

Studii privind formularea unor microemulsii pe bază de ulei de avocado și esteri ai sucrozei

Studies regarding the formulation of microemulsions with avocado oil and sucrose esters

Manuela Hortolomei, Lăcrămioara Ochiuz, Mariana Vasilescu, Iuliana Popovici

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași

REZUMAT

Obiectivul acestui studiu a constat în studiul influenței unor factorilor farmaceutico – tehnologici asupra condițiilor de preparare și caracterizare fizico-chimică a unor microemulsii cu ulei de avocado. În prima etapă a studiului am preparat trei serii de formulări în care proporția surfactant:cosurfactant (SL-TC) a fost variată astfel: 1:1, 1:3 și, respectiv, 3:1. În a doua etapă a studiului am selectat și preparat 5 formule ale unor microemulsii, notate F1 – F5, în care procentul SL:TC (1:1) a fost constant, pe linia de diluție 70, în timp ce raportul fază hidrofilă:fază lipofilă a fost variat în următoarele proporții: 1:5, 1:2, 1:1, 2:1 și respectiv 5:1. Microemulsiile au fost caracterizate prin determinarea următorilor parametri: conductivitate electrică, comportament reologic, pH, coeficient de pierdere transepidermică de apă. Rezultatele obținute au evidențiat faptul că formulările analizate se încadrează în categoria lichidelor cu curgere newtoniană, conductivitatea electrică prezintă o creștere direct proporțională cu procentul de fază hidrofilă din formulă și pH-ul este apropiat de cel fiziologic. Formulările F3-F5 cu conținut > 15% fază hidrofilă prezintă un puternic efect de hidratare. Microemulsiile au fost bine tolerate pe piele, nefiind înregistrat nici un efect iritant.

Cuvinte cheie: microemulsii, esteri ai sucrozei, ulei de avocado

ABSTRACT

The objective of this study was to study the influence of some formulation factors on the conditions of preparation and physico-chemical characterization of avocado oil dermal microemulsions. In the first phase of the study we prepared three series of formulations where the proportion of surfactant: co-surfactant (sucrose laurate: Transcutol) (SL-TC) varied as following: 1:1, 1:3 and 3:1, respectively. In the second phase of the study we selected and prepared five formulations of microemulsions, labeled F1 - F5, in which the percentage SL:TC (1:1) was constant, on dilution line 70, while the hydrophilic phase: phase lipophilic ratio varied in the following proportions: 1:5, 1:2, 1:1, 2:1 and 5:1, respectively. Microemulsions were characterized by determining the following parameters: electrical conductivity, rheological behavior, pH, transepidermal water loss coefficient. The data obtained showed that the analyzed formulations fall within the Newtonian fluid flow, electrical conductivity shows an increase in direct proportion to the percentage of hydrophilic phase of the formulation and the pH is closer to the physiological one. F3-F5 formulations containing more than 15% hydrophilic phase in the formulation has a strong effect of hydration. Microemulsions had an optimal skin tolerability and any irritant effect had been registered.

Key words: microemulsions, sucrose esters, avocado oil

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Iuliana Popovici, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași

INTRODUCERE

Deși microemulsiile prezintă numeroase avantaje ca sisteme de administrare a medicamentelor, aceste forme moderne au o aplicabilitate limitată în domeniul farmaceutic și cosmetic, datorită condițiilor de calitate impuse de legislația în vigoare, pe care trebuie să le îndeplinească materiile prime. Aceste limitări vizează în special surfactanții și cosurfactanții prezenți într-un procent mare în formula microemulsiilor. Surfactanții sintetici, de exemplu, laurul sulfatul de sodiu, Tween-urile, Span-urile, diferite sorturi de Brij, sărurile cuaternare de amoniu etc. precum și unii cosurfactanți sintetici au acțiune iritantă și alergenă asupra pielii (1, 2). În acest context, selecția substanțelor folosite la prepararea microemulsiilor de uz farmaceutic și cosmetic este din ce în ce mai mult în atenția cercetătorilor.

În ultimii ani, se constată un interes deosebit pentru formularea microemulsiilor cu esteri ai sucrozei ca surfactanți, această formă farmaceutică fiind o alternativă la macroemulsiile convenționale și alte sisteme de administrare a medicamentelor pe diverse căi (3).

