

Microemulsión tópica de amlodipino besilato: formulación, caracterización y evaluación

Pazmiño Carlitos ^{*1}, Rabasco Antonio M², González Rodríguez María Luisa²

¹ Laboratorio Neofármaco. Avda Atahualpa y Noboa y Caamaño, Ambato. Ecuador.

² Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. C/ Prof. García González, 2. 41012 Sevilla, España.

*Correspondencia: pazminoc@neofarmaco.net

1. Introducción

La fisura anal crónica es una afección caracterizada por la presencia de úlceras en el epitelio escamoso del ano [1, 2], que son provocadas por la contracción espasmódica del esfínter anal interno (EAI) [3, 6]. Amlodipino (AMD) es un bloqueante de los canales de calcio que regula los cambios en la concentración de calcio intra y extracelular [4, 5]. Debido a los problemas que AMD presenta en cuanto su solubilidad, el objetivo de la presente investigación consiste en formular, caracterizar y evaluar una microemulsión (ME) de AMD para su aplicación tópica, mediante la utilización de excipientes adecuados como potenciadores de la permeación.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Amlodipino Besilato (AMD, Merck, USA). Aceite de ricino polioxietileno – 40 (Findet ARH-52, Kao global chemical), Triglicéridos caprílico, cáprico (Crodamol[®], Croda, USA), Propilenglicol (PG, Alfa Aesar, USA), Metilparabeno, propilparabeno EDTA disódico y acetato de tocoferol fueron (Lab Neofarmaco, Ecuador).

2.2. Formulación de las microemulsiones

Se determinó la solubilidad de AMD en varios aceites, surfactantes y co-surfactantes para encontrar los componentes apropiados con

buena capacidad de solubilización para AMD en ME. Para conocer los intervalos de concentración de los componentes en el rango existente de ME, se construyeron diagramas de fase pseudo-ternarios utilizando el método de titulación de agua. Una vez definidas las zonas de ME, se volvieron a replicar y caracterizar por mezcla directa y agitación; el AMD se añadió a la mezcla de surfactante y co-surfactante, se calentó a 50 °C y se agitó durante 15 minutos a 1000 rpm.

2.3. Caracterización y evaluación

Las microestructuras resultantes de las zonas de ME derivadas del diagrama pseudo-ternario, se caracterizaron por una combinación de técnicas que incluyen apariencia macroscópica y microscópica, medición de la conductividad eléctrica, pH, comportamiento reológico, tamaño de gotícula, índice de polidispersión (PDI) y potencial zeta, calorimetría diferencial de barrido, ensayo de permeación in vitro (flujo en el estado estable J y el coeficiente de permeación P). Finalmente, de la formulación optimizada se realizó la valoración del AMD mediante HPLC-DAD a 237 nm.

3. Resultados y Discusión

3.1. Evaluación de solubilidad de AMD en los componentes de las ME

Se midió la solubilidad del activo en los componentes de una ME, resultando ser que el co-surfactante con mejor resultado fue el propilenglicol. De los surfactantes, se seleccionó

al aceite de ricino polioxietilenado – 40 (Findet). De los componentes oleosos evaluados, los triglicéridos caprílico/cáprico tuvieron el mejor comportamiento, ya que no fueron susceptibles de auto-oxidación lipídica debido a las insaturaciones estructurales de sus ácidos grasos.

3.2. Diagramas pseudo-ternarios

Se construyeron los diagramas pseudoternarios, resultando tres los diagramas principales que presentaron una amplia zona de ME; se seleccionaron en ellos tres puntos aleatorios en la zona de ME más estable, con lo cual se elaboraron nueve formulaciones denominadas P1-P9 de ME cargadas con 1 % (p/p) de AMD. Estas formulaciones estaban constituidas por PG, Findet ARH52, Agua y AMD en diferentes proporciones que permitieron mantener en estado disuelto al fármaco.

