de vista energético, que los métodos de alta energía utilizados para su manufactura.

**Palabras clave:** Emulsión Parenteral, Surfactante, Lecitina, Transición de Fases, Nanoemulsión

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>VI</b>
<b>Introducción</b>	<b>VII</b>
<b>1. Surfactantes y sistemas dispersos</b>	<b>1</b>
1.1. Surfactantes . . . . .	1
1.2. Clasificación de los surfactantes . . . . .	1
1.3. Surfactantes en solución acuosa . . . . .	3
1.3.1. Micelas y Concentración Micelar Crítica (CMC) . . . . .	4
1.3.2. Estructuras de asociación de surfactantes . . . . .	6
1.4. Sistemas dispersos y formulación . . . . .	8
1.4.1. Formulación fisicoquímica en sistemas surfactante/agua/aceite . . . . .	8
1.4.2. Parámetros de formulación . . . . .	9
<b>2. Emulsiones</b>	<b>19</b>
2.1. Definición . . . . .	19
2.1.1. Microemulsiones . . . . .	19
2.1.2. Aplicaciones . . . . .	20
2.1.3. Composición . . . . .	20
2.2. Propiedades de las emulsiones . . . . .	21
2.2.1. Conductividad . . . . .	21
2.2.2. Viscosidad . . . . .	21
2.2.3. Tamaño de gota y distribución de tamaño de gota . . . . .	24
2.2.4. Estabilidad . . . . .	26

2.2.5. Potencial zeta ( $\zeta$ ) . . . . .	29
2.3. Emulsión . . . . .	30
2.3.1. Principios de emulsión . . . . .	31
2.3.2. Métodos de dispersión (alta energía) . . . . .	31
2.3.3. Métodos de baja energía . . . . .	33
2.4. Emulsiones parenterales . . . . .	37
2.4.1. Definición . . . . .	37
2.4.2. Composición . . . . .	37
2.4.3. Propiedades . . . . .	43
2.4.4. Preparación . . . . .	45
2.4.5. Aplicaciones . . . . .	49
<b>3. Objetivos y Plan de Trabajo</b>	<b>50</b>
3.1. Antecedentes y Justificación . . . . .	50
3.2. Objetivos . . . . .	53
<b>4. Experimental</b>	<b>54</b>
4.1. Materiales . . . . .	54
4.1.1. Compuestos utilizados en la caracterización de aceites . . . . .	54
4.1.2. Compuestos utilizados en la preparación de emulsiones . . . . .	54
4.2. Instrumentos . . . . .	55
4.3. Métodos y procedimientos . . . . .	56
4.3.1. Caracterización del componente oleoso de la emulsión . . . . .	56
4.3.2. Obtención de emulsiones . . . . .	57
4.3.3. Estudio dinámico del proceso de emulsión . . . . .	59
4.3.4. Caracterización de las emulsiones . . . . .	60
4.3.5. Optimización del proceso de emulsión . . . . .	61
<b>5. Resultados y Discusión</b>	<b>62</b>
5.1. Caracterización del componente oleoso . . . . .	62
5.2. Obtención de emulsiones . . . . .	67

5.2.1. Efecto de la concentración de surfactante sobre las propiedades de la emulsión . . . . .	68
5.2.2. Efecto de la temperatura de emulsión y la velocidad de adición de fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión . . . . .	73
5.3. Estudio dinámico del proceso de emulsión . . . . .	80
5.3.1. Conductividad del sistema . . . . .	80
5.3.2. Reología . . . . .	83
5.4. Optimización del proceso de emulsión . . . . .	90
5.4.1. Caracterización de la emulsión parenteral . . . . .	92
5.4.2. Resumen de los resultados obtenidos . . . . .	95
<b>6. Conclusiones</b>	<b>97</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>98</b>
<b>A. Medidas Reológicas</b>	<b>106</b>
A.1. Medidas de viscosidad . . . . .	106
A.2. Reología - Medidas de viscoelasticidad . . . . .	111

# Agradecimientos

- A Dios, Alabado y Misericordioso...
- Al Dr. Johnny Bullón porque existen personas que con su moral, prudencia y sabiduría hacen que otros seres humanos sean mejores; y usted me ha ayudado a ser mejor.
- A la Dra. Ana Forgiarini porque sin su ayuda y dedicación no podría haberse realizado este proyecto.
- A la Dra. Laura Márquez por haber contribuido con sus conocimientos y su optimismo para llevar a cabo este trabajo científico.
- A todo el personal del Laboratorio FIRP por su inmensa calidad humana y profesional: a Vito por su amistad; a Francy, la Sra. Evalú, Lisbeth, Nilo y César, por tenerme tanta paciencia y ayudarme en todo momento.
- A la Ing. Laura Tolosa por su ayuda en el campo de nanoemulsiones.
- A la Dra. María Isabel Briceño por su ayuda en el campo de reología.
- Al Dr. Jean Louis Salager por haberme introducido en un campo tan interesante como son los surfactantes y sus aplicaciones.

Todos ellos han sido partícipes en la realización de este proyecto de grado.

- Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de los Andes (CDCHT) por el financiamiento otorgado a este trabajo.

# Introducción

En años recientes se ha presentado un cambio de paradigma significativo en la ingeniería química, el viraje del enfoque del ingeniero químico de la ingeniería de procesos a la ingeniería de productos, un campo de desarrollo científico que incluye desde la biotecnología hasta el estudio de nanoestructuras e interfases para su utilización en materiales inteligentes, diseñados para que cumplan una labor específica en procesos cada vez más eficientes que consuman la menor cantidad de energía posible.

Las interfases juegan un papel fundamental para la formación de micro y nanoestructuras, entre estas se encuentran las emulsiones, sistemas formados por dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales está dispersada en la otra en forma de gotas a través de sustancias que modifican la actividad interfacial denominadas surfactantes. Las emulsiones son empleadas en múltiples procesos que incluyen la 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. De aquí se deriva la gran importancia de los surfactantes en la generación de interfases, porque cumplen la función de emulsionante y de estabilizador de micro y nanoestructuras.

Los surfactantes pueden formar emulsiones porque son compuestos que poseen una doble afinidad, están formados por una parte que es afín 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.

Uno de los campos que ha generado interés por sus diversas aplicaciones son las nanoemulsiones, sistemas que poseen gotas con tamaños inferiores a  $0,5 \mu\text{m}$  y que no pueden ser formados sólo por una gran energía de cizallamiento, ya que, tienen una

influencia determinante las variables fisicoquímicas del sistema en las propiedades de la emulsión.

El tamaño de gota, estabilidad y viscosidad de una emulsión dependen de la formulación fisicoquímica, por consiguiente, si se determina el estado fisicoquímico de una emulsión y como afectan sus propiedades las variables de formulación se pueden desarrollar productos con una notable especificidad.

Los surfactantes forman estructuras de asociación en medios líquidos que presentan a la vez características de sólido y de líquido. Se ha determinado que estas tienen una influencia fundamental en la formación de nanoemulsiones a través de métodos de emulsión por transición de fases, que consisten en la inversión de una emulsión de fase externa oleosa a una de fase externa acuosa a través de una serie de transformaciones de las nanoestructuras, debido a cambios que se producen en las interacciones moleculares por variaciones del estado fisicoquímico del sistema, donde se presenta la ventaja de que existe un mínimo gasto de energía para incrementar el área interfacial.

La ingeniería de productos farmacéuticos requiere del desarrollo de métodos que permitan obtener medicamentos que cumplan labores específicas para la administración de fármacos, entre estos productos se encuentran emulsiones para uso dérmico, oral y parenteral.

Las emulsiones parenterales son sistemas dispersos formados por mezclas de triglicéridos dispersadas en una fase acuosa. Son utilizadas como fuente de calorías para pacientes que no pueden recibir alimentos por vía oral, destaca su aplicación en la administración de fármacos liposolubles, los cuales no son absorbidos eficazmente por el organismo cuando se encuentran en una fase acuosa, y en la liberación controlada de medicamentos. Estas emulsiones son administradas por vía intravenosa, por lo que deben poseer tamaños de gota menores a  $5 \mu\text{m}$ , e incluso que  $1 \mu\text{m}$ , para asegurar que no se produzca la obstrucción de los capilares sanguíneos. Esto se logra con un alto cizallamiento que debe aplicarse para obtener el tamaño de gota deseado, por lo que se utilizan para su preparación homogeneizadores o microfluidizadores de partículas que requieren una gran cantidad de energía, siendo sus costos elevados.

En este trabajo se realizan estudios del método de obtención de emulsiones parenterales compuestas por lecitina de soya, agua destilada, glicerol y aceite de soya,

utilizando un método de emulsión de baja energía por transición de fases.

Los fundamentos teóricos necesarios para la formación de emulsiones se desarrollan en los Capítulos 1 y 2. En el Capítulo 1 se presentan los conceptos de surfactante y formulación fisicoquímica en sistemas dispersos, y en el Capítulo 2 se introduce el concepto de emulsión, se muestra una descripción de las propiedades de las emulsiones, los métodos utilizados para su obtención y la composición, propiedades y aplicaciones de las emulsiones parenterales. En el Capítulo 3 se tratan los antecedentes en el campo de obtención de emulsiones parenterales a través de métodos de baja energía y los objetivos que han sido planteados para la realización de este trabajo. En el Capítulo 4 se desarrolla la metodología experimental, se presenta una descripción de los materiales e instrumentos y de los procedimientos experimentales utilizados. Los resultados y discusiones se presentan en el Capítulo 5, se caracteriza el componente oleoso de la emulsión, se determina el efecto de la concentración de surfactante, la temperatura de emulsión y la velocidad de adición de la fase acuosa sobre las propiedades de las dispersiones. Además se realiza un estudio de la conductividad y del comportamiento reológico del sistema para caracterizar las fases formadas durante la emulsión, y se presenta un procedimiento para obtener una emulsión parenteral con un tamaño de gota menor a 5  $\mu\text{m}$ . En el Capítulo 6 se presentan las conclusiones obtenidas y en el Apéndice A se muestran las medidas reológicas realizadas.

# Capítulo 1

## Surfactantes y sistemas dispersos

### 1.1. Surfactantes

Los surfactantes son sustancias capaces de modificar el comportamiento de fase en un sistema determinado. Estos pueden representarse esquemáticamente por la fórmula L-H, donde H representa un grupo polar (o hidrofílico) y L es un grupo apolar (lipofílico o hidrofóbico), como se muestra en la Figura 1.1. El grupo polar es generalmente un grupo funcional que contiene heteroátomos (O, S, N, P) o grupos poli-óxido de etileno, mientras que el grupo apolar es en la mayoría de los casos un hidrocarburo parafínico o alquil-aromático. El comportamiento global de cada surfactante depende de la importancia relativa de las dos tendencias H y L (Salager, 2002*b*). La adsorción de surfactantes en una superficie gas-líquido o en una interfase líquido-líquido, produce en general una reducción de la tensión superficial o interfacial, por lo que también son llamados tensoactivos<sup>1</sup> (Salager, 1992).

### 1.2. Clasificación de los surfactantes

Los surfactantes se clasifican según sus aplicaciones en: jabones, detergentes, dispersantes, emulsionantes, espumantes, bactericidas, inhibidores de corrosión, agentes antiestáticos, etc.; o por las estructuras que forman: membranas, microemulsiones,

---

<sup>1</sup>Los surfactantes también son llamados anfífilos debido a su doble afinidad.

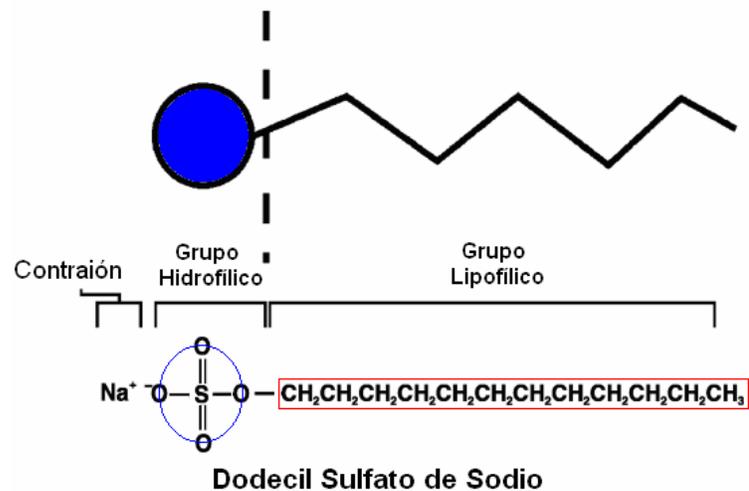


Figura 1.1: Molécula de tensoactivo

cristales líquidos, liposomas o gel. Muchos surfactantes pueden ser utilizados en diferentes aplicaciones, por lo tanto, se prefiere clasificarlos según la forma de disociación de su molécula en el agua (Salager, 2002*b*). Según el tipo de disociación del grupo hidrofílico en fase acuosa, se denominan surfactantes aniónicos, catiónicos, no-iónicos y anfóteros, como se muestra en la Figura 1.2.

Los **surfactantes aniónicos** se disocian en un anión anfífilo ( $L-H^-$ ) y un catión ( $A^+$ ), el cual es en general un metal alcalino o un amonio cuaternario, entre ellos se encuentran los éstersulfatos (agentes espumantes), sulfonatos (detergentes en polvo) y carboxilatos (jabones).

Los **surfactantes no-iónicos** no se ionizan en solución acuosa, puesto que ellos poseen grupos hidrofílicos del tipo alcohol, fenol, éter o amida. Una alta proporción de estos surfactantes son relativamente hidrofílicos gracias a la presencia de una cadena de poli-óxido de etileno, entre estos se encuentran los surfactantes Tween y Span (ésteres de sorbitán etoxilados y no etoxilados respectivamente), utilizados en aplicaciones alimenticias y cosméticas debido a su baja toxicidad.

Los **surfactantes catiónicos** se disocian en solución acuosa en un catión orgánico anfífilo ( $L-H^+$ ) que generalmente posee un amonio cuaternario y un anión ( $A^-$ ) del tipo halogenuro, se utilizan como bactericidas y anticorrosivos.

La combinación dentro de una misma molécula de dos caracteres: aniónico y

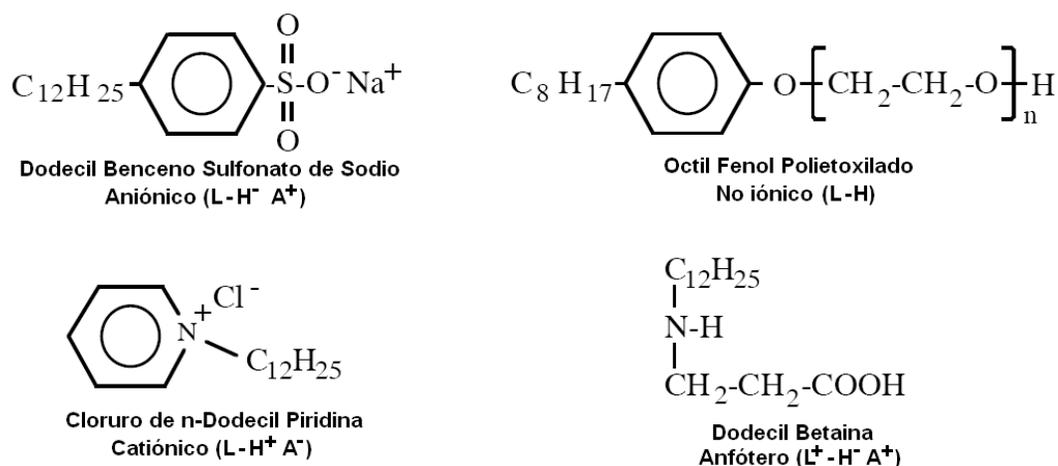


Figura 1.2: Formulas desarrolladas de algunos surfactantes

catiónico producen **surfactantes anfóteros**, tal es el caso de los aminoácidos, las betaínas y los fosfolípidos; de estos últimos los principales representantes son las lecitinas, las cuales constituyen la mayoría de los elementos estructurales de las membranas biológicas.

### 1.3. Surfactantes en solución acuosa

En solución acuosa las moléculas de tensoactivo presentan a menudo un fenómeno de autoasociación por interacción hidrófoba, pudiéndose formar dímeros o trímeros en los cuales se minimiza la superficie de contacto entre las partes hidrófobas y el solvente acuoso polar (Salager, 1993*b*).

Cuando una molécula de surfactante se coloca en una interfase agua-aire o agua-aceite, ella puede orientarse de manera que el grupo polar esté en el agua, mientras que el grupo apolar se ubica fuera del agua, en el aire o en el aceite. Desde un punto de vista energético la energía libre de una molécula de surfactante en la interfase es inferior a la de una molécula solubilizada en el seno de una fase acuosa. La transferencia desde el seno de una fase acuosa a la interfase, llamada adsorción es por lo tanto espontánea.

En la Figura 1.3 se muestra la variación de la tensión superficial con la concentración del surfactante, se observa una disminución de la tensión superficial con el aumento de concentración de surfactante a partir del valor que corresponde al agua pura; en esta

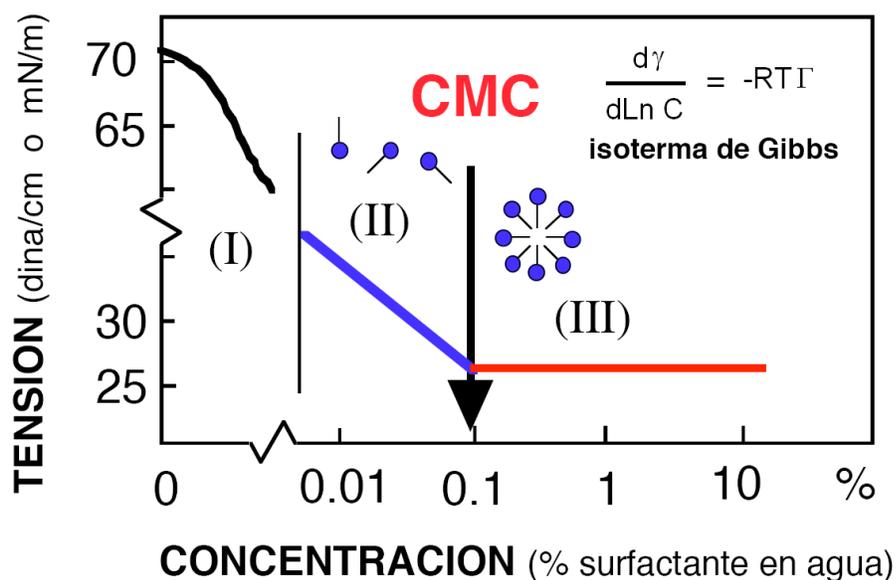


Figura 1.3: Variación de la tensión superficial del agua en función de la concentración de surfactante (Salager, 1993)

primera zona (I), la gran mayoría de las moléculas de surfactante se adsorben en la superficie agua-aire y la concentración de tensoactivo en la superficie crece rápidamente. A partir de un cierto valor, la superficie está ocupada por una capa monomolecular de surfactante y la tensión interfacial decrece linealmente con el logaritmo de la concentración, esto indica que la concentración superficial permanece constante. En esta segunda zona (II) la superficie se encuentra saturada y las moléculas de surfactante que se añaden deben solubilizarse en la fase acuosa, lo que es poco favorable desde el punto de vista energético, por la presencia del grupo no-polar L. A partir de una cierta concentración denominada concentración micelar crítica (CMC), la fase acuosa se “satura” en moléculas individuales L-H y se observa el cambio a la zona III, en la cual la tensión superficial permanece constante.

### 1.3.1. Micelas y Concentración Micelar Crítica (CMC)

En la zona III (Figura 1.3) cualquier molécula adicional de surfactante se encuentra sobre su límite de “saturación” en fase acuosa y se forman agregados de tipo coloidal llamados micelas, los cuales pueden agrupar varias decenas y aún algunos centenares de

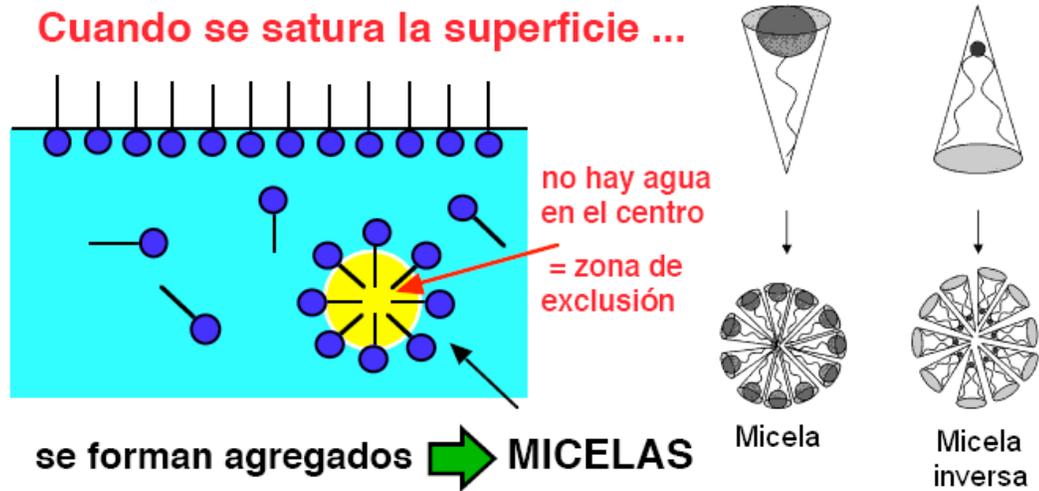


Figura 1.4: Saturación de la superficie aire-agua y formación de micelas (Adaptado de Salager, 1993)

moléculas. En el caso de una interfase entre dos líquidos, el fenómeno es más complejo, ya que, el surfactante puede solubilizarse en las dos fases; sin embargo, los mecanismos son esencialmente los mismos. En la Figura 1.4 se observa como la estructura micelar satisface la doble afinidad de las moléculas de surfactante.

En medios no polares se pueden considerar los mismos fenómenos, formándose en este caso micelas inversas. Las fuerzas repulsivas se pueden disminuir por la presencia de un alcohol que se intercala entre las moléculas de surfactante en la interfase, o la adición de electrólitos que producen un efecto de pantalla que reduce el campo eléctrico intermolecular, en ambos casos es favorecida la micelización, lo que origina un descenso de la CMC.

Las micelas son responsables de una propiedad fundamental de las soluciones de surfactantes: su poder solubilizante. Cuando una micela solubiliza aceite en su interior, tiende a hincharse (pueden alcanzar 1000 Å), en cuanto la solubilización alcanza una fracción notable del sistema, se producen estructuras bicontinuas llamadas microemulsiones.

### 1.3.2. Estructuras de asociación de surfactantes

Los surfactantes se asocian en solución formando micelas: polímeros de agregación de forma esférica que poseen varias decenas de moléculas con tamaños de 10 a 100 Å. Además, se pueden formar bajo ciertas condiciones otras estructuras o mesofases, entre ellas cristales líquidos y liposomas (Salager, 2002a).

Los cristales líquidos son asociaciones no estequiométricas de moléculas que presentan a la vez características de sólido y de líquido. El cristal líquido lamelar se encuentra representado en la Figura 1.5, este tiene como elemento de base una bicapa de moléculas de surfactantes con las partes hidrófobas por dentro y las partes hidrofílicas por fuera. En tal bicapa, el arreglo entre las partes polares se debe a las interacciones entre dipolos. Estas fuerzas son muy direccionales y permiten mostrar un orden corto, garantizando que se presente el estado “cristalino”. Al contrario las partes lipofílicas de los surfactantes, que se parecen a moléculas de hidrocarburos, están enlazadas mediante fuerzas de London, que son menos direccionales y mucho más débiles. En el interior de la bicapa, es decir entre las colas existe un estado líquido en el cual el desorden prevalece, presentándose orden largo dentro del cristal líquido. La mesofase de cristales

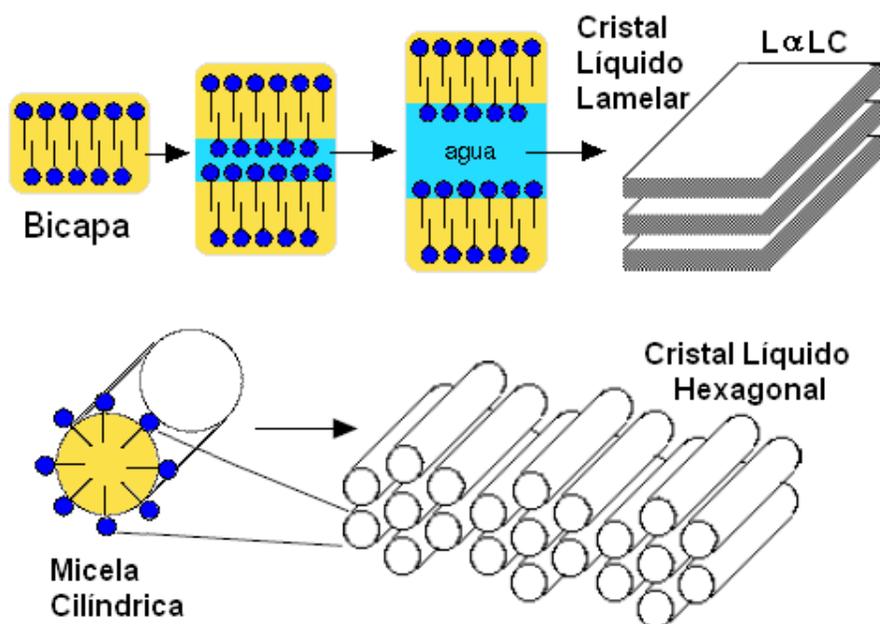


Figura 1.5: Dos tipos de cristal líquido (Adaptado de Salager, 2002a)

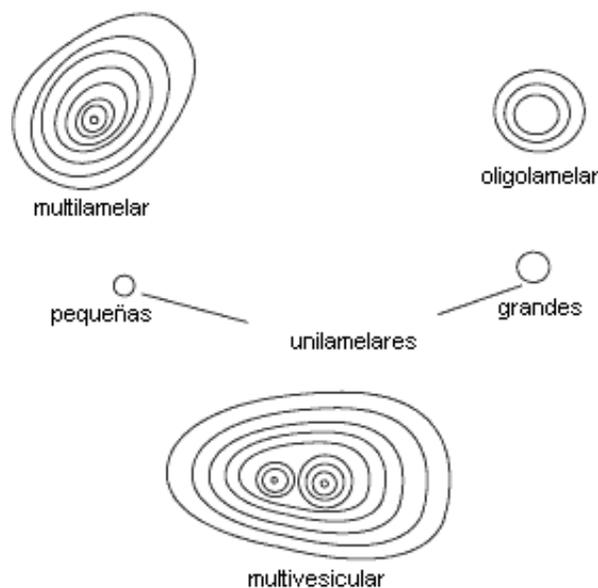


Figura 1.6: Secciones transversales esquematizadas de vesículas, cada línea representa una bicapa de moléculas hidratadas (Saito y col., 2002)

líquidos lamelares exhibe propiedades semifluidas y presenta anisotropía óptica cuando se observa a través de polarizadores cruzados.

Estas propiedades que se presentan en un cristal líquido lamelar también se encuentran en otras estructuras hexagonales y cúbicas. La fase de cristal líquido hexagonal, normal o inverso, se forma por la asociación de moléculas de tensoactivo en micelas cilíndricas y los cilindros se ubican en apilamiento hexagonales. Los cristales líquidos cúbicos son formados por empaquetamientos pequeños de micelas (normales o reversas). Son mesofases isotropas muy viscosas y transparentes (Forgiarini, 2001).

En los cristales líquidos al igual que en las micelas se presenta la solubilización de agua y aceite dentro de la estructura, en este caso, el agua se ubica entre las capas de los grupos polares, mientras que el aceite se ubica en la capa conformada por los grupos apolares. Al incorporar agua o aceite, se debilita la rigidez de la estructura y por consiguiente el carácter cristalino. Los cristales líquidos pueden incorporar una cierta cantidad de agua o de aceite y mantener su estructura formando emulsiones.

Otro tipo de agregados de moléculas de surfactante son los liposomas (Mueller-Goymann, 2002). Estos se presentan en algunas moléculas, cuando una concentración

alta produce una fase de cristal líquido lamelar, pero no se forman mesofases adicionales. La fase lamelar se dispersa en forma de partículas con capas concéntricas en un exceso de solvente, lo que produce una dispersión vesicular. Si el material mesogénico consiste en fosfolípidos, la dispersión vesicular es llamada una dispersión liposómica.

Los liposomas están formados por muchas, pocas, o simplemente una bicapa de fosfolípidos. Basados en esto se pueden formar múltiples estructuras, entre ellas, vesículas multilamelares, vesículas oligolamelares y vesículas unilamelares (Saito, Arimoto y Handa, 2002), representadas en la Figura 1.6, las cuales son utilizadas en el encapsulamiento de fármacos para la administración de medicamentos.

## 1.4. Sistemas dispersos y formulación

Se llama dispersión a un sistema polifásico en el cual una fase se encuentra en forma fragmentada dentro de otra. Una disminución del tamaño de gota de la fase dispersada favorece las fuerzas repulsivas (que dependen del área) respecto a las fuerzas atractivas (que dependen del volumen) (Salager, 2002a). Es por esta razón que en estos sistemas se trata siempre de fragmentar la materia hasta un tamaño relativamente pequeño, con el propósito de favorecer las fuerzas repulsivas que aseguran la estabilidad de la dispersión. Para ello es necesario que el sistema se encuentra bajo ciertas condiciones de formulación fisicoquímica que dependen de muchos factores, entre ellos la naturaleza y concentración del surfactante.

### 1.4.1. Formulación fisicoquímica en sistemas surfactante/agua/aceite

La formulación fisicoquímica tiene que ver con la naturaleza de los componentes, mientras que las cantidades relativas se consideran variables de composición. En el sistema más simple podemos encontrar tres componentes: el surfactante (S), el agua (W) y el aceite (O), cada uno con su potencial químico estándar que define su estado fisicoquímico a cierta temperatura y presión. El equilibrio fisicoquímico depende de un gran número de variables que pueden alterar el balance hidrofílico-lipofílico del sistema,

en particular las variables intensivas llamadas de formulación (Salager, 1999a).

## 1.4.2. Parámetros de formulación

### Balance hidrofílico-lipofílico (HLB)

El balance hidrofílico-lipofílico es una medida de la afinidad relativa del surfactante con las fases agua y aceite, que permite relacionar la naturaleza del surfactante y sus propiedades como agente emulsionante. El sistema HLB permite asignar un número a la sustancia o a la combinación de sustancias que se quiere emulsionar y entonces encontrar un emulsionante o mezcla de emulsionantes que tienen el mismo número para obtener las propiedades deseadas del sistema (ICI Americas Inc., 1976).

El HLB mide en escala de 0 a 20, dominando las interacciones del grupo hidrofílico en la molécula de surfactante para HLB mayores a 11 (se forman dispersiones de aceite en agua) y para valores menores a 9 son más importante las contribuciones del grupo lipofílico (formándose dispersiones de agua en aceite), encontrándose microemulsiones con valores de HLB aproximadamente entre 9 y 11. Para surfactantes no-iónicos se considera el HLB como la quinta parte del porcentaje en peso de la cadena de poli-óxido de etileno en la molécula.

Si existen dos surfactantes en el sistema, los surfactantes pueden mezclarse siguiendo una regla lineal basada en las fracciones en masa:

$$HLB_M = x_1 HLB_1 + x_2 HLB_2 \quad (1.1)$$

donde  $HLB_1$  y  $HLB_2$  son los números HLB de los surfactantes 1 y 2,  $x_1$  y  $x_2$  son las fracciones en masa en la mezcla y  $HLB_M$  el HLB de la mezcla de surfactantes. El concepto de HLB es esencialmente fisicoquímico, en el sentido que indica un balance entre las tendencias hidrofílicas y lipofílicas del surfactante, este no da cuenta de otras propiedades del sistema que influyen en la formulación tales como la salinidad de la fase acuosa, el tipo de aceite y la temperatura.

Un concepto relacionado con el balance hidrofílico-lipofílico es la Temperatura de Inversión de Fases (PIT<sup>2</sup>) que se define como la temperatura en la cual la afinidad predominante de un surfactante no-iónico se cambia del agua al aceite, por la deshidratación

---

<sup>2</sup>PIT: Phase Inversion Temperature.

de la cadena de poli-óxido de etileno al aumentar la temperatura, en consecuencia, es posible que una variación de temperatura pueda cambiar el balance hidrofílico-lipofílico de un surfactante, de un valor que corresponde a una emulsión de aceite en agua (O/W), a un valor que corresponde a una emulsión de agua en aceite (W/O). Tal posibilidad muestra que el HLB no es una característica del surfactante cuando varía la temperatura, lo que limita su aplicación (Shinoda y Arai, 1964).

### R de Winsor

La teoría de Winsor (Winsor, 1954) se fundamenta en un razonamiento teórico que describe la relación de las interacciones moleculares por unidad de área interfacial entre el surfactante y el aceite, y el surfactante y el agua. En su forma original la relación R de Winsor era

$$R = \frac{A_{CO}}{A_{CW}} \quad (1.2)$$

donde  $A_{CO}$  son las interacciones entre el surfactante (C) y el aceite (O). Más adelante se prefirió usar las interacciones netas

$$R = \frac{A_{CO} - A_{OO} - A_{LL}}{A_{CW} - A_{WW} - A_{HH}} \quad (1.3)$$

donde las interacciones son aquellas indicadas en la Figura 1.7.

