

Preparação e estudo da estabilidade de emulsões do tipo o/a: poder emulsificante da lecitina de soja em comparação com agentes tensoativos sintéticos do tipo polissorbato 60 e 80

Preparation and study of the stability of emulsions kind o/w: emulsification power of the soy lecithin in comparison to synthetic tensoactive agents of the kind polysorbate 60 and 80

Odair José Gaspar

Professor Mestre – UNESP e professor na FAI

Soraya Stefani Butarello

Professora Mestre, Doutoranda – UNICAMP e professora na FAI

Valentim Sala Junior

Professor Mestre – UEM e professor na FAI

Laena Pernomian

Daniel Ihy Hasegawa

Renê Guerreiro de Souza Cintra

Rita de Cássia Torres

Acadêmicos do Curso de Farmácia

Resumo

Emulsão é uma dispersão cuja fase dispersa é composta por gotículas de um líquido, distribuídas em um veículo no qual é imiscível, ou seja, é um sistema heterogêneo onde dois líquidos imiscíveis se tornam miscíveis na presença de um agente emulsificante. Os agentes emulsificantes apresentam uma estrutura anfifílica, para assim, poderem emulsificar o sistema. Os agentes tensoativos de escolha foram a lecitina de soja (fosfatidilcolina de soja), em comparação de poder emulsificante com os polissorbatos 60 e 80. A escolha da lecitina de soja pode ser explicada devido ao seu fácil acesso e baixo custo, e por ser um agente emulsificante natural, que pode ser utilizado em preparações tópicas, orais e parenterais, por apresentar boa compatibilidade fisiológica.

A fase oleosa de escolha foi o salicilato de metila, que se trata de um fármaco líquido muito utilizado em preparações farmacêuticas de uso tópico, com propriedades antiinflamatórias. As emulsões preparadas foram do tipo O/A, e utilizando-se o processo de emulsificação com aquecimento do tensoativo em água destilada, e posterior incorporação do fármaco oleoso, sob agitação. Nas emulsões contendo apenas o tensoativo natural apresentaram relativa coalescência, com separação das fases, enquanto nas preparações com tensoativos sintéticos e nas misturas de tensoativos natural e sintético, apresentaram-se mais estáveis.

Palavras-chave: Emulsão O/A. Fosfatidilcolina. Polissorbatos. Estabilidade.

Abstract

Emulsion is a dispersion which dispersed phase is composed by droplets of a liquid distributed in a vehicle in which it is unblended, forming a heterogeneous system, where both liquids become miscible when the surfactant agent is present. These surfactant agents present a hydrophilic and lipophilic structure, being able to emulsify the system. The chosen surfactant agent was the phosphatidylcholine, besides the ability of emulsifying with Tween 60 and 80. The option for the phosphatidylcholine can be explained by its easy access and low cost, and for being a natural surfactant agent, that may be used in several formulas and because it has good physiological compatibility. The chosen internal (oil) phase was the methyl salicylate, a liquid drug widely used in pharmaceutical and dermatological preparations, with anti-inflammatory properties. Emulsions O/W were prepared by dissolving the surfactant agents in water followed by the incorporation of the oil-drug in this system, under agitation. The emulsions that had only the natural surfactant agent resulted in some detachment, while either the emulsion with the surfactant agent Tween or the mixture of Tween and phosphatidylcholine

presented a better stability.

Keywords: Emulsion O/W. Phosphatidylcholine. Tween 60. Tween 80. Stability.

Introdução

Emulsão é uma dispersão cuja fase dispersa é composta por gotículas de um líquido, distribuídas num veículo no qual é imiscível, ou seja, é um sistema heterogêneo onde dois líquidos imiscíveis se tornam miscíveis na presença de um agente emulsificante.

