



Recuperación de fármacos por medio de membranas líquidas emulsionadas.

Drug's recovery by emulsion liquid membranes.

Teresa Alejandra Razo Lazcano^a, María del Pilar González Muñoz^a, Moncef Stambouli^b, Dominique Pareau^b, Mario Ávila Rodríguez^a.

^aDepartamento de Química, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

correo: avilam@ugto.mx.

^bLaboratoire "Génie des Procédés et Matériaux", École Centrale Paris, Châtenay-Malabry, Francia.

Resumen

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la recuperación de clorfeniramina mediante el sistema de membranas líquidas emulsionadas (MLE). Para la elaboración de la membrana se utilizó como diluyente Parleam 4, Abil EM 90 como surfactante, lecitina de soya (LS) como extractante y como fase acuosa interna HCl. Los resultados muestran que es posible tener un porcentaje de recuperación de la clorfeniramina del orden del 99%.

Palabras clave: clorfeniramina, membranas líquidas emulsionadas.

Abstract

In this work the results obtained in the study to recovery of chlorpheniramine by emulsion liquid membranes (MLE) are presented. In order to prepare the membrane, it was used Parleam 4 as diluent, Abil EM 90 as surfactant, soy lecithin as extractant and HCl like internal aqueous phase. With the MLE prepared it was possible to recover close to 99% of chlorpheniramine.

Keywords: chlorpheniramine, emulsion liquid membranes.

Introducción

La intoxicación provocada por fármacos es un problema que se presenta tanto en México como en el resto del mundo (Silva-Romo and Wilkins-Gámiz 2005; Villa-Manzano, Lamas-Flores et al. 2009). Esta problemática se presenta en muchos casos en medicamentos que no requieren receta médica, como lo es la clorfeniramina (CPM)

(antihistamínico), (Silva-Romo and Wilkins-Gámiz 2005). Los síntomas por sobredosis serias de CPM son: depresión del sistema nervioso central (efecto sedante, apnea, disminución de la lucidez mental) o estimulación (insomnio, alucinaciones, temblores o convulsiones) e inclusive la muerte (Vademécum 2004). En caso de existir intoxicación, se ha propuesto el uso de emulsiones activas como una alternativa novedosa (Rousseau 1987). Estas emulsiones funcionan como una

membrana líquida emulsionada (MLE) y corresponde a una emulsión del tipo agua en aceite en agua (w/o/w) (DeLuca, Rocha-Filho et al. 1991), las cuales están formadas por una emulsión de dos fases inmiscibles (emulsión primaria), una de estas fases es orgánica la que está compuesta de un solvente hidrofóbico, un surfactante y un extractante capaz de transportar y extraer selectivamente a la especie de interés. La otra fase que compone la emulsión primaria es acuosa (aceptora del compuesto de interés) la cual posee condiciones que permiten romper el compuesto formado por el extractante y la especie de interés y de esta manera lograr la desextracción (Rousseau 1987; Patnaik 1995).

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en el estudio de la



recuperación de CPM mediante el sistema de MLE.

Materiales y métodos

Se pusieron en contacto 10 mL de fase acuosa externa (FAE) con 10 mL de fase de emulsión (FEM), enseguida se agitaron mecánicamente a una velocidad moderada. La FAE estaba constituida por el fármaco (50 mg.L⁻¹) disuelto en solución de NaHCO₃ pH 6.0. La FEM se encontraba formada, a su vez, por una fase acuosa interna (FAI) y una fase orgánica (FO); la FAI se constituía de HCl (Karal) a diferentes concentraciones y la FO de una disolución compuesta por el extractante lecitina de soya (LS), el surfactante (Abil EM 90, poliéter-polisiloxano modificado) (Goldschmidt, France) y el

$$\text{Extracción (\%)} = \left(1 - \frac{[IBP]_{\text{ext,final}}}{[IBP]_{\text{ext,inicial}}} \right) \times 100$$

Resultados y discusión

Resultados de extracción líquido-líquido muestran que es posible obtener altos porcentajes de extracción de CPM, utilizando como fase orgánica lecitina de soya (0.25 % m/V) disuelta en poliisobuteno hidrogenado (Parleam 4) a partir de una solución acuosa de pH

disolvente Parleam 4, (poliisobuteno hidrogenado) (Rossow et Cie). Separadas las fases, se procedió a romper las emulsiones. Así, tanto a la FAE como a la FAI se les determinó el valor de pH (Tritino 716 de Methohm) y se les cuantificó el fármaco mediante Espectrofotometría UV/Vis (Varian Cary 50) a una longitud de onda de 262.5 nm. A su vez, se determinó el tamaño de partícula (D [3, 2] (µm, micrómetros)) antes y después del proceso de extracción mediante la técnica de difracción dinámica de la luz (DLS, Dynamic Light Scattering).