La interacción lipofílica  $A_{CO}$  entre el surfactante adsorbido en la interfase y el aceite aumenta con la longitud de la cadena lipofílica del surfactante; mientras que la interacción hidrofílica  $A_{CW}$  entre el surfactante y la fase acuosa aumenta cuando se torna más hidrofílico el grupo polar del surfactante, y disminuye, cuando aumenta la salinidad de la fase acuosa. El valor de R determina la curvatura interfacial y como consecuencia el tipo de emulsión que se obtiene al agitar un sistema surfactante/agua/aceite. En la Figura 1.8 se presentan los tipos de emulsión que se forman con respecto al comportamiento de fase de sistemas surfactante/agua/aceite. Cuando  $R < 1$  las interacciones hidrofílicas son las más fuertes, lo que genera que en la interfase exista más penetración del solvente del lado del grupo polar del surfactante, lo que produce una curvatura y una micela del tipo  $S_1$  (Salager, 1999a). Cuando existe una gran cantidad de aceite en el sistema, las micelas  $S_1$  no pueden solubilizarlo, por lo tanto el sistema se separa en dos fases; una fase acuosa compuesta por una solución micelar o por una microemulsión de

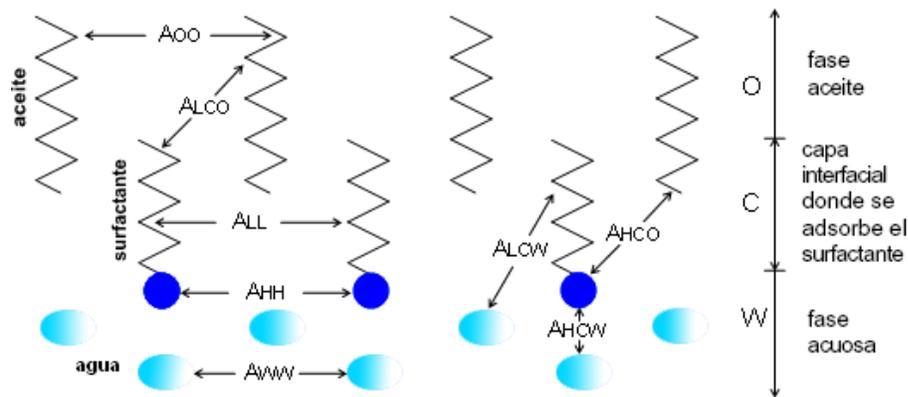


Figura 1.7: Interacciones intermoleculares cerca de la interfase de acuerdo a Winsor (Salager, 1999a)

tipo  $S_1$  y una fase exceso de aceite. Tales sistemas corresponden a la zona difásica del diagrama ternario de Winsor tipo I (Figura 1.8), donde se forman emulsiones del tipo  $\underline{2}$  (el surfactante se encuentra en la zona inferior, acuosa). Es el caso de los sistemas de alto HLB.

Cuando  $R > 1$  las interacciones lipofílicas son las más fuertes y la interfase se curva produciendo una micela inversa de tipo  $S_2$ . En presencia de una gran cantidad de agua, se forma un sistema difásico compuesto por una solución micelar o una microemulsión inversa de tipo  $S_2$  y una fase en exceso de agua. Este comportamiento corresponde al diagrama ternario de Winsor de tipo II (Figura 1.8), donde el surfactante se encuentra solubilizado en la fase oleosa, formándose emulsiones del tipo  $\bar{2}$ . Es el caso de los sistemas de bajo HLB.

Cuando  $R = 1$  las interacciones lipofílicas e hidrofílicas se equilibran y el sistema se encuentra en la formulación óptima, denominada así porque dicha situación fisicoquímica corresponde a la obtención de una tensión interfacial extremadamente baja. Es el caso del diagrama de Winsor de tipo III (Figura 1.8), en el cual se encuentra una zona trifásica de forma triangular, cuyos vértices representan las composiciones de las fases en equilibrio: una fase rica en surfactante donde se producen microemulsiones bicontinuas o cristales líquidos lamelares que solubilizan agua y aceite; y dos fases exceso: una acuosa y una oleosa, que se ubican cerca de los vértices W y O del diagrama pseudoternario (Salager y Antón, 1992).

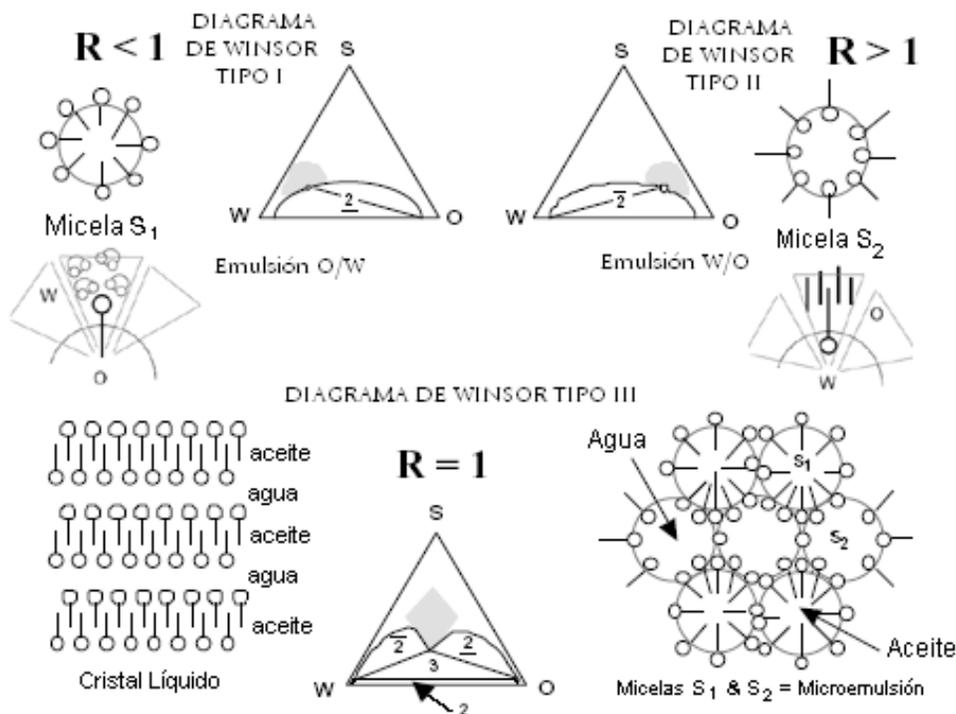


Figura 1.8: Comportamiento de fase de los sistemas surfactante-aceite-agua relacionado con el valor de la relación R de Winsor (Adaptado de Salager, 1999a)

Las transiciones de fase que pueden ocurrir en un sistema surfactante etoxilado/agua/aceite, descritas por la teoría de Winsor, se encuentran representadas en la Figura 1.9. El diagrama ternario A presenta una curvatura interfacial del tipo Winsor I, al incrementar la temperatura se cambia la formulación y aumenta la hidrofiliicidad del sistema, formándose un sistema en la formulación óptima Winsor III, representado en el diagrama C, finalmente se produce la inversión a un sistema del tipo Winsor II, el cual se presenta en el diagrama E (Aramaki y col., 2002).

### Parámetro generalizado de formulación HLD

Las propiedades de las emulsiones dependen de múltiples variables. Entre ellas se pueden destacar seis variables para caracterizar un sistema ternario surfactante/agua/aceite; dos variables de composición, por ejemplo, la concentración del anfífilo y la relación agua/aceite ( $WOR^3$ ); una variable física, la temperatura, teniendo

<sup>3</sup>WOR: Water-Oil Relationship.

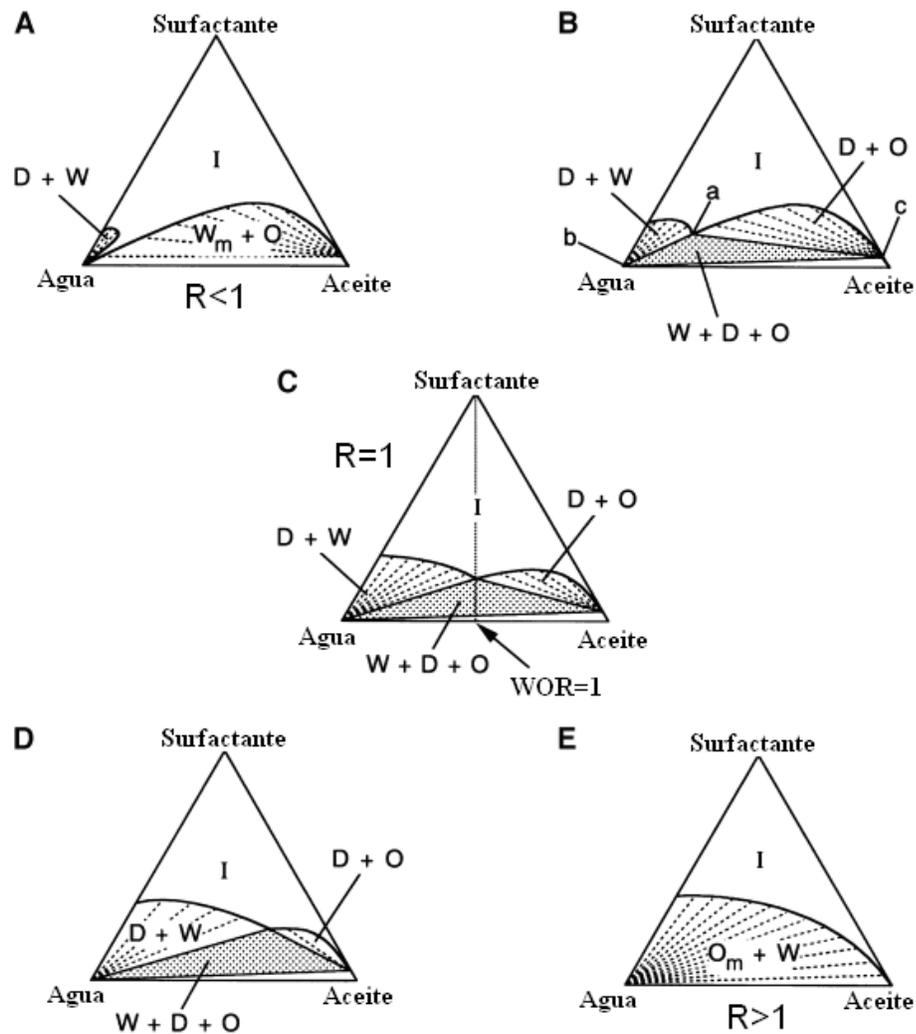


Figura 1.9: Diagramas de fases a diferentes temperaturas en un sistema surfactante etoxilado/aceite/agua. (A) y (E) muestran la temperatura más baja y más alta, respectivamente. (C) indica el comportamiento de fase a la temperatura HLB. W, O,  $W_m$ ,  $O_m$  y D indican agua, aceite, una microemulsión O/W, una microemulsión W/O y una fase de microemulsión bicontinua, respectivamente. I indica una sola fase de microemulsión (Aramaki y col., 2002)

una influencia notable en el comportamiento de fase (PIT); y la naturaleza química de los tres componentes, siendo necesario definir tres variables capaces de dar cuenta única de las propiedades de cada uno de ellos, estas son, el número de carbonos del alcano equivalente (ACN<sup>4</sup>) en el caso del aceite, la salinidad del agua para determinar la naturaleza de la fase acuosa y una variable característica del surfactante o variable de formulación como el HLB. En los sistemas surfactante/agua/aceite se ha estudiado la relación que existe entre estas variables cuando la formulación fisicoquímica es óptima. Para surfactantes aniónicos se propuso la correlación empírica (Salager y col., 1979)

$$\ln S - KACN - f(A) + \sigma - a_T \Delta T = 0 \quad (1.4)$$

y para no-iónicos se halló una relación similar (Bourrel y col., 1980)

$$\alpha - EON + bS - kACN - \phi(A) + c_T \Delta T = 0 \quad (1.5)$$

donde  $S$  es la salinidad en porcentaje en peso de NaCl en la fase acuosa,  $ACN$  el número de átomos de carbono de la molécula del aceite,  $f(A)$  y  $\phi(A)$  funciones que dependen del tipo y de la concentración de alcohol (co-surfactante),  $\sigma$  y  $\alpha$  son parámetros que se relacionan linealmente con la longitud de la cadena lipofílica del surfactante,  $EON$  es el número de grupos de óxido de etileno en el grupo hidrofílico del surfactante no-iónico,  $a_T$  y  $c_T$  son constantes y  $\Delta T$  indica la diferencia de temperatura respecto a la referencia ambiente (25 °C).

En la formulación óptima existe un equilibrio de interacciones entre el surfactante y el aceite de un lado, y el surfactante y el agua del otro. Por tanto es una situación fisicoquímica definida por una igualdad de potenciales químicos. Si se cambia una variable se altera este equilibrio y el sistema se aleja de la formulación óptima, por lo tanto, se necesitará cambiar otra variable para reestablecerlo. En consecuencia las ecuaciones 1.4 y 1.5 permiten comparar numéricamente el efecto de dos variables de formulación. También permiten medir numéricamente una situación fisicoquímica fuera del óptimo, y, por tanto, comparar situaciones con el mismo desbalance fisicoquímico.

La correlación en la formulación óptima SAD (“Surfactant Affinity Difference”) tiene un soporte teórico basado en argumentos termodinámicos, siendo equivalente a

---

<sup>4</sup>ACN: Alquil Chain Number.

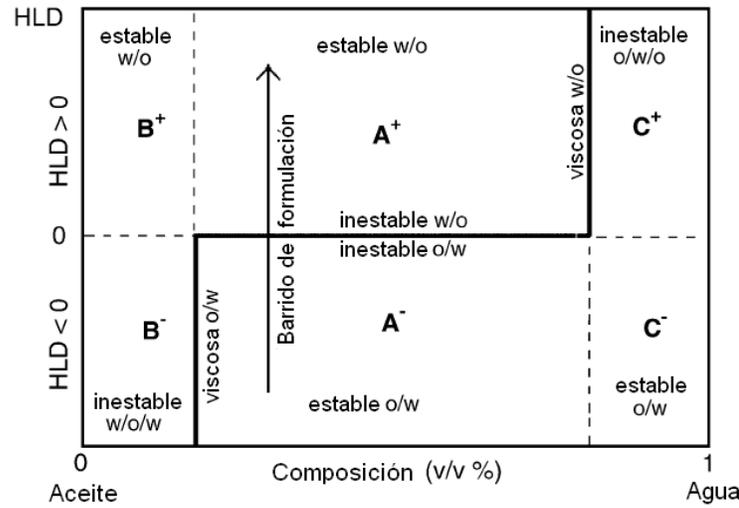


Figura 1.10: Esquema de un mapa de formulación donde se muestra la línea de inversión, las diferentes regiones y el tipo de emulsión que se forma en cada una de ellas (Cuellar y col., 2005)

la diferencia de potencial químico estándar del surfactante en la fase acuosa y del surfactante en la fase oleosa (Salager, 1999b)

$$SAD = -\mu_o^* - (-\mu_w^*) = \mu_w^* - \mu_o^* \quad (1.6)$$

El HLD (“Hydrophilic Lipophilic Deviation”)<sup>5</sup> es una variable generalizada de formulación que permite describir el comportamiento fisicoquímico de un sistema tensoactivo/agua/aceite (Salager, 2003), este se define a través de las expresiones

$$HLD = \ln S - KACN - f(A) + \sigma - a_T \Delta T \quad (1.7)$$

para sistemas aniónicos y

$$HLD = \alpha - EON + bS - kACN - \phi(A) + c_T \Delta T \quad (1.8)$$

para sistemas no-iónicos. El HLD posee valores menores que 0 en sistemas O/W, mayores que 0 en sistemas W/O e igual a 0 en un sistema que se encuentra en la formulación óptima.

En la Figura 1.10 se muestra un mapa de formulación, este permite relacionar la formulación (HLD) con la relación agua-aceite (WOR) de un sistema tensoactivo/agua/aceite. Un cambio de formulación de  $HLD < 0$  a  $HLD > 0$  está asociado

<sup>5</sup>El HLD es el mismo concepto que el SAD, pero relacionado con un estado de referencia.

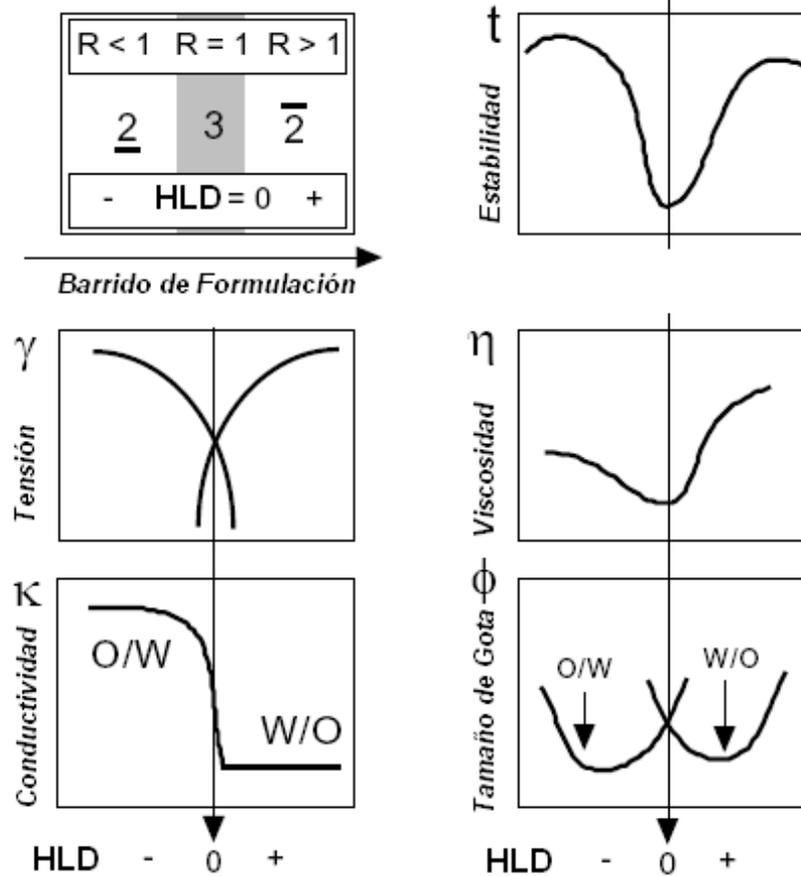


Figura 1.11: Variación de las propiedades del sistema al equilibrio y de las emulsiones a lo largo de un barrido de formulación (Salager, 1999b)

a una transición del comportamiento de fase y un cambio de una gran variedad de propiedades, entre ellas, la tensión interfacial, el tamaño de gota, la estabilidad, la conductividad y el tipo de emulsion (Salager, 2000a; Salager, 2000b), como se observa en la Figura 1.11.

### El HLD de los aceites complejos

El efecto de la longitud de la cadena hidrocarbonada de un aceite simple (tales como alcanos lineales) sobre la formulación, no es fácil de explicar debido a que existen dos efectos contrapuestos. La disolución de un surfactante dentro de un alcano hace intervenir dos fenómenos: la ruptura de los enlaces alcano-alcano y la creación de los

enlaces alcano-cadena hidrófoba del surfactante (SACN). Mientras el ACN del alcano crezca para un valor dado del SACN, las interacciones alcano-alcano se hacen mayores.

A medida que el ACN del alcano sea más elevado, su poder de solubilización disminuye debido al crecimiento de su energía de auto-asociación. Por esta razón, la sustitución de un alcano lineal por un alcano cíclico, ramificado, o por una cadena insaturada teniendo el mismo número de carbonos, aumenta la afinidad del surfactante por el aceite (Salager y col., 2002).

Cuando la fase oleosa no está constituida por un alcano lineal puro, se utiliza la noción del número de carbonos del alcano equivalente (EACN). Por definición, el EACN de un aceite estudiado es igual al ACN del alcano lineal que produce la formulación óptima en las mismas condiciones experimentales. Los grupos polares disminuyen considerablemente el valor del EACN, por ejemplo, para el benceno el  $EACN = 0$ .

El EACN de un aceite se puede obtener experimentalmente, o por cálculo, cuando su estructura molecular se deriva de un aceite simple ya caracterizado. Es así como, el EACN de los alquilbencenos es igual al número de átomos de carbono de la cadena alquílica, porque el anillo bencénico aporta una contribución nula.

El oleato de etilo (20 carbonos, un doble enlace y una función ester) posee un EACN igual a 6,5 (Salager y col., 2002). Mientras que el aceite de soya es cercano a 19,5, debido a que este contiene tres ésteres similares al oleato de etilo. A algunos aceites polares tales como los hidrocarburos clorados se les atribuyen valores negativos del EACN.

Para las mezclas de aceites, se puede calcular el EACN promedio a través de una simple regla de mezcla, donde  $X_i$  es la fracción molar del aceite  $i$  dentro de la mezcla de aceites (ecuación 1.9).

$$EACN_m = \sum X_i EACN_i \quad (1.9)$$

Esta ley se verifica siempre que los aceites posean polaridades comparables; de lo contrario, pueden ocurrir fenómenos de segregación molecular, donde la mezcla de aceites cercana a la capa interfacial no tiene la misma composición que aquella localizada en el seno de los microdominios del aceite, produciéndose una acumulación de los compuestos más polares del aceite cerca de la interfase (Graciaa y col., 1993), los cuales generan que el EACN calculado en la formulación óptima no represente el número de carbonos del alcano equivalente que predomina en el seno del aceite.

La gran mayoría de los aceites vegetales son mezclas de triglicéridos, es decir, triésteres del glicerol y ácidos grasos, los cuales poseen distintas polaridades. En ciertos casos se pueden tener mono o diglicéridos, en los cuales se han esterificado solamente uno o dos grupos alcohol del glicerol. En la Figura 1.12 se presenta la formula desarrollada de un aceite triglicérido.

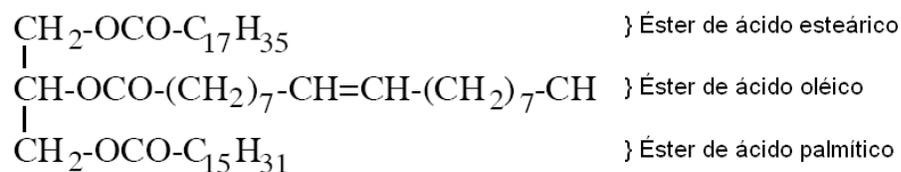


Figura 1.12: Formula desarrollada del 2-oleo-palmito-estearina

# Capítulo 2

## Emulsiones

### 2.1. Definición

Una emulsión es un sistema termodinámicamente inestable que contiene dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales (fase interna) está dispersada en la otra (fase externa o continua) y cuya estructura es estabilizada por un agente emulsificante (Salager, 1999b). Esta noción de estabilidad es relativa, ya que, se refiere a una casi ausencia de cambio durante un período de tiempo suficientemente largo para el propósito de la aplicación práctica, lo cual puede durar de algunos minutos a algunos años. Los dos líquidos en una emulsión se denominan agua ( $W = water$ ) y aceite ( $O = oil$ ), representando la fase polar y la fase apolar respectivamente. Las emulsiones se llaman O/W (*oil-in-water*) cuando se trata de gotas de aceite dispersadas en agua y W/O cuando es de agua en aceite. Entre las emulsiones podemos encontrar sistemas con diámetros de gota mayores a  $1 \mu\text{m}$  llamados macroemulsiones, mientras que se usará el término nanoemulsión para emulsiones que poseen un tamaño de gota entre 20 y 500 nm.

#### 2.1.1. Microemulsiones

Una microemulsión es un sistema termodinámicamente estable formado por estructuras bicontinuas de agua y aceite estabilizadas por un surfactante, con tamaño de gota menores a  $0,5 \mu\text{m}$ . Pueden ser descritas como una solución micelar donde las micelas

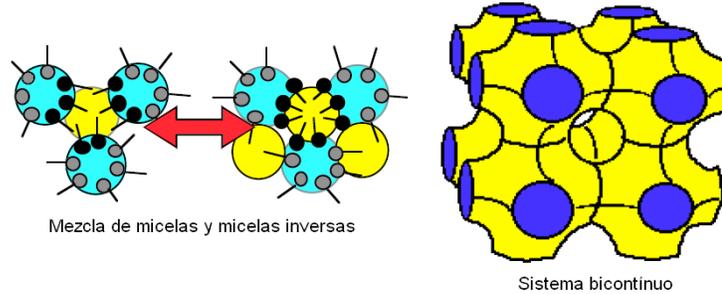


Figura 2.1: Modelos de estructura para microemulsiones (Salager, 1993)

están extremadamente hinchadas tocándose entre ellas y existe un equilibrio entre micelas y micelas inversas (Winsor III). En la Figura 2.1 se encuentra representada la estructura bicontinua de una microemulsión.

### 2.1.2. Aplicaciones

Se encuentran emulsiones en muchas aplicaciones industriales o domésticas (detergencia, deshidratación de crudo, acondicionamiento de alimentos y bebidas, pinturas, productos farmacéuticos y cosméticos). Las nanoemulsiones se utilizan como base para la elaboración de productos farmacéuticos que incorporan a la vez una fase oleosa y una fase acuosa, tal es el caso de emulsiones utilizadas como aporte energético y para la dosificación controlada de medicamentos.

Se debe nombrar el caso particular de emulsiones múltiples  $W_1/O/W_2$ , sistemas donde una porción de la fase externa (o de otra fase similar) está dispersada en forma de pequeñas gotas dentro de las gotas de la fase interna, permitiendo el transporte por difusión de sustancias desde la fase acuosa interna ( $W_1$ ) hasta la fase acuosa externa ( $W_2$ ) o viceversa.

### 2.1.3. Composición

Las cantidades relativas de fase interna y de fase externa influyen notablemente sobre las propiedades de una emulsión. Debajo de 20% de fase interna se habla de una emulsión de bajo contenido de fase interna. En tales emulsiones se puede considerar

que hay poca interacción de las gotas entre sí, lo que permite modelar ciertos comportamientos. Al otro extremo están las emulsiones de alto contenido de fase interna, en las cuales las gotas ocupan más del 60-70 % del volumen. En tales emulsiones las interacciones entre gotas dominan los efectos. Más allá de 75 %, las gotas están literalmente en contacto y la emulsión se torna muy viscosa.

La concentración del agente emulsionante es variable, pero en la práctica existen dos límites. Debajo de una concentración mínima del orden de 0,1 % aproximadamente, no hay suficiente emulsionante para estabilizar la emulsión. Más allá de 5 % aproximadamente, no se gana nada aumentando la concentración del surfactante. En las aplicaciones prácticas se encuentra una concentración de emulsionante en el intervalo de 0,2 - 3 %. Por razones de eficiencia y de costo se usa en general un emulsionante compuesto de una mezcla de varios surfactantes.

## 2.2. Propiedades de las emulsiones

### 2.2.1. Conductividad

Las conductividades de las dos fases que conforman una emulsión son en general muy diferentes, puesto que la fase acuosa contiene usualmente electrolitos disueltos. Por otra parte, la conductividad de la emulsión depende esencialmente de la naturaleza de la fase continua o externa, puesto que es esta fase la que va a transportar las cargas, mientras que la fase dispersa no tiene continuidad entre los electrodos. Por lo tanto una emulsión de fase continua agua (O/W) posee una alta conductividad, mientras que una emulsión de fase externa aceite (W/O) posee una baja conductividad. En ciertos sistemas W/O de alto contenido de fase interna se pueden formar cadenas de gotas de agua entre los electrodos, produciéndose un aumento considerable de conductividad a lo largo de estas cadenas, fenómeno llamado percolación (Salager, 1999*b*).

### 2.2.2. Viscosidad

La viscosidad en emulsiones depende de las interacciones a nivel molecular y de las propiedades fisicoquímicas de la interfase líquido-líquido. Es así como los factores que

afectan la viscosidad de emulsiones se pueden clasificar en aquellos relacionados con las propiedades físicas (viscosidad de la fase externa y contenido de fase interna) y los relacionados con las propiedades de la interfase (formulación y efectos electroviscosos), (Briceño, 1999b).

### Viscosidad de la fase externa

Todos los modelos teóricos o empíricos indican una relación de proporcionalidad entre la viscosidad de la emulsión y la viscosidad de la fase externa. Tal relación es obvia a baja proporción de fase interna ( $\emptyset^1 < 2$  por ciento), donde las gotas no interactúan entre sí. Sin embargo, a alto contenido de fase interna ( $\emptyset > 70$  por ciento) se presentan comportamientos no-Newtonianos (Briceño, 1999a), debido a la resistencia al flujo originada por las interacciones entre las gotas.

### Contenido de fase interna

En ausencia de interacciones fisicoquímicas, se puede aplicar la regla siguiente: cuanto más concentrado el sistema, más complejo es el comportamiento reológico y mayor es su viscosidad.

Existen diferentes modelos que tratan de describir el comportamiento reológico en emulsiones, Einstein propuso la expresión:

$$\eta_E = \eta_O(1 + 2,5\emptyset) \quad (2.1)$$

válida sólo para  $\emptyset < 0,02$  es decir en el caso en que no existen interacciones de las gotas entre sí, sino sólo interacciones entre las gotas y la fase externa.

La experiencia muestra que la viscosidad de una emulsión aumenta con  $\emptyset$  como un polinomio para valores de  $\emptyset$  intermedios y luego como una función exponencial para altos valores de  $\emptyset$ , como se muestra en la Figura 2.2.

---

<sup>1</sup>El contenido de fase interna  $\emptyset$  se define como la relación entre el volumen de fase dispersa y el volumen total de la emulsión.

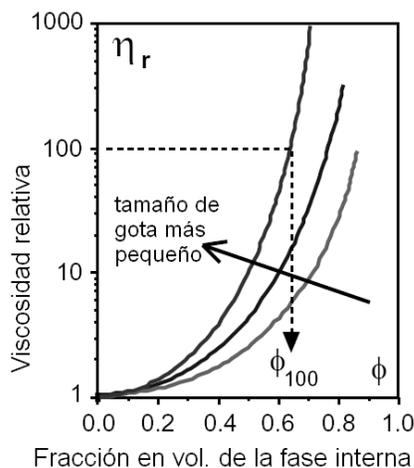


Figura 2.2: Variación de la viscosidad relativa de una dispersión en función del contenido de fase interna (Ramírez y col., 2002)

### Distribución de tamaño de gota

Existen numerosos resultados que tienden a mostrar la relación siguiente: Cuanto menor sea el tamaño de gota, mayor la viscosidad; cuanto más amplia sea la distribución de tamaño de gota, menor la viscosidad (Salager, 1999b). La viscosidad de dispersiones diluidas es independiente del tamaño de gota hasta un valor de  $\phi$  de 0,4. Mientras que en dispersiones concentradas ( $\phi > 0,7$ ) se pueden desarrollar esfuerzos de fluencia y viscoelasticidad, cuya magnitud cobra importancia a medida que el tamaño de partícula disminuye. La viscosidad de emulsiones es también función de la forma y distribución de tamaño de gota, ya que, a medida que aumenta la polidispersidad la viscosidad disminuye. Esto se debe a la forma en que se arreglan las partículas en el seno del fluido, las gotas más pequeñas pueden acomodarse entre los intersticios de las más grandes, reduciendo así las interacciones y, por consiguiente, la viscosidad. Cuando se mezclan dos emulsiones de mismo contenido de fase interna pero de tamaños muy diferentes, la distribución resultante presenta una distribución bimodal, si las modas son suficientemente separadas se puede obtener una reducción considerable de la viscosidad.

### **Efectos electroviscosos**

La electroviscosidad se produce en partículas en las que existe una doble capa eléctrica donde el movimiento de la fase externa situada entre dos gotas se encuentra retrasado, incrementado la resistencia a fluir del líquido en el sistema. Este fenómeno se presenta debido al drenaje de la película de fase externa que se encuentra entre dos gotas vecinas, lo que produce el arrastre de cargas eléctricas de la doble capa y, por consiguiente, una diferencia de potencial que genera una fuerza que se opone al flujo. Además este efecto puede influir de forma indirecta, suponiendo que el fluido de la doble capa está ligado a la gota, lo que se traduce en una mayor viscosidad por un aumento aparente del volumen de fase interna.

### **2.2.3. Tamaño de gota y distribución de tamaño de gota**

Las propiedades macroscópicas de una emulsión, tales como su viscosidad y estabilidad, pueden relacionarse con dos tipos de parámetros: un tamaño promedio, el cual se mide a través del concepto de diámetro equivalente, en el sentido de que es el diámetro que poseerían las gotas si todas estas tuvieran el mismo volumen o la misma área superficial en todo el sistema; y una distribución de diámetro de gotas a través de la cual se mide el grado de dispersión de la emulsión.

### **Histograma**

La distribución de tamaño de gota se obtiene a través de un histograma donde se representa la fracción del volumen total (frecuencia) que ocupan las gotas de un diámetro determinado (clase) en el sistema. Estos pueden ser de distintos tipos, como los mostrados en la Figura 2.3.

