

## Estabilización de emulsiones agua-en-agua (w/w) por gelificación: influencia en la liberación de fármacos

Caballero Román Aitor<sup>1</sup>, Figueroa Becerra Esteban<sup>1,2</sup>, Aparicio Pelegrin Rosa María<sup>1</sup>, Esquena Jordi<sup>3,4</sup>, García Celma María José <sup>\*1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de Alimentación, Universidad de Barcelona, Joan XXIII 27-31, 08028, Barcelona, España.

<sup>2</sup> Instituto de Nanociencia y Nanotecnología (IN2UB), Universidad de Barcelona.

<sup>3</sup> Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Jordi Girona 18-26, 08034, Barcelona, España.

<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

\*Correspondencia: mjgarcia@ub.edu

### 1. Introducción

La necesidad de formulaciones más sostenibles y biocompatibles ha permitido el desarrollo de las emulsiones agua-en-agua (W/W), un ejemplo de sistema innovador con gran interés para aplicaciones farmacéuticas, ya que poseen la compartimentación propia de las emulsiones convencionales sin tener que utilizar tensioactivos ni componentes oleosos. Están constituidas por dos fases acuosas con macromoléculas hidrofílicas que presentan incompatibilidad termodinámica [1]. La estabilización de las emulsiones W/W no puede realizarse con tensioactivos, ya que éstos no se localizarían en las interfases.

El objetivo de este trabajo ha sido la estabilización de emulsiones W/W de alginato y caseinato de sodio mediante la gelificación con D-(+)-glucono- $\delta$ -lactona, un estabilizante ampliamente utilizado en formulaciones cosméticas y en alimentación. Se ha incorporado a las emulsiones un fármaco hidrófilo modelo, hidrocloreto de metformina, y se ha estudiado su difusión desde las emulsiones W/W a una solución receptora, en función de la concentración de gelificante.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Materiales

Alginato de sodio (Sigma), caseinato de sodio (Sigma), hidrocloreto de metformina (Fagron), D-(+)-glucono- $\delta$ -lactona (Merck).

#### 2.2. Métodos

##### 2.2.1. Preparación de emulsiones W/W

Las emulsiones se prepararon a partir de soluciones de alginato de sodio y de caseinato de sodio a diferentes concentraciones. Las soluciones se mezclaron utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax<sup>®</sup> dispersers T-8 (IKA<sup>®</sup>), a 25.000 rpm durante 90 segundos, a 25 °C.

La nomenclatura utilizada para las emulsiones indica los componentes, su concentración, el orden de incorporación y el tipo de emulsión. De este modo, la formulación A0,33 $\delta$ 0,33MF2/C10 es una emulsión de fase externa caseinato de sodio (C) y fase interna alginato de sodio (A) con hidrocloreto de metformina (MF) y gelificante D-(+)-glucono- $\delta$ -lactona ( $\delta$ ) incorporados en la solución de alginato; los números indican la concentración final de cada componente en porcentaje en peso.

##### 2.2.2. Caracterización de emulsiones W/W

Se tomaron fotografías para evaluar el aspecto

macroscópico de las emulsiones. También se observaron mediante microscopía óptica (40x) y por microscopía electrónica de rastreo (100x).

### 2.2.3. Ensayo de liberación de principio activo

Se utilizó el equipo de disolución Vision® G2 Elite 8™ Dissolution Test (Hanson) que incorporaba Hanson's Immersion Cells de 15 mm. La membrana utilizada fue Cellu Sept3® MWCO 12.000-14.000 Da y la solución receptora PBS 0,16M a pH 7,4.

Se ensayaron cuatro réplicas de cada formulación.

### 2.1.4. Cuantificación de principio activo

Hidrocloruro de metformina se caracterizó mediante HPLC (Shimadzu LC-20) equipado con detector UV-visible.