Um emulsificante atua, e é definido, como um estabilizante da forma da gotícula (glóbulos) da fase interna. Tendo por base a sua estrutura, os emulsificantes (agentes molhantes ou tensoativos) podem ser descritos como moléculas que possuem duas partes distintas: uma parte hidrofílica (ou oleofóbica) e uma hidrófoba (ou oleofílica). Por esta razão, este grupo de compostos é conhecido normalmente como anfifílico, ou seja, apresentam afinidade tanto pela água como pelo óleo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Um tensoativo possui a capacidade de modificar propriedades reacionais, melhorando a sensibilidade e seletividade da análise química, formando ambientes organizados, chamados de ambientes micelares (MANIASSO, 2001).

Toda emulsão é composta de três fases: uma oleosa, uma aquosa e pelo agente emulsificante. Os tipos de emulsões farmacêuticas, ou cosméticas, mais comuns, incluem a água como uma das fases, e um óleo ou outro lipídio como a outra fase. Se as gotículas do óleo são dispersas numa fase aquosa contínua, a emulsão diz-se de óleo em água (O/A), se pelo contrário o óleo é a fase contínua, a emulsão é do tipo água em óleo (A/O). O tamanho das partículas da fase dispersa determina a aparência da emulsão.

O raio das gotículas emulsificadas numa emulsão opaca, branca, varia entre 0,25 a 10 nm (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996). Sabe-se que as partículas dispersas com um diâmetro inferior a $\frac{1}{4}$ do comprimento de onda da luz visível, isto é, menos do que 120 nm, não refratam a luz e, assim, parecem ser transparentes à vista.

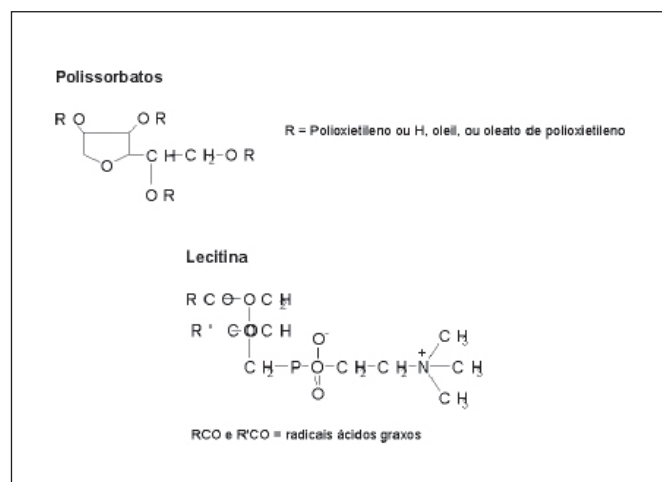
A razão mais importante que justifica a popularidade das emulsões como formas farmacêuticas orais ou tópicas, é a aceitação pelo doente. Muitos fármacos apresentam um

sabor e/ou textura desagradáveis podendo tornar-se mais aceitáveis para administração oral quando formulados em emulsões.

A aceitação pelo doente também é importante para emulsões de aplicação tópica. As emulsões possuem um certo grau de elegância e são facilmente laváveis sempre que for desejável. Para, além disso, o formulador pode controlar a viscosidade, a aparência e o teor de gordura das emulsões para fins cosméticos ou dermatológicos. A utilidade de emulsões tópicas depende de sua capacidade para penetrar na pele ou mucosas.

As emulsões têm sido utilizadas para administração endovenosa de nutrientes lipídicos a qual é facilitada pela emulsificação do lipídio e, provavelmente, seria impossível administrar o lipídio a menos que este estivesse na forma de uma emulsão.

Figura 1. Estrutura molecular dos polissorbatos e da lecitina de soja (CUNHA JR et al., 2003)



A formação espontânea de emulsões é um fato que ocorre raramente. Em vez disso a preparação de emulsões, pelos métodos habituais, requer freqüentemente uma seqüência de processos com vista à fase interna em gotículas e à sua estabilização na fase externa. O processo completo tem que ser concebido de forma que esses dois passos sejam executados antes que a fase interna possa coalescer. Normalmente, a quebra da fase interna, por meios físicos, é relativamente rápida. No entanto, crê-se que, quer a fase de estabilização, quer a velocidade de coalescência são dependentes do tempo e da temperatura. Desta forma na concepção de um processo de emulsificação requer-se que os vários parâmetros químicos e físicos sejam selecionados e controlados de modo a favorecerem a

formação de uma emulsão (FRANZINI, 2006).