Esterii sucrozei sunt surfactanți neionici, biodegradabili, biocompatibili și neiritanți, a căror moleculă este constituită dintr-o parte hidrofilă (zaharoza) și o parte hidrofobă (radicalul acidului gras: acid lauric, palmitic, stearic, oleic) (fig. 1) (4).

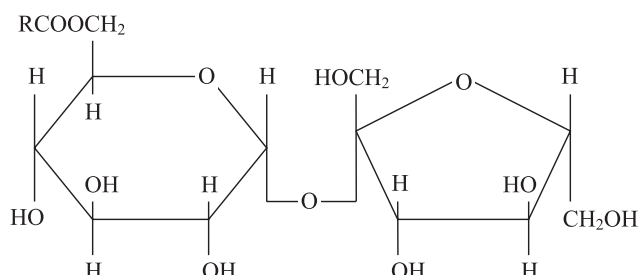


Figura 1. Esterii sucrozei – structura generală

În cercetarea prezentată în cadrul acestei lucrări am utilizat sucroza-laurat (SL), surfactant pentru care există o serie de cercetări privind utilizarea sa în unele formulări dermatocosmetice (5-7). Faza lipofilă a microemulsiei este reprezentată de uleiul de avocado obținut prin presarea la rece a fructului arborelui *Persea gratissima*, fam. *Lauraceae* (fig. 2).



Figura 2. Fructul de avocado

Uleiul de avocado are un conținut ridicat de acizi grași saturați și nesaturați, alături de vitamine liposolubile, minerale și oligoelemente (tabelul I).

Tabelul I. Conținutul în acizi grași și vitamine al uleiului de avocado (8)

Acizi grași	Conținut procentual mediu (g%)	Vitamine	Conținut procentual mediu (mg%)
Saturați		Caroten (pro vitamina A)	0,13 → 0,51
Miristic	0,47	Tiamină (B1)	0,08 → 0,12
Palmitic	15,80	Riboflavină (B2)	0,21 → 0,23
Stearic	0,58	Piridoxină (B6)	0,45
Mononesaturați		Niacină (B3)	1,45 → 2,16
Palmitoleic	4,15	Acid pantotenic (B5)	0,90 → 1,14
Oleic	49,50	Acid folic (B9)	0,018 → 0,040
Polinesaturați		Biotină (B7)	0,003 → 0,006
Linoleic	25,10	Acid ascorbic (C)	13,0 → 37,0
Linolenic	3,59	Calciferol (D)	0,01
Arahidonic	0,61	α – tocoferol (E)	3,0
Total acizi grași saturați (TAGs)	16,85	2- metil -1,4- Naftoquinonă (K)	0,008
Total acizi grași nesaturați (TAGn)	78,95	–	–
TAGn/ TAGs	4,68	–	–

Datorită compoziției sale chimice, uleiul de avocado intervine în menținerea funcției de barieră a pielii, are acțiune nutritivă la nivelul țesutului cutanat și reduce intensitatea procesului de descumare cutanată (9).

Transcutol-ul® (TC), dietilen glicol monoetileter, a fost selectat în formulările studiate cu rol de cosurfactan (10).

Obiectivul acestui studiu a constat în studiul influenței unor factori farmaceutico-tehnologici asupra condițiilor de formulare, preparare și caracterizare fizico-chimică a unor microemulsii cu ulei de avocado.

MATERIALE ȘI METODE

Materiale

Sucroza-laurat cu un conținut > 80% mono-, di- și triesteri a fost donată de firma Mitsubishi Chemical Europe GmbH (Duesseldorf, Germania); *monoetileter dietilen glicol* (Transcutol®) (Gattefosse, Lyon, Franța); *Ulei de avocado* (Natural Sourcing LLC, Oxford, Anglia). La prepararea microemulsiilor a fost utilizată *apa purificată* și alți reactivi corespunzători condițiilor de calitate prevăzute de F.R. X.

Metode

Determinarea diagramei de fază ternară și prepararea microemulsiilor

Pentru a identifica domeniul de concentrație corespunzător zonei de formare a microemulsiei, au

fost construite diagramele de fază ternară prin metoda titrării cu apă la temperatura camerei descrisă de Fanun M. (11). Au fost preparate trei serii de formulări în care proporția surfactant:cosurfactant (SL:TC) a fost variată astfel: 1:1, 1:3 și, respectiv, 3:1. În ultima etapă a studiului am selectat și preparat 5 formule ale unor microemulsii, notate F1-F5, în care procentul SL:TC (1:1) a fost constant, pe linia de diluție 70, în timp ce raportul fază hidrofilă:fază lipofilă a variat în proporții de 1:5, 1:2, 1:1, 2:1 și respectiv 5:1.