## 3. Resultados y discusión

### 3.1. Caracterización de emulsiones W/W

Se seleccionó la emulsión W/W A0,33MF2/C10, de tipo alginato en caseinato, con un 2 % de metformina, para realizar los estudios de gelificación. Se trataba de una emulsión fluida y en la que se inicia la separación de fases después de 24 horas de preparación. Las observaciones macroscópicas y microscópicas (Fig. 1a, 1b) permitieron comprobar que la emulsión A0,33δ0,33MF2/C10, con una baja proporción de gelificante incorporado junto con el alginato, presentaba una elevada concentración de gotas polidispersas y no se observaba separación de fases a las 24 horas de su preparación. En cambio, la emulsión A0,33MF2/C10δ4,17 (Fig. 1c, 1d), con una proporción más elevada de gelificante incorporado junto con el caseinato, era semisólida y mantenía la forma del contenedor. En la Fig. 1e, y 1f se observa el aspecto de las gotas de esta emulsión por microscopía óptica (Fig. 1e) y electrónica de rastreo (Fig. 1f).

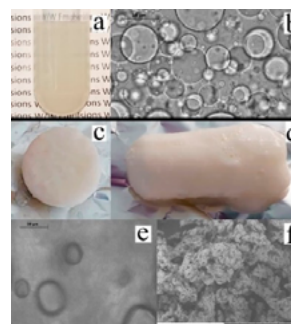


Figura. 1. Imágenes macroscópicas y microscópicas de emulsiones W/W gelificadas.

### 3.2. Liberación de principio activo

En la Figura 2 se muestran los perfiles de difusión de MF desde las emulsiones a una solución receptora de PBS, en función de la concentración de gelificante. A título comparativo, se ha representado la difusión de una solución de MF (MF2, en negro). Cuando la emulsión no contiene gelificante (A0,33MF2/C10, en azul), la liberación del principio activo es muy rápida. No se observan diferencias significativas con la emulsión que contiene una baja proporción de gelificante incorporado junto con el alginato (A0,33δ0,33MF2/C10, en rojo). Sin embargo, cuando la D-(+)-glucono-δ-lactona está en elevada proporción e incorporada con el caseinato (A0,33MF2/C10δ4,17, en lila), que constituye la fase externa, se produce una disminución considerable en el porcentaje del fármaco liberado, lo que se puede atribuir a la coagulación de caseinato en presencia de D-(+)-glucono-δ-lactona, con un considerable aumento de viscosidad de la emulsión, que provoca la retención de MF.

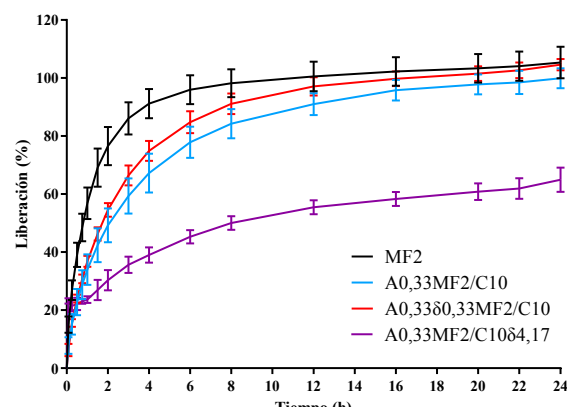


Figura. 2. Perfil de liberación de hidrocóloro de metformina incorporado en emulsiones W/W.

#### 4. Conclusiones

D-(+)-glucono- $\delta$ -lactona ha demostrado ser un estabilizante eficaz para emulsiones W/W de alginato en caseinato, especialmente cuando se incorpora en la fase externa. La concentración del gelificante permite modular las propiedades reológicas de la emulsión y la liberación de un principio activo hidrófilo.

#### Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2016-80645-R), Generalitat de Catalunya (2017SGR-1778) y Unidad Asociada de I+D+i al CSIC: Nanotecnología Farmacéutica.

#### Referencias bibliográficas

1. Esquena, J. Water-in-water (W/W) emulsions. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2016;25:109-19.

Este trabajo debe ser citado como:

Caballero Román A, Figueroa Becerra E, Aparicio Pelegrin RM, Esquena J, García Celma MJ. Estabilización de emulsiones agua-en-agua (w/w) por gelificación: influencia en la liberación de fármacos. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):124-6.