Deste modo, o principal objetivo do presente artigo é o de comparar o poder de emulsificação de emulsificantes sintéticos e naturais, assim como também a estabilidade das emulsões obtidas. Como emulsificante natural foi usado a lecitina, extraída de sementes de soja e como emulsificante sintético os Tweens 60 e 80.

As lecitinas são ésteres glicerofosfóricos da colina e de ácidos gordos diversos, como o oléico, palmítico, esteárico (figura 1). Em geral, estes produtos alteram-se com muita facilidade e apresentam, por vezes, gosto e cheiro desagradáveis, motivos pelos quais o seu uso não está generalizado. As lecitinas são emulsificantes do tipo O/A, mas o seu poder emulsivo depende dos ácidos gordos que figuram na sua constituição e também da posição da colina. Os emulsionantes de natureza anfótera, como as lecitinas, apresentam baixa toxicidade e são substâncias utilizadas de maneira corriqueira na produção de emulsões lipídicas injetáveis como, por exemplo, em formulações destinadas à nutrição parenteral.

Elas estão entre os principais emulsionantes utilizados no preparo de microemulsões. Entretanto, na utilização dessas substâncias é necessário observar o grau de pureza por elas apresentado, pois suas propriedades físicas e emulsionantes dependem da composição e da concentração dos fosfolipídios e dos ácidos graxos presentes em cada amostra (CUNHA Jr. et al., 2003).

Os tweens 60 (monoestearato de polioxietilenossorbitano) e 80 (monoleato de polioxietilenossorbitano) representam uma classe de emulsificantes não iônicos (figura 1). Sendo assim, possuem radicais tipicamente hidrófilos, conferindo solubilidade em água e dispersão em óleo, originando, portanto, emulsões do tipo O/A. Os tensoativos não-iônicos são derivados do polioxietileno e polioxipropileno (de compostos com alquil fenol e álcool, ésteres de ácidos graxos, alquilaminas, amidas e mercaptanas), ou polialcoóis, ésteres de carboidratos, amidas de álcoois graxos e óxidos de amidas graxas (MANIASSO, 2001).

Com os emulsificantes determinados, foram preparadas sete emulsões do tipo O/A, em que a fase oleosa foi representada pelo salicilato de metila, um fármaco oleoso, amplamente utilizado em várias preparações farmacêuticas e dermatológicas, que apresenta propriedades antiinflamatórias. Durante a preparação

das emulsões, houve uma grande variação em relação ao emulsificante utilizado. Cada emulsão foi preparada com um determinado emulsificante (lecitina de soja, tween 60, tween 80) ou com a mistura de dois emulsificantes (lecitina de soja + tween 60, lecitina de soja + tween 80, tween 60 + tween 80). Ressaltando que uma das sete emulsões foi preparada à frio e o restante à quente sendo que, em todas elas, a agitação foi manual e intermitente, e não mecânica e contínua.

Material e Métodos

Preparo das emulsões

Foram preparados sete tipos de emulsões, que tiveram como variante o agente tensoativo e o uso de aquecimento, descritos na tabela 01.

Tabela 01. Descrição dos ensaios realizados

Emulsão	Lecitina (gramas)	Tween 60 (gramas)	Tween 80 (gramas)	Aquecimento
I	01	-	-	-
II	01	-	-	+
III	-	01	-	+
IV	-	-	01	+
V	0,5	0,5	-	+
VI	0,5	-	0,5	+
VII	0,5	0,5	-	+

Para cada ensaio o agente tensoativo selecionado foi solubilizado na água (20 mL) e a seguir foi adicionado o salicilato de metila, com agitação constante até emulsificação. Caso o ensaio exigisse foi usado aquecimento com banho-maria para solubilização do tensoativo.

