

# REVISTA QUÍMICA CENTRAL



## Nanoemulsion de liberación controlada de ibuprofeno con lecitina de soya

### Controlled release nano-emulsion with ibuprofen and soy lecithin

Pablo Bonilla<sup>a</sup> | Mariel Bonilla<sup>b</sup>

<sup>a</sup> iD Universidad Central del Ecuador, Ecuador

<sup>b</sup> iD Universidad Central del Ecuador, Ecuador

#### HISTORIAL DEL ARTÍCULO

Recepción: 31/08/2021  
Aceptación: 15/12/2021

#### PALABRAS CLAVE

Nanoemulsión, lecitina de soya,  
liberación controlada, microscopio  
fuerza atómica.

#### ARTICLE HISTORY

Received: 31/08/2021  
Accepted: 15/12/2021

#### KEY WORDS

Nano-emulsion, soy lecithin, drug deli-  
very system, atomic force microscopy.

#### RESUMEN

En el presente trabajo se elaboraron nanoemulsiones de tipo O/W a partir de lecitina de soya, agua y mezclas de aceites de soya, maíz, canola y girasol; estas formulaciones se estudiaron para determinar su eficacia como medio de transporte de un fármaco lipofílico. Se solubilizó previamente la mayor cantidad de fármaco modelo en la fase oleosa, para la fase acuosa se utilizó agua tipo I; como surfactante se utilizó lecitina de soya grado alimenticio. Para la elaboración de las nanoemulsiones se utilizaron métodos de alta energía como agitación Vortex®, homogeneizador UltraTurrax® y ultrasonido. Para caracterizar las nanoemulsiones se utilizó un equipo de dispersión de luz dinámica (DLS), el cual permitirá medir el tamaño de gota, además para determinar la estabilidad se midió el potencial Z de la nanoemulsión, también se realizaron observaciones al microscopio y determinación del tamaño de gota en el microscopio de fuerza atómica (AFM). Se realizaron pruebas de liberación del fármaco en un equipo de disolución acoplado con un espectrofotómetro UV-vis, que se utilizó para encontrar la cinética de liberación de la forma farmacéutica elaborada comparándola con estándares comerciales. El ensayo de liberación de las formulaciones permitió obtener aquella que dio el mayor porcentaje de liberación del principio activo con una cinética de liberación controlada.

#### ABSTRACT

In the present work have been made O/W (oil in water) nano-emulsions using soy lecithin, water, and blends of soy, canola, corn, and sunflower oils. These formulations were studied to determine their efficiency as drug delivery systems for lipophilic drugs. The nano-emulsions were composed of two phases: the oil phase which contained an amount of model drug (Ibuprofen) on it, and the aqueous phase that was distilled water. The surfactant used was food grade soy lecithin. The elaboration of the nano-emulsions was made using high energy methods of agitation such as vortex, ultra turrax homogenizer, and point ultrasound. To characterize the nano-emulsions were used dynamic light scattering equipment (DLS), which allows us to measure the size of the droplets. To determine the stability of the nano-emulsions were made measurements with optical microscopy and with an atomic force microscope (AFM). Through the characterization, we determined the emulsions with major stability, and we proceed to make the drug release tests in a dissolution apparatus coupled with an Ultraviolet-visible Spectrophotometer to study the release kinetics of the pharmaceutical form.