### **Variación de la distribución de tamaño de gota**

La distribución de tamaño de gota en una emulsión es frecuentemente del tipo normal o log-normal. Dependiendo de las propiedades de la emulsión se presentan tendencias generales en la distribución de tamaños: al aumentar la agitación, la distribución de tamaño de gota pasa de una curva normal a una curva log-normal; al disminuir la

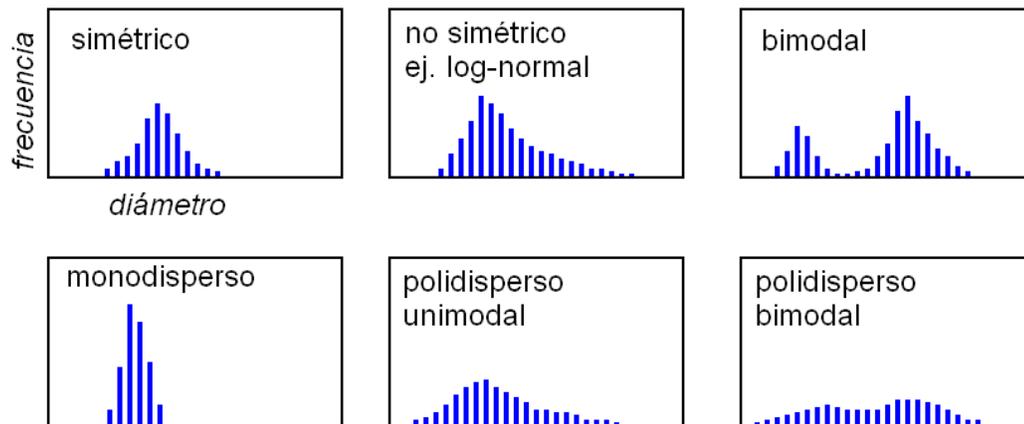


Figura 2.3: Histogramas con diferentes distribuciones de tamaño de gota (Salager, 2000a)

tensión interfacial se tiene un efecto similar, es el caso de las emulsiones finas. En la Figura 2.4 se muestra la variación del tamaño de gota con respecto a la formulación y la composición de un sistema surfactante/agua/aceite (Pérez y col., 2002).

### Métodos de determinación de tamaño de gota

Se puede determinar la distribución de tamaño de gota de una emulsión por varios métodos experimentales, basados en fenómenos físicos. Se pueden clasificar por un lado, en métodos globales que se basan sobre una propiedad promedio del sistema, tal como su superficie o su reflectancia y que por lo tanto dan solo un diámetro equivalente, y, por otro lado, en métodos individuales que consideran las propiedades a la escala de la gota y que mediante un análisis estadístico, llevan a la distribución de tamaño. Esta segunda categoría puede subdividirse de acuerdo con los fenómenos involucrados en: microscopía y análisis de imagen, dispersión de radiación, difracción de radiación, propiedades eléctricas y movimiento relativo gota-fase externa.

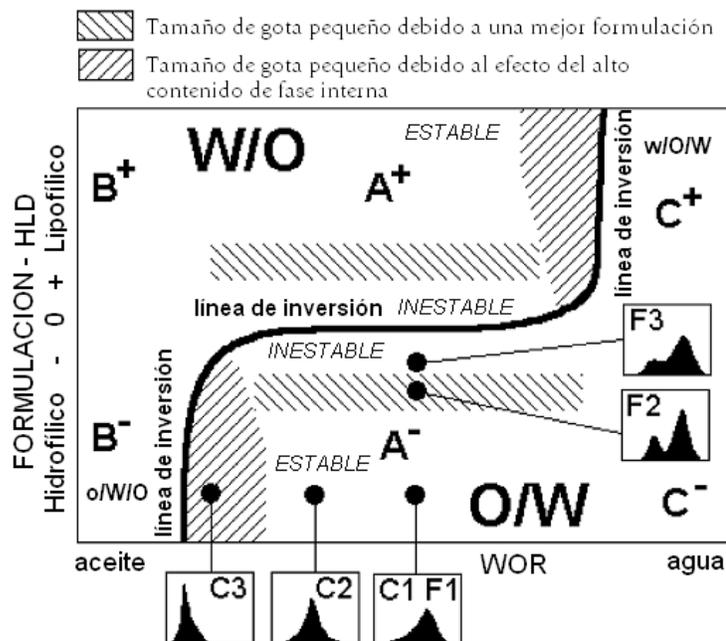


Figura 2.4: Mapa de formulación-composición que muestra las zonas donde existen los tamaños de gota más pequeños, cuando varían la formulación o la composición con una energía de agitación constante. Las gráficas insertadas muestran el aspecto de la distribución de tamaño de gota en diferentes puntos del mapa (Pérez y col., 2002)

#### 2.2.4. Estabilidad

La estabilidad de una emulsión depende de múltiples factores, entre ellos la formulación fisicoquímica, ya que, de esta dependen los mecanismos de estabilización interfacial tales como la repulsión electrostática, la repulsión estérica, el potencial de flujo y la viscosidad interfacial (Salager, 2002a).

El proceso de desestabilización de una emulsión involucra una serie de mecanismos, entre ellos, la sedimentación, la floculación, la coalescencia y la maduración de Ostwald, mostrados en la Figura 2.5.

La **sedimentación** de las gotas de una emulsión se produce debido a la diferencia de densidad entre las fases, proceso descrito a través de la ecuación de Stokes,

$$v_s = \frac{\frac{2}{9}R^2(\rho_0 - \rho)g}{\mu} \quad (2.2)$$

donde  $v_s$  es la velocidad de sedimentación,  $R$  el radio de las gotas,  $(\rho_0 - \rho)$  es la diferencia de densidades entre las partículas y la fase externa, y  $\mu$  es la viscosidad

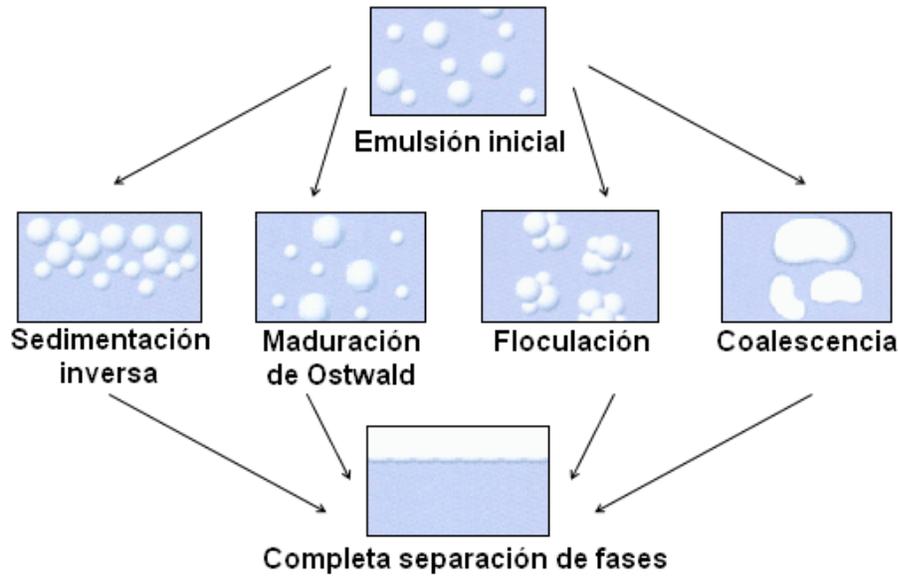


Figura 2.5: Mecanismos de desestabilización de emulsiones (Adaptado de Forgiarini, 2001)

de la fase externa. En este mecanismo el tamaño de gota no cambia y la emulsión puede recuperarse mediante agitación. Las emulsiones con tamaño de gota menores de  $0,1 \mu\text{m}$  exhiben estabilidad cinética frente a la sedimentación, debido a que predomina el movimiento browniano.

La **floculación** se origina por la formación de agregados de gotas que tienen un efecto de aumento aparente del tamaño de las partículas dentro de la emulsión, lo que acelera la velocidad de sedimentación, pero no produce la separación definitiva del sistema; mientras que la **coalescencia** es un proceso irreversible donde se fusionan dos o más gotas dando lugar a la formación de gotas más grandes y conduce a la separación de fases de la emulsión.

En las nanoemulsiones el mecanismo de inestabilización dominante es la **maduración de Ostwald**, que consiste en la difusión de la fase interna de las gotas más pequeñas hacia las más grandes debido a una diferencia de presión. La presión dentro de las gotas de una emulsión se denomina presión de Laplace y para emulsiones monodispersas viene dada por la expresión

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{R} \quad (2.3)$$

donde  $\Delta P$  es el diferencial de presión entre la fase interna de la gota y la fase externa,

$\gamma$  es la tensión interfacial y  $R$  es el radio de la gota. Este es un proceso que depende de la solubilidad del agente emulsionante en la fase externa; mientras sea este menos soluble en la fase continua, la maduración de Ostwald se verá más retardada.

### Medición de estabilidad

La única medida realmente absoluta de la estabilidad de una emulsión es la variación del número de gotas en función del tiempo. Desde el punto de vista experimental tal medición implica bien sea que se tome una muestra, o que se diluya el sistema completo con un gran exceso de fase externa. El resultado del primer método depende considerablemente de la posición del muestreo y el segundo puede emplearse una sola vez, porque altera el estado del sistema.

Por lo tanto, la estabilidad de una emulsión se relaciona en general con el volumen de las fases separadas. Después de algún tiempo el sistema se separa típicamente en tres zonas: una zona central que contiene una nata o emulsión de alto contenido de fase interna y dos fases separadas: la interna (coalescida) y la externa (clarificada).

La Figura 2.6 indica la fracción de volumen coalescido ( $V_c$ ) con respecto al volumen total ( $V_t$ ) en función del tiempo. Esta curva posee una forma sigmoide, la cual es característica de un proceso con varias etapas. Durante un cierto período inicial no se separa ningún tipo de volumen; este período de iniciación corresponde a la sedimentación y floculación de las gotas y al drenaje de la fase externa hasta alcanzar

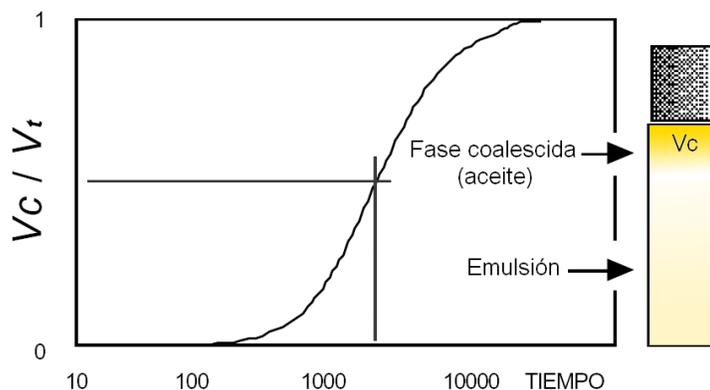


Figura 2.6: Medición de la estabilidad a través de la fracción de volumen coalescido en función del tiempo (Salager, 1999b)

una emulsión compactada donde las gotas están separadas por una película delgada de fase externa, en la cual, la interacción entre las interfases empieza a jugar un papel importante y puede producir un efecto notable de retardo (Salager, 2002a). Cuando las películas llegan a alcanzar un espesor del orden de 200 Å, son susceptibles de romperse, provocando así la coalescencia de las gotas y la formación de un volumen separado, esta etapa corresponde a la parte ascendente de la curva.

Con el fin de cuantificar la estabilidad con un valor numérico, se ha propuesto usar el tiempo requerido para que coalesca la mitad (u otra fracción) del volumen de fase interna, por ejemplo el tiempo en el cual  $V_c/V_t = 2/3$ .

### 2.2.5. Potencial zeta ( $\zeta$ )

En las emulsiones O/W estabilizadas con surfactantes iónicos las cargas eléctricas se desarrollan en la interfase principalmente por dos mecanismos, la ionización de los grupos funcionales en la superficie y la adsorción de iones. Estas cargas eléctricas juegan un papel importante, determinando la interacción entre las partículas de la fase dispersa y la estabilidad física de los sistemas, particularmente para aquellos en el intervalo de tamaño coloidal.

La presencia de las cargas superficiales tiene influencia en una distribución desigual de cargas (iones) rodeando la partícula y en el desarrollo de un potencial eléctrico (o un campo eléctrico) entre la superficie y la fase eléctricamente neutra del sistema. La carga de superficie y los contraiones en su vecindad dan origen a una doble capa eléctrica como la mostrada en la Figura 2.7. La doble capa está dividida en dos partes separadas por un plano llamado capa de Stern que se localiza aproximadamente a la distancia del radio de un ión hidratado de la superficie. Normalmente, el número de iones en la capa de Stern es más pequeño que aquel necesario para lograr la neutralización de la carga de superficie y el equilibrio de neutralización ocurre en una capa llamada de Gouy-Chapman fuera de la capa de Stern. El potencial de superficie ( $\Psi_o$ ) y el potencial de Stern ( $\Psi_d$ ) no se pueden medir experimentalmente; en cambio, el potencial entre una capa de fluido estacionaria que envuelve la partícula y la fase que conforma la solución puede determinarse midiendo la movilidad de la partícula en un campo eléctrico aplicado.

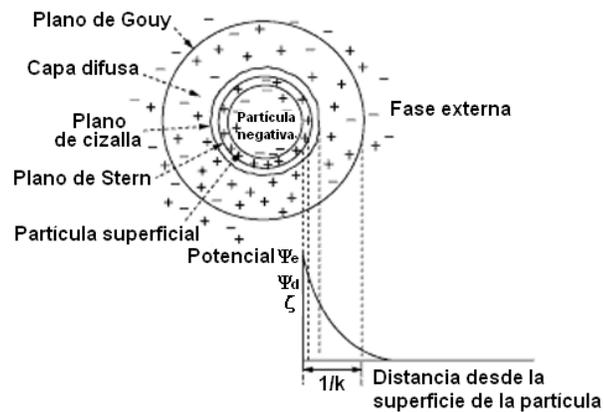


Figura 2.7: Representación esquemática de la doble capa eléctrica alrededor de una partícula con cargas superficiales negativas (Li, 2002)

El potencial entre la capa líquida de la superficie fuertemente enlazada a la partícula y la fase acuosa es llamado el potencial zeta ( $\zeta$ ). Este proporciona una medida de la carga superficial neta en la partícula y la distribución del potencial en la interfase (Li y Tian, 2002). El potencial zeta sirve como un parámetro importante en la caracterización de la interacción electrostática entre las partículas en sistemas dispersos y las propiedades de las emulsiones cuando son afectadas por este fenómeno eléctrico.

## 2.3. Emulsiónación

Para obtener las propiedades deseadas de un sistema emulsionado es necesaria la manipulación de las variables disponibles. Las variables que afectan las condiciones de emulsiónación son de tres tipos (Salager, 1993a):

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.
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.

### 2.3.1. Principios de emulsión

Cuando una gota circula dentro de un tanque agitado y pasa cerca del aspa del impulsor es sometida a un fuerte cizallamiento que depende de la forma y de la velocidad de rotación del impulsor. El resultado de este cizallamiento puede ser un estiramiento más o menos pronunciado dependiendo de la tensión interfacial, la cual depende de la adsorción de surfactante y por tanto de la formulación en general, pero también depende de la viscosidad de los fluidos y de la presencia de otras gotas en la cercanía. La combinación de estos efectos con la intensidad y la duración del cizallamiento produce o no la ruptura en dos o más gotas.

Existen tres clases de operaciones de emulsión, cada una basada en un principio diferente. La primera clase abarca las operaciones que consisten en producir una inestabilidad de carácter fluomecánico. Estas operaciones involucran en general dos etapas: (1) cizallamiento intenso que produce una conformación interfacial de gran área (ondas, gotas alargadas, chorros); (2) Inestabilidad hidrodinámica de dicha conformación interfacial, bajo el efecto de las fuerzas inerciales o capilares. A esta primera clase pertenecen la mayoría de los aparatos llamados dispersores: agitadores de hélice o turbina, homogeneizadores, orificios, molinos coloidales, dispersores ultrasónicos, dispersores de chorro o pulverizadores. La segunda clase corresponde a un proceso que consiste en colocar gotas de la fase interna en el seno de la fase externa, mediante un proceso esencialmente físico, como es la condensación de vapor. La tercera clase junta los diferentes mecanismos posibles de emulsión espontánea, en los cuales la transferencia de masa es responsable de la inestabilidad de tipo fisicoquímico, sin ningún tipo de aporte mecánico externo. La Figura 2.8 muestra el efecto del incremento de la energía de agitación en el diámetro de gota y la viscosidad de emulsiones.

### 2.3.2. Métodos de dispersión (alta energía)

Los métodos de dispersión comprenden la elongación de las gotas y la formación de la inestabilidad hidrodinámica, a través de un alto cizallamiento generado por mezcladores de hélice o turbina, produciendo emulsiones gruesas (5-100  $\mu\text{m}$ ), que requieren para una mayor disminución de tamaño de gota una gran cantidad de energía mecánica

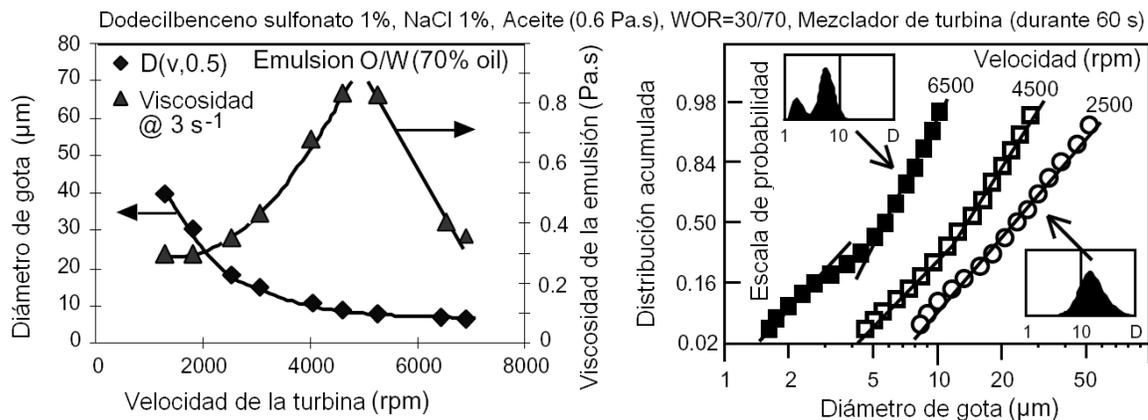


Figura 2.8: Variación del tamaño de gota promedio y de la viscosidad de una emulsión, cuando la energía de agitación usada para producirla es incrementada (Ramírez y col., 2002)

para aumentar el área interfacial, debido a que la presión de Laplace aumenta al disminuir el tamaño de gota.

La formación de nanoemulsiones por métodos de dispersión generalmente es muy costosa, ya que, requiere la utilización de homogeneizadores o microfluidizadores de alta presión.

### Mezcladores de hélice y turbina

Un mezclador tiene esencialmente dos funciones: primero promover cerca del impulsor un rápido movimiento del fluido de tal forma que el mismo esté sometido a un campo de cizallamiento intenso; por otra parte el impulsor debe poder provocar dentro del tanque un movimiento de circulación convectiva global, de tal forma que todo el fluido pase a través de una zona de cizallamiento. El cizallamiento puede aumentarse mediante sistemas de turbinas, las cuales impulsan el fluido radialmente y en ciertos casos contra un dispositivo obstructor. Las turbinas producen un campo de cizallamiento hiperbólico, cuyo efecto es un flujo elongacional, el cual es en general mucho más eficiente que el cizallamiento lineal para poder producir emulsiones. En este último, las gotas ovaladas tienden a girar, mientras que en el primero, se alargan y se rompen. El mezclado global puede mejorarse mediante la ubicación excéntrica del agitador, o por la colocación de deflectores que inhiben el movimiento rotacional de la masa líquida.

## Orificios y homogeneizadores

Al pasar por una restricción, la velocidad de un fluido aumenta y por lo tanto se incrementa el cizallamiento de tipo elongacional y como consecuencia la disrupción de la interfase. Tales aparatos están alimentados con una dispersión gruesa o con un flujo difásico y producen una considerable disminución de tamaño de gota a cada paso.

### 2.3.3. Métodos de baja energía

La formación de nanoemulsiones requiere que el sistema emulsionado posea una formulación fisicoquímica característica que no puede ser alcanzada solo por agitación mecánica. Para preparar una emulsión con tamaño de gota extremadamente pequeño no solo es necesario 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 para la formación de emulsiones comprenden un cambio en la situación fisicoquímica producido al cruzar la línea de inversión de fases. Esto es posible a través de tres métodos: inversión transicional, inversión catastrófica y emulsión por transición de fases (inversión transicional + catastrófica).

#### Inversión transicional

Consiste en la formación de emulsiones cruzando la línea de inversión transicional ( $HLD = 0$ ) a través de un cambio de formulación o de temperatura. En el método de temperatura de inversión de fases (PIT), se produce la inversión de una emulsión W/O a O/W (o viceversa) por la disminución (o por un incremento) de temperatura, como se muestra en la Figura 2.9, donde pueden formarse, dependiendo de la concentración de emulsionante, un sistema trifásico (Winsor III) o una fase de microemulsión a la temperatura de inversión de fases, alcanzándose tensiones interfaciales muy bajas que facilitan el proceso de emulsión (Förster, 1997).

#### 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

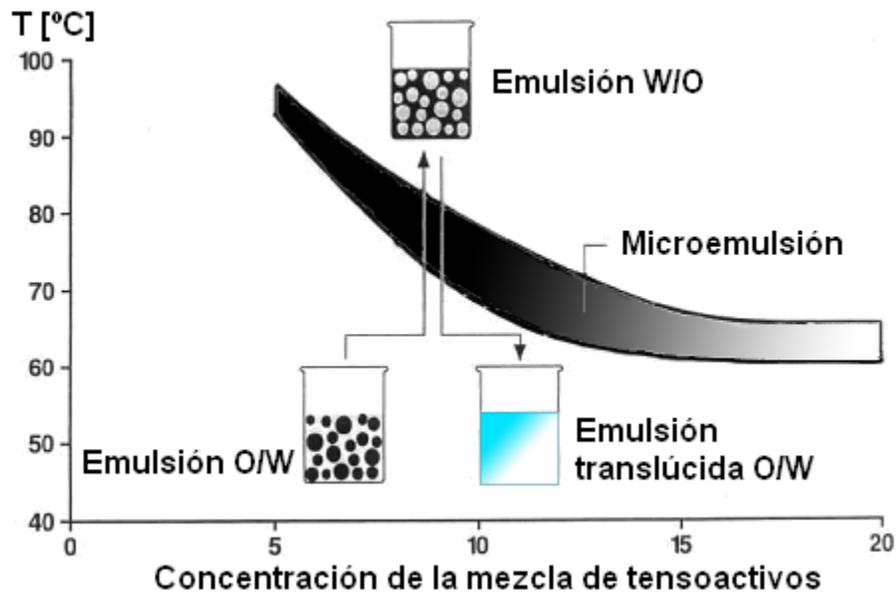


Figura 2.9: Método de temperatura de inversión de fases (Förster, 1997)

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<sup>2</sup>), 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, 1999c), 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<sup>®</sup> (Chirinos y col., 1990), presentado en la Figura 2.10.

<sup>2</sup>HIPR: High Internal Phase Ratio.

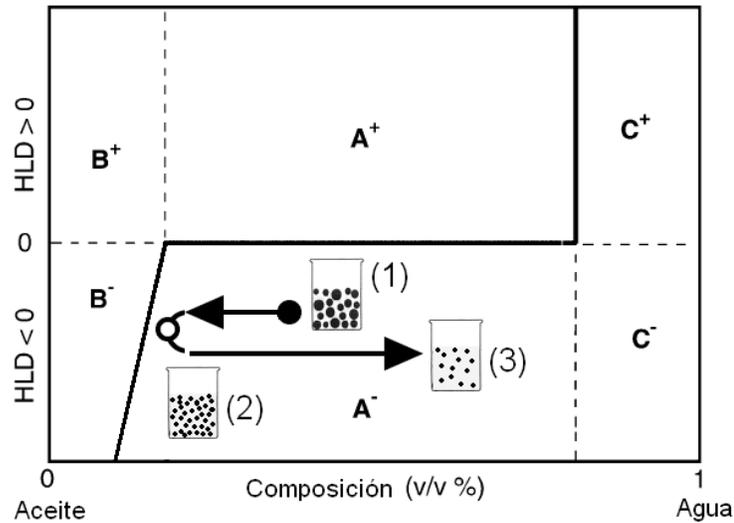


Figura 2.10: Método HIPR: (1) Emulsión O/W con tamaño de gota grande, (2) Emulsión O/W de alto contenido de fase interna con tamaño de gota pequeño y (3) Emulsión O/W diluida con tamaño de gota pequeño

### Emulsión por transición de fases

Este método comprende fenómenos de inversión catastrófica, transicional y de transferencia de masa para la obtención de emulsiones. Depende de la trayectoria de formulación, debido a que es necesaria la formación de una mesofase de cristales líquidos lamelares, la cual genera una disminución de la tensión interfacial y un cambio en la curvatura interfacial de la dispersión, que produce el rompimiento de la estructura de cristal líquido, facilitando la formación de gotas de tamaño pequeño y baja polidispersidad (Forgiarini, 2001). En la Figura 2.11 se presenta un esquema del método de emulsión por transición de fases.

La inestabilidad hidrodinámica se genera al proveer una baja cantidad de energía por cizallamiento a un sistema constituido por tensoactivo y componente oleoso, por adición de agua se produce la inversión de fases, de un sistema de fase externa oleosa, a uno de fase externa acuosa.

La dispersión proviene de un estado metaestable, cuya estabilidad se mantiene en la capa interfacial cuando se forma la emulsión. Debido a que en los cristales líquidos las “cabezas” hidrofílicas se ordenan de forma compacta y la parte lipofílica permanece

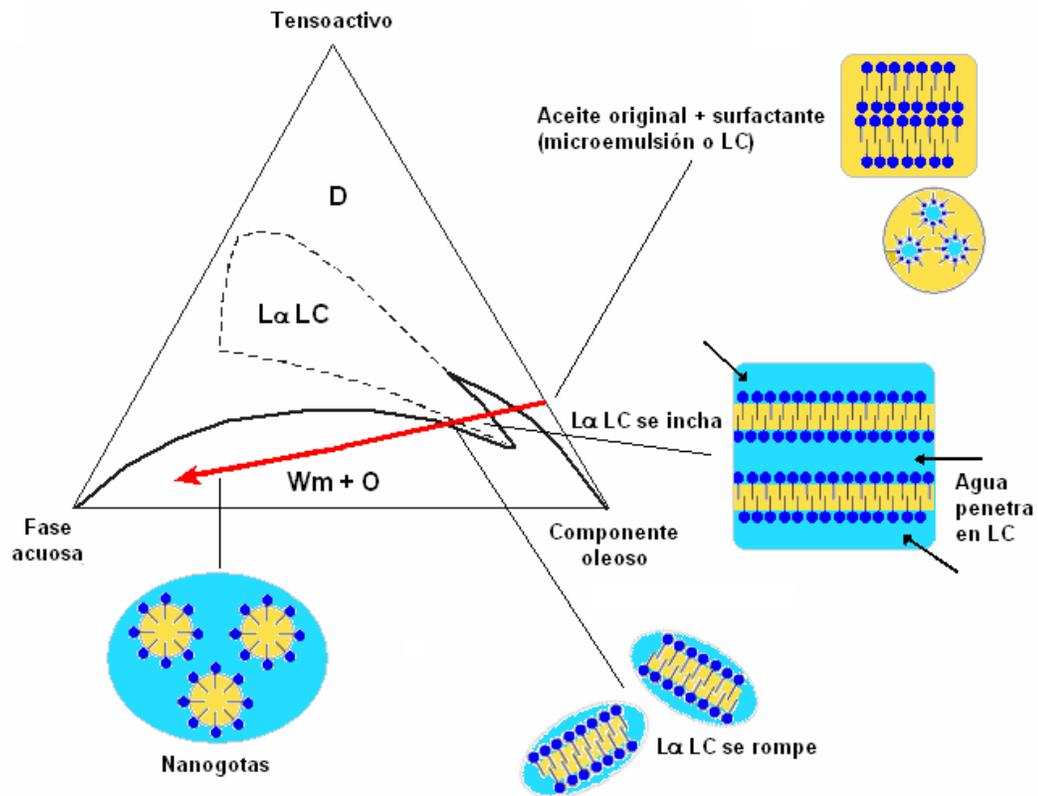


Figura 2.11: Representación esquemática del proceso de emulsificación por transición de fases (Adaptado de Forgiarini, 2001)

con un comportamiento fluido, al producirse el cambio de curvatura la capa interfacial se mantiene estructurada y la fase oleosa es contenida en el interior de la misma.

Una de las ventajas de los métodos de emulsificación por transición de fases es el bajo costo energético para producir emulsiones de tamaño pequeño. Sin embargo, una de sus desventajas es la limitación del conocimiento previo del comportamiento fisicoquímico del sistema. Por esta razón, los métodos de dispersión son, en muchos casos, los más utilizados desde el punto de vista práctico.

## 2.4. Emulsiones parenterales

### 2.4.1. Definición

Las emulsiones para administración intravenosa 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).

### 2.4.2. 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.

#### **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) semisintéticos obtenidos por la reesterificación 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>3</sup> 50–57 %, ácido oléico (C18:1) 17-26 %, ácido linolénico (C18:3) 5-10 %, ácido palmítico (C16:0) y ácido esteárico (C18:0)

<sup>3</sup>La representación Cn:m indica que el ácido graso posee n carbonos en su cadena y m dobles enlaces.

3-6 %.

### 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 el  $\alpha$  tocoferol. Las emulsiones de pequeño volumen deben incluir un agente antimicrobial como los butil y metil derivados del ácido p-hidroxibenzóico.

### 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>4</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 2.12. 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>5</sup> de la emulsión.

Usualmente el nombre trivial “lecitina” se utiliza para identificar al 1,2-diacil-sn-3-fosfocolina. Su fórmula estructural se muestra en la Figura 2.13. 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 2.1 se presenta la composición típica de las lecitinas

<sup>4</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>5</sup>Hemolisis: liberación de la hemoglobina en el plasma por destrucción de los glóbulos rojos.

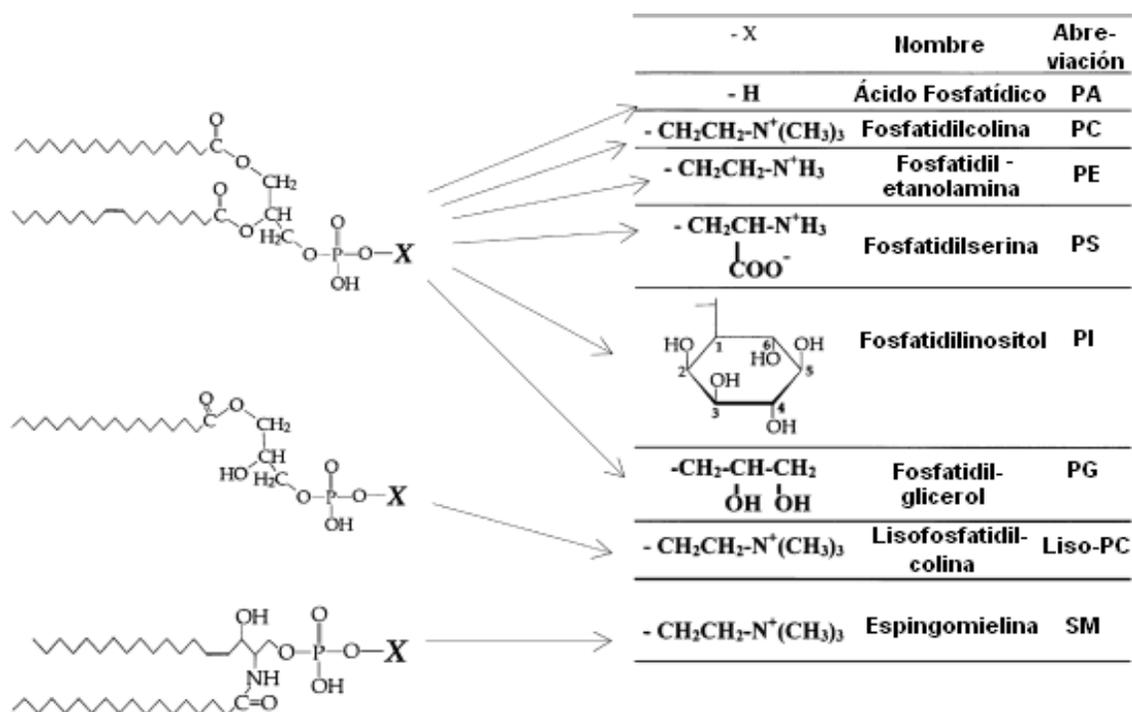


Figura 2.12: Formulas estructurales generales para fosfolípidos (Shchipunov, 2002)

crudas de soja 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 soja y de huevo se presentan en la tabla 2.2<sup>6</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). En la Figura 2.14 se encuentra representado el diagrama de fases de la lecitina y las diferentes estructuras y mesofases que forma en solución acuosa.

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 (1998<sup>b</sup>) demostraron

<sup>6</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.