Los porcentajes de extracción y recuperación fueron calculados de la siguiente manera:

$$\text{Recuperación (\%)} = \frac{V_{\text{int}} [IBP]_{\text{int,final}}}{V_{\text{ext}} ([IBP]_{\text{ext,inicial}} - [IBP]_{\text{ext,final}})} \times 100$$

6.0. Definidas las condiciones de extracción, se procedió a la preparación de las MLE y la evaluación de la eficiencia para la recuperación de CPM. La Tabla I muestra los resultados obtenidos en el estudio de la influencia de la velocidad de agitación y de la concentración de HCl en la FAI

Tabla I. Efecto de la velocidad de agitación (a) y la concentración de HCl (b), en la preparación de las MLE. a) FO: LS+ AbilEM 90; FAI: HCl 0.1mol.L⁻¹; b) FO: 15% m/V LS + 0.25 % m/V Abil EM 90; t_{emulsificación} = 10min.

a)

[Abil] (%m/V)	v (rpm)	D[3,2] (µm)	% E	% R
0.25	11000	5.85	60.4	46.9
	15500	4.66	99.7	79.9
0.5	11000	4.20	55.8	49.0
	15500	2.83	66.2	46.2

HCl (mol.L ⁻¹)	D[3,2] (µm)	% E	% R
0.025	5.29	99.7	23.2
0.050	3.31	99.7	23.6
0.075	3.42	99.7	47.4
0.100	2.47	99.6	49.5

b)

Se puede apreciar en la Tabla I(a) que al incrementar la velocidad de agitación, los porcentajes tanto de extracción (%E) (transferencia de masa desde FAE hacia FO) como de recuperación (%R) (transferencia de masa desde FAE hacia FAI) aumentan y los diámetros de partícula disminuyen (columna # 3). Por lo anterior, se estableció como

velocidad óptima 15500 rpm. En cuanto a la Tabla I (b), al incrementarse la concentración de HCl en la fase acuosa interna, las partículas tienden a disminuir su diámetro (columna # 2) y los porcentajes de recuperación aumentan.

La influencia de la concentración de surfactante sobre la recuperación de



CPM a través de las MLE, se muestra en la Tabla II.

Tabla II. Efecto de la concentración de surfactante en la preparación de las MLE. FO: LS+ Abil EM 90; FAI: HCl 0.1 mol.L⁻¹.

t (min)	Abil1% <i>m/V</i>			Abil3% <i>m/V</i>			Abil5% <i>m/V</i>		
	D[3,2] (µm)	% E	% R	D[3,2] (µm)	% E	% R	D[3,2] (µm)	% E	% R
2	3.0	75.4	35.3	2.9	44.5	20.1	2.4	57.1	27.2
3	3.0	68.8	48.7	2.9	65.7	42.7	2.4	68.8	37.4
4	3.0	76.6	52.6	2.9	63.2	38.9	2.4	75.1	39.4
5	3.0	90.1	78.3	2.9	74.8	30.0	2.4	78.8	50.1
10	3.0	100	68.1	2.9	100	68.6	2.4	100	74.3
15	3.0	100	81.6	2.9	100	81.7	2.4	100	88.1

Se aprecia que tanto los porcentajes de extracción como de recuperación son inversamente proporcionales a la concentración de surfactante, esto debido a un aumento en la viscosidad de la membrana provocando una disminución en la velocidad de transferencia del fármaco. La viscosidad del Parleam 4 es 2.4521×10^{-3} Pa.s (Div. 2013) y la del Abil EM 90 es 0.33775 Pa.s (Bank 2013), así al aumentar la concentración de Abil EM 90 en una mezcla de ambos lo que se obtiene es un aumento de viscosidad de la misma, la cual se puede observar claramente mediante una regla de mezclado simple. Para una concentración de Abil EM 90 del 5 % *m/V* se logra un 88% de recuperación del fármaco.