## INTRODUCCIÓN

Las nanoemulsiones son dispersiones líquido-líquido que son cinéticamente estables, éstas tienen un tamaño de gota del orden de los 100 nanómetros. Sus tamaños de partícula pequeños permiten que exista mayor área de superficie y que tengan mayor estabilidad.<sup>(1, 2)</sup>

Las propiedades fisicoquímicas que tienen efecto sobre una nanoemulsión son:

1. velocidad de disolución en la formulación;
2. tamaño de partícula y cristalinidad del fármaco;
3. pH de la formulación y pKa del fármaco;

- lipofilidad del fármaco;
- viscosidad de la formulación, afecta a la difusión del fármaco hacia los tejidos.<sup>3</sup>

Mediante procesos de alta energía como la cizalla obtenida por medios mecánicos se puede mejorar la estabilidad de los sistemas coloidales, a fin de evitar el proceso de maduración de Ostwald. Este mecanismo depende del grado de polidispersión de las gotas y de las interacciones entre éstas.<sup>(4)</sup> a translucent oil in water emulsion (a so-called 'mini-emulsion') En el desarrollo de esta investigación no solo se busca mejorar la estabilidad en la formulación de una emulsión con un principio activo muy insoluble como el ibuprofeno, sino también mejorar la solubilidad del mismo dispersando dicho activo en una matriz oleosa de aceites vegetales de los cuales el mejor resultado fue obtenido al dispersar en aceite de soya ayudado de un tensioactivo de origen vegetal lecitina de soya.<sup>(5,6)</sup> unpredictable plasma concentrations. Drugs can be delivered in a controlled pattern over a long period of time by the controlled or modified release drug delivery systems. They include dosage forms for oral and transdermal administration as well as injectable and implantable systems. For most of drugs, oral route remains as the most acceptable route of administration. Certain molecules may have low oral bioavailability because of solubility or permeability limitations. Development of an extended release dosage form also requires reasonable absorption throughout the gastro-intestinal tract (GIT)<sup>(7)</sup>

#### Cinética de liberación de fármacos

La concentración del fármaco depende de cinco procesos: liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación.<sup>(7)</sup>

## PARTE EXPERIMENTAL

### MATERIALES Y REACTIVOS

Reactivos:

- aceite de soya puro, donación empresa de aceites y grasas, 10 ml;
- lecitina de soya grado alimenticio, compra comercial 5 gramos;
- ibuprofeno en polvo del 99,7% de pureza, donación empresa farmacéutica, 1 gramo;
- agua tipo 1;
- fosfato monobásico de sodio, PBS, Sigma-Aldrich.

Materiales:

- 20 tubos de ensayo de 20 cm de largo y 1 cm de diámetro con tapa;
- 10 pipetas plásticas desechables de 3 ml;

- bolsas de diálisis Cellu-Sep, 12.000-14.000 daltons;
- filtros de PDE de 0,2 micras;
- micropipetas de 10, 10 y 5000 microlitros de capacidad.

Equipos:

- balanza analítica, marca Mettler Toledo, precisión:  $\pm 0,0001$  g;
- vortex mixer, marca Fischer Scientific;
- ultra turrax, marca IKA, modelo T10BS1;
- placa de calefacción con agitador analógico y magnético de laboratorio con 5 posiciones, marca IKA, modelo RT 5 Power. Puestos de agitación sincronizados de 0 a 1100 rpm;
- ultrasonido puntual, modelo GEX 130, potencia 130 W;
- disolutor, marca Colplay con 6 posiciones;
- calorímetro diferencial de barrido, Q2000;
- equipo de dispersión de luz dinámica (DLS), marca Horiba SZ 1000;
- espectroscopio UV-vis, marca Varian;
- microscopio de fuerza atómica, marca Park System, modelo NX10.

## MÉTODOS

### Formulación de nanoemulsiones

Las nanoemulsiones se realizaron mezclando primero el fármaco modelo con el aceite o mezcla de aceites; de esta manera se determinó la máxima solubilidad del fármaco modelo en la fase oleosa, después se procedió a pesar una cantidad de lecitina y se calentó la mezcla hasta 60°C con agitación en vortex durante 3 minutos y Ultra Turrax durante 5 minutos, a la mezcla anterior se le añadió una cantidad específica de agua. Finalmente, para disminuir el tamaño de partícula se agitó la nanoemulsión por ultrasonido a 33% de potencia durante 3 minutos.