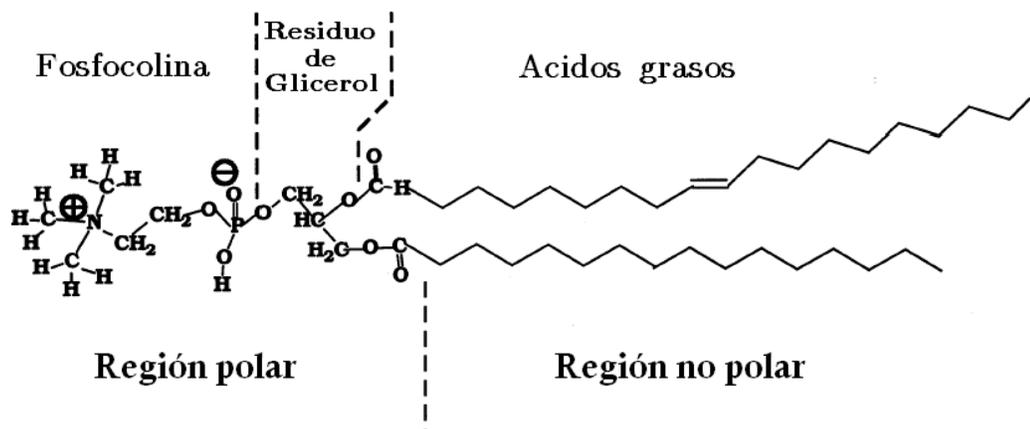


Figura 2.13: Fórmula estructural de la lecitina. Su molécula incluye residuos de colina, ácido fosfórico, glicerol y dos ácidos grasos. Las lecitinas de origen natural usualmente contienen un ácido graso saturado en la posición *sn*-1 y uno insaturado en la posición *sn*-2 (Shchipunov, 2001)

Cuadro 2.1: Composición de las lecitinas de soya y de huevo no purificadas (Shchipunov, 2002)

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 %

Cuadro 2.2: Composición en ácidos grasos de lecitinas (Shchipunov, 2002)

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

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 sorbitano (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 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.

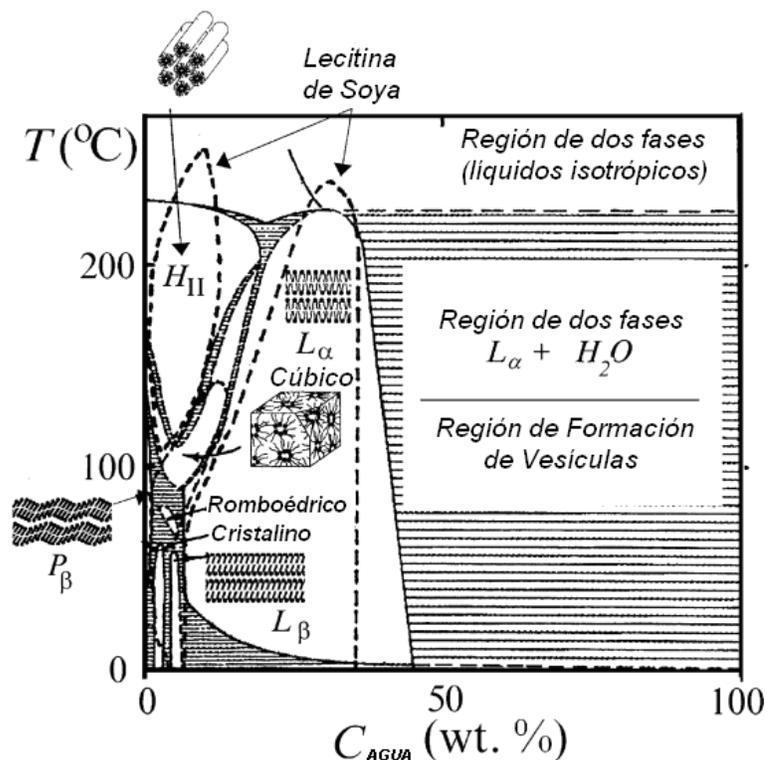


Figura 2.14: Diagrama de fases binario para las lecitinas de huevo y de soya. Esta última es mostrada como líneas punteadas. (Shchipunov, 2002)

## 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 (véase «Aplicaciones», sección 2.4.5).

### 2.4.3. Propiedades

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

#### 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 a el diámetro de los capilares sanguíneos (4-6  $\mu\text{m}$ ) pueden producir embolia y causar cambios en la presión sanguínea. Por consiguiente, es necesario estudiar 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). En la Figura 2.15 se presenta la distribución de tamaño de gota de una emulsión comercial Lipofundin 20%, la cual tiene como composición 20%p/v de aceite de soya, 1,2%p/v de 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.

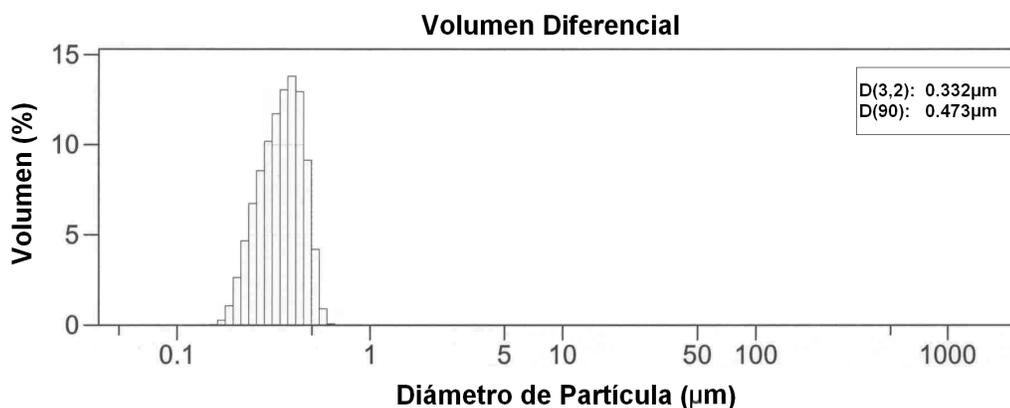


Figura 2.15: Distribución de tamaño de gota de Lipofundin 20%

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 de 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, 1998*a*). Los cosurfactantes no-iónicos como Tween 80 y Pluronic F68 disminuyen el tamaño de gota (Jumaa y Müller, 1998*b*; Lundberg, 1994). Ishii, Sasaki y Ogata (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.

## 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 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.

#### 2.4.4. Preparación

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 2.16 y pueden variar de acuerdo a las condiciones del proceso.

### **Preemulsión**

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.

### **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

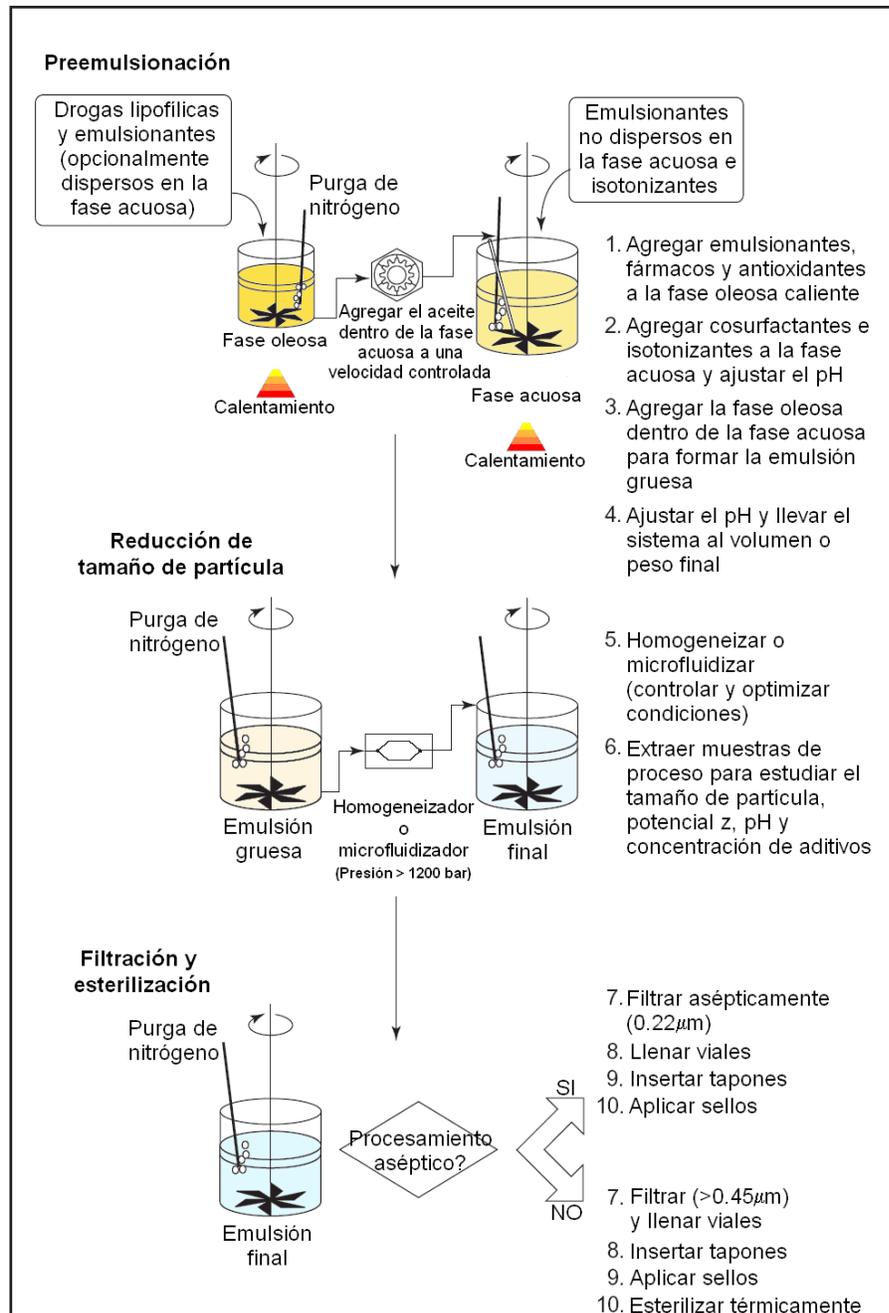


Figura 2.16: Diagrama de flujo general para la preparación de una emulsión parenteral O/W (Floyd, 1999)

que se requiera alcanzar y de la efectividad del mismo (Jumaa y Müller, 1998*a*; 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 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.

### **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 ( $121 \text{ }^\circ\text{C}$ , 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, 1998*b*), el cual se ha demostrado que es estable a temperaturas mayores a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ . 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).

### 2.4.5. 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 (Collins-Gold y col., 2000).

# Capítulo 3

## Objetivos y Plan de Trabajo

### 3.1. Antecedentes y Justificación

La preparación de emulsiones parenterales comienza con los estudios de Wretlind (1964) quien logra en 1961 desarrollar una emulsión prototipo utilizando aceite de soya como fase interna y lecitina de huevo como emulsionante, que luego fue llevada a escala comercial. Este sistema fue emulsionado utilizando aparatos de alto cizallamiento que siguen siendo usados hoy en día para obtener este tipo de emulsiones, tal es el caso de los homogeneizadores y microfluidizadores, los cuales requieren un gasto de energía significativo para generar la emulsión.

En vista de los altos costos que representa la etapa de homogeneización en la formación de emulsiones parenterales, se han tratado de encontrar métodos que permitan obtener una emulsión para administración intravenosa que cumpla con los requerimientos farmacopeicos (véase «Emulsiones parenterales», sección 2.4) y además que posea tamaño de gota menores a  $5 \mu\text{m}$ , sin utilizar aparatos de alta energía. En la bibliografía, no ha sido reportado un método con estas características para obtener emulsiones parenterales, hasta los estudios realizados en el Laboratorio de Formulación, Interfases, Reología y Procesos (FIRP) de la Universidad de los Andes en este campo, que empiezan en el año 2002 con la Tesis de maestría de Brouillet (2002), la cual estaba dirigida inicialmente a desarrollar un procedimiento de microfiltración para disminuir el tamaño de gota de emulsiones, pero que además permitió desarrollar un método de

baja energía para la preparación de emulsiones parenterales, aprovechando el saber-hacer en emulsiones de alto contenido de fase interna (véase «Inversión catastrófica», sección 2.3.3), denominado “emulsión por concentración”; obteniendo sistemas con tamaño de gota de aproximadamente  $1\ \mu\text{m}$ , valiéndose del alto cizallamiento que se produce con una agitación moderada.

Los estudios en este campo fueron llevados a una siguiente etapa en el Proyecto de grado realizado por Cuellar (2003), quien analizó el efecto de las variables de formulación, composición y agitación en el método de emulsión por concentración. En este caso se consiguieron obtener emulsiones parenterales con un alto contenido de fase interna (30%), con tamaño de gota promedio de  $2\ \mu\text{m}$  y diámetros del 90% de las gotas menores a  $3\ \mu\text{m}$ , utilizando como emulsionante Tween 80. Una conclusión significativa encontrada en este trabajo fue la poca influencia de la intensidad de agitación sobre las propiedades finales del sistema, esto 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.

Estos resultados permitieron dirigir las investigaciones hacia el campo de los métodos de baja energía, en particular la emulsión a través de métodos de transición de fases (véase «Emulsión por transición de fases», sección 2.3.3). Molina (2004) realizó estudios del efecto de las variables de formulación, de composición y la velocidad de adición de la fase acuosa en la preparación de emulsiones parenterales compuestas por aceite de soya, agua y glicerol, utilizando como agente emulsionante mezclas de surfactantes Tween (60, 80) y Span (20, 60, 80), usando el método de transición de fases, el cual es un método de baja energía basado en cambios en la formulación fisicoquímica de los sistemas tensoactivo/fase acuosa/componente oleoso, que consiste en agregar la fase acuosa en una mezcla de fase oleosa y emulsionantes, utilizando una baja agitación (Forgiarini, 2001). Se obtuvo como resultado una emulsión con 16% de aceite, utilizando un 8% de surfactante (una mezcla de Tween 80 y Span 20), con un HLB de 12,5 y con un diámetro promedio de gota de  $0,519\ \mu\text{m}$ , siendo el tamaño del 90% de las gotas inferior a  $0,640\ \mu\text{m}$ . Los resultados permiten inferir que se pueden obtener emulsiones parenterales a través de este método, las cuales posiblemente puedan ser usadas a nivel

farmaceutico.

Las emulsiones expuestas previamente presentan una limitación, el tipo de emulsificante utilizado, ya que, si bien los surfactantes Tween y Span han sido aceptados por las farmacopeas, estos presentan restricciones. Primero, porque los surfactantes sintéticos no pueden ser usados en altas concentraciones debido a que estos no son biodegradados por el organismo y son excretados por vía renal, por lo que pueden producir problemas de salud; y segundo, las emulsiones preparadas con estos no se pueden esterilizar por autoclave, por la deshidratación de la cadena de poli-óxido de etileno. Es por esta razón que es necesario desarrollar un método para la obtención de emulsiones parenterales a través de métodos de transición de fases, utilizando como surfactante lecitina, la cual, es totalmente biodegradada y metabolizada por el organismo y además permite que la emulsión pueda ser esterilizada por autoclave. Esta emulsión podría competir con las emulsiones preparadas comercialmente, debido a que se evita la etapa de homogeneización y se utiliza en su lugar un método que necesita poca energía de agitación, el cual utiliza como principio fundamental la formulación fisicoquímica.

## 3.2. Objetivos

El objetivo general del presente proyecto es *Realizar estudios del método de obtención de emulsiones parenterales utilizando el método de transición de fases*. Este objetivo comprende los siguientes aspectos:

1. Caracterizar la fase oleosa de la emulsión.
2. Estudiar el efecto de la concentración de surfactante, temperatura y velocidad de adición de la fase acuosa, sobre las propiedades de dispersiones compuestas por aceite de soya, lecitina de soya, glicerol y agua destilada, obtenidas a través del método de transición de fases.
3. Obtener emulsiones parenterales utilizando el método de transición de fases.

Para alcanzar estos objetivos, se han estudiado dispersiones compuestas por lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, obtenidas a través de un método de baja energía por transición de fases, siguiendo el plan de trabajo que se describe a continuación:

1. Determinación del EACN de aceites triglicéridos.
2. Formación de emulsiones utilizando aceite de soya, lecitina de soya, glicerol y agua destilada, aplicando el método de transición de fases, variando uno de los siguientes parámetros: concentración de surfactante, temperatura del sistema, o velocidad de adición de la fase acuosa.
3. Caracterización de las emulsiones obtenidas: determinación de la distribución de tamaño de gota, medición de la viscosidad, potencial zeta y estabilidad de la emulsión.
4. Caracterización de las fases formadas durante la emulsión, mediante el estudio de la conductividad y del comportamiento reológico del sistema.
5. Optimización del proceso de emulsión para obtener una emulsión que cumpla con los requerimientos para administración intravenosa (tamaño de gota  $< 5\mu\text{m}$ ).

# Capítulo 4

## Experimental

### 4.1. Materiales

#### 4.1.1. Compuestos utilizados en la caracterización de aceites

- Surfactante: dodecil sulfato de sodio - DSS (Riedel de Haën, Alemania). Grado analítico.
- Alcohol: pentanol (Sigma-Aldrich, EE.UU.). Grado analítico.
- Componente acuoso: agua destilada.
- Componente oleoso: aceite de soya (Branca, Venezuela); aceite de almendra (Gemaquín, Venezuela); aceite de maíz (Mazeite, Venezuela).
- Electrolito: cloruro de sodio (J. T. Baker, México). Grado analítico.

#### 4.1.2. Compuestos utilizados en la preparación de emulsiones

- Surfactante: lecitina de soya (Fiorentini, Italia).

##### Composición:

**Grasas (91 %)**

**Ácidos grasos totales (50 %)**

Saturados C16:0, C18:0 (11,5 - 13,0 %)

Monoinsaturados C18:1 (2,5 - 4,5 %)

Polinsaturados C18:2, C18:3 (31,0 - 34,0 %)

Colesterol (0 %)

**Carbohidratos totales (8 %)**

Monosacáridos y disacáridos (4 %)

Polisacáridos (4 %)

- Componente acuoso: agua destilada.
- Alcohol: glicerol (Cer diagnósticos, Venezuela). Grado analítico.
- Componente oleoso: aceite de soya (Branca, Venezuela).
- Conservador: benzoato de sodio.

## 4.2. Instrumentos

- Tensiómetro de gota giratoria.
- Analizador de tamaño de partícula por difracción de luz laser LS13320 (Beckman Coulter, EE.UU.).
- Analizador de la actividad electroforética por difracción de luz laser Delsa 440SX (Coulter Scientific Instruments, EE.UU.).
- Analizador óptico de luz retrodifusa y transmitida Turbiscan Classic MA2000 (Beckman Coulter, EE.UU.).
- Equipo de medición y registro en línea de conductividad (Lab. FIRP).
- Reómetro SR-5000 (Rheometric Scientific, EE.UU.).
- Microscopio óptico Standard (Carl Zeiss, Alemania).
- Agitador de hélice Eurostar Power Control Visc (IKA, Alemania).
- Agitador rotor-estator Ultraturrax T25 (IKA, Alemania).

## 4.3. Métodos y procedimientos

### 4.3.1. Caracterización del componente oleoso de la emulsión

Se caracterizaron tres aceites triglicéridos: aceite de soya, aceite de almendra y aceite de maíz, a través de la medición de la densidad y de la determinación del número de carbonos del alcano equivalente (EACN).

#### Medición de la densidad

La densidad de los aceites triglicéridos se midió a través de un picnómetro de 25 mL, a una temperatura de 25 °C.

#### Determinación del EACN de los aceites

El EACN se determinó a través de un barrido de formulación unidimensional, variando sistemáticamente la salinidad de la fase acuosa y manteniendo constantes todos los demás parámetros, con las siguientes condiciones: WOR = 1, 4,94 %v/v de pentanol y 0,57 %p/v de DSS; variando la salinidad de la fase acuosa desde 1,6 hasta 4,4 %p/v. Los tubos de ensayo fueron agitados levemente, hasta que existiera suficiente contacto entre las fases y se observara homogeneidad en el sistema; para luego ser dejados en reposo, en un baño termostatzado a 25 °C.

Las muestras se mantuvieron durante un período de seis meses a una temperatura de 25 °C hasta alcanzar la separación de fases. La formulación óptima se encontró a través de la medición de la tensión interfacial entre las fases acuosa y oleosa, determinando la salinidad en la cual la tensión interfacial era mínima. A través de la ecuación 1.4 se relacionó la salinidad del sistema y el EACN del aceite en la formulación óptima (HLD = 0), calculando así, el número de carbonos del alcano equivalente del componente oleoso.

La determinación de las tensiones interfaciales se realizó a través del método de la gota giratoria, el cual se fundamenta en el alargamiento axial al que se somete una gota de fase dispersa (menos densa) dentro de la fase continua, como se muestra en la Figura 4.1. A través de la medición del diámetro de la gota alargada se determinó la

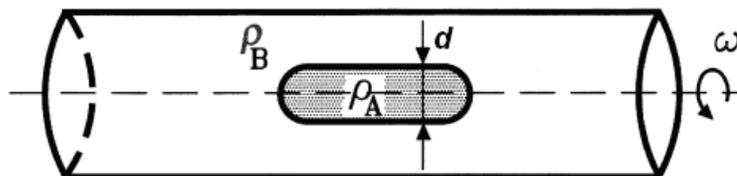


Figura 4.1: Gota giratoria

tensión interfacial del sistema, utilizando la ecuación:

$$\gamma = 5,22 \times 10^5 \frac{d^3 \Delta\rho}{T^2} \quad (4.1)$$

donde  $\gamma$  es la tensión interfacial en dina/cm,  $d$  es el diámetro de la gota en mm,  $\Delta\rho$  es la diferencia de densidades entre los dos fluidos en  $\text{g/cm}^3$  y  $T$  es el período de rotación en msec/rev.

Las medidas se realizaron con períodos entre 9 y 10 msec/rev, con un tiempo de equilibración de la muestra en el tensiómetro de 2 horas. El valor de la tensión interfacial es el promedio de 8 mediciones que se realizaron a intervalos de 10 minutos.

### 4.3.2. Obtención de emulsiones

Las emulsiones se prepararon utilizando aceite de soya como fase interna, lecitina de soya como surfactante y agua destilada (2,5 %v/v de glicerol) como fase continua. Las dispersiones fueron obtenidas a través de un método baja energía, que consiste en disolver el emulsionante en el componente oleoso y agregar la fase acuosa lentamente en el interior del sistema, manteniendo una agitación constante y moderada de 250 revoluciones por minuto con un agitador de hélice Eurostar Power Control Visc (IKA, Alemania). Se obtuvieron para cada sistema 50 gramos de emulsión final. El equipo de emulsión se muestra en la Figura 4.2. La lecitina de soya se solubilizó en el aceite a una temperatura de 70 °C, por medio de una agitación de 250 rpm, durante un tiempo de 40 minutos.

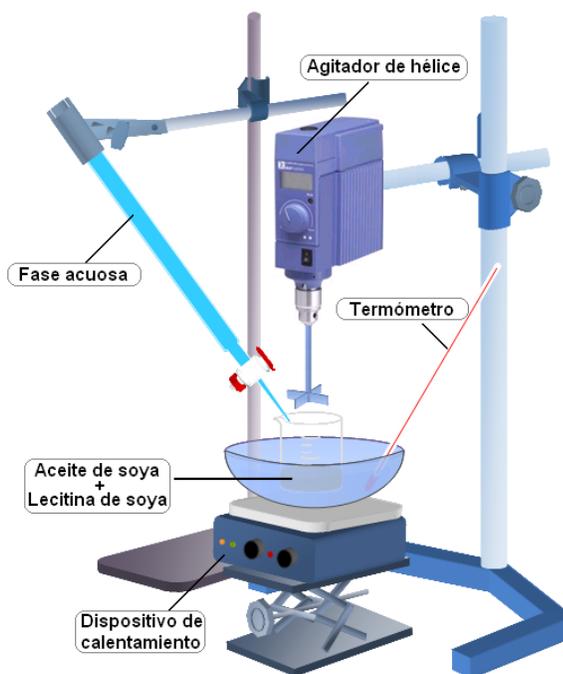


Figura 4.2: Representación esquemática del equipo de emulsión

### **Determinación del efecto de la concentración de surfactante sobre las propiedades de la emulsión**

Se obtuvieron emulsiones a una temperatura de 70 °C, variando la relación  $S/(O+S)$ <sup>1</sup>, para determinar el efecto de la concentración de surfactante sobre el tamaño de gota y viscosidad del sistema lecitina de soja/fase acuosa/aceite de soja.

### **Determinación del efecto de la temperatura y de la velocidad de adición de fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión**

Se determinó la influencia de la temperatura y de la velocidad de adición de la fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión. Para ello, se obtuvieron emulsiones a 25, 40 y 70 °C con una relación  $S/(O+S) = 0,35$ , manteniendo velocidades constantes de adición de la fase acuosa de 0,33, 3 y 5 mL/min; y variando el caudal de adición de solución acuosa durante el proceso.

<sup>1</sup> $S/(O+S)$ : relación lecitina de soja/(aceite de soja + lecitina de soja) ó fracción en masa de lecitina de soja en la mezcla inicial.

### 4.3.3. Estudio dinámico del proceso de emulsión

#### Conductividad del sistema

Se estudió la variación de la conductividad con respecto al contenido de agua en dispersiones del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, para caracterizar las fases formadas en función de la velocidad de adición de la fase acuosa. Se utilizó para ello un equipo de estudio de inversión de fases (Lab. Firp) que registra la variación de la conductividad en el sistema con respecto al tiempo. Las pruebas se realizaron a una temperatura constante de 25 °C y con una relación S/(O+S) igual a 0,35.

#### Reología

El estudio reológico del sistema se realizó a una temperatura constante de 25 °C, a través de medidas de esfuerzo controlado y deformación controlada, utilizando un reómetro SR-5000 (Rheometric Scientific, EE.UU.) con una geometría plato-plato y una distancia anular de 1 mm, para determinar la viscoelasticidad de las dispersiones.

Se analizaron muestras obtenidas con velocidades de adición de la fase acuosa de 3, 5 mL/min y con variación del caudal, para determinar su efecto sobre la estructuración molecular del sistema, partiendo de una relación S/(O+S) de 0,35.

Además, se realizaron medidas de esfuerzo controlado y de deformación controlada en sistemas con diferentes contenidos de fase acuosa, para determinar el efecto de la hidratación del sistema sobre el comportamiento reológico de las dispersiones formadas. Las muestras analizadas contenían 29, 43, 50 y 57 % de fase acuosa. Estas se obtuvieron a una temperatura constante de 25 °C, utilizando una adición de la fase acuosa por variación de caudal. La zona viscoelástica lineal se determinó mediante ensayos de esfuerzo desde 10 hasta 500 Pa, utilizando una frecuencia constante de 6 Hz. Los ensayos de frecuencia se realizaron dentro de la zona viscoelástica lineal, con frecuencias entre 0,1 y 100 Hz, a un esfuerzo constante de 10 Pa. Se realizaron medidas del módulo de almacenamiento ( $G'$ ), el módulo de pérdida ( $G''$ ) y la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ) de las muestras.

#### 4.3.4. Caracterización de las emulsiones

##### Distribución de tamaño de gota

Se realizó una observación preliminar del tamaño de gota a través de un microscopio óptico Standard (Zeiss, Alemania). La determinación de la distribución de tamaño de gota y el diámetro medio, se realizó a través de un analizador de tamaño de partícula por difracción de luz laser LS13320 (Beckman Coulter, EE.UU.), el cual posee un intervalo de medición entre 0,04 y 2000  $\mu\text{m}$ . Este equipo calcula un conjunto de datos a partir de la distribución acumulada de tamaño de gota, entre ellos se encuentran:

- El  $d(0.1)$ , es el diámetro por debajo del cual se encuentran el 10 % en volumen de las gotas.
- El  $d(0.5)$ , es el diámetro por debajo del cual se encuentran el 50 % en volumen de las gotas.
- El  $d(0.9)$ , es el diámetro por debajo del cual se encuentran el 90 % en volumen de las gotas.
- El Span (ecuación 4.2), es un valor que provee una indicación de la amplitud de la distribución de tamaño de gota.

$$Span = \frac{d(0,9) - d(0,1)}{d(0,5)} \quad (4.2)$$

El diámetro medio utilizado es el  $D(3,2)$  o diámetro Sauter, el cual se define como el diámetro promedio superficial que corresponde al diámetro de una esfera que posee la misma área superficial media de las partículas que constituyen el sistema:

$$D(3, 2) = \frac{\sum_i n_i d_i^3}{\sum_i n_i d_i^2} = 6 \frac{V_d}{A_i} \quad (4.3)$$

donde  $n_i$  es el número de gotas con diámetro  $d_i$ ,  $V_d$  es el volumen de fase dispersa y  $A_i$  el área interfacial.

## Viscosidad

Se determinó la variación del esfuerzo cortante con la tasa de corte en las emulsiones obtenidas utilizando un reómetro SR-5000 (Rheometric Scientific, EE.UU.). Para emulsiones muy viscosas se utilizó una geometría plato-plato con una distancia anular de 1 mm, mientras que para sistemas más fluidos las medidas se realizaron en un arreglo del tipo cilindros concéntricos.

## Estabilidad

La estabilidad de las emulsiones se determinó por dos métodos: inspección visual, observando el volumen separado de fase acuosa de exceso a través del tiempo; y utilizando un analizador óptico de la transmitancia y de la dispersión de luz retrodifusa Turbiscan Classic MA2000 (Beckman Coulter, EE.UU.). Este equipo indica la variación de la dispersión coloidal en función del tiempo y permite analizar los fenómenos de sedimentación, floculación y coalescencia, que ocurren en el sistema. Se utilizó 0,2 %p/v de benzoato de sodio para evitar la degradación de la emulsión.

## Potencial zeta

El potencial zeta de las emulsiones se midió a través de la determinación de la movilidad electroforética por medio de difracción de luz laser, utilizando un equipo Delsa 440SX (Coulter Scientific Instruments, EE.UU.).

### 4.3.5. Optimización del proceso de emulsión

Se optimizó el proceso de emulsión para obtener una emulsión que cumpliera con los requerimientos para administración intravenosa. Para ello, se modificaron el tiempo de emulsión, la relación S/(O+S), la velocidad de adición de la fase acuosa, el método de emulsión y el tipo de surfactante; para llegar progresivamente a un proceso de baja energía, donde se obtuviera una emulsión parenteral con las características requeridas de diámetros de gota menores a 5  $\mu\text{m}$ .

# Capítulo 5

## Resultados y Discusión

### 5.1. Caracterización del componente oleoso

El aceite de soya es el componente oleoso más usado en formulaciones parenterales. Debido al comportamiento característico de los aceites polares (véase «El HLD de aceites complejos», sección 1.4.2) se estudiaron tres aceites triglicéridos, aceite de soya, aceite de maíz y aceite de almendra, para determinar la relación entre el número de carbonos del alcano equivalente (EACN) y las interacciones interfaciales en el sistema tensoactivo/fase acuosa/aceite triglicérido.

Las densidades de los aceites medidas a 25 °C fueron de 0,920 para el aceite de soya, 0,916 para el aceite de maíz y de 0,914 para el aceite de almendra.

El EACN de los aceites triglicéridos se determinó a través de un barrido de formulación unidimensional, variando sistemáticamente la salinidad de la fase acuosa y manteniendo constantes todos los demás parámetros.

Los aceites triglicéridos no formaron una fase de microemulsión Winsor 3 con el DSS, por lo que fue necesario determinar la formulación óptima a través del estudio de la tensión interfacial de los sistemas. La separación de las fases fue muy lenta, debido a la alta hidroflicidad del DSS, el cual migra muy lentamente de la fase acuosa a la interfase en los sistemas Winsor 2.

Se realizó un estimado inicial del comportamiento de fase del sistema, a través de observación visual. En las muestras con una curvatura interfacial Winsor 1, la fase

acuosa se clarificaba rápidamente; mientras que en los sistemas Winsor 2, permanecía la turbidez en la fase acuosa. Los resultados preliminares del comportamiento de fases se muestran en la tabla 5.1.

Cuadro 5.1: Comportamiento de fase del sistema fase acuosa/aceite/DSS/pentanol

salinidad (%)	sistema		
	soya	almendra	maíz
2,6	$\underline{2}$	$\underline{2}$	$\underline{2}$
2,8	$\underline{2}$	$\underline{2}$	$\underline{2}$
3,0	$\underline{2}$	$\underline{2}$	$\bar{2}$
3,2	$\bar{2}$	$\bar{2}$	$\bar{2}$
3,4	$\bar{2}$	$\bar{2}$	$\bar{2}$

Para la medición de las tensiones interfaciales es necesario que las fases que componen el sistema se encuentren en un estado de equilibrio termodinámico, por esta razón, se permitió la separación de fases de los sistemas durante un período de seis meses, a una temperatura constante de 25 °C. En vista de que algunas muestras aún permanecían con turbidez, se procedió a promover la separación con ciclos de enfriamiento-calentamiento.

La Figura 5.1 muestra las medidas de tensión interfacial en función de la salinidad de la fase acuosa en los sistemas DSS/aceite triglicérido/fase acuosa/pentanol. Los valores de los EACN de los aceites triglicéridos fueron calculados a partir de la salinidad en la formulación óptima, encontrada en el valor mínimo de la tensión interfacial, utilizando la relación EACN en función del logaritmo natural de la salinidad óptima ( $S^*$ ) para diferentes alcanos lineales, mostrada en la Figura 5.2 (Forgiarini y col., 2005).