Resultado e Discussão

A primeira emulsão (I), utilizando como tensoativo a lecitina de soja, e com preparação a frio, obteve uma emulsificação de qualidade inferior em relação às outras emulsões, pois esta apresentou uma maior coalescência de sua fase oleosa, que pode ser explicada pelo fato de que a lecitina de soja possui um valor de EHL (equilíbrio hidrófilo-lipófilo) de, aproximadamente, 4, ou seja, em uma emulsão do tipo O/A, este emulgente não proporcionará uma suficiente divisão da fase interna (oleosa) para promover uma homogeneidade do sistema, fazendo com que as gotículas do óleo se coalesçam (SOTIRO, 2007).

Juntamente a este fator, a preparação da emulsão a

frio mostrou-se em desvantagem àquelas preparadas sob aquecimento, pois este ocasiona uma diminuição da tensão superficial, favorecendo a emulsificação (ABOOFAZELI; BARLOW; LAWRENCE 2000).

A segunda emulsão (II) (figura 1), que utilizou igualmente, a lecitina de soja como agente tensoativo, porém, desta vez, com preparação sob aquecimento, mostrou-se com qualidade superior à emulsão preparada a frio, porém também apresentou coalescência de suas gotículas, pois como o agente emulsificante em questão possui valor de EHL baixo, não é favorável à preparação de emulsões do tipo O/A (pois é mais lipossolúvel que hidrossolúvel). Além deste fator, a preparação da emulsão contendo lecitina de soja sob aquecimento, leva a uma pequena alteração da molécula do tensoativo em questão, diminuindo, portanto, sua qualidade quanto função emulsificante (HASMANN et al, 2007).

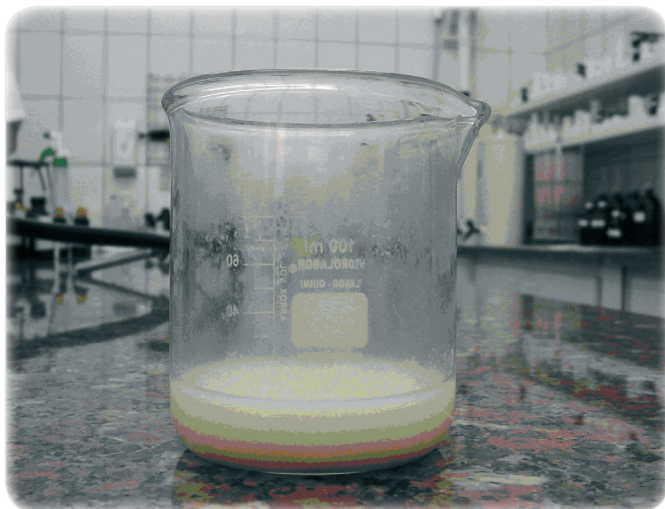


Figura 1: Emulsão utilizando lecitina de soja, como tensoativo, e preparo a quente.

A terceira emulsão (III) teve como agente emulsificante o tween 80, com preparação a quente, e mostrou-se com uma ótima qualidade em sua emulsificação (figura 2A). Esse resultado pode ser explicado pelo fato de o tween 80 ser um tensoativo sintético não-iônico, quimicamente definido, com valor de EHL igual a 15, contribuindo para a formação de uma emulsão do tipo O/A. Por ter se mostrado como uma emulsão opaca, branco-leitosa, o raio de suas gotículas emulsificadas pode estar entre 0,25 e 10 mm (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A quarta emulsão (IV) teve como agente tensoativo o polissorbato 60, com preparação sob aquecimento (figura

2B). Esta, também mostrou-se com superior qualidade de emulsificação em relação às emulsões preparadas com lecitina de soja, pois o tween 60 é um emulgente não-iônico, com elevado valor de EHL (14,9), também contribuindo para a formação de emulsões O/A. A estabilidade da preparação pôde ser observada pela aparente não coalescência de sua fase interna. Igualmente à emulsão anterior, apresentou-se sob aspecto opaco, branco-leitoso.