El estudio sobre el efecto que posee la concentración del extractante y la relación de fases en las MLE para la recuperación de CPM, generó los resultados presentados en la Tabla III. Analizando la Tabla III (a) (columna # 2), se observa un descenso en el tamaño

de gota cuando la LS se hace presente en FO, y se mantiene constante al incrementar la concentración de la misma. Lo anterior, debido a que la lecitina de soya es una mezcla de fosfátidos capaz de actuar como emulsificante y, como consecuencia, capaz de dar una mayor estabilidad y firmeza a la membrana líquida al formar una bicapa lipídica como estructura (Wabel 1998). Los rendimientos aumentan conforme se incrementa la concentración del extractante hasta un valor del 3 % *m/V*. Para concentraciones superiores, los porcentajes van disminuyendo a consecuencia de un aumento en la viscosidad de la membrana, lo cual se pudo observar de manera visual. Aunado a lo anterior existe un incremento en la firmeza de la membrana líquida generada por la formación de la bicapa lipídica, la cual puede originar cierta dureza a la misma y, por lo tanto, disminuir la velocidad de transferencia del fármaco hacia FO y FAI.

Tabla III. Efecto de la concentración del extractante (a) y de la relación de fases (b) en la preparación de las MLE. a) FO: LS + 5 % *m/V* Abil EM 90; FAI: HCl 0.1 mol.L⁻¹; b) FO: LS + Abil EM 90; FAI: HCl 0.1 mol.L⁻¹.

a)				b)				
LS (% <i>m/V</i>)	D[3,2] (µm)	% E	% R	V _{FAE} /V _{FEM}	V _{FAI} /V _{FO}	D[3,2] (µm)	% E	% R
0	3.5	71.6	34.7	0.5	0.5	3.8	99.9	99.7
1	2.5	97.5	76.0		1	4.7	99.7	76.4
3	2.4	100.	75.3		2	6.03	99.8	134
5	2.5	97.3	69.2	1	0.5	3.8	99.7	37.2
7	2.4	73.1	41.4		1	2.47	99.6	49.5
					2	6.03	99.7	71.2



En la Tabla III (b), columna # 3, se aprecia un aumento los tamaños de partícula al incrementar la fracción V_{FAI}/V_{FO} . Por otra parte, un aumento en la relación de fases V_{FAE}/V_{FEM} disminuye los rendimientos de recuperación. Los mejores resultados de

recuperación de CPM se obtuvieron con las relaciones V_{FAI}/V_{FO} 1 y V_{FAE}/V_{FEM} 0.5, para la preparación de la MLE y para el proceso de recuperación, respectivamente, ya que la estabilidad de la membrana y los porcentajes de recuperación obtenidos son aceptables.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que las condiciones óptimas para la obtención de una emulsión eficaz para llevar a cabo la extracción y recuperación de CPM son: 3 % m/V LS + 5 % m/V Abil EM 90 + Parleam 4 como fase orgánica y HCl 0.1 mol.L⁻¹ como fase acuosa interna.

Referencias

- Bank, H. S. D. (2013). "Hazardous Substances Data Bank".
- De-Luca, M., P. Rocha-Filho, J. Grossiord, A. Rabaron, C. Vaution and M. Seiller (1991). "Les émulsions multiples." International Journal of Cosmetic Science **13**: 1-21.
- Div., N. C. F. C. P. (2013). "NOF CORPORATION Functional Chemicals & Polymers Div.".
- Patnaik, P. (1995). "Liquid emulsion membranes: principles, problems and applications in fermentation processes." Biotechnology Advances **13**(2): 175-208.
- Rousseau, R. (1987). Recent advances in liquid membrane technology. Handbook of separation process technology. W. Interscience. USA.
- Silva-Romo, R. and A. Wilkins-Gámiz (2005). "Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México." Med Int Mex **21**(2): 123-132.
- Vademécum, P. R. (2004). P. R. Vademécum. México.
- Villa-Manzano, A., S. Lamas-Flores, D. Méndez-Cervantes, R. Villa-Manzano, C. Cabrera-Pivaral and W. Rojo-Contreras (2009). "Motivos que generan demanda de atención y factores asociados a mortalidad en un centro especializado de toxicología." Rev Md Inst Mex Seguro Soc **47**(6): 647-650.
- Wabel, C. (1998). Influence of lecithin on structure and stability of parenteral fat emulsions, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. **PhD**.