En la tabla 5.2 se presentan los valores de los EACN obtenidos a través de barridos de formulación con DSS.

El cálculo teórico del EACN del aceite de soya es de aproximadamente 19,5 (véase «El HLD de aceites complejos», sección 1.4.2), debido a que su molécula contiene tres ésteres similares al oleato de etilo, cuyo EACN es de 6,5 (Salager y col., 2002). En la tabla 5.3 se presentan las composiciones típicas del aceite de soya, almendra y maíz, con respecto a la estructura química de los ácidos grasos que forman sus cadenas alquílicas.

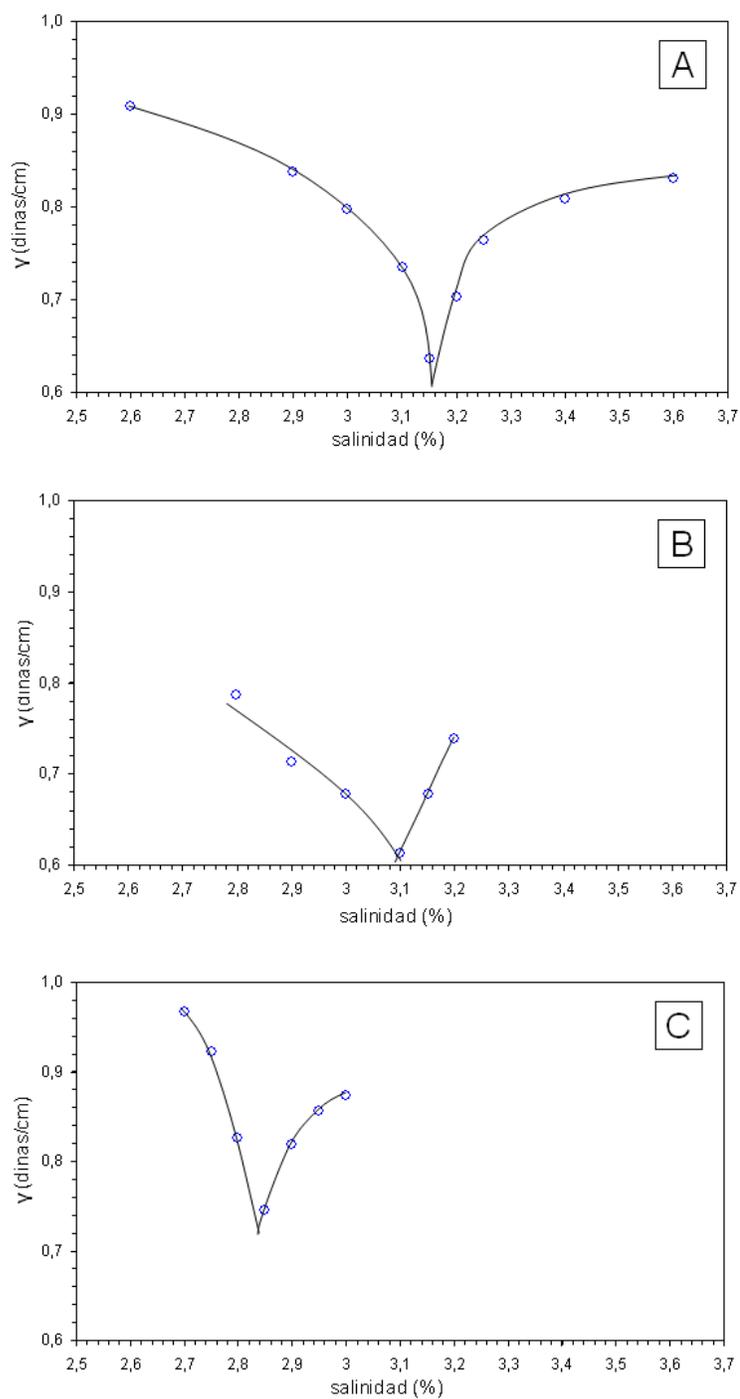


Figura 5.1: Medidas de tensión interfacial en función de la salinidad de la fase acuosa en los sistemas DSS/aceite triglicérido/fase acuosa/pentanol. A: aceite de soya, B: aceite de almendra, C: aceite de maíz

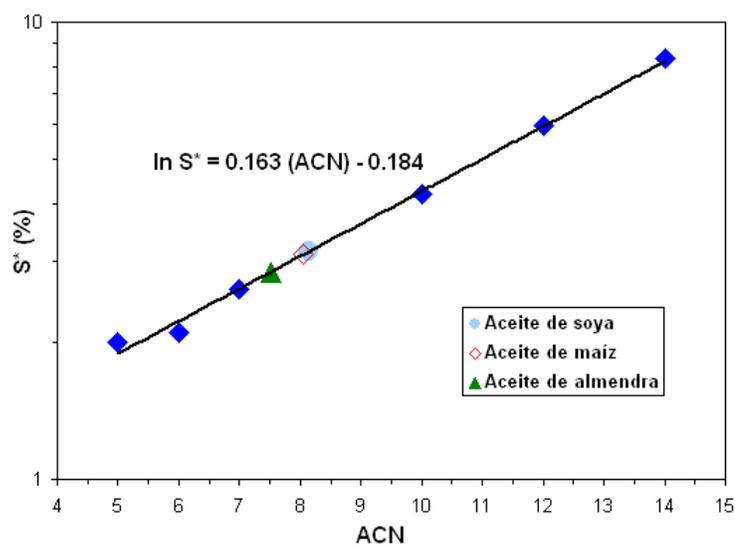


Figura 5.2: Salinidad óptima en función del ACN de hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, heptano, decano, dodecano, tetradecano)

Miñana-Pérez y col. (1995) obtuvieron un valor del EACN del aceite de soja de 18, a través de la determinación de la formulación óptima, utilizando surfactantes extendidos. Estos son anfífilos que contienen tanto un surfactante convencional como un conector lipofílico (“lipophilic linker”, en inglés) en una sola molécula. En estos, una cadena de óxido de poli-propileno de longitud variable es insertada entre los grupos polares y apolares convencionales del surfactante. La extensión produce interacciones moleculares adicionales entre el surfactante y aceites polares, por consiguiente, es posible producir una fase de microemulsión bicontinua en sistemas libres de alcohol, formados por aceites triglicéridos de cadena larga naturales y sintéticos.

Cuadro 5.2: Salinidad en la formulación óptima y EACN de aceites

aceite	salinidad óptima	EACN
soya	3,15	8,1
almendra	3,1	8,0
maíz	2,84	7,5

Cuadro 5.3: Composición típica (%) en ácidos grasos de aceites triglicéridos (Salager, 2002b)

ácido	símbolo	soya	almendra	maíz
caprílico	C08:0	-	04	-
cáprico	C10:0	-	04	-
láurico	C12:0	-	50	-
mirístico	C14:0	-	16	-
palmítico	C16:0	11	08	12
esteárico	C18:0	04	02	02
oléico	C18:1	25	12	27
linoléico	C18:2	59	03	57
linolénico	C18:3	08	-	01

Scorzza y col. (2005) han determinado el EACN de los aceites de soya, almendra y maíz, a través de barridos de formulación, utilizando surfactantes extendidos, obteniendo valores del EACN entre 18 y 19 para estos triglicéridos.

Forgiarini y col. (2004) caracterizaron los aceites de soya, maíz y almendra, determinando la formulación óptima a través de barridos de formulación de HLB con mezclas de surfactantes no-iónicos del tipo Tween y Span, obteniendo valores del EACN entre 9 a 10,

El EACN del aceite de soya obtenido utilizando surfactantes extendidos se aproxima al valor teórico de 19,5, mientras que con el DSS, el cual es un tensoactivo formado por una molécula pura y con las mezclas de surfactantes no-iónicos (Tween y Span), que están formados por moléculas con diferentes longitudes de la cadena hidrocarbonada, el aceite se comporta como si tuviera una cadena hidrocarbonada de 8 y 10 carbonos respectivamente. Un efecto similar se produce con el aceite de maíz y el aceite de almendra. Con el aceite de almendra ocurre un fenómeno particular, éste aceite triglicérido está compuesto principalmente por ésteres formados por cadenas alquílicas de 12 carbonos, más pequeñas que aquellas de los aceites de maíz y de soya, pero el valor del EACN es similar al de estos últimos.

La diferencia entre los valores del EACN de los aceites triglicéridos obtenidos a través de barridos de formulación utilizando surfactantes extendidos, dodecil sulfato

de sodio y mezclas de tensoactivos no-iónicos, se puede relacionar con la presencia de un fenómeno de segregación molecular en la fase oleosa (Graciaa y col., 1993). Es así que, con surfactantes extendidos predominan en la interfase los ésteres formados por cadenas oléicas (C18:1, C18:2), mientras que con el DSS y mezclas de surfactantes no-iónicos es mayor la concentración de ésteres con cadenas de menor cantidad de carbonos (C12:0), como se muestra en la Figura 5.3.

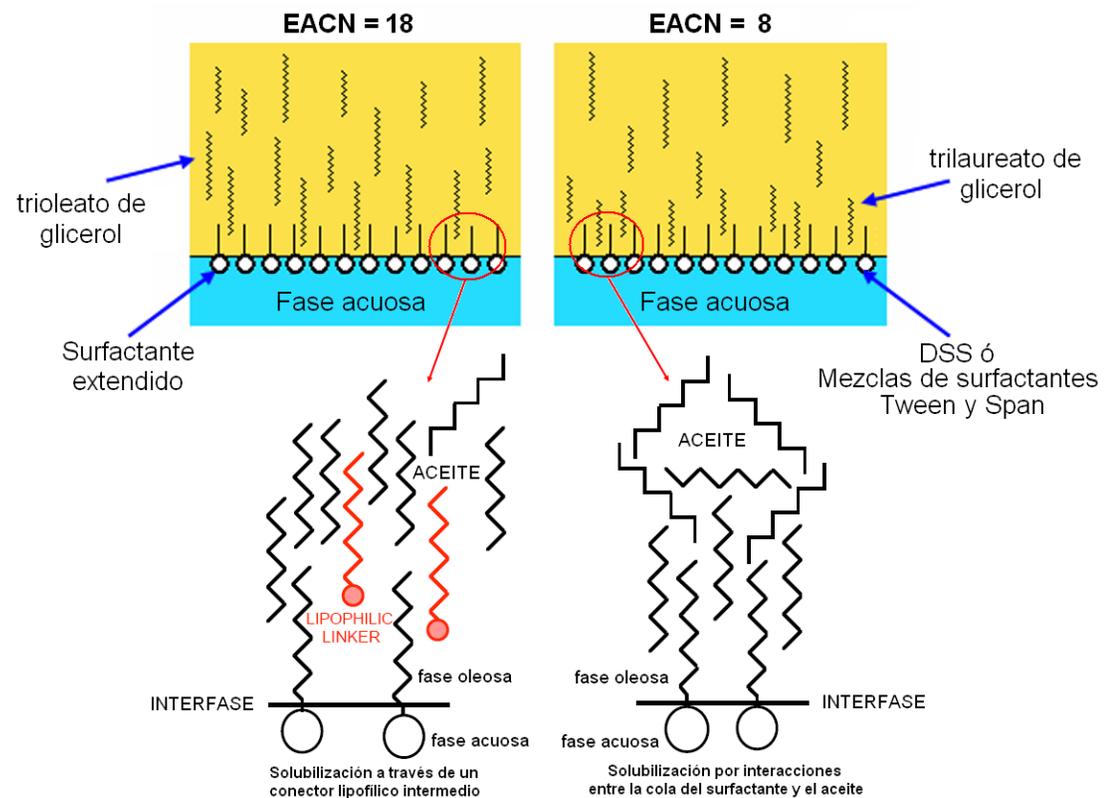


Figura 5.3: Representación esquemática de la segregación molecular en la interfase (Adaptado de Miñana-Pérez y col., 1995)

## 5.2. Obtención de emulsiones

Se estudió la formación de emulsiones en un sistema modelo formado por solución acuosa (2,5 % glicerol), lecitina de soya y aceite de soya. El proceso de emulsión fue

estudiado a través de la caracterización de dispersiones producidas por un método de baja energía, que consistió en agregar la fase acuosa en el interior del sistema, utilizando una agitación moderada de 250 rpm, para obtener 50 gramos de emulsión final. La lecitina utilizada no es purificada, por lo que la concentración de lecitina no es igual a la concentración de surfactante en el sistema. La concentración de tensoactivos en la lecitina de soya cruda se encuentra entre un 30 y 50 % aproximadamente (Shchipunov, 2002), además la lecitina utilizada está compuesta por 50 % de ácidos grasos que en su mayoría forman parte de los fosfolípidos, lo que significa que la concentración de surfactante en la misma es menor a un 50 %.

### 5.2.1. Efecto de la concentración de surfactante sobre las propiedades de la emulsión

Se estudió el efecto de la concentración de lecitina de soya sobre las propiedades de dispersiones formadas por lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, obteniendo emulsiones con una relación  $S/(O+S)$ <sup>1</sup> de 0,19, 0,23, 0,27, 0,32 y 0,35. Estos sistemas fueron preparados a una temperatura constante de 70 °C y una velocidad de adición de la fase acuosa de 0,33 mL/min, produciéndose la emulsión final en aproximadamente 2 horas. En la tabla 5.4 se presentan los porcentajes en masa de los componentes en la emulsión final<sup>2</sup>, la fracción de lecitina de soya en la mezcla inicial y el tamaño de gota para cada una de las emulsiones obtenidas.

Cuadro 5.4: Características de las emulsiones obtenidas a 70°C

lecitina (%)	surfactante (%)	aceite (%)	fase acuosa (%)	S/(O+S)	$D_{(3,2)}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	Span
3	1,5	13	84	0,19	5,44	48,46	2,11
3	1,5	10	87	0,23	3,98	43,06	2,53
6	3	16	78	0,27	4,42	31,27	2,20
6	3	13	81	0,32	3,99	27,38	2,03
7	3,5	13	80	0,35	2,83	13,12	2,04

La Figura 5.4 muestra la distribución de tamaño de gota de los sistemas con una fracción inicial de lecitina de soya de 0,19, 0,23 y 0,27. Estas emulsiones presentaron

<sup>1</sup>S/(O+S): relación lecitina de soya/(aceite de soya + lecitina de soya) ó fracción en masa de lecitina de soya en la mezcla inicial.

<sup>2</sup>El porcentaje de surfactante fue calculado asumiendo que la concentración de fosfolípidos en la lecitina es de 50 %.

una distribución de tamaño de gota polidispersa y la formación de una capa de nata de gotas sedimentadas. Se observó la presencia de gotas de aceite coalescidas en las dispersiones con fracciones en masa iniciales de lecitina de 0,19 y 0,23, lo que indica que la cantidad de surfactante no era suficiente para solubilizarlo.

En la Figura 5.5 se presenta la distribución de tamaño de gota de las emulsiones con relaciones S/(O+S) de 0,32 y 0,35. A medida que se incrementó la concentración de surfactante el efecto fue de una reducción de tamaño de gota y una solubilización total del aceite dentro de la emulsión. La estabilidad de estos sistemas se estudió durante un período de una semana, observándose la formación de una capa de nata producida por la sedimentación inversa de una parte de la dispersión.

En la Figura 5.6 se muestra la viscosidad de las emulsiones en función de la fracción inicial de lecitina. Se presenta un comportamiento particular, en las dispersiones que tenían la misma cantidad de tensoactivo inicial (tabla 5.4) se reducía la viscosidad cuando aumentaba la cantidad de fase interna. Se presume que esto se debe a la migración de moléculas de tensoactivo a la capa interfacial, que con una cantidad menor de aceite estarían en exceso formando micelas unilamelares que representan un aumento de la cantidad de partículas en la emulsión (Westesen y Wehler, 1993). Las emulsiones con 6% de lecitina tuvieron un comportamiento reofluidizante (véase «apéndice», sección A.1), mientras que aquellas con contenidos de 3 y 7% de lecitina presentaron comportamientos Newtonianos. En la Figura 5.6 se presentan los valores de la viscosidad calculados dentro del intervalo lineal de la curva de esfuerzo cortante en función de la tasa de corte.

A medida que disminuyó el tamaño de gota en los sistemas, se incrementó la viscosidad, este comportamiento es característico en emulsiones diluidas (Briceño, 1999b); pero cuando la fracción inicial de lecitina de soya se aumentó hasta 0,35 se presentó una disminución considerable de la viscosidad, relacionado con la presencia de una distribución de tamaño de gota bimodal (Figura 5.5), la cual permite una mayor fluidez de las partículas dentro del sistema (Ramírez y col., 2002).

En la Figura 5.7 se presentan los diámetros medios y el  $d_{90}$  en función de la relación S/(O+S). Para una fracción inicial de lecitina de 0,35 se observó una disminución considerable del  $d_{90}$ , esta emulsión está compuesta por un 7% de lecitina y 13% de

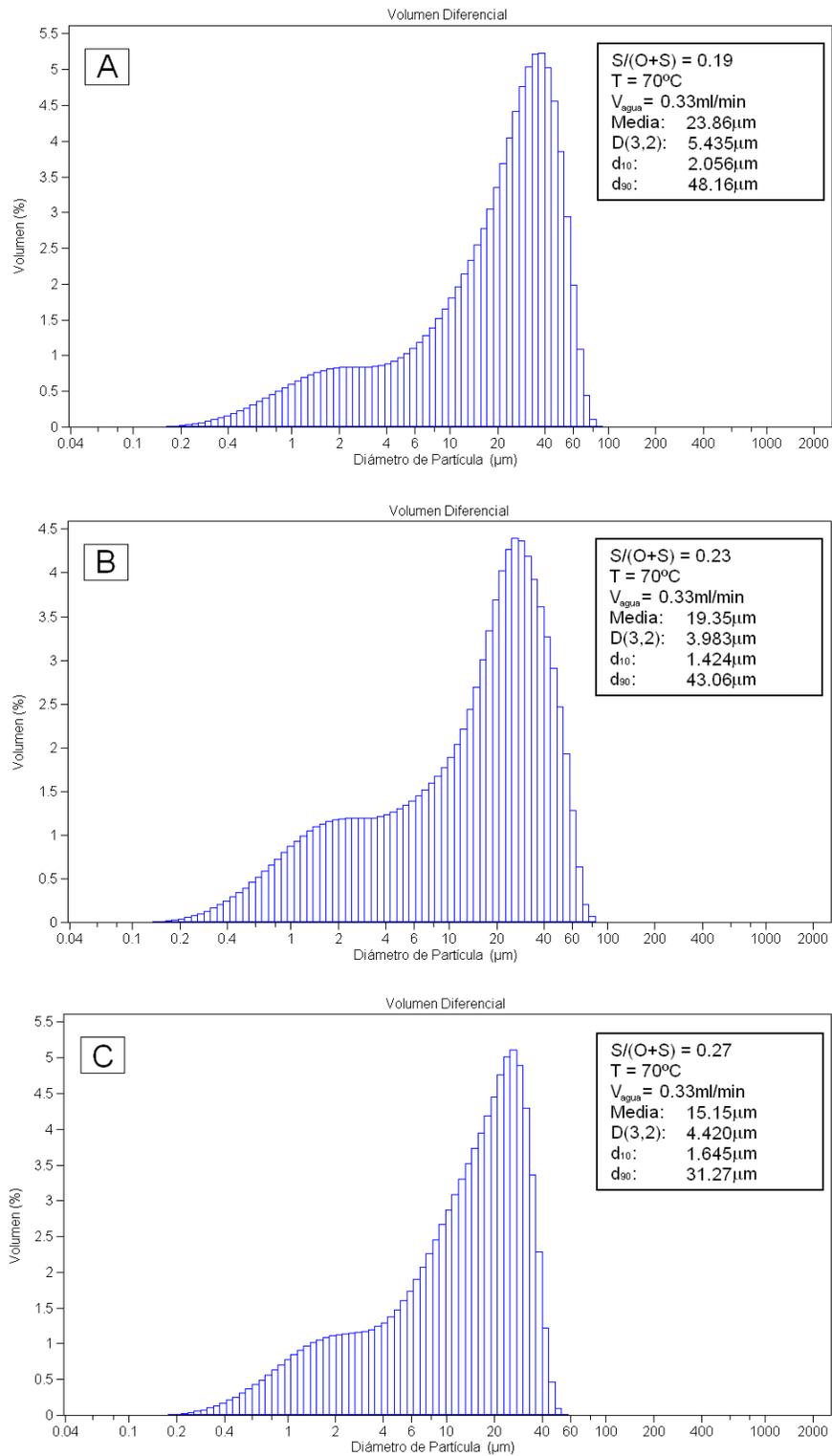


Figura 5.4: Distribución de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura de  $70^\circ\text{C}$  y una velocidad de adición de la fase acuosa de  $0.33\text{ mL/min}$ . A:  $S/(O+S) = 0.19$ , B:  $S/(O+S) = 0.23$ , C:  $S/(O+S) = 0.27$

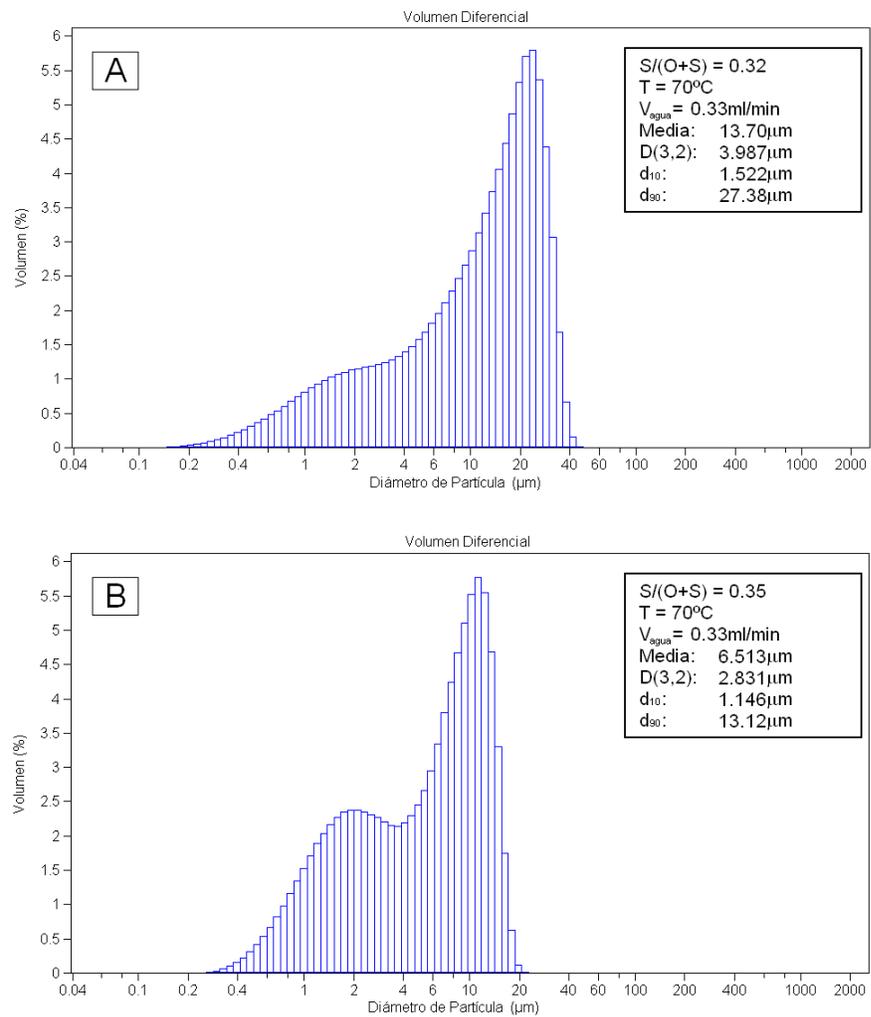


Figura 5.5: Distribución de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura de 70 °C y una velocidad de adición de fase acuosa de 0,33 mL/min. A:  $S/(O+S) = 0,32$ , B:  $S/(O+S) = 0,35$

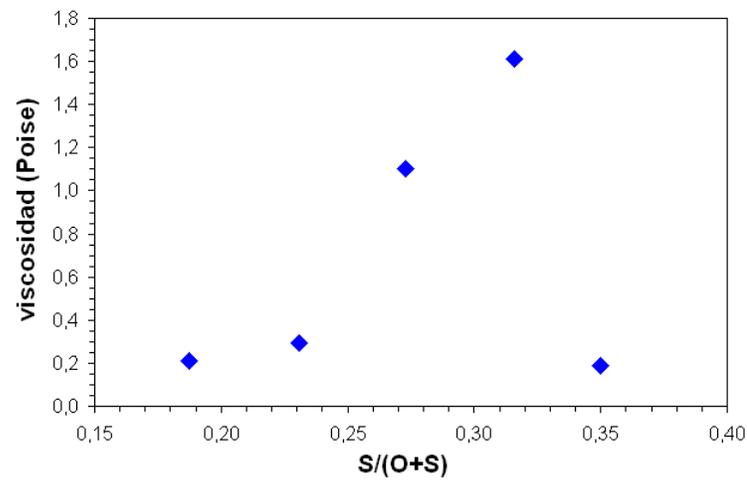


Figura 5.6: Viscosidad de las emulsiones en función de la relación  $S/(O+S)$ .  $T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adición de fase acuosa = 0,33 mL/min

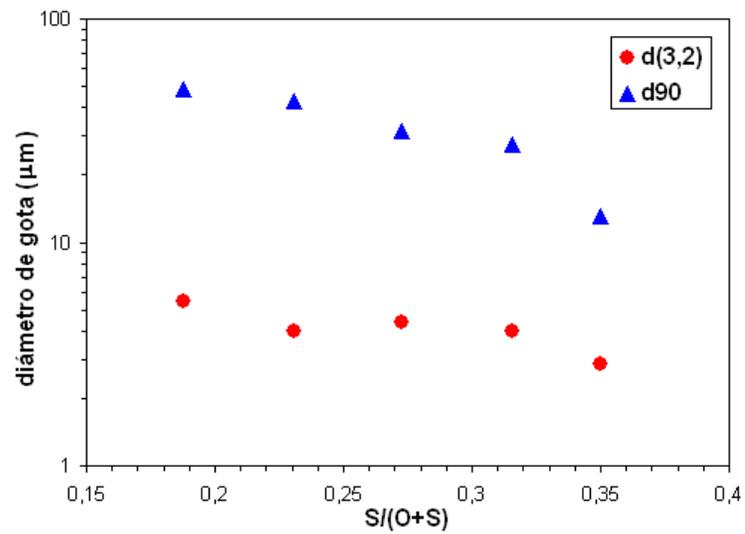


Figura 5.7: Tamaño de gota de las emulsiones en función de la relación  $S/(O+S)$ .  $T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adición de fase acuosa = 0,33 mL/min

aceite, lo que representa un 20 % de lípidos y carbohidratos que pueden ser biodegradados y metabolizados por el organismo, similar a la emulsión comercial modelo (véase «Propiedades», sección 2.4.3).

### 5.2.2. Efecto de la temperatura de emulsión y la velocidad de adición de fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión

Se realizó un estudio sistemático de la influencia de la temperatura y de la velocidad de adición de fase acuosa sobre las propiedades de la emulsión. Para ello se analizaron dispersiones preparadas a temperaturas constantes de 25, 40 y 70 °C con velocidades de adición de fase acuosa de 0,33, 3, 5 mL/min, y a través de un proceso donde se varía el caudal de fase acuosa; este proceso consiste en tres etapas, una primera etapa donde se mantiene un caudal constante de fase acuosa de 3 mL/min, luego se incrementa el caudal a 20 mL/min y finalmente se agrega la fase acuosa restante a una velocidad de 3 mL/min. La fracción en masa inicial de lecitina en el sistema fue de 0,35 y se mantuvo constante en todas las emulsiones.

En la Figura 5.8 se presentan las distribuciones de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura constante de 25 °C, utilizando velocidades de adición de fase acuosa de 0,33, 3 y 5 mL/min. La emulsión preparada a 0,33 mL/min, no presentó ningún cambio significativo en el diámetro medio y el  $d_{90}$  comparada con la emulsión obtenida a 70 °C y  $S/(O+S) = 0,35$  (Figura 5.5 B), sólo se presentó una distribución de tamaño de gota más simétrica.

Cuando se incrementó el flujo a 3 mL/min bajo las mismas condiciones de emulsión, se observó un aumento en la viscosidad del sistema al agregar la fase acuosa, pero la distribución de tamaño de gota (Figura 5.8 B) y la viscosidad no eran muy diferentes a aquella de la emulsión obtenida a una dilución de 0,33 mL/min (Figura 5.8 A). La emulsión obtenida con un flujo constante de 5 mL/min, presentó un comportamiento particular. Durante el inicio del proceso de emulsión el agua se solubilizó en la solución de aceite y lecitina, formándose una fase viscosa, de posiblemente, micelas cilíndricas entrelazadas (organogel), característico de los sistemas W/O

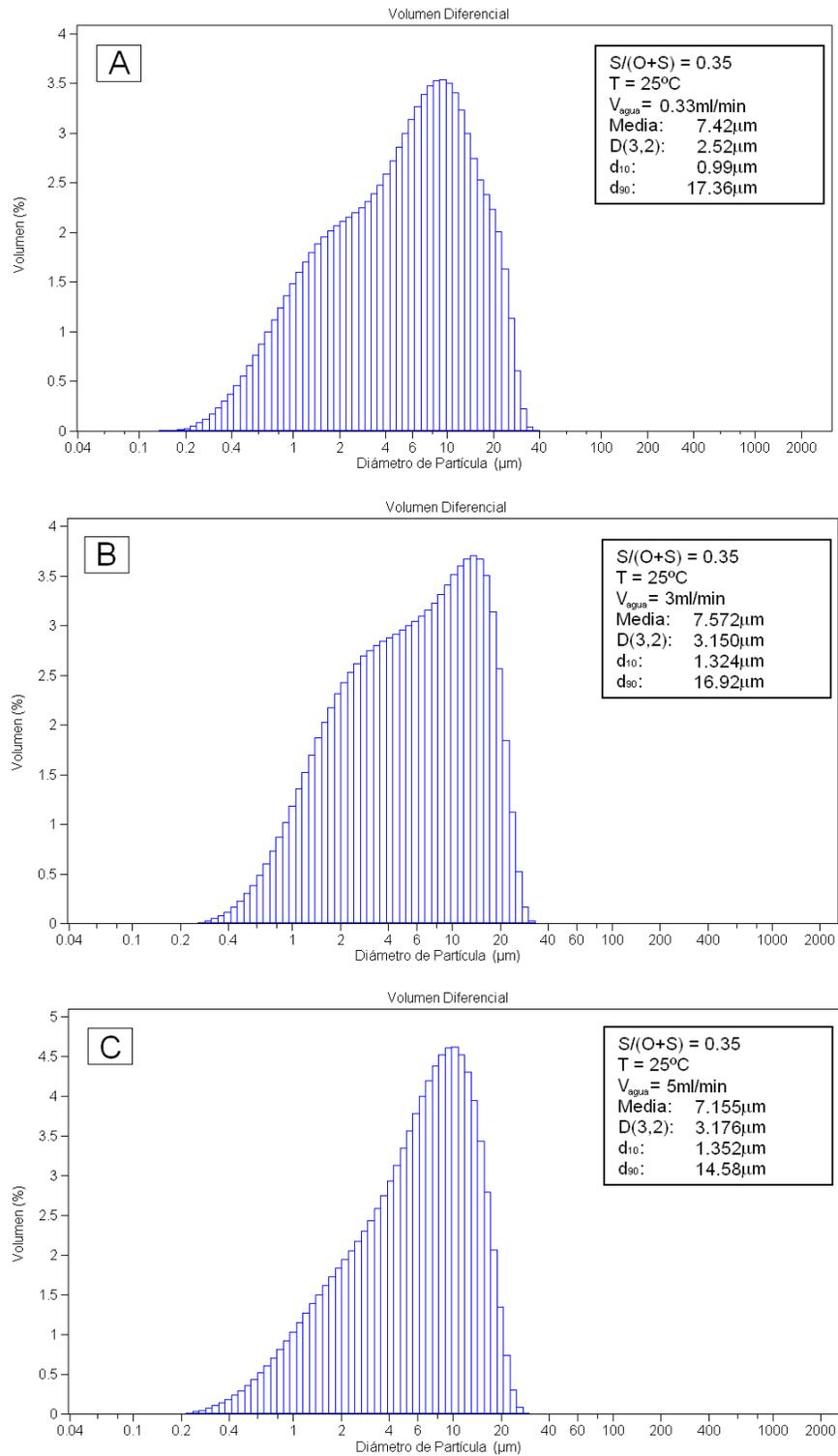


Figura 5.8: Distribución de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  y una relación  $S/(O+S) = 0,35$ , con respecto a la velocidad de adición de la fase acuosa. A:  $0,33\text{ mL/min}$ , B:  $3\text{ mL/min}$ , C:  $5\text{ mL/min}$

dispersados con lecitina (Shchipunov, 2001). Cuando la composición en fase acuosa era de 13 %p/p se observó un exceso de agua en el sistema, a continuación se presentó un incremento considerable de la viscosidad y la solubilización de la fase acuosa en exceso dentro de la dispersión. La viscosidad continuó aumentando hasta que el contenido de fase acuosa era de 41 %, cuando se produjo un cambio en el estado fisicoquímico del sistema, formándose una mesofase viscoelástica en la cual era más lenta la transferencia de masa de la fase acuosa hacia el interior de la dispersión, esta mesofase era totalmente insoluble en agua. Finalmente, la viscosidad del sistema disminuyó progresivamente y cuando el contenido de fase acuosa era de 68 %, la emulsión era fluida y totalmente soluble en agua. Esta emulsión obtenida con un caudal de fase acuosa de 5 mL/min presentó una distribución más monodispersa respecto a aquellas producidas con diluciones de 0,33 y 3 mL/min de fase acuosa (Figura 5.8).