### Caracterización de nanoemulsiones

Para caracterizar las nanoemulsiones se determinó su pH, conductividad y se utilizó colorante a la grasa y colorante acuoso para determinar si la emulsión es o/w o w/o. Para determinar la interacción del fármaco con el aceite se realizaron lecturas en el calorímetro diferencial de barrido (DSC). Además, se midió el tamaño promedio de partícula y la polidispersión en un equipo de dispersión dinámica de luz (DLS) Horiba SZ-100. Con este mismo equipo se determinó el potencial Z de la nanoemulsión para determinar su estabilidad mediante la separación de cargas. También se realizaron observaciones al microscopio y mediciones del tamaño de partícula mediante un lente acoplado al microscopio; se determinó el tamaño de gota con el microscopio de fuerza atómica (AFM), para comparar el tamaño de gota obtenido por los diferentes métodos de caracterización.

### Estabilidad de las nanoemulsiones

Para medir la estabilidad de las nanoemulsiones se midió la altura de separación de fases, su temperatura de descomposición, también se observaron las nanoemulsiones en el microscopio después de 1 mes y se realizó la curva de distribución de tamaños y, finalmente, se centrifugó las nanoemulsiones para observar su estabilidad y además medir la cantidad de fármaco presente en cada una de las fases de separación.

### Pruebas de liberación controlada de fármaco

*Medio de Liberación:* Se preparó una solución de fosfato monobásico de sodio (PBS) 0,2 N y se ajustó con NaOH hasta un pH de 7,2.

*Condiciones Sink:* La concentración de ibuprofeno disuelto en PBS no debió exceder el 0,04% de ibuprofeno por cada 100 g de solución de PBS.

La formulación de las nanoemulsiones se realizó variando la cantidad de tensioactivo, agua y aceite, además se variaron los tipos de aceite y al final se eligió las formulaciones con mejores características fisicoquímicas y fueron las que contenían aceite de soya. Todas las mezclas de aceites se realizaron en una proporción de 50/50. El ibuprofeno fue previamente solubilizado en el aceite o en las mezclas de aceites hasta alcanzar su máxima solubilidad. Se prepararon nanoemulsiones de tipo o/w. En el gráfico de la figura 1 se identifican las regiones del triángulo de Gibbs de las mejores formulaciones (ver Figura 1).

En el diagrama ternario se observa que las formulaciones seleccionadas se encuentran en el área izquierda del triángulo de Gibbs, esta zona se caracteriza porque el porcentaje de agua es mayor al del aceite y del tensioactivo, además en esta zona se forman emulsiones del tipo o/w. El fármaco fue disuelto en el aceite previamente a la formulación de las nanoemulsiones.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### CARACTERIZACIÓN DE LAS NANOEMULSIONES

#### Tipo de nanoemulsión

Se determinó que las nanoemulsiones obtenidas eran o/w, mediante prueba de colorantes.

#### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se utilizó calorimetría de barrido diferencial (DSC) para determinar la interacción existente entre el fármaco y el aceite de la emulsión (ver Figura 2).

En los termogramas de la figura 2 se observa el pico de fusión del ibuprofeno en una matriz de aceite de soya, se puede ver que el pico no es tan definido como el pico del ibuprofeno solo y la temperatura de fusión bajó a 71,92°C, esto se debe a su interacción con el aceite, por lo que baja su punto de fusión según propiedades coligativas. Además, se puede identificar que en ambos casos la entalpía ( $\Delta H$ ) es positiva, por lo tanto, al fusionarse los sistemas absorben energía; sin embargo, en el caso del ibuprofeno micronizado la entalpía es mayor que en el sistema del aceite con el ibuprofeno, es decir, el fármaco solo absorbe más energía que el fármaco en la matriz de aceite de soya.