Caracterizarea fizico-chimică a microemulsiilor a constat în evaluarea următorilor parametri:

Conductivitatea electrică (σ): a fost determinată utilizând conductometrul Metrom 712 (Herisau, Elveția) cu electrod de grafit, la o frecvență de 94Hz și la temperatura camerei ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Celula conductometrică a fost calibrată cu soluție standard de KCl. Determinările au fost efectuate de trei ori, iar rezultatele sunt exprimate ca valoarea medie a celor trei determinări ($\pm\text{DS}$).

Comportamentul reologic

Vâscozitatea aparentă (η) a fost determinată cu ajutorul reovâscozimetrului rotațional Rheolab MC 120 cu unitatea de măsură Z3 DIN (Stuttgard, Germania). Determinările au fost efectuate de trei ori, la temperatura camerei ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), iar rezultatele sunt exprimate ca valoarea medie a celor trei determinări ($\pm\text{DS}$).

Măsurarea pH-ului – a fost efectuată utilizând pH-metrul Thermo Orion (Thermo Fisher, Florida, USA).

Evaluarea coeficientului de pierdere transepidermică de apă

Determinările au fost efectuate utilizând TEWAmetrul TM210 (Courage&Kazaka, Germania) pe grupuri de 6 persoane, cu vârsta cuprinsă în intervalul 20-35 de ani. Coeficientul de pierdere epidermică de apă a fost măsurat imediat după aplicarea emulsiei pe zona anterioară a palmei (zonă expusă la aer, cu o densitate redusă a glandelor sebacee), considerat momentul zero al determinărilor, urmat de măsurători succesive la fiecare 30 de minute, timp de două ore. Experimentul a fost realizat trei zile consecutiv, rezultatele fiind exprimate ca medie a celor trei determinări.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analiza diagramei de fază ternară

Conform rezultatelor obținute, raportul surfactant:cosurfactant are o influență majoră asupra comportamentului fazelor microemulsiilor. Din analiza diagramei

corespunzătoare fiecărui raport (fig. 3. a, b și c), constatăm că formulările care conțin raportul de 1:1 surfactant:cosurfactant prezintă cea mai extinsă zonă de microemulsie. Cea mai restrânsă regiune monofazică a fost obținută pentru formulările cu raportul SL:TC 3:1 (fig. 4).