A quinta emulsão (V), preparada a quente, teve como agentes tensoativos, uma mistura em iguais proporções de tween 60 e tween 80 (figura 2C). Como já era esperada, a preparação mostrou-se com ótima qualidade em sua emulsificação, e elevada estabilidade, já que ambos tensoativos são não-iônicos, com número de EHL alto, e quando combinados promovem a elevação do valor de EHL da emulsão, o que contribui para uma maior resistência do filme interfacial, e assim, para a estabilidade da emulsão (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG 2001).

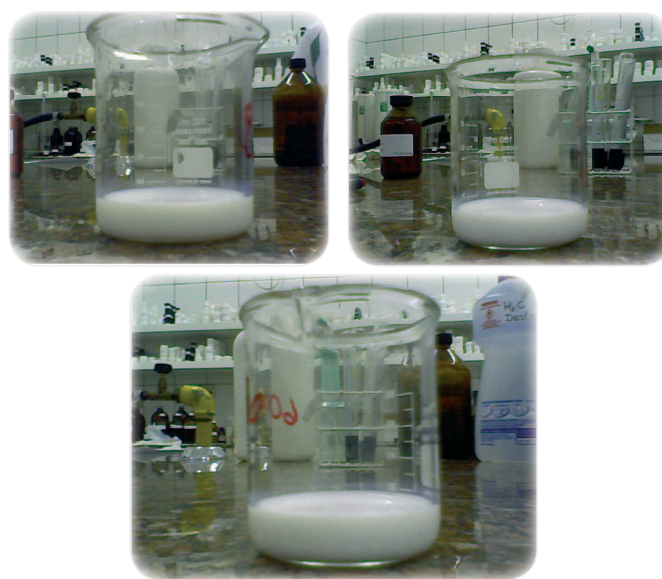


Figura 2: Emulsões com polissorbatos: A, com tween 80; B, com tween 60; C, com a associação de tween 60 e 80.

A sexta emulsão (VI) foi preparada a quente, e com a associação de tween 60 e lecitina de soja, como agentes tensoativos, em iguais concentrações (figura 3A). Como resultado, obteve-se uma qualidade de emulsificação relativamente superior à emulsão preparada com lecitina de soja isoladamente (tanto a frio, como a quente), porém essa emulsificação mostrou-se inferior àquela descrita pela utilização de tensoativos sintéticos, isolados e

combinados (terceira, quarta e quinta emulsões), já que, aparentemente, não ocorreu a coalescência da fase oleosa, mas a emulsão apresentou-se menos opaca e esbranquiçada, que as referidas emulsões de tweens. A superior qualidade em relação as primeira e segunda emulsões pode ser devido à associação de tensoativos, que resulta em um aumento do EHL da emulsão, o que favorece emulsões do tipo O/A, proporcionando uma melhor divisão da fase interna; e a qualidade emulsificante insuficiente desta preparação em relação às emulsões III, IV e V pode novamente ser explicada devido à possíveis alterações na molécula do tensoativo natural frente ao aquecimento (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996).

A sétima emulsão (VII), preparada sob aquecimento, utilizou a associação de tween 80 e lecitina de soja como agentes emulsificantes, em iguais concentrações (figura 3B). Seu resultado também foi relativamente superior aquele obtido nas emulsões que utilizaram lecitina de soja isoladamente. Porém, como a emulsificação anterior, apresentou-se com uma inferior emulsificação em relação às emulsões de tensoativo sintético (alteração molecular da lecitina de soja). Aparentemente, também esta emulsão, não apresentou uma coalescência de suas gotículas de óleo, mostrando-se ligeiramente opaca e esbranquiçada. Novamente, a não-coalescência e relativa estabilidade podem ser explicadas pela elevação do valor de EHL da emulsão, proporcionada pela associação de tensoativos (FRANZINI, 2006).



Figura 4: Emulsões com tensoativo natural e sintético; A, lecitina + tween 60; B, lecitina + tween 80.