### DISPERSIÓN DE LUZ DINÁMICA (DLS)

#### Polidispersión

Se observó que la polidispersión disminuye al utilizar la agitación con ultrasonido. Los valores de la polidispersión en ambos casos fueron menores a 0,5, lo que nos indica que los tamaños de gotas de las formulaciones tienden a distribuirse alrededor de un valor medio y con ligera dispersión lo que hace de estas nanoemulsiones más estables. Se realizó el análisis de varianza de la polidispersión en el equipo DLS y señala que las varianzas no son iguales entre las formulaciones y tampoco son iguales al ser agitadas con ultrasonido y sin ultrasonido.

#### Potencial Z

Los valores promedio del potencial zeta para las nanoemulsiones fue de entre -48 y -87 mV los cuales son valores menores a -25 mV, esto nos demuestra que las nanoemulsiones son estables puesto que las fuerzas de repulsión son mayores que las de atracción y disminuye el riesgo de que las gotas se unan y se inicien procesos de maduración Ostwald.

#### Ensayos de liberación

Los resultados de los ensayos de liberación se describen en la figura 3, en la cual se comparan los procesos de difusión acumulativa del principio activo con el tiempo y se llega a establecer que en comparación con una formulación de ibuprofeno comercial que es de liberación rápida, las formulaciones de la presente investigación son de liberación retardada debido a que se llega a porcentajes de alrededor del 60% luego de alrededor de 16 horas, mientras la forma comercial llega a la liberación total del fármaco alrededor de las 8 horas (ver Figura 3).

#### Cinética de liberación

Se determinó la cinética de liberación que siguen las nanoemulsiones propuestas para establecer si son formas farmacéuticas de liberación controlada. La formulación IS2TB tiene una cinética de liberación controlada que si-