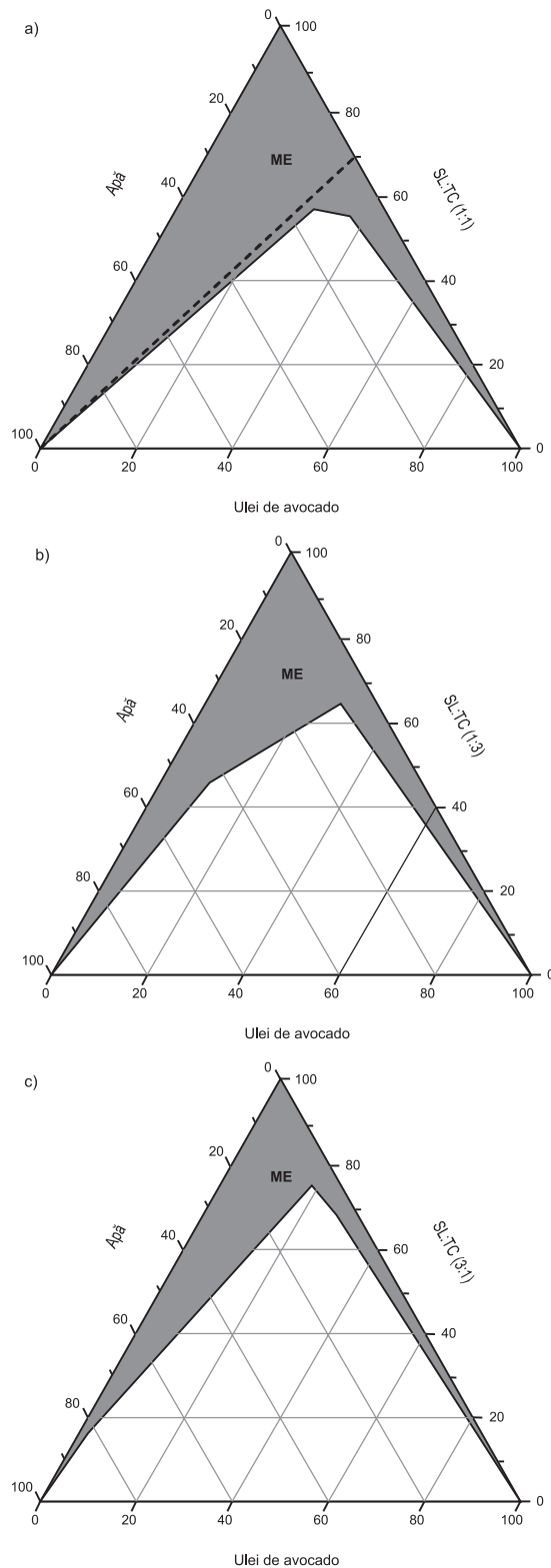


Figura 3. Diagramele de fază ternară ale sistemelor SL/TC/ulei de avocado/apă
 SL/TC = 1:1; b. SL/TC = 1:3; SL/TC = 3:1

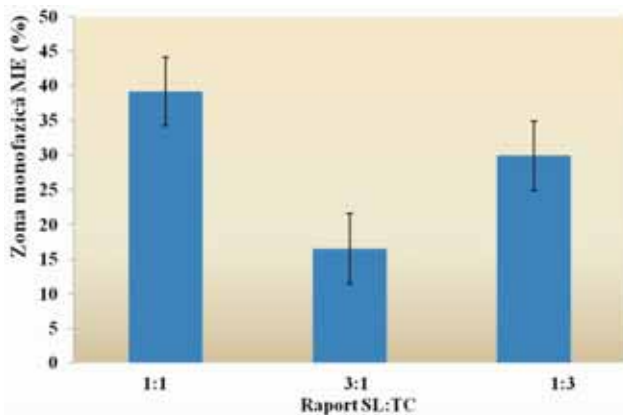


Figura 4. Proporția zonei monofazice în funcție de raportul surfactant:cosurfactant

Apreciem că prezența cosurfactantului determină o diminuare a tensiunii interfaciale și favorizează formarea microemulsiei prin creșterea solubilității SL în faza apoasă. În absența cosurfactantului, realizarea microemulsiilor ar fi mai dificilă deoarece SL este greu solubil în faza uleioasă (12).

Caracterizarea fizico-chimică a microemulsiilor

Conductivitatea electrică a microemulsiilor analizate crește direct proporțional cu concentrația fazei hidrofile din sistem (tabelul II).

Tabelul II. Parametri fizico-chimici ai emulsiilor cu ulei de avocado

Formula	Concentrația fazei hidrofile (% m/m)	σ (mS/cm) (\pm DS)	η (mPa·s) (\pm DS)	pH (\pm DS)
F1	5,00	1,98 (\pm 1,21)	140,25 (\pm 0,87)	5,02 (\pm 0,84)
F2	10,00	3,86 (\pm 1,08)	146,11 (\pm 2,01)	5,19 (\pm 0,54)
F3	15,00	12,51 (\pm 0,94)	153,32 (\pm 1,58)	5,21 (\pm 0,60)
F4	20,00	23,13 (\pm 1,62)	166,15 (\pm 1,31)	5,38 (\pm 0,47)
F5	25,00	40,50 (\pm 1,42)	180,50 (\pm 1,74)	5,80 (\pm 0,63)

Valorile vâscozității aparente a microemulsiilor studiate sunt cuprinse în intervalul 140-180 mPa·s, ceea ce demonstrează că toate formulările prezintă un comportament newtonian. pH-ul, un parametru important pentru formulările cu aplicare topică, prezintă valori apropiate de valoarea pH-ului fiziologic. La coeficientul de pierdere transepidermică a apei s-au înregistrat valori semnificativ mai mici pentru formulările cu un conținut mare de ulei după primele 30 de minute de la aplicare (fig. 5).