A técnica de preparo manteve-se com a ordem de solubilização do tensoativo em água destilada, e posterior emulsificação do fármaco oleoso (salicilato de metila) devido à incompatibilidade existente entre os polissorbatos e o óleo, na tentativa de solubilização, e também entre a lecitina de soja, já solubilizada no óleo, e a posterior incorporação da água (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Conclusão

Em geral, as emulsões preparadas com lecitina de soja como tensoativo, mostraram-se insuficientes quanto à emulsificação e estabilidade da formulação, podendo ser comprovado perante a observação de sua instabilidade. Mudanças na concentração da fase oleosa talvez pudessem resultar em uma melhor emulsificação, por maior compatibilidade da lecitina com esta fase, ou ainda, mudanças em relação ao método de preparação.

Observou-se, também que, com a preparação a frio, a emulsão contendo apenas lecitina de soja não se mostrou estável o suficiente para justificar a não utilização de calor durante o preparo da forma farmacêutica; e em contrapartida, a preparação sob aquecimento pode ter resultado em alterações moleculares do tensoativo natural em questão, que podem ser responsáveis, em parte, pela baixa qualidade emulsificante. A associação dos tensoativos, natural e sintético, mostrou-se relativamente superior à utilização isolada do tensoativo natural, porém, ainda assim, não conseguiram proporcionar uma estabilidade adequada às emulsões.

A utilização dos tensoativos sintéticos, tanto de forma isolada, como combinada, proporcionou um melhor poder emulsificante e uma maior estabilidade das emulsões, evidenciado pela observação de seu aspecto muito homogêneo, já que estes tensoativos são específicos para a preparação de emulsões do tipo O/A. Portanto, a utilização de lecitina de soja como agente tensoativo ainda necessita de maiores estudos, já que se trata de uma substância de origem natural, com estrutura complexa, mas que tem se mostrado com uma freqüente utilização, por não ser tóxica, permitindo preparações destinadas à diversas vias de administração, e também devido a sua disponibilidade e facilidade de obtenção.

Referências

ABOOFAZELI, R.; BARLOW, D. J.; LAWRENCE, M. J. **Particle size of concentrated phospholipids microemulsions: II. Photon correlation spectroscopy.** Department of Pharmacy, King's College London, Franklin Wilkins Building, 150 Stamford Street, London SE1 8WA, UK. Article 19, AAPS Pharmsci 2000.

CUNHA JR., A. S.; FIALHO, S.L.; CARNEIRO, L.B.; ORÉFICE, F. Microemulsões como veículo de drogas

para administração tópica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 66 (3): 385-391. São Paulo, mai/jun, 2003.

FRANZINI, C. M. Estudo de microemulsões e sub-emulsões contendo anfotericina B para administração oral. 141 p. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, Araraquara, 2006.

HASMANN, F. A.; CORTEZ, D.V.; GURPILHARES, D.B.; ROBERTO, I.C.; PESSOA Jr, A. Micelas reversas de lecitina de soja: uma alternativa para purificação de proteínas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 43(3): 481-89, jul./set., 2007.

HAYASHI, A.; YOKOYAMA, Y; KASAHARA, Y; HAMAGUCHI, N.; TSUJI, T.; SHIN-ICHI, T.; CHUL-AS, K.; HEN-SIK, K. Heat deterioration on phospholipids: V. A new rearrangement reaction of sugars and phosphatidylethanolamine. **Journal of Oleo Science, Japan Oil Chemists' Society**, 56 (6): 277-81, 2007.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2: 855-906, 2001.

MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba – SP, **Química Nova**, 24 (1): 87-93, 2001.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996.

RAMALHO, J. B. V. S.; OLIVEIRA, M. C. K. Metodologia para determinação da distribuição do diâmetro de gotas em emulsões de petróleo do tipo água-óleo por difração a laser. **Boletim técnico da Petrobrás**, Rio de Janeiro, 42: 72-6, jan./dez. 1999.

SOTIRO, K. R. **Estudo da estabilidade química, física e liberação in vitro da eritromicina veiculada em sistemas líquido-cristalinos para tratamento da Acne vulgaris**, 2007. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara – SP.