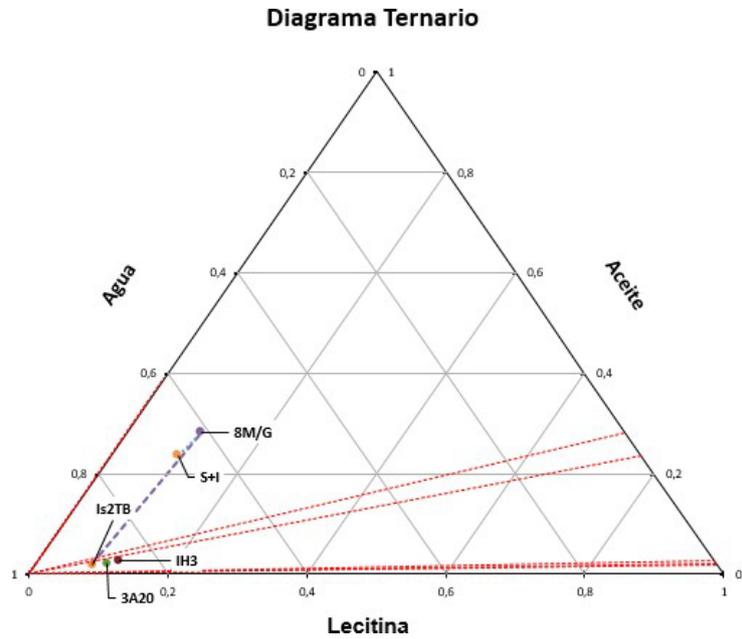


Figura 1. Diagrama de fases para las nanoemulsiones elaboradas

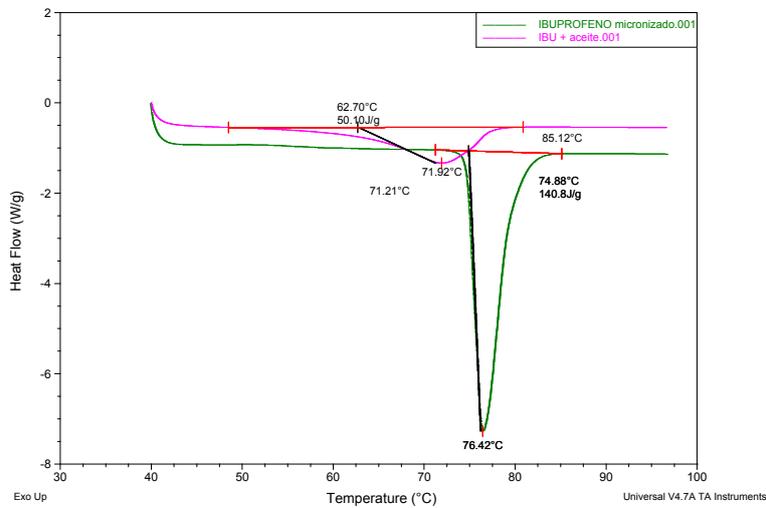


Figura 2. Termogramas del ibuprofeno y del fármaco en la matriz de la nanoemulsión

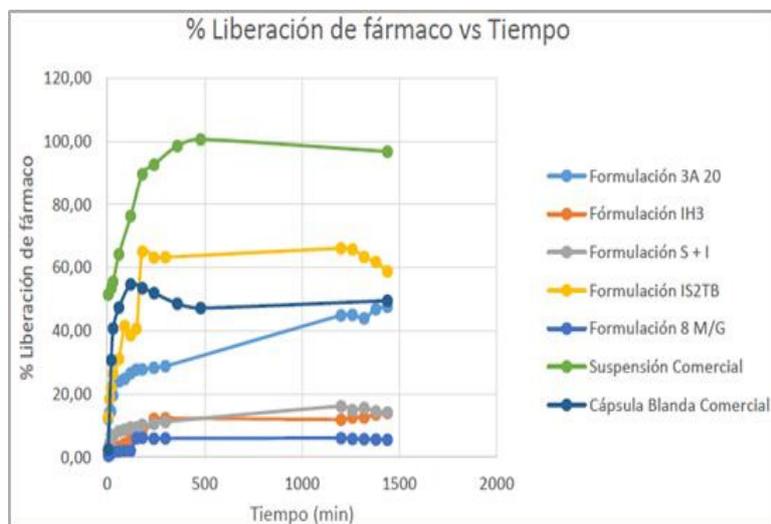


Figura 3. Comparación de los porcentajes de liberación de las formulaciones preparadas y de las formulaciones comerciales.