3.3. Caracterización y evaluación de las ME

Las formulaciones seleccionadas fueron caracterizadas físico-químicamente. En base al estudio realizado, las formulaciones denominadas P5, P7 y P8 mantienen su tamaño de partícula menor a 100 nm con PDI inferior a 0,5 con respecto al resto de formulaciones. El potencial zeta de la fórmula P5 fue el mayor de las tres evaluadas, con un valor de 9.99 mV. El comportamiento reológico reveló características de una fase dilatante y posterior comportamiento plástico para la formulación P5. El lote con pH 5.6 define su afinidad por la epidermis donde será aplicada y el valor de la conductividad revela el sentido de la ME, o/w.

El análisis ANOVA del estudio de liberación de las formulaciones evaluadas (p-valor 0.0707) determinó que no existe diferencia sobre los valores de flujo ni constante de permeabilidad. Las fórmulas que tienen la mayor pendiente son P3, P5 y P7, con valores de J 0.011, 0.014 y 0.022 mg/cm²/min, respectivamente.

Referencias bibliográficas

1. Martinena Padial E, Pozuelos Estrada J, Martín Lencero L, Vergeles-Blanca JM. Tratamiento de las fisuras anales con donadores de óxido nítrico: ¿una opción terapéutica? FMC - Form. Med Contin Aten Prim. 2001;8(4):256-65.
2. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev. 2012.

La caracterización térmica indicó que no existe incompatibilidad entre los componentes principales.

De las tres formulaciones finales fue seleccionada la formulación P5, a la cual se complementó su formulación galénica para el ingreso al estudio de estabilidad a largo plazo; para ello, se le incluyeron metil y propil parabenos como conservantes, acetato de tocoferol y EDTA disódico como antioxidantes, al igual que un humectante, glicerina, en proporciones que no alteraran la microemulsión formada. A esta formulación se le evaluó mediante HPLC su potencia con respecto al AMD, obteniéndose un tiempo de retención de 10.33 min, una potencia del 102,3 % ± 0.9 %, resolución de 3.8, asimetría de 1.4 y 3579 platos teóricos para el pico de AMD.

4. Conclusiones

En el presente estudio se investigó la aplicación de un sistema en ME que contiene AMD para su aplicación tópica. El diseño experimental permitió evaluar una serie de combinaciones que derivaron a establecer una ME optimizada - P5 - la cual demostró ser la más estable y con mejor comportamiento de permeación in vitro. La formulación está compuesta por propilenglicol 15 %, glicerina 3 %, FINDET ARH 52® 39 %, crodamol® 21 %, AMD 1 %, metilparabeno 0,18 %, propilparabeno 0,02 %, acetato de tocoferol 0,05 % y agua purificada csp 100 %.

Agradecimientos

El trabajo fue financiado por la Junta de Andalucía (CTS214), el VI Plan Propio de la Universidad de Sevilla y Laboratorio Neofármaco de Ecuador. Los autores agradecen al grupo de investigación el apoyo científico y tecnológico brindado.

3. Salem AE, Mohamed EA, Elghadban HM, Abdelghani GM. Potential combination topical therapy of anal fissure: Development, evaluation, and clinical study. *Drug Deliv.* 2018;25(1):1672-82.
4. Ananchenko G, Novakovic J, Lewis J. Amlodipine Besylate. En: Brittain H, editor. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 1ª ed. Vol. 37, Academic Press; 2012. p. 31-77.
5. Fares H, Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart.* 2016;3(2):e000473.
6. Fernández García MI, Albornoz López R, Pérez Rodrigo I, Abellón Ruiz J. Efectividad y seguridad de diltiazem 2 % tópico en fisura anal. *Farm Hosp.* 2009;33(2):80-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Pazmiño C, Rabasco AM, González Rodríguez ML. Microemulsión tópica de amlodipino besilato: formulación, caracterización y evaluación. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):66-8.