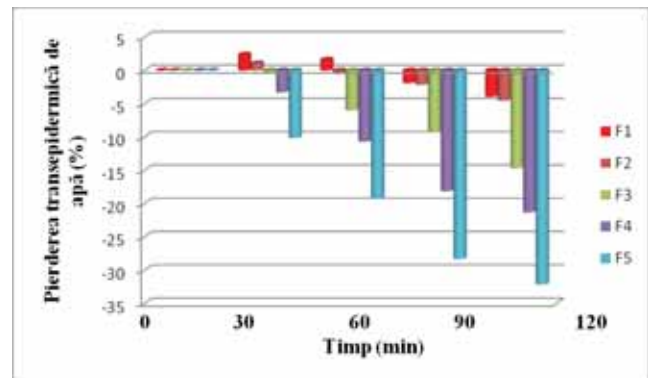


Figura 5. Valorile coeficientului de pierdere transepidermică a apei a microemulsiilor cu ulei de avocado

Peste proporția de 15% fază hidrofilă în formulă se obține un puternic efect de hidratare. De asemenea, trebuie menționat că nu a fost observat nici un efect de iritare la nivelul zonelor tratate, ceea ce denotă o bună toleranță cutanată a formulărilor studiate, deși au un conținut crescut de surfactant.

CONCLUZII

Conform diagramei de fază ternară, raportul SL:TC de 1:1 conduce la cea mai extinsă zonă de sistem monofazic, corespunzător microemulsiei.

În această zonă, pe linia 70 a sistemului SL:TC am selectat cinci formule în care am variat raportul fază hidrofilă:fază lipofilă astfel: 1:5, 1:2, 1:1, 2:1, și, respectiv, 5:1.

Rezultatele obținute la caracterizarea fizico-chimică a acestor microemulsii au demonstrat că formulările analizate se încadrează în categoria lichidelor cu curgere newtoniană, conductivitatea electrică prezintă o creștere direct proporțională cu procentul de fază hidrofilă din formulă și pH-ul este apropiat de cel fiziologic. Formulările F3-F5 cu conținut > 15% fază hidrofilă în formulă prezintă un puternic efect de hidratare după primele 30 min. de la aplicare. În plus, microemulsiile au fost bine tolerate pe piele, nefiind înregistrat nici un efect iritant.

Conform rezultatelor preliminarilor obținute în cadrul acestor studii, apreciem că formulările studiate pot constitui sisteme de administrare topică a unor substanțe active sub forma unor preparate dermatocosmetice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Popovici I., Lupuleasa D.**, Tehnologie farmaceutică, Volumul 2, Editura Polirom, Iași, 2008, 286 - 306;
2. **Bagwe R.P., Kanicky J.R., Palla B.J., Patanjali P.K., Shah D.O.**, *Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 2001, 18: 77-140.
3. **Lu G.W., Gao P.**, *Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery*, Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems, William Andrew ed., Oxford, 2010: 59-94.
4. **Ullrich S., H. Metz, Mäder K.**, *Sucrose ester nanodispersions: Microviscosity and viscoelastic properties*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2008, 70(2): 550-555.
5. **Sintov, A.C., Shapiro, L.**, *New microemulsion vehicle facilitates percutaneous penetration in vitro and cutaneous drug bioavailability in vivo*, J. Control. Release, 2004, 95, 173 – 183.
6. **Cazares-Delgadillo, J., Naik, A., Kalia, Y.N.**, *Skin permeation enhancement by sucrose esters: a pH-dependent phenomenon*, Int. J. Pharm., 2005, 297, 204 – 212.
7. **Fanun M.**, *Properties of microemulsions based on mixed nonionic surfactants and mixed oils*, J. Mol. Liq., 2009, 150(1-3): 25-32.
8. **Salunkhe K.**, *Avocado in Handbook of fruit Science and Technology. Production, Composition, Storage, and Processing*, Marcel Dekker Inc., New-York, 2005: 363 – 375.
9. **Le Poole, H.A.C.**, *Natural oils and fats multifunctional ingredients for skin care*, Cosmetics & Toiletries Manufacture Worldwide, 2005, 47-56.
10. **Mendonça Carla R.B., Silva Yara P., Böckel W.J., Simó-Alfonso E.F., Ramis-Ramos G., Piatnicki Clarisse M.S., Bica Clara I.D.**, *Role of the co-surfactant nature in soybean w/o microemulsions*, J. Colloid Interf. Sci., 2009, 337(2): 579-585.
11. **Fanun M.**, *Formulation and characterization of microemulsions based on mixed nonionic surfactants and peppermint oil*, J. Colloid Interf. Sci., 2010, 343(2): 496-503.
12. **Maghrabz, G.M.**, *Transdermal delivery of hydrocortisone from eucalyptus oil microemulsion: effects of cosurfactants*, Int. J. Pharm., 2008, 355, 285 – 292.