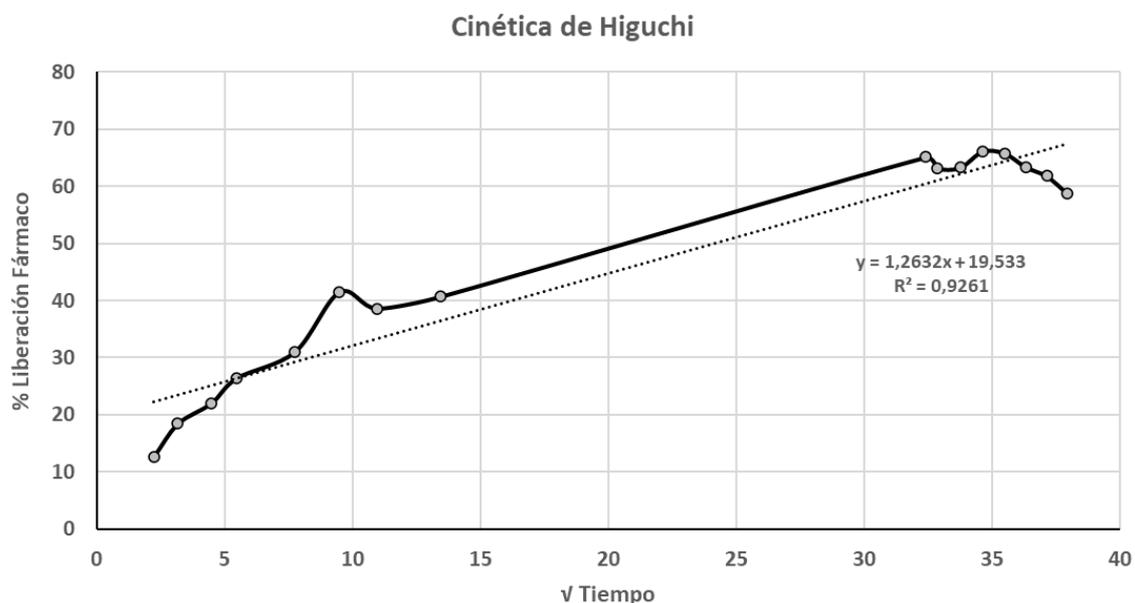
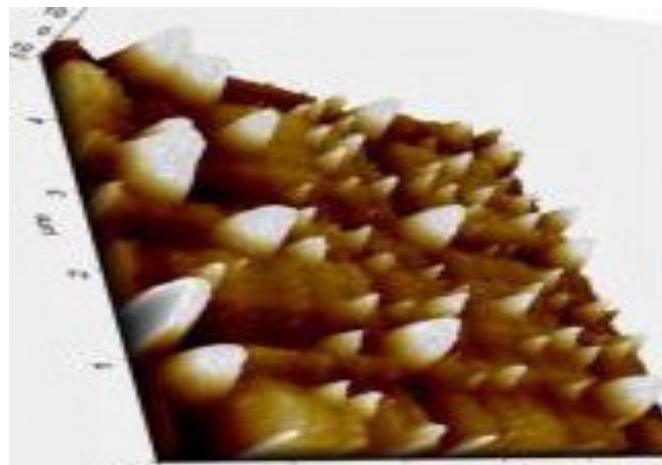
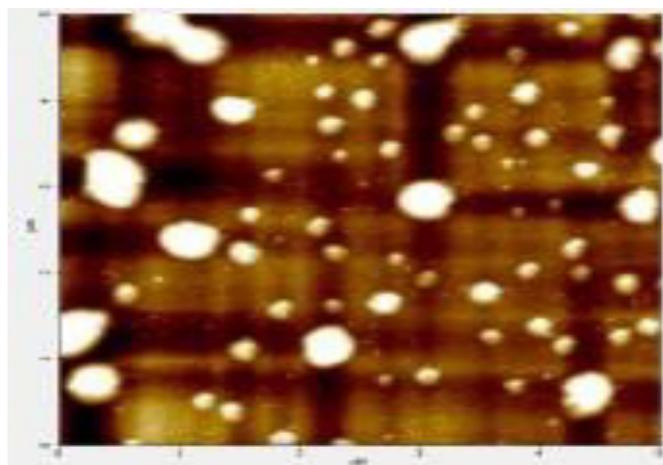


Figura 4. Cinética de liberación. Formulación IS2TB



Figuras 5-6. Imágenes de nanoemulsión en microscopio de fuerza atómica

Izquierda: Imagen 2-D

Derecha: Imagen 3-D

Tabla 1. Valor del factor de correlación R2 para la cinética de liberación

Orden Cinético/ Formulación	3A20	IH3	IS2TB	S+I	8M/G	Suspensión Comercial	Cápsula blanda
Orden 0	0,8956	0,9342	0,8490	0,7559	0,9189	0,3892	0,2433
Orden 1	0,8012	0,7596	0,7219	0,4886	0,8012	0,3702	0,1834
Orden 2	0,5897	0,4796	0,5268	0,2194	0,4856	0,3489	0,1423
Higuchi	0,9348	0,9403	0,9261	0,8721	0,9648	0,6222	0,4334

que el modelo de Higuchi, el coeficiente de correlación obtenido con este modelo cinético fue de 0,9261. La figura 4 describe los valores para determinar el tipo de cinética (ver Figura 4).