Se observó una alta dependencia del proceso de emulsión con respecto a la velocidad de adición de la fase acuosa, ya que, un aumento moderado del caudal de 3 a 5 mL/min de fase acuosa produjo cambios significativos en el comportamiento fisicoquímico del sistema. Estos resultados indican una relación entre una velocidad de adición de la fase acuosa elevada y la formación de una mesofase viscoelástica. Por esta razón, se aumentó el caudal de fase acuosa a 20 mL/min en el intervalo donde se incrementa la viscosidad.

En la Figura 5.9 se presenta la distribución de tamaño de gota de la emulsión obtenida con variación del caudal de fase acuosa, este proceso consiste en mantener un caudal inicial constante de 3 mL/min, hasta que la composición en fase acuosa es de 13%, después se incrementa la velocidad de adición a 20 mL/min y se mantiene este caudal hasta un 41 % de fase acuosa, donde se forma la mesofase. Luego el resto del agua se agrega a una velocidad de 3 mL/min. A través de este proceso de emulsión por variación de caudal, se obtuvo la disminución del diámetro medio y un estrechamiento de la distribución de tamaño de gota, el diámetro más alto registrado fue de 10,78  $\mu\text{m}$  y el  $d_{90}$  de 5,78  $\mu\text{m}$ . La emulsión final presentó una viscosidad de 0,19 Poise.

En recientes publicaciones se ha estudiado la formación de mesofases en algunos sistemas lecitina/agua/componente oleoso. Angelico y col. obtuvieron los diagramas

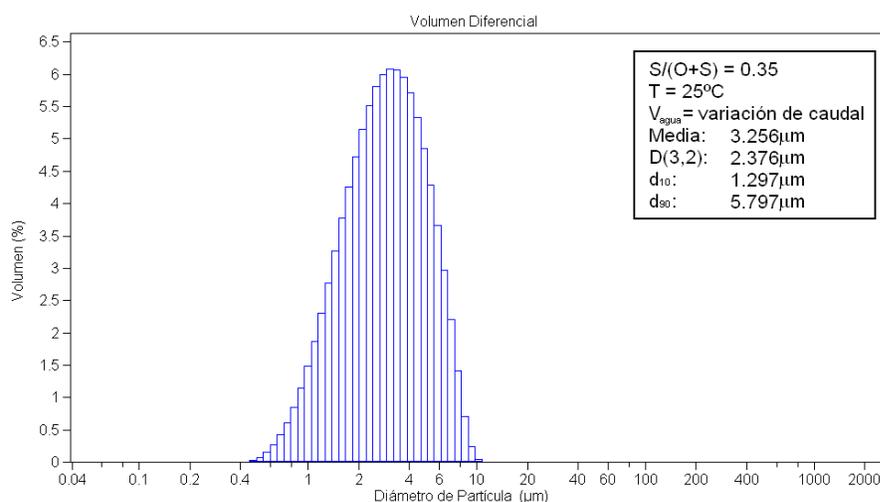


Figura 5.9: Distribución de tamaño de gota de la emulsión obtenida a una temperatura de 25 °C, una relación  $S/(O+S) = 0,35$  y con variación de caudal de fase acuosa

pseudoternarios de los sistemas lecitina/agua/decano (Angelico y col., 2004) y lecitina/agua/isopropilpalmitato (Angelico y col., 2005), en estos se presentan mesofases de cristales líquidos lamelares, hexagonales y cúbicos en diversas zonas del diagrama, además en el sistema lecitina/agua/isopropilpalmitato se forman vesículas multilame-lares de fase externa acuosa. Mientras que Harms y col. (2005) realizaron estudios de la formación de cristales líquidos lamelares en el sistema lecitina/agua/isopropil miristeato, donde la presencia de una mesofase de cristales líquidos aumenta a medida que se incrementa la cantidad de agua en el sistema a una temperatura entre 20 y 40 °C.

En las dispersiones del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya estudiadas en el presente trabajo se forma una fase muy viscosa que tiene un efecto considerable en la disminución del tamaño de gota de la emulsión. Esto indica que la emulsión ocurre a través de un proceso de transición de fases, donde la etapa controlante del tamaño de gota es la formación de esta mesofase, posiblemente de cristales líquidos lamelares (Forgiarini y col., 2001).

Las Figuras 5.10 y 5.11 muestran las distribuciones de tamaño de gota de las emul-siones preparadas a temperaturas constantes de 40 y 70 °C, con velocidades de adición de solución acuosa de 3, 5 mL/min y con el proceso de dilución por variación de caudal.

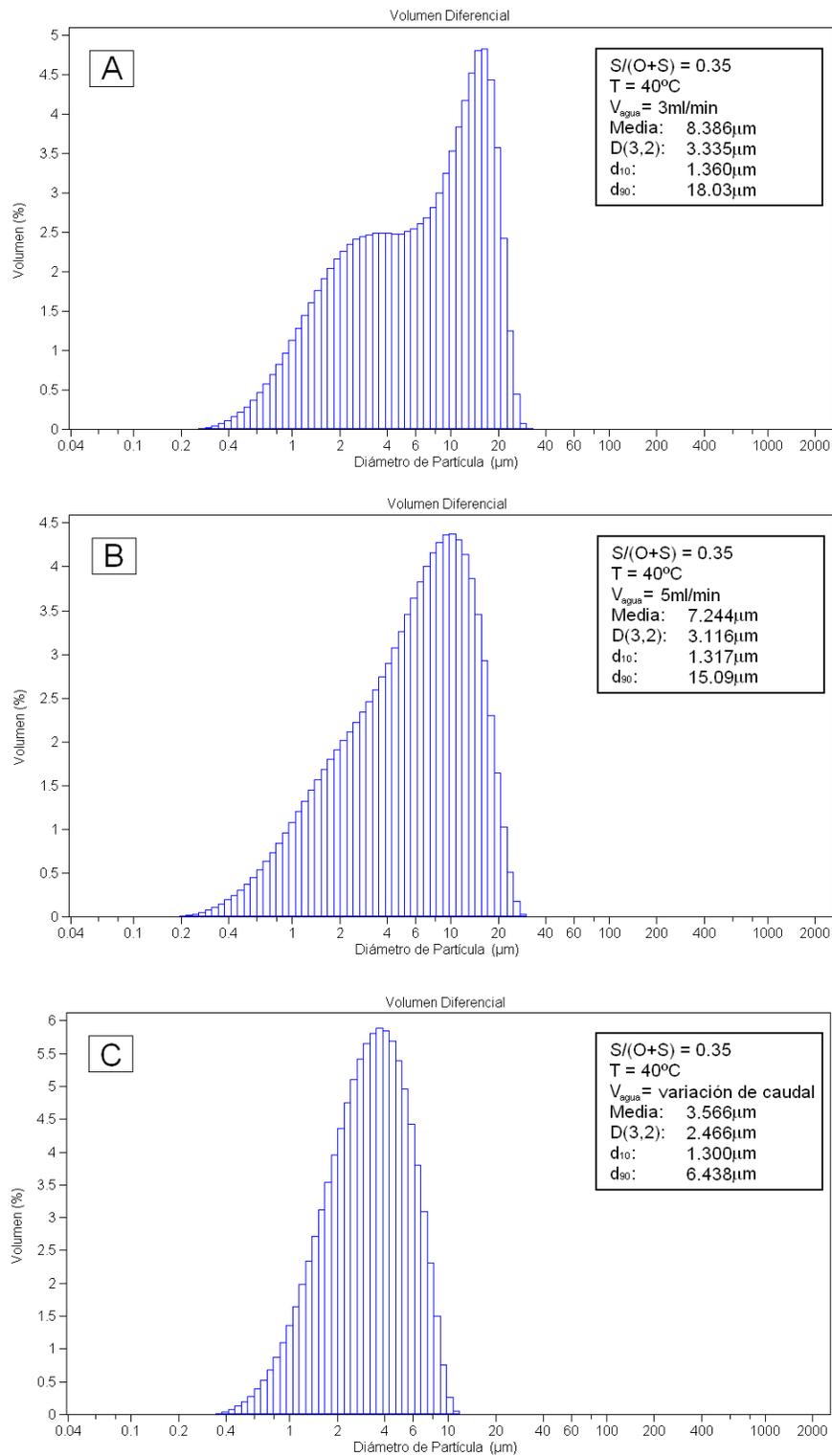


Figura 5.10: Distribución de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura de 40 °C y una relación  $S/(O+S) = 0,35$ , con respecto a la velocidad de adición de la fase acuosa. A: 3 mL/min, B: 5 mL/min, C: variación de caudal

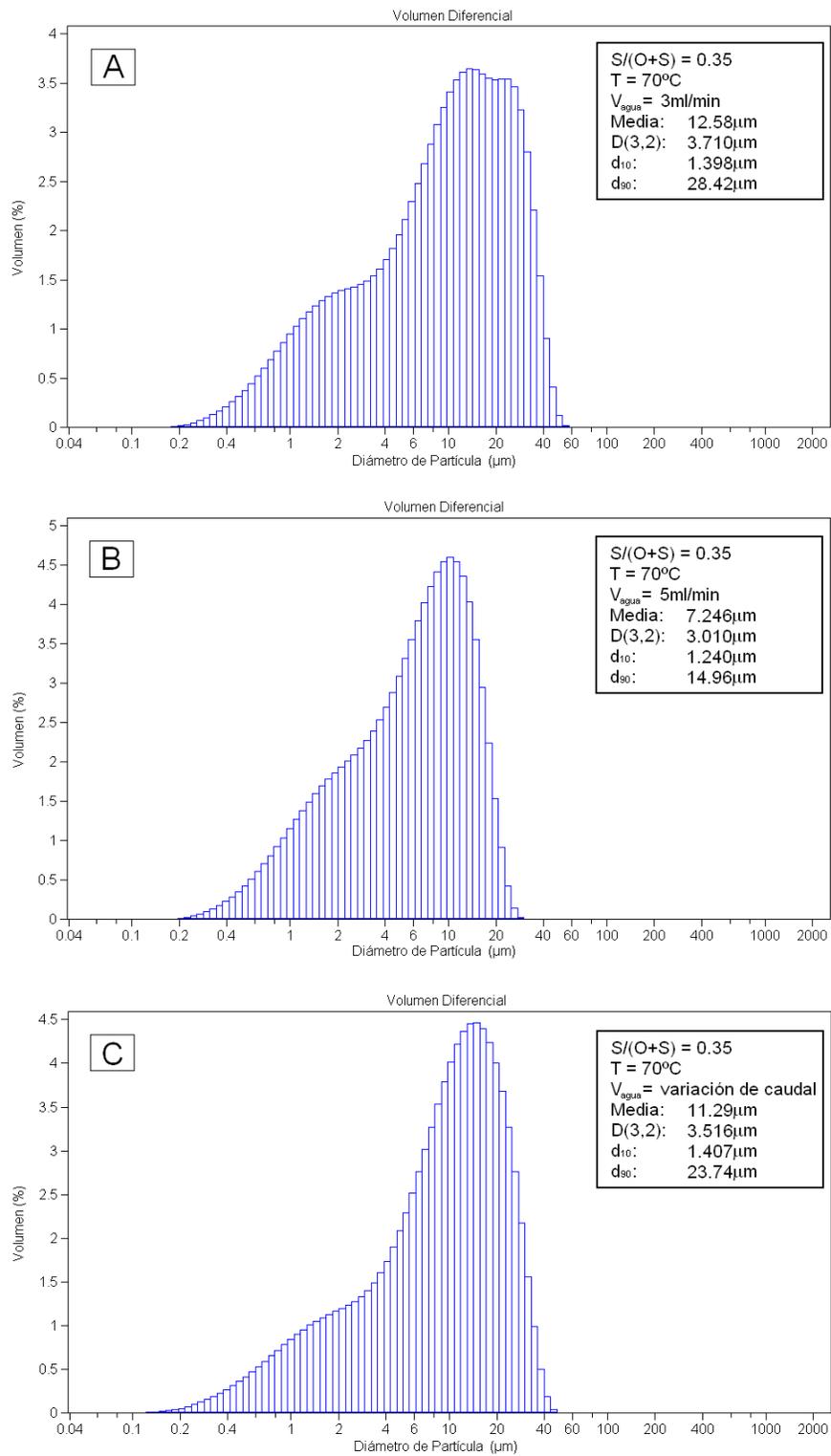


Figura 5.11: Distribución de tamaño de gota de las emulsiones obtenidas a una temperatura de  $70^\circ\text{C}$  y una relación  $S/(O+S) = 0,35$ , con respecto a la velocidad de adición de la fase acuosa. A: 3 mL/min, B: 5 mL/min, C: variación de caudal

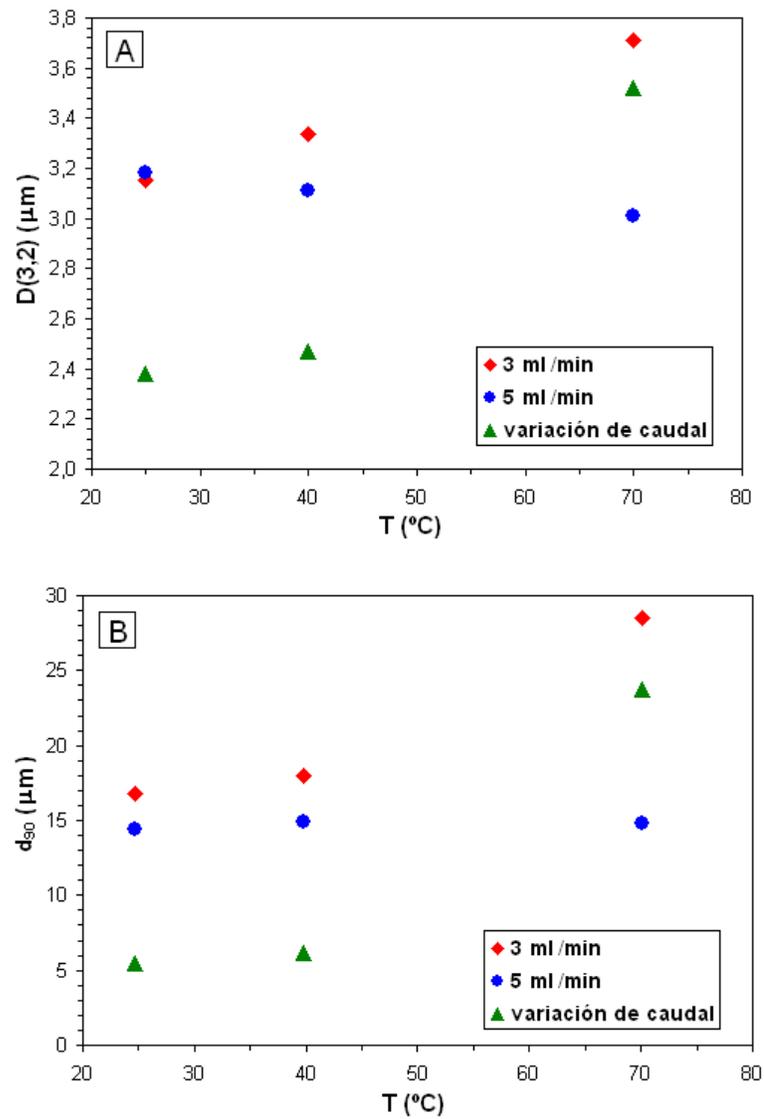


Figura 5.12: Efecto de la temperatura y la velocidad de adición de la fase acuosa sobre el tamaño de gota de la emulsión. A:  $D(3,2)$ , B:  $d_{90}$

En la Figura 5.12 se presenta la relación entre el diámetro medio y el  $d_{90}$  con respecto a la temperatura de emulsión, para las velocidades de adición de fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal. Las distribuciones de tamaño de gota muestran tendencias similares al incrementar la temperatura para un caudal de solución acuosa determinado. Se observa que entre 25 y 40 °C no varía considerablemente el  $d_{90}$ ; y a la temperatura de 70 °C, se presenta un aumento de tamaño de gota para las diluciones de 3 mL/min y por variación de caudal. Esto se debe a una mayor fluidez y la posible disolución de la fase de cristales líquidos, la cual se forma a bajas temperaturas, lo que origina que no ocurra la transición de fases a través de cristales líquidos dentro del sistema y como consecuencia se produce un aumento de tamaño de gota.

### 5.3. Estudio dinámico del proceso de emulsión

Los resultados obtenidos en la sección 5.2.2 muestran una relación entre la disminución de tamaño de gota y el aumento del caudal de adición de la fase acuosa. Para tener un mejor conocimiento de la relación entre las propiedades de la emulsión y la velocidad de adición de la fase acuosa, se realizó el estudio de la conductividad y de la reología de las dispersiones formadas durante la emulsión. Para ello, se midió la conductividad durante el proceso de emulsión del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, con una relación  $S/(S+O) = 0,35$ , para velocidades de adición de fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal. Además, se realizaron medidas reológicas de estos tres sistemas, para comparar el comportamiento reológico de dispersiones con un contenido de fase acuosa de 43 %, composición en la cual se forma una mesofase muy viscosa. Finalmente, se presenta la relación entre el comportamiento reológico y el contenido de fase acuosa de dispersiones obtenidas por el método de dilución por variación de caudal de fase acuosa.

#### 5.3.1. Conductividad del sistema

Se estudió el proceso de inversión de fases durante la emulsión, utilizando como parámetro la conductividad del sistema, la cual permite determinar las diferencias

de resistencia al flujo de cargas en dispersiones de fase externa oleosa (que poseen bajas conductividades) y de fase externa acuosa (que presentan conductividades altas), (Salager, 1999b). A través de esta medida se puede determinar la presencia de mesofases (microemulsiones, cristales líquidos) formadas durante la emulsión, las cuales poseen conductividades intermedias entre aquellas de las emulsiones del tipo W/O y O/W.

Se realizaron medidas de conductividad de dispersiones obtenidas con velocidades de adición de fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal, para una relación  $S/(S+O)$  de 0,35. En la Figura 5.13, se presentan las curvas de conductividad en función de la fracción en masa de fase acuosa. En los procesos de dilución de 5 mL/min y por variación de caudal de fase acuosa existen puntos donde la conductividad disminuye a cero, esto se produce debido a que en ellos se forma una mesofase, posiblemente de cristales líquidos, que por sus propiedades viscoelásticas se contrae y se envuelve alrededor de las hélices del agitador, permaneciendo por un instante los sensores del conductímetro fuera de la muestra. En la curva de conductividad del sistema obtenido con variación de caudal de fase acuosa, se presentan las fracciones en masa puntuales de 0,22, 0,27, 0,31, 0,38 y 0,43 de fase acuosa en el sistema, debido a que este es un proceso donde en la etapa de adición de 20 mL/min se agrega la fase acuosa en intervalos de tiempo para permitir que ésta sea solubilizada en la dispersión. Después de la fracción en masa de 0,43 se reinicia la dilución constante a 3 mL/min de fase acuosa.

Cuando el proceso de dilución se realiza a 3 mL/min de fase acuosa la conductividad del sistema cambia rápidamente, en el intervalo de 0,52 a 0,56 de fracción en masa de fase acuosa, como se muestra en la Figura 5.13, esto se debe a que ocurre la inversión de una dispersión de fase externa aceite a una emulsión de aceite en agua.

Cuando la emulsión se realiza a una velocidad de adición de 5 mL/min y por variación de caudal de fase acuosa, se observa que la inversión del sistema transcurre en un intervalo de fracción en masa de fase acuosa más extenso, que se inicia con menor cantidad del componente acuoso en el sistema (Figura 5.13). Para la dilución de 5 mL/min la inversión ocurre entre 0,31 y 0,66 de fracción en masa de fase acuosa, y para el proceso de dilución por variación de caudal la conductividad se incrementa entre 0,29 y 0,56 de fracción en masa de fase acuosa. Este proceso de inversión que transcurre

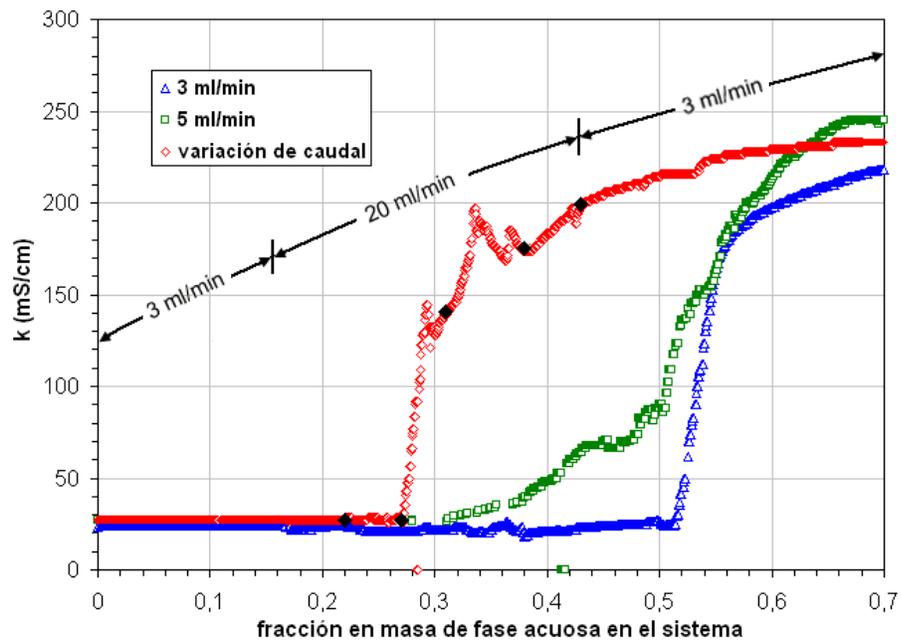


Figura 5.13: Conductividad de las dispersiones para velocidades de adición de la fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal

en un intervalo amplio de composición de fase acuosa en el sistema, es característico de dispersiones donde inicialmente la fase externa es oleosa y presenta una conductividad baja, después ocurre la transición de fases a una mesofase de microemulsión o cristales líquidos que posee conductividades intermedias, y, finalmente, se obtiene una dispersión de fase externa acuosa con una alta conductividad.

En la sección 5.2.2 se observó que el proceso de dilución por variación de caudal de fase acuosa es el que permite obtener una mayor disminución de tamaño de gota. La emulsión obtenida a través de este proceso presenta una zona de conductividad intermedia amplia, que se inicia con una menor cantidad de fase acuosa con respecto a aquella obtenida a 5 mL/min. Este fenómeno tiene una relación directa con la velocidad de adición de fase acuosa durante las fases iniciales de la emulsión (fracciones en masa de fase acuosa entre 0,22 y 0,43) y con la disminución de tamaño de gota, debido a que se forma una mesofase de cristales líquidos y se produce la emulsión por transición de fases.

### 5.3.2. Reología

Los cristales líquidos son un estado de agregación que posee propiedades entre el sólido y el líquido, los cuales pueden presentar bajo ciertas condiciones comportamientos reológicos viscoelásticos, siendo afectados en su estructura por cambios de composición o temperatura en el sistema (Alfaro y col., 2000). Se realizó un estudio dinámico del comportamiento reológico del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, a través de ensayos de frecuencia controlada y de esfuerzo controlado, para tener un mayor conocimiento de las mesofases formadas durante la emulsión.

#### Relación entre el comportamiento reológico y la velocidad de adición de la fase acuosa

El estudio reológico se realizó en muestras obtenidas con 42,9 % de fase acuosa, 20 % de lecitina de soya y 37,1 % de aceite de soya, composición donde se forma la mesofase viscoelástica, con diluciones de fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal, para determinar la influencia de esta variable sobre la estructuración del sistema. Para ello, se determinó el intervalo de comportamiento viscoelástico lineal, mediante un barrido de esfuerzo a una frecuencia constante de 6 Hz.

La realización de ensayos dinámicos en el intervalo viscoelástico lineal, garantiza la no destrucción de la muestra, lo que permite que los resultados de las medidas de frecuencia puedan ser comparados.

La Figura 5.14 muestra los valores de los módulos de almacenamiento ( $G'$ ) y de pérdida ( $G''$ ), obtenidos en los barridos de esfuerzo para cada una de las velocidades de adición de la fase acuosa. Estos se realizaron en un intervalo de 10 a 500 Pa y con una frecuencia constante de 6 Hz.

El módulo de almacenamiento es una medida del comportamiento elástico, mientras que el módulo de pérdida está relacionado con el comportamiento viscoso del sistema, de acuerdo al modelo de Maxwell (Briceño, 2000). Cuando  $G'$  es mayor que  $G''$ , se presenta una situación de ordenamiento molecular, donde predomina el comportamiento elástico. Los sistemas obtenidos con velocidades de adición de 5 mL/min y por variación de caudal, presentaron un comportamiento viscoelástico, que predomina en gran parte del

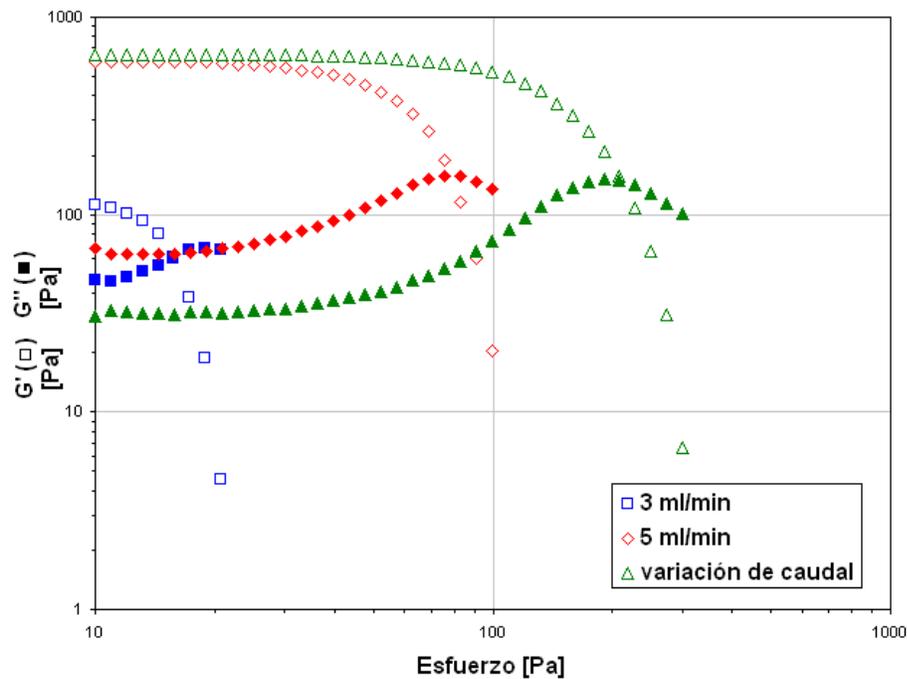


Figura 5.14: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función del esfuerzo para diferentes velocidades de adición de fase acuosa

intervalo de esfuerzo. El esfuerzo de cedencia, obtenido en el punto de corte entre  $G'$  y  $G''$ , para las dispersiones con velocidades de adición de fase acuosa de 3, 5 mL/min y por variación de caudal es de 16, 70 y 210 Pa respectivamente, esto indica que la dispersión obtenida con dilución por variación de caudal presenta un ordenamiento molecular más estable, debido a que existe una mayor fuerza de interacción entre las partículas dentro del sistema.

En la Figura 5.15 se comparan los módulos  $G'$  y  $G''$  respecto a la variación de la frecuencia de oscilación en un intervalo de 0,1 a 100 Hz, manteniendo un esfuerzo constante de 10 Pa, para las distintas velocidades de adición de la fase acuosa. El barrido de frecuencia muestra valores de  $G'$  mayores a  $G''$  y una curva de viscosidad compleja ( $\eta^*$ ) en función de la frecuencia con una pendiente de -1 (véase «apéndice», sección A.2), tanto para la adición de 5 mL/min como para el proceso por variación de caudal, lo que indica que la mesofase posee propiedades viscoelásticas (Briceño, 2000). La presencia de un comportamiento muy elástico indica la existencia de cristales líquidos lamelares en la dispersión (Alfaro y col., 2000), la cual origina la disminución

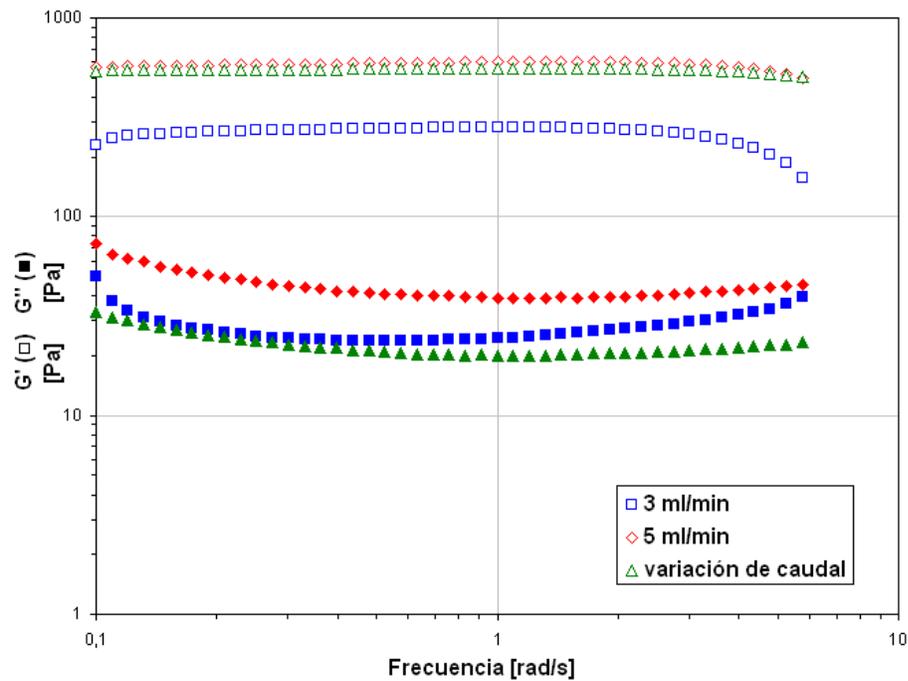


Figura 5.15: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función de la frecuencia para diferentes velocidades de adición de fase acuosa

de tamaño de gota en la dispersión, a través de una emulsión por transición de fases (Forgiarini y col., 2001).

En la Figura 5.16 se encuentra representada la variación de  $G'$  y  $G''$  en el intervalo viscoelástico lineal a una frecuencia de 6 Hz y un esfuerzo de 10 Pa, para cada uno de los procesos de emulsión. Se observa un incremento de la diferencia entre el módulo de almacenamiento y el módulo de pérdida a medida que se aumenta la velocidad de adición de fase acuosa. Esto indica que la dispersión obtenida por variación de caudal y con una dilución de 5 mL/min presentan un comportamiento más elástico con respecto al sistema obtenido a 3 mL/min.

Las dispersiones obtenidas con velocidades de 5 mL/min y por variación de caudal de fase acuosa, en las cuales se formó la fase de cristales líquidos, eran estables y permanecieron homogéneas durante un período de observación de 24 horas. Mientras que la dispersión formada a 3 mL/min, era muy inestable, observándose en poco tiempo la separación de una alta proporción de agua.

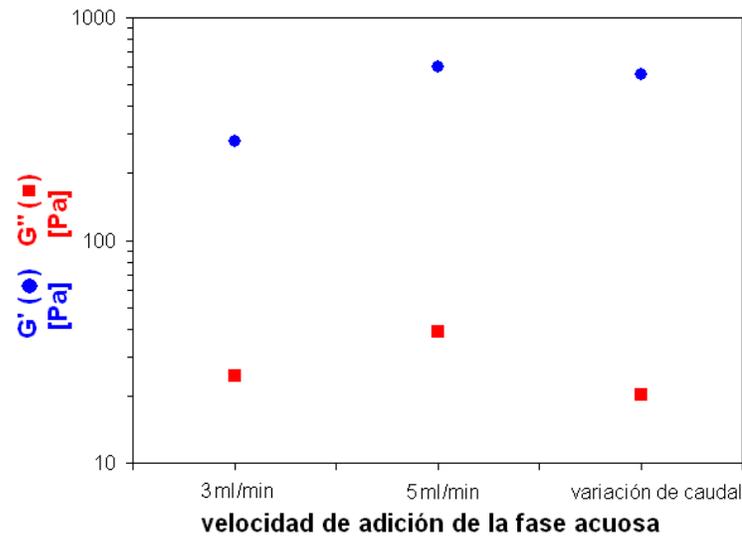


Figura 5.16: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función de la velocidad de adición de fase acuosa, para una frecuencia de 6 Hz y un esfuerzo de 10 Pa

### Relación entre el comportamiento reológico y el contenido de fase acuosa de las dispersiones obtenidas con variación de caudal

Se realizó el estudio de la relación entre el comportamiento reológico y la hidratación del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya obtenido por variación de caudal. En las Figuras 5.17 y 5.18 se muestran los valores de los módulos de almacenamiento ( $G'$ ) y de pérdida ( $G''$ ) de las medidas de esfuerzo controlado y frecuencia controlada, obtenidas para composiciones de fase acuosa en el sistema de 29, 43, 50 y 57 por ciento. Las medidas de esfuerzo controlado se realizaron en un intervalo de 10 a 500 Pa y con una frecuencia constante de 6 Hz, mientras que las medidas de frecuencia controlada se obtuvieron en un intervalo de 0,1 a 100 Hz, manteniendo un esfuerzo constante de 10 Pa.

