

DISEÑO DE UN SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACOS AUTOEMULSIFICABLE (SEDDS) DE ESTRADIOL INCORPORADO EN CAPSULA DURA DE GELATINA.

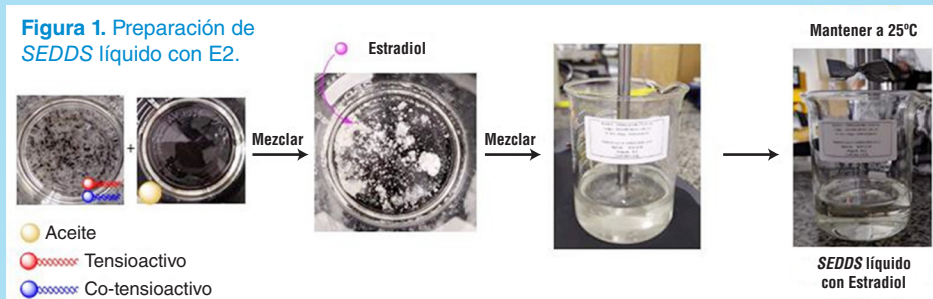


Gómez Palencia. Karolaine, Gómez De la Cruz. Laura, Herrera Márquez. Alberto, Sotomayor Pino. Reinaldo G Grupo de investigación en control y tecnología farmacéutica, (GITECFAR), Universidad del Atlántico, Colombia.

INTRODUCCIÓN Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (*SEDDS*, por sus siglas en inglés *Self-emulsifying drug delivery systems*) son innovaciones tecnológicas basadas en lípidos que potencian la biodisponibilidad oral de los fármacos hidrófobos ya que mantienen el fármaco en estado de dispersión coloidal a lo largo del tracto gastrointestinal. Han demostrado reducir la disolución lenta e incompleta de fármacos, facilitar la formación de su fase solubilizada, aumentar la estabilidad de las moléculas del fármaco, además ofrecen la posibilidad de administrar el producto final en diferentes formas farmacéuticas, tales como cápsulas de gelatina dura, siendo una alternativa prometedora para asegurar la entrega de fármacos poco solubles y/o con poca permeabilidad. En esta investigación se desarrolló y evaluó un *SEDDS* en capsula dura de gelatina, utilizando estradiol (E2), prácticamente insoluble en agua (3.6 mg/L (a 27 °C) y altamente hidrófobo (log P 4.01), perteneciente al Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS) de clase II.

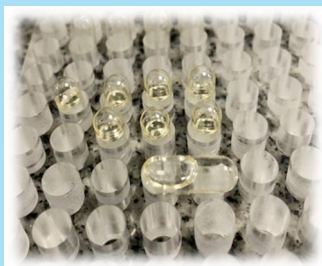
DESARROLLO: MATERIALES Y MÉTODOS Formulaciones orales de LFCS Tipo III (*SMEDDS*) con una concentración de E2 de 1mg y un peso de dosificación de 300 mg fueron incorporadas dentro capsulas duras. El aceite previamente seleccionado mediante estudios de solubilidad termodinámica mediante *UHPLC* fue Capmul® MCM mezclado en cada sistema T1 o T2/Co(T1: Gelucire® 44/14, T2: Kolliphor® RH 40 y Co: Transcutol® HP) con agitación continua, posteriormente se adicionó E2 proporcionalmente durante 60 minutos a 100 rpm hasta solubilización completa manteniendo la mezcla a 25°C.

Figura 1. Preparación de *SEDDS* líquido con E2.



Estas formulaciones fueron caracterizadas mediante pruebas como robustez a la dilución en 3 medios de disolución (HCl 0.1N, buffer acetato, buffer fosfato) en observación durante 24 horas a 37°C y perfil de disolución comparativo: aparato N°3 USP en lauril sulfato al 0.3% de sodio con tiempos de muestreo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, cuantificadas por *UHPLC*; se evaluó el tiempo medio de disolución (TMD), eficiencia de disolución (ED), factor de diferencia (F1) y factor de similitud (F2).

Figura 2. *SEDDS* en cápsula dura y Aparato N°3 USP.



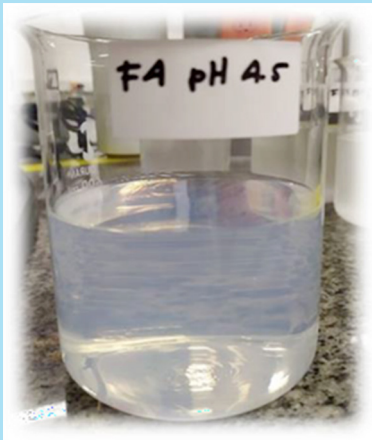
DISEÑO DE UN SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACOS AUTOEMULSIFICABLE (SEDDS) DE ESTRADIOL INCORPORADO EN CAPSULA DURA DE GELATINA.



Gómez Palencia. Karolaine, Gómez De la Cruz. Laura, Herrera Márquez. Alberto, Sotomayor Pino. Reinaldo G Grupo de investigación en control y tecnología farmacéutica, (GITECFAR), Universidad del Atlántico, Colombia.

RESULTADOS: Las formulaciones con Kolliphor® RH 40 fueron estables en los 3 medios, apariencia transparente y ligeramente azulada indicativo de alta solubilidad del activo y permitiendo asumir que no se presentará precipitación del fármaco en el intestino antes de la respectiva absorción.

Figura 3. Mezclas con Kolliphor® RH 40 ligeramente azulada diluido en 250 ml de buffer acetato pH 4,5 y transparente en 250 ml de buffer buffer fosfato.



La formulación con Kolliphor® RH 40 en un 33.0% a los 10 minutos de disolución ya estaba disuelta en un 97%, TMD de 3,71; EF de 97, 54 % mientras el RDL obtuvo 98%(10min), 15,71 TMD y EF 79,29%. Los factores F1(7) y F2(56) en el rango de 30 a 60 minutos de disolución cumplen los criterios establecidos.

CONCLUSIÓN se logró formular un SEDDS (Capmul® MCM (50%), Kolliphor® RH40 (33%) y Transcutol® HP (16%)) de E2 en capsula dura que cumple con las pruebas de desempeño y es similar al producto de referencia.