

Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable (SEDDS) de ibuprofeno en cápsula dura de gelatina

Sotomayor Pino Reinaldo G. *¹, Salas Ospino Sirce¹, Ramirez Castillo Luis¹, Ospina Garcia Dener¹

¹ Grupo de investigación en control y tecnología farmacéutica, (GITECFAR), Programa de Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico - Colombia.

*Correspondencia: reinaldosotomayor@mail.uniatlantico.edu.co

1. Introducción

En la actualidad el principal problema que presentan los fármacos administrados por vía oral es la baja solubilidad acuosa, lo que lleva a una pobre biodisponibilidad de estos y, lo cual afecta al 40 % de principios activos que se encuentran en el mercado actual. Los medicamentos que se presentan en una forma de dosificación sólida y que sus principios activos se encuentren como Clase II dentro del Sistema de clasificación biofarmacéutica (SBC), como por ejemplo el ibuprofeno (IBU), presenta muchos desafíos para lograr un desarrollo exitoso. Se ha utilizado estrategias en formulación para mejorar el perfil de disolución de fármacos como el ibuprofeno, entre las que tenemos técnicas como: micronizado de sólidos cristalinos, formulación de dispersiones sólidas o amorfas, formulaciones basadas en lípidos [1]. Entre las cuales se destacan las formulaciones de sistema de entrega de fármacos autoemulsificables (SEDDS), compuesta de aceites, cosolventes, tensioactivos y co-tensioactivos, estos generalmente se dispersan rápidamente seguida de la administración oral y producen una emulsión o micro emulsión que contiene el fármaco solubilizado, presentando una ventaja determinante al entregar el fármaco a la mucosa gastrointestinal en estado disuelto y que será fácilmente accesible para su absorción [2]. El objetivo de esta investigación fue desarrollar un SEDDS para superar la baja solubilidad intrínseca de este ingrediente farmacéutico activo.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Acido clorhídrico 0,1 N, fosfato tribásico de sodio, hidróxido de sodio, ibuprofeno, estándar de ibuprofeno, aceites esenciales (menta, limón, anís, soya), Cremophor RH40[®], Tween 80[®].

2.2. Métodos

2.2.1 Selección del aceite.

La solubilidad del IBU en distintos aceites fue determinada por el método termodinámico (shake flash). Las muestras se prepararon por triplicado y fueron leídas en un espectrofotómetro UV/Vis a 222 nm. Las muestras fueron tomadas y analizadas en las siguientes 2, 24 y 48 horas, hasta verificar que se alcanzara un valor constante de absorbancia en las lecturas, y de esta forma su equilibrio.

2.2.2 Selección de la formulación.

Se realizó un diseño factorial evaluando así 27 formulaciones. A partir de las pruebas de autoemulsificación se construyeron diagramas de fases que permitieron identificar los porcentajes de las mezclas que producen soluciones isotrópicas, es decir, las mejores zonas de autoemulsificación. Ocho formulaciones fueron seleccionadas y se sometieron a distintas pruebas de desempeño: robustez, tiempo de autoemulsificación y perfil de disolución del SEDDS líquido incorporado en una capsula dura y contra un producto de referencia.

3. Resultados y Discusión

El aceite de soya permitió disolver un máximo de IBU de 28,399 mg/mL, mientras que los aceites esenciales de menta, anís y limón mostraron una mayor solubilidad del ibuprofeno, pero muy similar entre ellos, 36,489; 36,868 y 36,660 mg/mL, respectivamente. Estos resultados coinciden con otras investigaciones, donde se estableció que la capacidad de los triglicéridos como solvente para fármacos se da principalmente por la concentración de grupos éster en sus estructuras [3]. A pesar de los resultados similares se escogió el aceite de menta por presentar mejores características de estabilidad y manejo. La mezcla de aceite esencial de menta (20 % aprox.), Tween 80(40 % aprox.), Cremophor RH40(40 % aprox.) en las combinaciones de la fórmula 1(F1) dieron los mejores resultados. La Figura 1 representa un diagrama de fases, donde se identificó las zonas de mayor transparencia, indicando la presencia de correspondiendo a formulas tipo IIIB según Pouton.

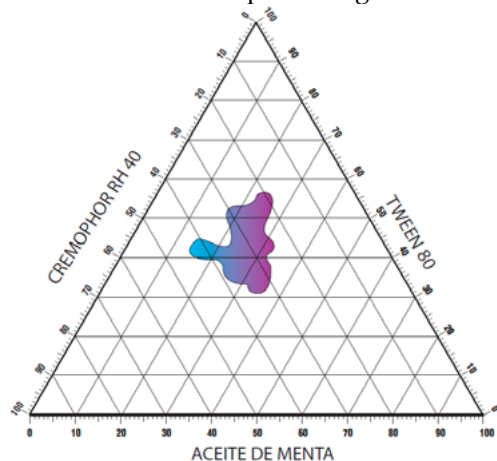


Fig. 1. Diagrama de fases pseudoternario.

Referencias bibliográficas

1. Pouton CW, Porter CJH. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Eur J Pharm Sci.* 2008;60(6):625-37.
2. Pouton CW. Lipids formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11(2):93-8.
3. Cao Y, Marra M, Anderson BD. Predictive relationships for the effects of triglyceride ester concentration and water uptake on solubility and partitioning of small molecules into lipid vehicles. *J Pharm Sci.* 2004;93(11):2768-79.
4. Sierra A, Clares B, Calpena A, Aróztegui M, Barbé C, Halbaut L. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil. *Int J Pharm.* 2012;431(1-2):161-75.

Este trabajo debe ser citado como:

Sotomayor Pino RG, Salas Ospino S, Ramirez Castillo L, Ospina Garcia D. Diseño y desarrollo de un sistema de entrega de fármaco autoemulsificable (SEDDS) de ibuprofeno en cápsula dura de gelatina. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):251-2.

El tiempo de emulsificación para F1 fue cercano a un minuto y la robustez a la dilución para asemejar las condiciones gastrointestinales: en términos generales fue más favorable en un pH alcalino (6,8), que para un pH ácido (1,2) hasta las 24 horas; hecho relacionado a que el fármaco permanece en un estado supersaturado hasta por 24 horas después del evento inicial de emulsificación. [4]. Estos resultados indican una tendencia a una la formación espontánea de micro emulsiones. El perfil de disolución en capsula dura arrojó un valor promedio de Q% de 94 a los 45 minutos y la evaluación del perfil de disolución cumplió con los factores de similitud y diferencia, indicando ser comparable con el producto de referencia de características similares.

4. Conclusiones

Un sistema SEDDS para IBU fue exitosamente desarrollado y caracterizado. Los componentes en las proporciones establecidas permitieron formulaciones estables y capacidad de automicroemulsificar el sistema, con la posibilidad de mejorar la biodisponibilidad del fármaco que ilustra el potencial uso de esta estrategia de formulación.

Agradecimientos

Los autores manifiestan su agradecimiento a la Universidad del Atlántico, Facultad de Química y Farmacia y a Laboratorios Procaps SAS por la colaboración prestada en esta investigación.