En la tabla 1 se observa los valores de los coeficientes de correlación comparativos de las diferentes cinéticas y de las diversas formulaciones en comparación con los de la cinética de Higuchi lo que corrobora el hecho que todas las formulaciones obtenidas son de liberación retardada y la formulación IS2TB es la que mejor se ajusta en su valor de correlación. Los valores de correlación de las formulaciones de ibuprofeno comerciales son de rápida liberación y no siguen una cinética determinada sea de primero, segundo u orden cero (ver Tabla 1).

#### Microscopía AFM

Se realizó la determinación del tamaño de gota mediante AFM y se obtuvo tamaño de gota promedio de 195,6 nm. Las figuras 5 y 6 describen la topografía de las gotas de la nanoemulsión IS2TB en plano 2D y 3D, respectivamente (ver Figuras 5 y 6).

#### CONCLUSIONES

Se elaboraron nanoemulsiones de liberación controlada con lecitina de soya y con un fármaco lipofílico (ibuprofeno). Se obtuvieron cinco fórmulas estables 3A20, IH3, S+I, IS2TB y 8M/G, a las cuales se les realizó los ensayos de liberación para determinar la formulación más efectiva, es decir, aquella que liberó la mayor cantidad de fármaco lipofílico considerando que el ibuprofeno tiene baja solubilidad en medios acuosos. Se caracterizaron las nanoemulsiones elaboradas mediante diferentes técnicas. Con los resultados obtenidos se concluye que la mejor nanoemulsión fue IS2TB, la cual es estable debido a que el valor del potencial Z es menor a  $-25$  mV. En cuanto a la polidispersión se determinó que la nanoemulsión seleccionada poseía una polidispersión menor a 0,5. Además, existe una posible relación o formación de enlaces débiles entre el fármaco y el vehículo lo que se determinó mediante el termograma DSC al desplazarse el punto de fusión del fármaco. En cuanto al AFM, la morfología de las gotas de la nanoemulsión es definida por la capa de lecitina que rodea la misma y le confiere fortaleza mecánica para resistir deformaciones o rupturas y así evitar procesos de desestabilización o coalescencia. La formulación que libero mayor cantidad de principio activo fue la nanoemulsión IS2TB, compuesta por la mezcla de aceites de soya/girasol en una proporción de 50/50; esta formulación contenía una cantidad de ibuprofeno de 0,28% y fue estable incluso después de 3 meses de preparada, esta formulación presentó una cinética de liberación controlada del modelo de Higuchi con el valor más alto de correlación de 0,9261.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran de manera explícita, no tener conflictos de intereses que pudieren haber sesgado los resultados incluidos en el manuscrito.

#### AGRADECIMIENTOS Y PATROCINIO

A los técnicos docentes y autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador por dar las facilidades de uso de las instalaciones e insumos para llevar a cabo este trabajo.

#### REFERENCIAS

1. Gupta A, Eral HB, Hatton TA, Doyle PS. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft Matter*. Royal Society of Chemistry. 2016; 2826-2841. <https://doi.org/10.1039/c5sm02958a>.
2. Adamson AW, Gast AP, Alice P. *Physical chemistry of surfaces*. 1997; 784.
3. Rodríguez LJ. *Sistemas coloidales en farmacia: características generales*. 2007.
4. Katsumoto Y, Ushiki H, Mendiboure B, Gracia A, Lachaise J. Evolutionary behaviour of miniemulsion phases: II. Growth mechanism of miniemulsion droplets. *J. Phys. Condens. Matter*. 2000; 12(15): 3569-3583. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/12/15/306>.
5. Gupta BP, Thakur N, Jain NP, Banweer J, Jain S. *Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs*. 2010; vol. 13.
6. Verma RK, Mishra B, Garg S. *Drug development and industrial pharmacy osmotically controlled oral drug delivery\**. 2000. <https://doi.org/10.1081/DDC-100101287>.
7. Ferrandis Tébar V. *Farmacocinética y farmacodinamia*. I Curso de Farmacología para Fisioterapeutas. *Farmacocinética y farmacodinamia*.