En la Figura 5.17 se observan esfuerzos de cedencia, obtenidos en el punto de corte entre  $G'$  y  $G''$ , de 22, 210, 104 y 20 Pa, para un 29, 43, 50 y 57% de fase acuosa respectivamente; y en la Figura 5.18 se observa que al aumentar el contenido de fase acuosa las propiedades viscoelásticas del sistema cambian. Este comportamiento se debe a la formación de una mesofase de cristales líquidos lamelares para un 43 % de fase acuosa que produce un aumento de  $G'$ . Al incrementar la cantidad de agua a 50 y

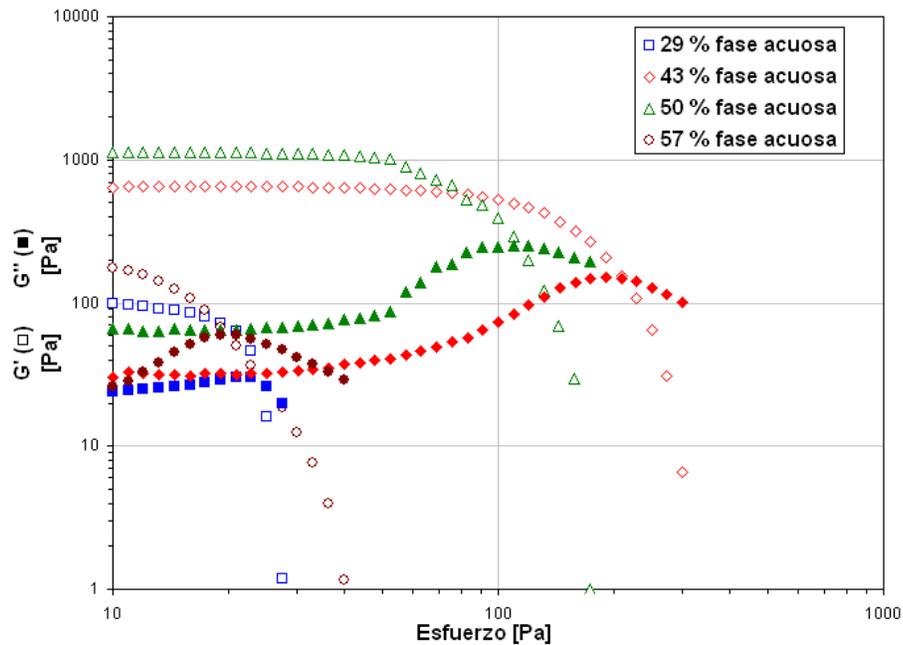


Figura 5.17: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función del esfuerzo para diferentes contenidos de fase acuosa

57% se produce la disolución de la fase de cristal líquido por la formación de vesículas en la dispersión, generando una disminución de las propiedades elásticas del sistema y un aumento del comportamiento viscoso.

En la Figura 5.19 se encuentra representada la variación de  $G'$  y  $G''$  en el intervalo viscoelástico lineal a una frecuencia de 6 Hz y un esfuerzo de 10 Pa, en función del contenido de fase acuosa en las dispersiones obtenidas por variación de caudal. El aumento de la cantidad de agua produce un incremento del comportamiento elástico de las dispersiones en un intervalo de 29 a 50% de fase acuosa. Se observa que para 57% de fase acuosa disminuye el módulo de almacenamiento con respecto al módulo de pérdida, lo que indica un aumento de la fluidez de la dispersión, debido a que el contenido de agua disminuye la estructuración del sistema.

Shchipunov (2001) muestra un estudio reológico en el equilibrio del sistema lecitina/agua/componente oleoso, en las fases iniciales de hidratación, es decir, cuando existen micelas cilíndricas reversas entrelazadas. Estas dispersiones presentan un comportamiento viscoelástico. El sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5% de glicerol)/aceite

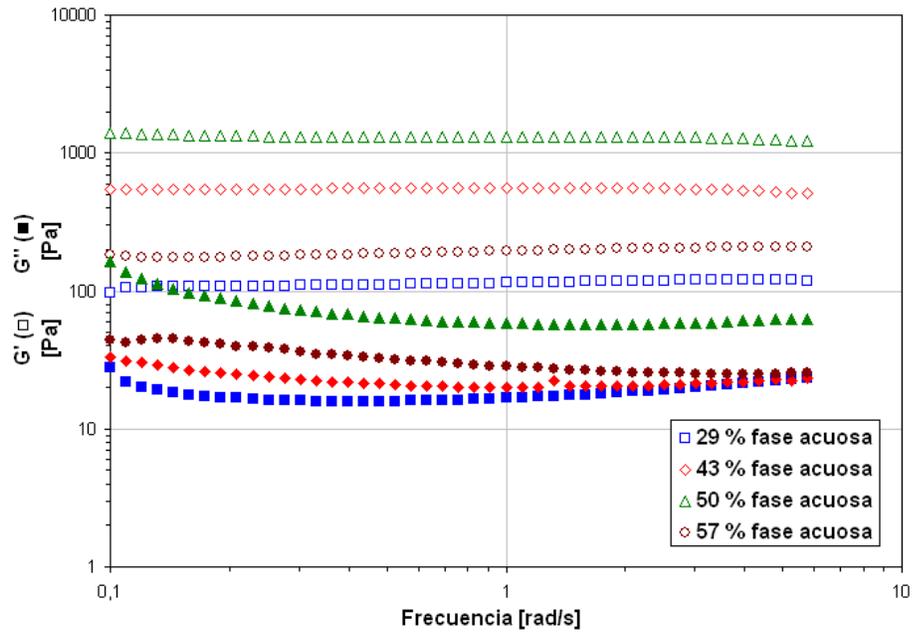


Figura 5.18: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función de la frecuencia para diferentes contenidos de fase acuosa

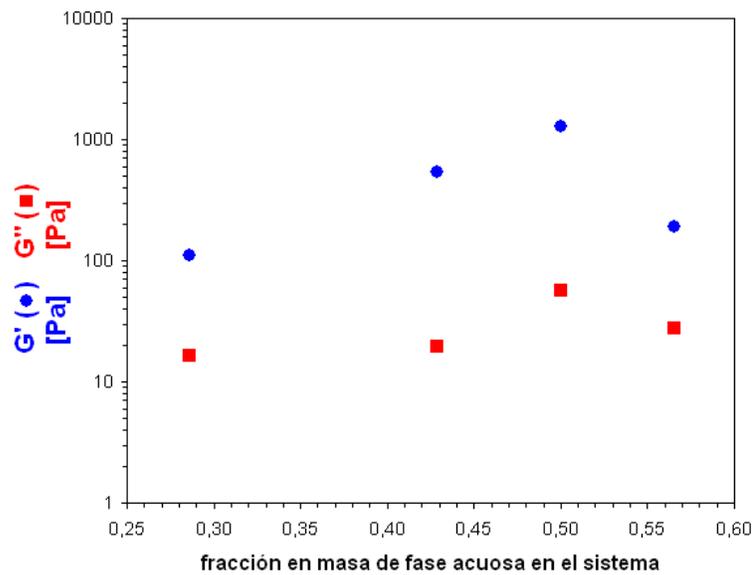


Figura 5.19: Módulos de almacenamiento y de pérdida en función de la fracción en masa de fase acuosa en los sistemas obtenidos con variación de caudal de fase acuosa, para una frecuencia de 6 Hz y un esfuerzo de 10 Pa

de soya estudiado posee una mayor complejidad, debido a que es un sistema no equilibrado, dependiente de la cinética de transferencia de masa de la fase acuosa hacia la interfase.

Las características reológicas del sistema se pueden relacionar con el comportamiento de las moléculas de fosfatidilcolina en presencia de agua, las cuales, se ordenan espacialmente a través de la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos fosfato y las moléculas de agua, como se muestra en la Figura 5.20. Cuando se incrementa rápidamente la cantidad de agua en el sistema, ocurre un cambio en la situación fisicoquímica originado por la formación de un microambiente con exceso de agua, donde el efecto hidrofóbico producido sobre las moléculas de lecitina hace que éstas se ordenen en estructuras con un alto grado de empaquetamiento, estabilizadas por puentes de hidrógeno, que permite la formación de cristales líquidos lamelares. En el diagrama de fases del sistema lecitina/agua/isopropilpalmitato estudiado por Angelico y col. (2005) se observa la presencia de cristales líquidos lamelares y vesículas cuando se incrementa la concentración de agua. La formación de cristales líquidos lamelares produce una disminución de la tensión interfacial, y, por consiguiente, un decrecimiento en la energía de Gibbs (ecuación 5.1), lo que origina una mayor estabilidad del sistema, la cual se mantiene por histéresis debido a la formación de una dispersión formada por vesículas.

$$\Delta G = \gamma \Delta A - T \Delta S \quad (5.1)$$

La disminución del comportamiento elástico del sistema cuando el contenido de fase acuosa es de 57% se puede relacionar con las características del cristal líquido lamelar. Se ha descrito que cuando el cristal líquido se “hincha” debido a la adición de grandes cantidades de agua, las distancias entre las capas de tensoactivo aumentan y las bicapas son más flexibles debido a las denominadas interacciones de ondulación (Bellocq, 1996), lo que puede producir la formación de vesículas unilamelares o multilamelares. En estas dispersiones se ha encontrado que para altas concentraciones de surfactante el módulo de almacenamiento es mucho mayor que el de pérdidas, lo que se ha relacionado con la mayor concentración de vesículas multilamelares en el sistema (Alfaro y col., 2000).

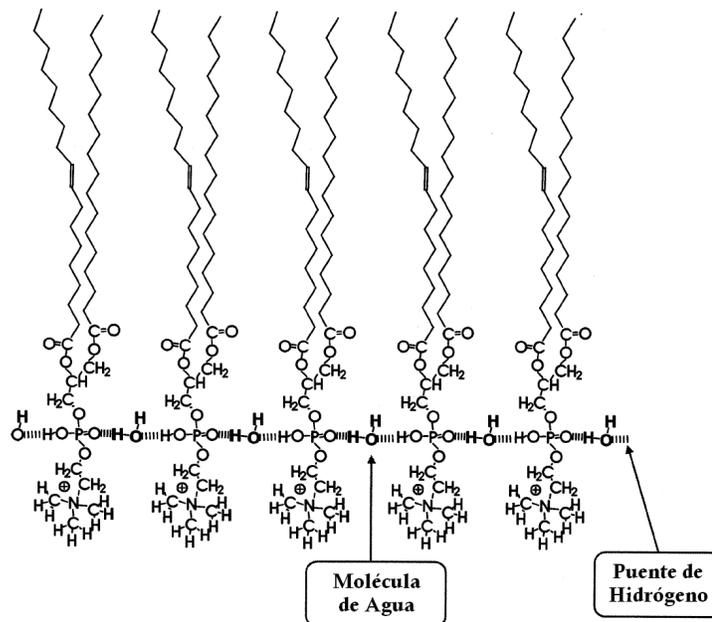


Figura 5.20: Representación esquemática del arreglo de las moléculas en micelas poliméricas (Shchipunov, 2004)

## 5.4. Optimización del proceso de emulsión

Se realizaron estudios para optimizar el proceso de emulsión y obtener una emulsión que cumpla con los requerimientos para administración intravenosa (tamaño de gota  $< 5 \mu\text{m}$ ).

Se obtuvo una emulsión con 7% de lecitina, 13% de aceite de soya y 80% de fase acuosa, utilizando una dilución por variación de caudal de fase acuosa, deteniendo el proceso en el punto donde se invierte totalmente la emulsión, es decir, cuando su solubilidad en solución acuosa es completa, para hacer que el proceso de emulsión transcurra en un menor tiempo. Esta composición se determinó a través de la curva de conductividad, siendo esta de 11,2% de lecitina, 20,8% de aceite y 68% de fase acuosa. La emulsión concentrada obtenida fue diluida en la solución acuosa restante, necesaria para llegar a una composición de 10% de lecitina, 10% de aceite y 80% de fase acuosa, la distribución de tamaño de gota de esta emulsión se muestra en la Figura 5.21. La emulsión presentó una distribución de tamaño de gota similar a aquella mostrada en la Figura 5.9 y su viscosidad fue de 0,20 Poise. A través de este proceso de dilución se

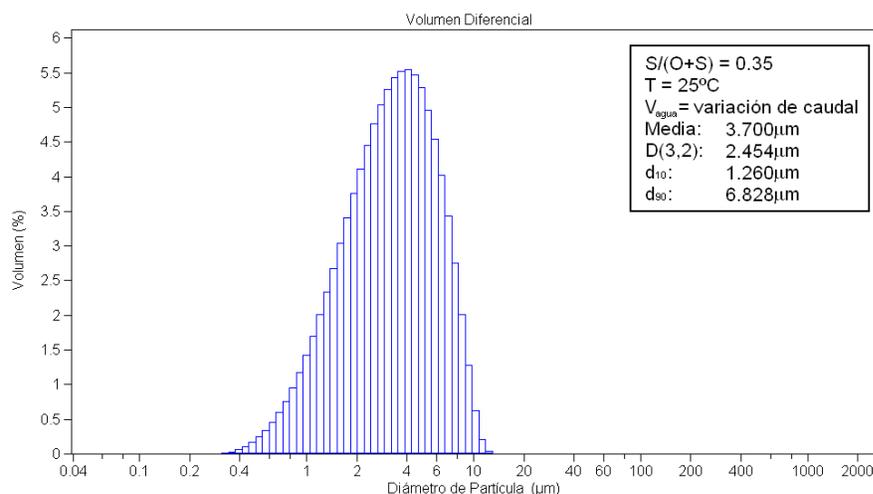


Figura 5.21: Distribución de tamaño de gota de la emulsión obtenida por preparación de una dispersión concentrada y dilución dentro del agua necesaria para una composición final de 7% de lecitina de soya, 13% de aceite de soya y 80% de fase acuosa

disminuyó a la mitad el tiempo en el cual se obtiene la emulsión.

Se realizaron pruebas para producir una emulsión de 7% de lecitina, 13% de aceite de soya y 80% de fase acuosa, utilizando el método de concentración desarrollado por Cuellar y col. (2005). En este sistema se solubilizó inicialmente la lecitina en agua, formándose una fase de cristales líquidos con una alta viscosidad, característica de las dispersiones de lecitina en agua (Shchipunov, 2002). Se agregó el aceite lentamente dentro del sistema, cuando existe un 50% de componente oleoso se produce la inversión de fases y se forma una dispersión de fase externa aceite. Esto se debe a la baja hidrofiliidad de la lecitina, lo que genera un cambio en la curvatura interfacial formando un sistema Winsor 2, para una relación determinada de agua y aceite. Este fenómeno no ocurrió en los sistemas estudiados por Cuellar, porque se utilizó como surfactante Tween 80, el cual es un tensoactivo hidrofílico ( $HLB = 15$ ), que permite que el sistema solubilice una mayor cantidad de aceite, sin que se invierta la curvatura interfacial.

Se prepararon emulsiones con mezclas de lecitina y Tween 80 para aumentar la hidrofiliidad del sistema. Estas fueron muy inestables y con un  $d_{90}$  mayor a  $40 \mu\text{m}$ .

Las emulsiones obtenidas no cumplen con los requerimientos de tamaño de gota para administración intravenosa ( $< 5 \mu\text{m}$ ), por consiguiente, se incrementó la cantidad de lecitina hasta una relación  $S/(O+S) = 0,50$  (aproximadamente un 5% de surfactante en

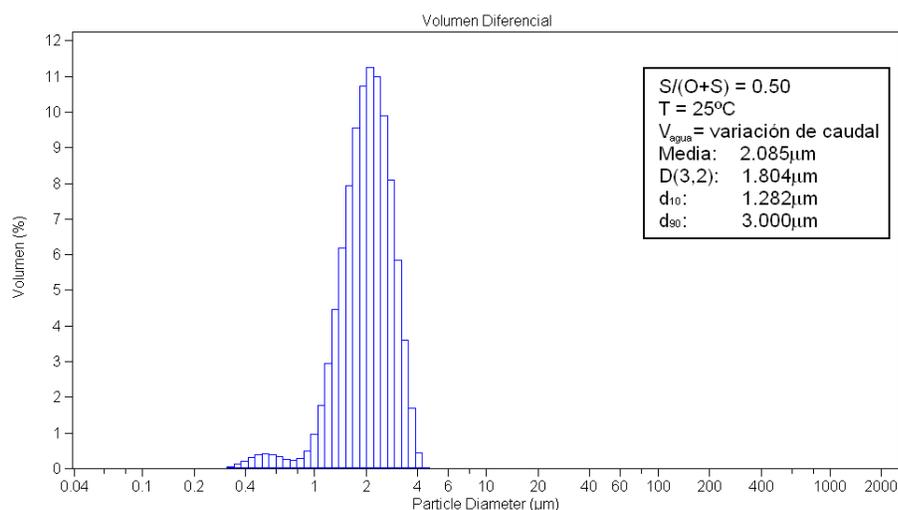


Figura 5.22: Distribución de tamaño de gota de la emulsión.  $S/(O+S) = 0,50$ ,  $T = 25^\circ\text{C}$ , variación de caudal de solución acuosa

la emulsión final), para hacer que la trayectoria del sistema se desplazara a través de una región de cristales líquidos más amplia, que tuviera un efecto de una mayor disminución del tamaño de gota. En la Figura 5.22 se muestra la distribución de tamaño de gota de esta emulsión, la cual, fue realizada a una temperatura de  $25^\circ\text{C}$  y una dilución por variación de caudal de fase acuosa. Se formó una emulsión concentrada con un 25 %p/p de lecitina y aceite, la cual presentó una viscosidad de 5,42 Poise. Esta dispersión fue diluida hasta una composición final de 10 %p/p de aceite de soya, 10 %p/p de lecitina de soya, 78 %p/p de agua y 2 %p/p de glicerol, lo que corresponde aproximadamente a un 20 % de lípidos y carbohidratos que pueden ser biodegradados y metabolizados por el organismo del ser humano. Esta emulsión presentó un tamaño de gota menor a  $5\mu\text{m}$  (Figura 5.22), por lo que puede ser utilizada para administración por vía parenteral.

#### 5.4.1. Caracterización de la emulsión parenteral

Se determinaron las propiedades de la emulsión parenteral obtenida con una composición de 10 %p/p de aceite de soya, 10 %p/p de lecitina de soya, 78 %p/p de agua y 2 %p/p de glicerol, a través de la medición del tamaño de gota, viscosidad, potencial zeta y estabilidad.

### **Tamaño de gota**

La distribución de tamaño de gota se presenta en la Figura 5.22. Esta emulsión presentó una distribución monodispersa y unimodal, siendo el diámetro de la gota más grande registrado de 4,24  $\mu\text{m}$ , lo que se encuentra dentro de las especificaciones de emulsiones para administración intravenosa.

### **Viscosidad**

La viscosidad medida fue de 0,49 Poise, la cual, es relativamente alta para que la emulsión sea utilizada por vía parenteral. Este sistema presenta la ventaja de que puede ser diluido para obtener dispersiones con menor viscosidad. La alta viscosidad de la emulsión se debe a que existe una gran cantidad de partículas en el sistema, formadas por la asociación de moléculas de tensoactivo en vesículas, y, además, a la presencia de lípidos y carbohidratos de alto peso molecular en la lecitina, ya que, esta es una lecitina no purificada que contiene menos de un 50 % de surfactante.

### **Potencial Zeta**

El potencial zeta de la emulsión es una medida que se encuentra directamente relacionada con la estabilidad, debido a que las emulsiones parenterales son estabilizadas por fuerzas de repulsión electrostática. El potencial zeta medido fue de 0,025 mV, este valor cercano a cero se obtuvo debido a que la fosfatidilcolina no se ioniza a pH neutro (Washington y col., 1989), además las emulsiones estabilizadas con lecitina muestran una disminución considerable del potencial zeta después del proceso de esterilización por autoclave, ya que, se forman en la interfase liso-derivados los cuales se encuentran cargados eléctricamente a pH fisiológico (Herman y Groves, 1992).

### **Estabilidad**

Con la finalidad de obtener la cinética de desestabilización de la emulsión parenteral, se estudió la estabilidad de la emulsión a partir de las medidas de transmitancia y de dispersión de luz retrodifusa, a través de un Turbiscan Classic MA2000 (Beckman Coulter, EE.UU.).

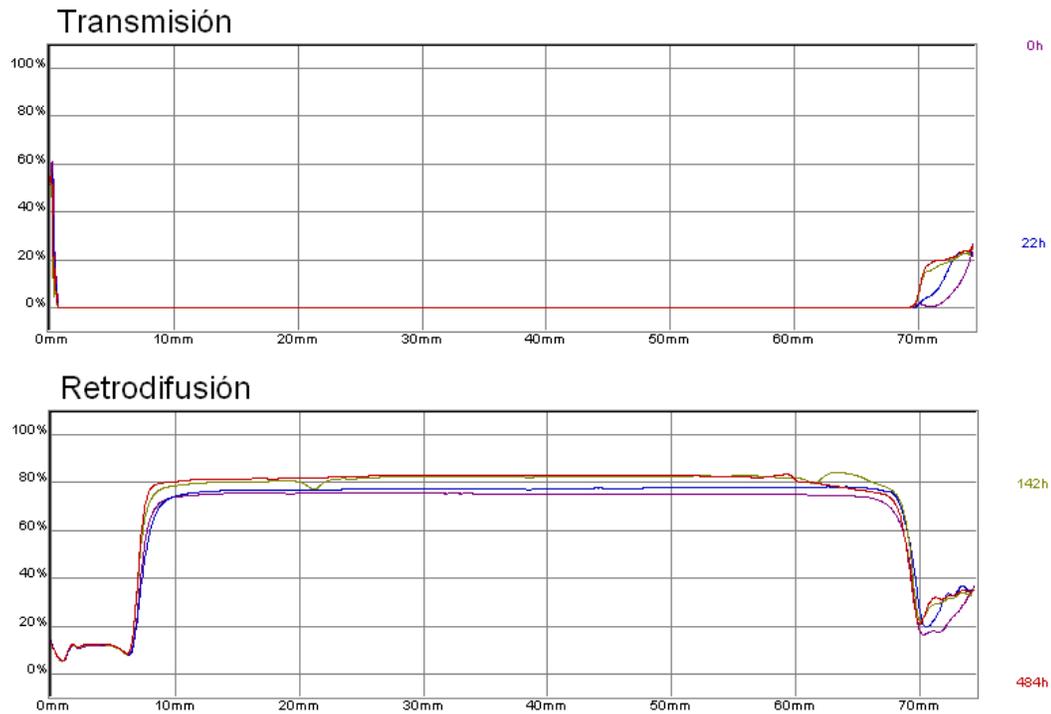


Figura 5.23: Curva de variación de la transmisión y retrodifusión en función del tiempo, para la emulsión parenteral

En la Figura 5.23 se muestran los valores de transmisión (%) y de retrodifusión (%) en función de la longitud del tubo que contiene la muestra (0 - 75 mm), a diferentes tiempos de observación (0 - 484 horas). Las curvas de transmisión y de retrodifusión presentan poca variación con respecto al tiempo, lo que indica que la emulsión es cinéticamente estable. En la parte superior del tubo aumenta la transmitancia desde 0 hasta 16%, para una longitud del tubo de 71 mm, lo que indica una desestabilización por sedimentación inversa. Las curvas de retrodifusión son aproximadamente paralelas a los datos adquiridos en el tiempo cero, el incremento de la dispersión de la luz en función del tiempo indica la presencia de un aumento de tamaño de gota por un mecanismo de maduración de Ostwald. Se verificó visualmente la muestra, observándose una emulsión homogénea a lo largo del tubo y la formación de una capa de nata en la parte superior.

### 5.4.2. Resumen de los resultados obtenidos

La emulsión parenteral obtenida posee una característica particular, la concentración de lecitina de 10 % representa no solo la materia tensoactiva que la compone, sino que también incluye otros componentes, principalmente lípidos y carbohidratos, debido a que es una lecitina no purificada. La composición total en fosfolípidos puede llegar a un 50 % aproximadamente (Shchipunov, 2002), por consiguiente, la emulsión final obtenida posee menos de 5 % de surfactante y al menos un 15 % de fase interna.

Esta emulsión presenta una distribución de tamaño de gota similar a la obtenida por Brouillet y col. (2003), la cual fue filtrada a través de membranas cerámicas de microfiltración, por consiguiente, se podría utilizar este proceso para asegurar que ninguna gota tenga un tamaño mayor a 5  $\mu\text{m}$ , con la ventaja de que en el mismo se produce una disminución del tamaño de gota, por efecto de la hidrodinámica del sistema de filtración.

El paso final en la manufactura de la emulsión parenteral es su esterilización, que en este caso se puede realizar a través de un autoclave (véase «Estabilidad», sección 2.4.3), obteniendo como producto una emulsión lipídica que es apta para administración intravenosa.

En este trabajo se desarrolló un método para la obtención de emulsiones parenterales que es más eficiente, desde el punto de vista energético, que el método clásico utilizado para su manufactura. El método clásico para la obtención de emulsiones parenterales se compone de tres etapas:

- Preemulsión: comprende la disolución de la lecitina en la fase oleosa y la obtención de una emulsión gruesa a través de un mezclador de alto cizallamiento (8000 rpm) a una temperatura de 50 °C.
- Homogeneización: se produce la emulsión con homogeneizadores de alta presión (1200 bar) o microfluidizadores.
- Filtración y esterilización: se filtra la emulsión a través de membranas para retirar las partículas más grandes, por último se realiza la esterilización por autoclave.

El método desarrollado elimina el proceso de homogeneización y se compone de dos etapas:

- Emulsión: disolución de la lecitina en la fase acuosa y emulsión a través de un mezclador de bajo cizallamiento (250 rpm) a 25 °C.
- Filtración y esterilización: comprende la filtración de la emulsión con membranas cerámicas de 1,2  $\mu\text{m}$  y la esterilización por autoclave.

# Capítulo 6

## Conclusiones

El estudio de las propiedades de dispersiones del sistema lecitina de soya/fase acuosa (2,5 % de glicerol)/aceite de soya, obtenidas a través del método de transición de fase, permitió deducir las siguientes conclusiones:

Los aceites triglicéridos presentan un comportamiento de fase característico que depende de su estructura molecular y su polaridad. En los sistemas surfactante/fase acuosa/aceite de soya, existe una relación entre la molécula de surfactante que modifica la actividad interfacial y el tipo de ácido graso que predomina en la interfase.

La obtención de emulsiones parenterales utilizando como surfactante lecitina de soya se puede realizar a través de métodos de emulsión de baja energía, basados en el comportamiento fisicoquímico del sistema, utilizando como principio la transición de una fase con una disposición molecular estructurada (cristales líquidos) a una emulsión del tipo O/W.

La formación de dispersiones en el sistema lecitina de soya/fase acuosa/aceite de soya presentan una alta dependencia de la cinética de adición de la fase acuosa y de la temperatura de emulsión, produciéndose mesofases con diferentes comportamientos fluidodinámicos que influyen significativamente en las propiedades de la emulsión.

(Salager, 2003; ?)

# Bibliografía

- Akkar, A. y Müller, R. H. (2003), 'Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **56**, 29–36.
- Alfaro, M. C., Guerrero, A. F. y Muñoz, J. (2000), 'Dynamic viscoelasticity and flow behavior of a polyoxyethylene glycol nonylphenylether/toluene/water system', *Langmuir* **16**, 4711–4719.
- 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.
- Aramaki, K., Kumar, A. y Kunieda, H. (2002), Phase behavior in emulsion systems, en P. Somasundaran, ed., 'Encyclopedia of Surface and Colloid Science', Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 3973–3982.
- Belloq, A. M. (1996), en J. Sjöblom, ed., 'Emulsions and emulsion stability', Vol. 61 de *Surfactant Science*, Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 16, pp. 181–236.
- 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.
- Bourrel, M., Salager, J. L., Schechter, R. S. y Wade, W. H. (1980), 'A correlation for phase behavior of nonionic surfactants', *J. Colloid Interface Science* **75**, 451–461.
- Briceño, M. I. (1999a), Reología Conceptos Básicos, Cuaderno FIRP 523, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Briceño, M. I. (1999b), Reología de sistemas dispersos, Cuaderno FIRP 525, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Briceño, M. I. (2000), Rheology of suspensions and emulsions, en F.Ñielloud y G. Marti-Mestres, eds, 'Pharmaceutical emulsions and suspensions', Vol. 105 de *Drugs and Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 16, pp. 557–607.
- Brouillet, F. (2002), Etude Du Comportement Des Emulsions En Microfiltration Tangentielle. Application Aux Emulsions Pour La Nutrition Parenterale, Tesis de maestría, Ecole Doctorale Science et Procédé Biologiques et Industriels, Université Montpellier II, Montpellier.
- 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 N° 9,934,398.
- Collins-Gold, L., Feichtinger, N. y Wörnheim, T. (2000), 'Are lipid emulsions the drug delivery solution?', *Modern Drug Discovery* **3**(3), 44–46, 48.
- Cuellar, I. (2003), Preparación de emulsiones parenterales, Proyecto de grado, Escuela de Ingeniería Química, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

- 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.
- 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 fásico y formación de nanoemulsiones de fase externa acuosa, Tesis de doctorado, Departament Enginyeria Química i Metallúrgia, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.
- Forgiarini, A. y col. (2004), Estudio del EACN de aceites triglicéridos a través de barridos de formulación (EON) con mezclas de surfactantes no iónicos. Comunicación personal.
- Forgiarini, A. y col. (2005), Relación entre el EACN y la salinidad de la fase acuosa de los sistema dss/fase acuosa/alcano/pentanol. Comunicación personal.
- 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.
- Förster, T. (1997), Principles of emulsion formation, en L. D. R. Martin M. Rieger, ed., 'Surfactants in cosmetics', 2da edn, Vol. 68 de *Surfactant Science*, Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 105–125.
- Graciaa, A., Lachaise, J., Cucuphat, C., Bourrel, M. y Salager, J. L. (1993), 'Interfacial segregation of ethyloleate/hexadecane oil mixture in microemulsion systems', *Langmuir* **9**, 1473–1478.
- 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 A<sub>1</sub> - receptor antagonist', *Chem. Pharm. Bull.* **50**(1), 87–91.
- ICI Americas Inc. (1976), *The HLB system: a time-saving guide to emulsifier selection*, ICI Surfactants, Delaware, EE.UU.
- 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), 'Design 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.
- Lundberg, B. (1994), 'Preparation of drug-carrier emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures', *Journal of Pharmaceutical Sciences* **83**(1), 72–75.
- Miñana-Pérez, M., Graciaa, A., Lachaise, J. y Salager, J. L. (1995), 'Solubilization of polar oils with extended surfactants', *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **100**, 217–224.
- Molina, Y. (2004), Preparación de emulsiones parenterales mediante un método de baja energía, Proyecto de grado, Escuela de Ingeniería Química, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.
- 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* J. Swarbrick y J. C. Boylan, eds, 'Encyclopedia of Pharmaceutical Technology', 2da edn, Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 834–853.
- Pérez, M., Zambrano, N., Ramírez, M., Tyrode, E. y Salager, J. L. (2002), 'Surfactant-oil-water systems near the affinity inversion - Part XII: Emulsion drop size versus formulation and composition', *J. Dispersion Sci. Technology* **23**(6).
- Ramírez, M., Bullón, J., Andérez, J., Mira, I. y Salager, J. L. (2002), 'Drop size distribution bimodality and its effect on o/w emulsion viscosity', *J. Dispersion Sci. Technology* **23**(1/3), 309–321.
- Saito, H., Arimoto, I. y Handa, T. (2002), Lipid emulsions: Formation, stability, and metabolism, *en* P. Somasundaran, ed., 'Encyclopedia of Surface and Colloid Science', Marcel Dekker, New York, EE.UU.

- Salager, J. L. (1992), El mundo de los surfactantes, Cuaderno FIRP 311, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (1993a), Emulsión, Cuaderno firp, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (1993b), Surfactantes en solución acuosa, Cuaderno FIRP 201, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (1999a), Formulación, composición y fabricación de emulsiones para obtener las propiedades deseadas - Estado del arte - Parte A: Introducción y conceptos de formulación fisicoquímica, Cuaderno FIRP 747-A, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (1999b), Formulación, composición y fabricación de emulsiones para obtener las propiedades deseadas - Estado del arte - Parte B: Propiedades de las emulsiones y su medición, Cuaderno FIRP 747-B, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (1999c), Formulación, composición y fabricación de emulsiones para obtener las propiedades deseadas - Estado del arte - Parte D: Fenómenos dinámicos y de memoria, Cuaderno FIRP 747-D, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (2000a), Emulsion properties and related know-how to attain them, *en* F.Ñielloud y G. Marti-Mestres, eds, 'Pharmaceutical Emulsions and Suspensions', Vol. 105 de *Drugs and Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 3, pp. 73–125.
- Salager, J. L. (2000b), Formulation concepts for the emulsion maker, *en* F.Ñielloud y G. Marti-Mestres, eds, 'Pharmaceutical Emulsions and Suspensions', Vol. 105 de *Drugs and Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 2, pp. 19–72.

- Salager, J. L. (2002a), Fenómenos interfaciales en dispersiones polifásicas y en medios porosos, Cuaderno FIRP 122, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (2002b), Surfactantes tipos y usos, Cuaderno FIRP 300, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L. (2003), Principles of emulsion formulation engineering, en K. L. Mittal y D. O. Shah, eds, 'Adsorption and Aggregation of Surfactants in Solution', Marcel Dekker, New York, EE.UU., capítulo 24, pp. 501–523.
- Salager, J. L. y Antón, R. (1992), Formulación HLB, PIT y R de Winsor, Cuaderno FIRP 210, Universidad de los Andes, Laboratorio FIRP. Mérida, Venezuela.
- Salager, J. L., Anton, R., Andérez, J. M. y Aubry, J. M. (2002), 'Formulation des microémulsions par la méthode du HLD', [*J 2 150*] *Techniques de l'ingénieur, Traité Génie des procédés* pp. 1–20.
- Salager, J. L., Vasquez, E., Morgan, J. C., Schechter, R. S. y Wade, W. H. (1979), 'Optimum formulation of surfactant/water/oil systems for minimum interfacial tension or phase behavior', *Soc. Petrol. Eng. J.* **19**, 107–115.
- Scorzza, C. y col. (2005), Estudio del EACN de aceites triglicéridos a través de barridos de formulación con surfactantes extendidos. Comunicación personal.
- 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 P. Somasundaran, ed., 'Encyclopedia of Surface and Colloid Science', Marcel Dekker, New York, EE.UU., pp. 2997–3017.
- Shinoda, K. y Arai, H. (1964), 'The correlation between PIT in emulsion and cloud point in solution of nonionic emulsifier', *J. Phys. Chem.* **68**, 3485.
- 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.
- 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.
- 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.
- Winsor, P. (1954), 'Solvent properties of amphiphilic compounds'.
- Wretlind, A. (1964), 'The pharmacological basis for the use of fat emulsions in intravenous nutrition', *Act. Chir. Scand.* **325**, 31–42.
- 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.

# Apéndice A

## Medidas Reológicas

### A.1. Medidas de viscosidad

A continuación se presentan las medidas de esfuerzo cortante en función de la tasa de corte de las emulsiones obtenidas con variación de la relación  $S/(O+S)$ , cuyas distribuciones de tamaño de gota fueron presentadas en la sección [5.2.1](#)

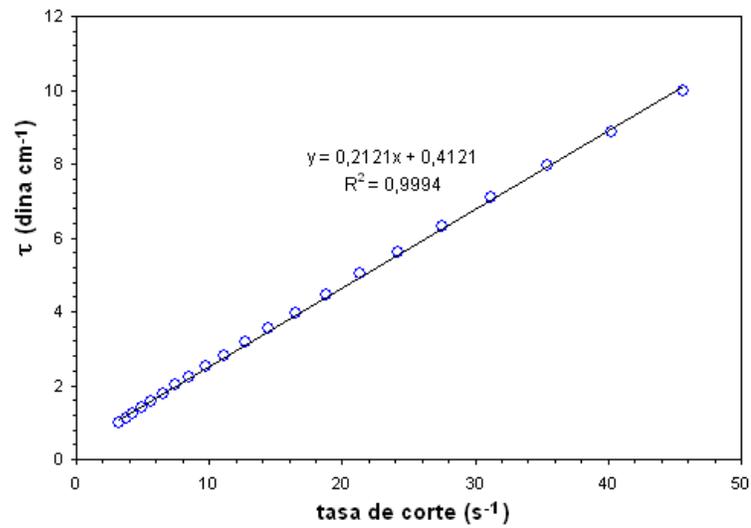


Figura A.1: Emulsión: 3% lecitina, 13% aceite, 44% fase acuosa;  $S/(O+S) = 0,19$ ; 70 °C; 0,33 mL/min

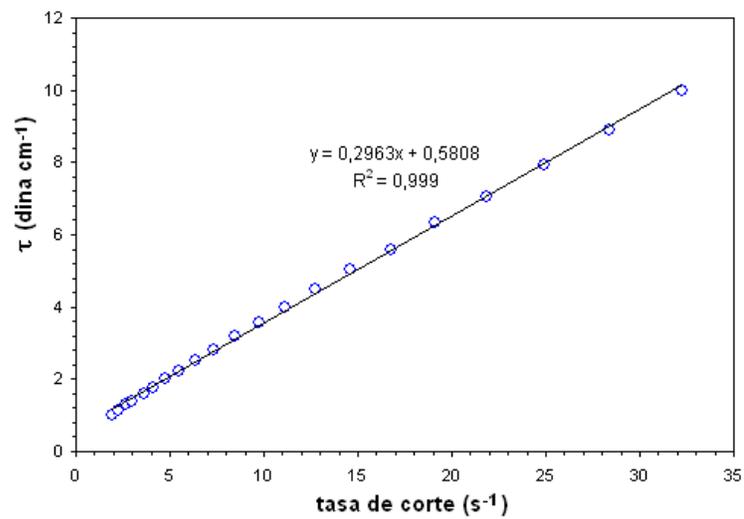


Figura A.2: Emulsión: 3% lecitina, 10% aceite, 47% fase acuosa;  $S/(O+S) = 0,23$ ; 70 °C; 0,33 mL/min

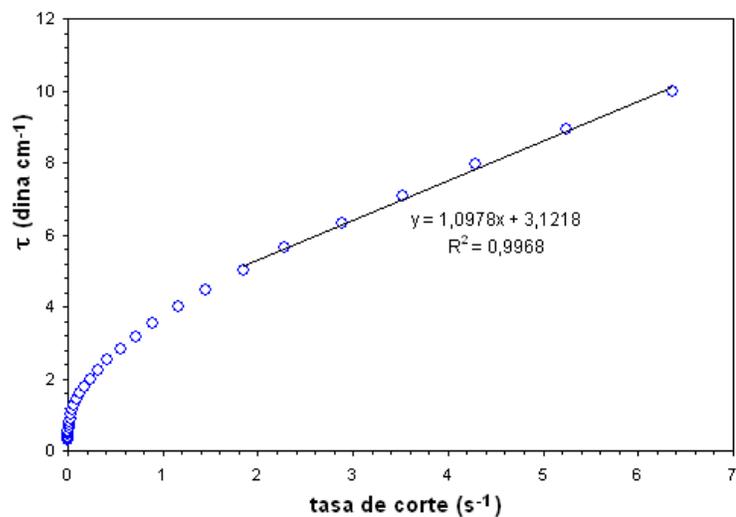


Figura A.3: Emulsión: 6 % lecitina, 16 % aceite, 38 % fase acuosa;  $S/(O+S) = 0,27$ ; 70 °C; 0,33 mL/min

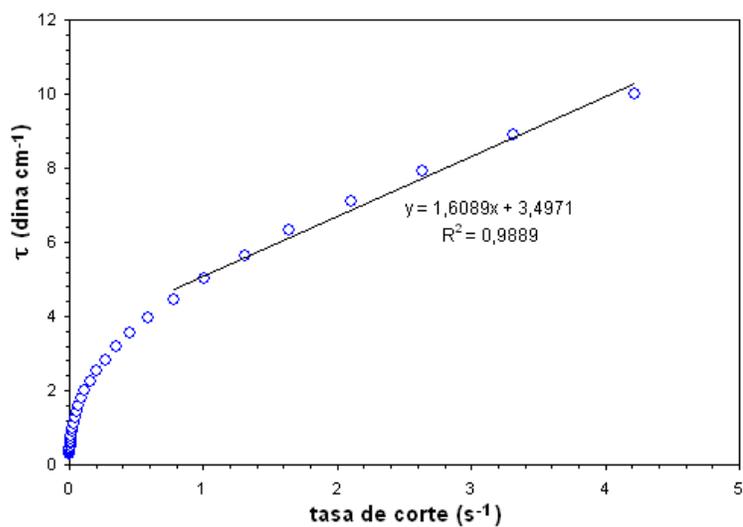


Figura A.4: Emulsión: 6 % lecitina, 13 % aceite, 41 % fase acuosa;  $S/(O+S) = 0,32$ ; 70 °C; 0,33 mL/min

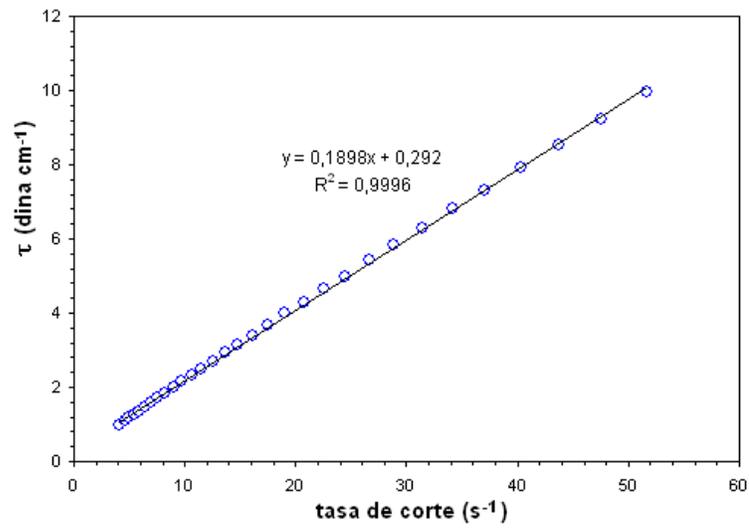


Figura A.5: Emulsión: 7 % lecitina, 13 % aceite, 40 % fase acuosa;  $S/(O+S) = 0,35$ ; 70 °C; 0,33 mL/min

En las figuras [A.6](#) y [A.7](#) se muestran las curvas de esfuerzo cortante en función de la tasa de corte de la emulsión parenteral con diámetros de gota menores a 4,24  $\mu\text{m}$ , antes y después de la dilución, respectivamente

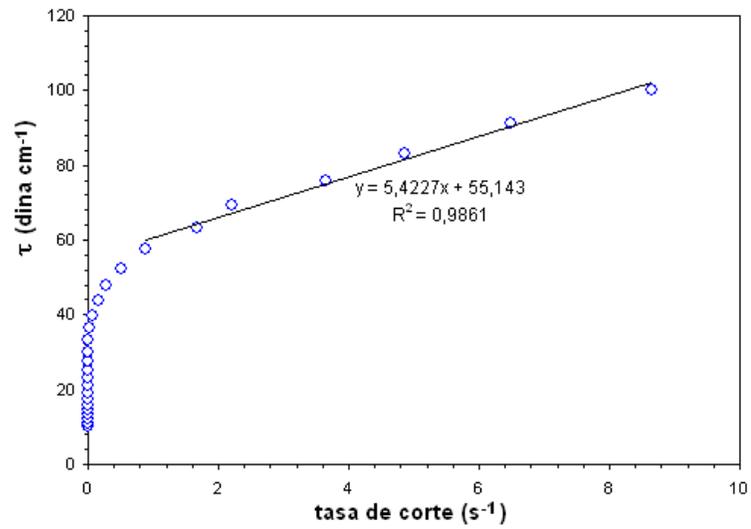


Figura A.6: Emulsión: 12,5 % lecitina, 12,5 % aceite, 75 % fase acuosa; 25 °C; variación de caudal

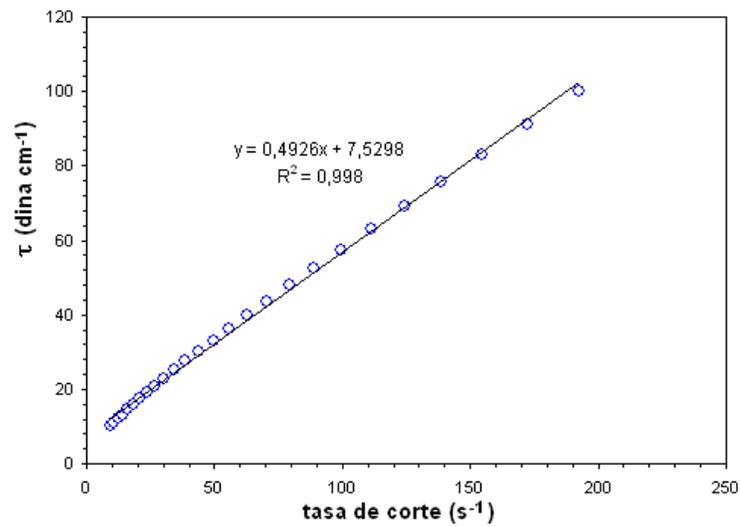


Figura A.7: Emulsión: 10 % lecitina, 10 % aceite, 80 % fase acuosa; 25 °C; variación de caudal

## A.2. Reología - Medidas de viscoelasticidad

En las figuras A.8 a A.13 se presentan  $G'$ ,  $G''$  y la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ), para los barridos de esfuerzo y de frecuencia utilizados en el estudio reológico realizado en la sección 5.3.2

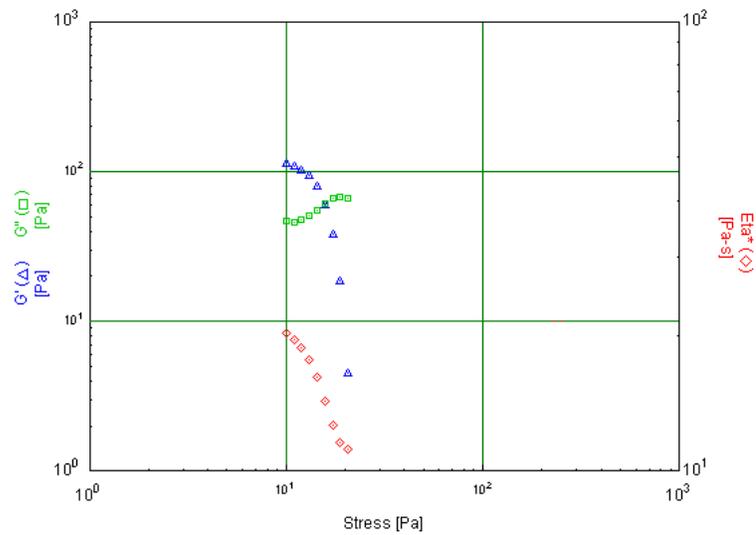


Figura A.8: Barrido de esfuerzo, velocidad de adición de fase acuosa de 3 mL/min

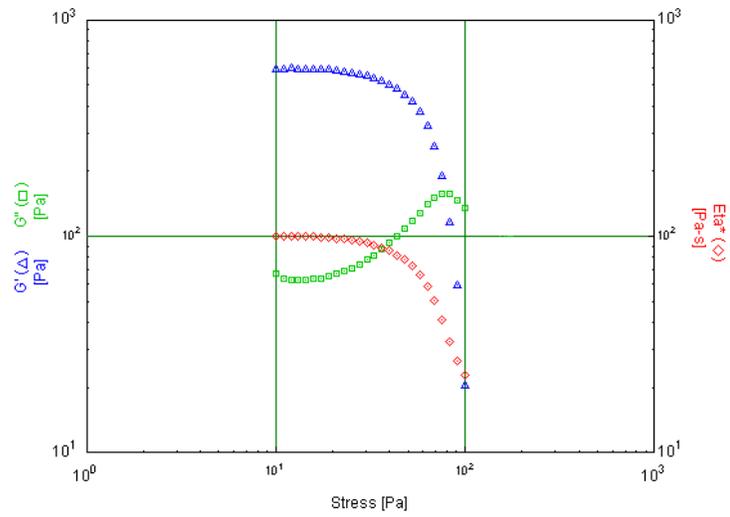


Figura A.9: Barrido de esfuerzo, velocidad de adición de fase acuosa de 5 mL/min

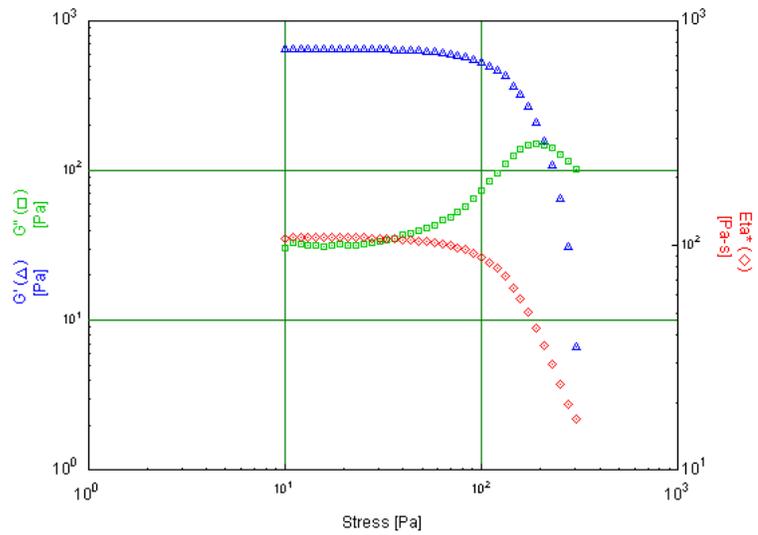


Figura A.10: Barrido de esfuerzo, proceso por variación de caudal de fase acuosa

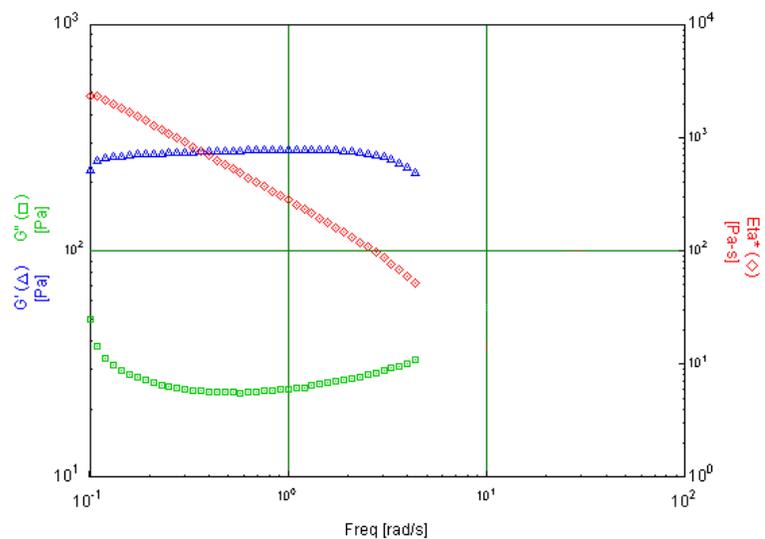


Figura A.11: Barrido de frecuencia, velocidad de adición de fase acuosa de 3 mL/min

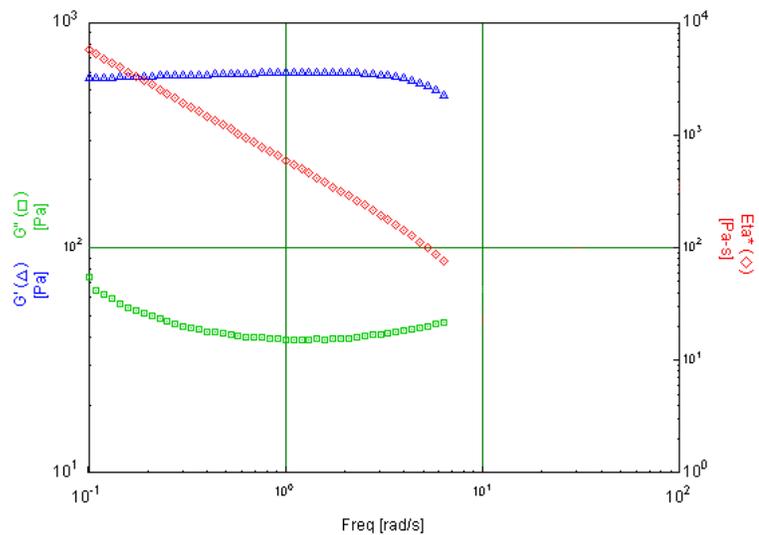


Figura A.12: Barrido de frecuencia, velocidad de adición de fase acuosa de 5 mL/min

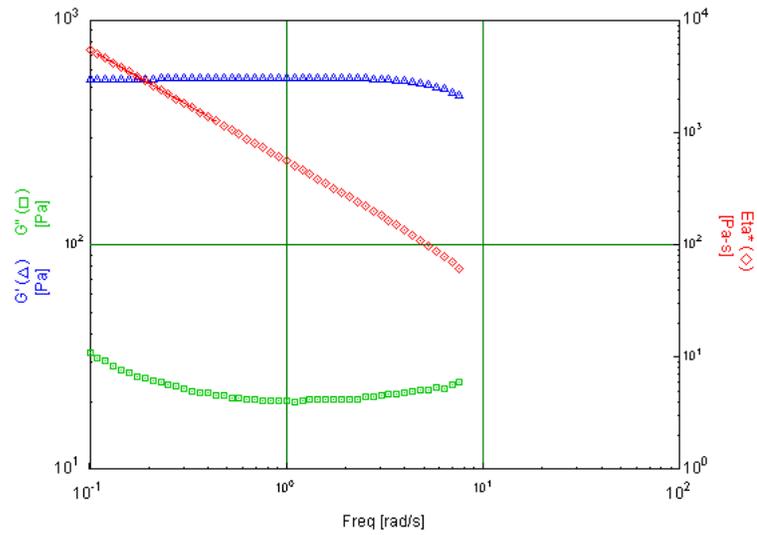


Figura A.13: Barrido de frecuencia, proceso por variación de caudal de fase acuosa

En las figuras A.14 a A.21 se muestran los valores de  $G'$ ,  $G''$  y la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ), para los barridos de esfuerzo y de frecuencia en función de la cantidad de fase acuosa en el sistema, utilizando una dilución por variación de caudal de fase acuosa, presentados en la sección 5.3.2

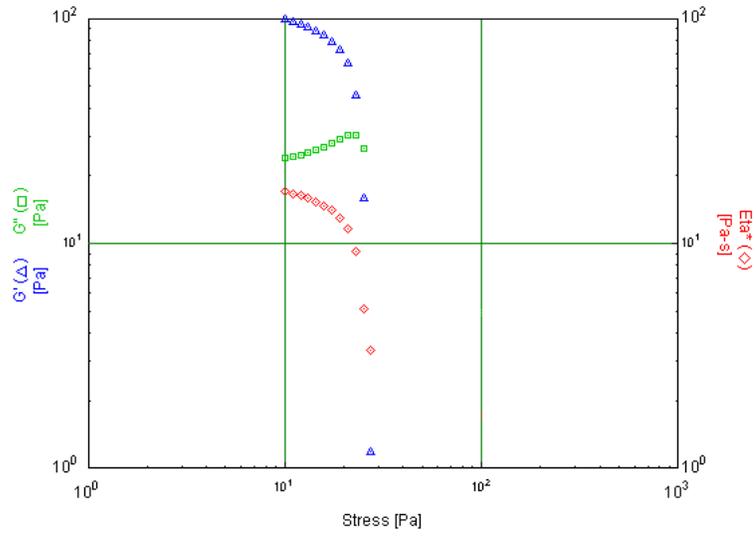


Figura A.14: Barrido de esfuerzo, fase acuosa = 29 %

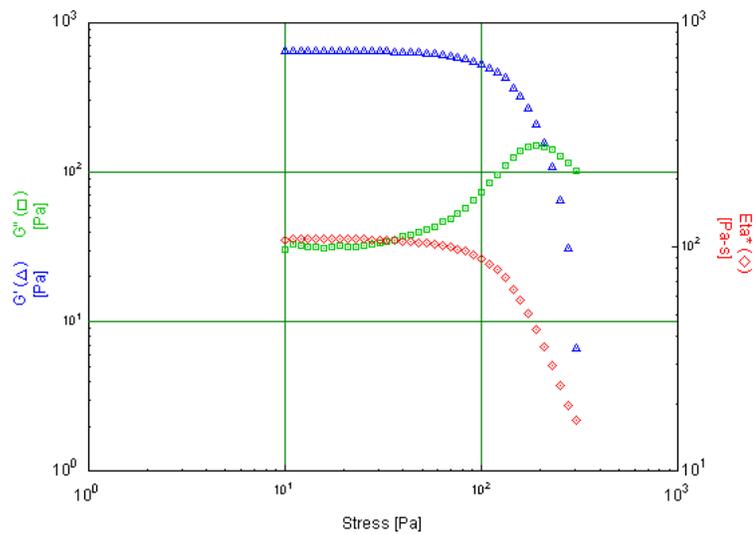


Figura A.15: Barrido de esfuerzo, fase acuosa = 43 %

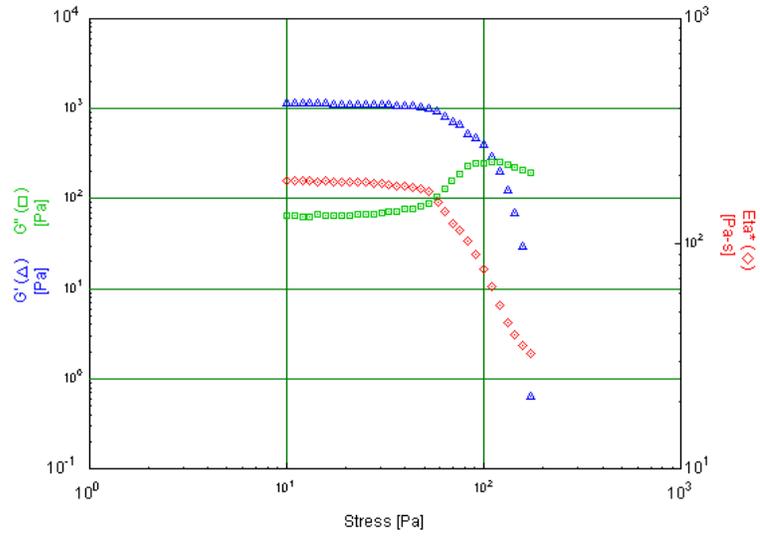


Figura A.16: Barrido de esfuerzo, fase acuosa = 50 %

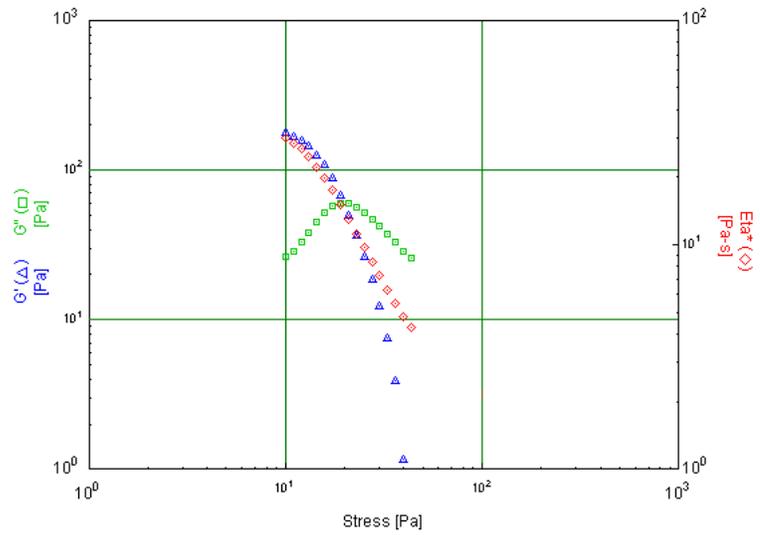


Figura A.17: Barrido de esfuerzo, fase acuosa = 57 %

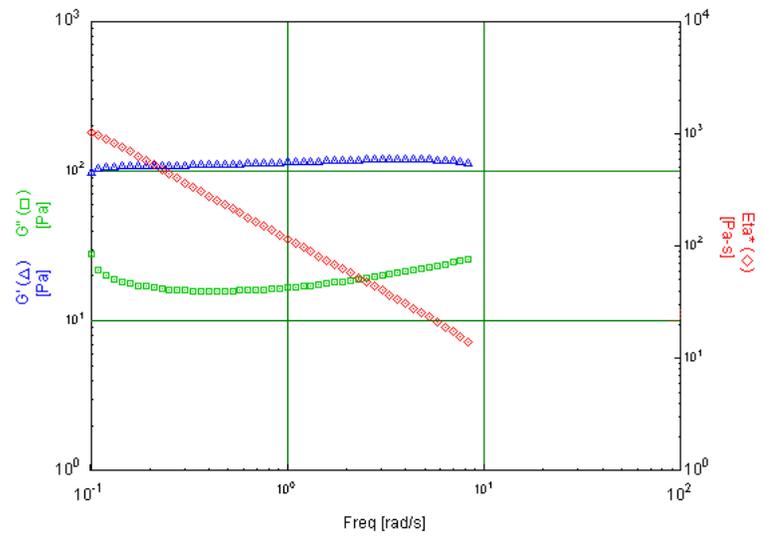


Figura A.18: Barrido de frecuencia, fase acuosa = 29 %

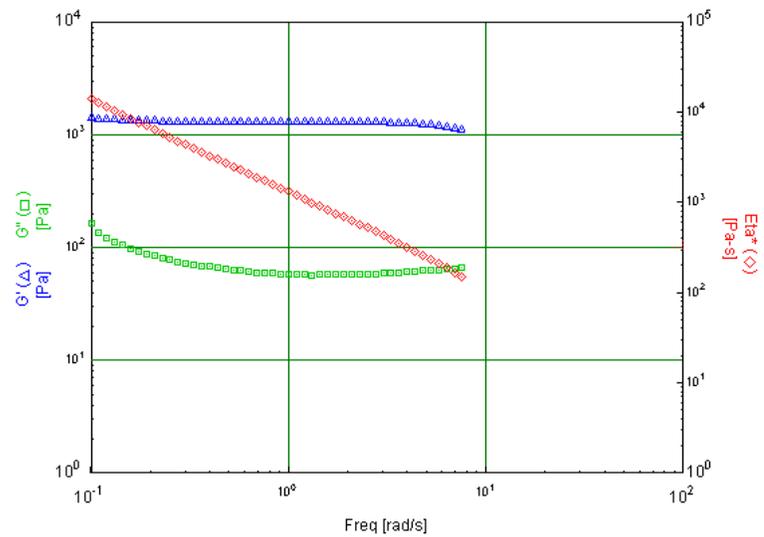


Figura A.19: Barrido de frecuencia, fase acuosa = 43 %

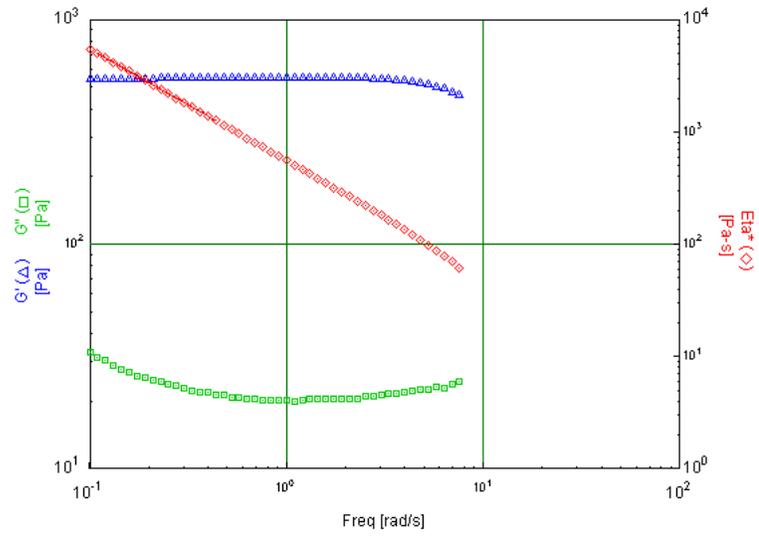


Figura A.20: Barrido de frecuencia, fase acuosa = 50 %

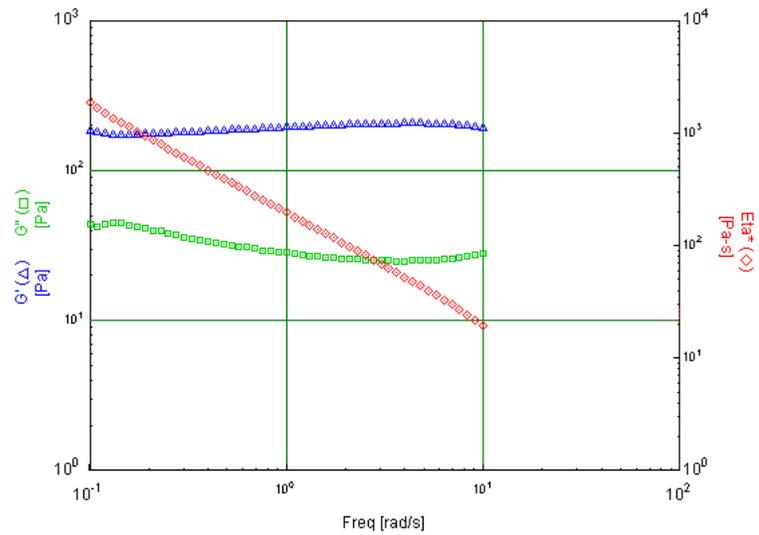


Figura A.21: Barrido de frecuencia, fase acuosa = 57 %