



DESARROLLO DE MICRO Y NANOEMULSIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

Autor: CARLOS MARTÍNEZ MARTÍNEZ D.N.I.: 71.451.111-R

Tutora: Dra. PALOMA M. DE LA TORRE IGLESIAS Convocatoria: FEBRERO 2016

RESUMEN:

Las microemulsiones son sistemas monofásicos donde un surfactante hace posible la coexistencia de aceite y agua, presentando un tamaño de gota dispersa de 10 a 50 nm, pero considerándolas no como una dispersión de pequeñas gotas sino como una estructura bicontinua en la cual no hay fase externa ni interna, siendo termodinámicamente estables. Por otra parte las nanoemulsiones, debido al pequeño tamaño de gota (< 100 nm) poseen un aspecto similar a las microemulsiones, distinguiéndose de ellas en que no son sistemas en equilibrio termodinámico, aunque pueden tener una elevada estabilidad cinética. Ambas despiertan interés en el ámbito farmacéutico debido su fácil preparación, su gran estabilidad y la capacidad de incorporar un amplio rango de moléculas de principios activos mejorando su biodisponibilidad.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético y reducción de efectos adversos. De acuerdo con la Real Farmacopea Española, la farmacopea americana y la farmacopea europea, las FFLM son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía [1].

Dentro de las FFLM, se encuentran las formas farmacéuticas de liberación sostenida, que liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y posteriormente, en una cantidad adecuada y constante, para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado (de 10 a 24 horas) [1].

El interés por las nano y microemulsiones ha crecido en los últimos años, especialmente como transportadores de fármacos, empleándose en administración de fármacos por vía tópica, transdérmica, intravenosa, oral, etc., utilizándose para obtener medicamentos de liberación modificada y para vectorizar fármacos, ya que permiten transportar el fármaco al interior del organismo y su liberación de forma sostenida [2].

OBJETIVOS.

El objetivo del presente trabajo es la revisión e investigación bibliográfica relativa al desarrollo de micro y nanoemulsiones de liberación sostenida en cuanto a clasificación, ventajas, caracterización, formulaciones y aplicaciones farmacéuticas para utilizar estos sistemas como vehículos de fármacos, haciendo especial énfasis en la administración por vía oral.

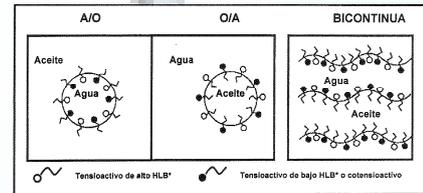


Figura 1. Esquema de las estructuras de microemulsiones directas (O/W), inversas (W/O) y bicontinuas [5].

METODOLOGÍA.

Para la revisión bibliográfica se han utilizado:

a) PubMed (PubMed Database);

b) Science Direct;

c) Otros: Se han consultado varias tesis doctorales de los Departamentos de Farmacología y Tecnología Farmacéutica de, entre otras, las Facultades de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad de Granada. Además puntualmente se han utilizado otras bases de datos referenciales, tales como MEDLINE, EMBASE, Scopus, Current Contents, Web of Science, Cochrane Library, Agencia Europea del Medicamento, Food and Drug Administration y varios registros de investigación.

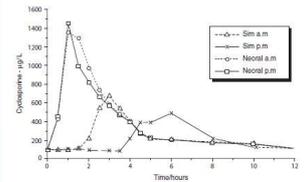
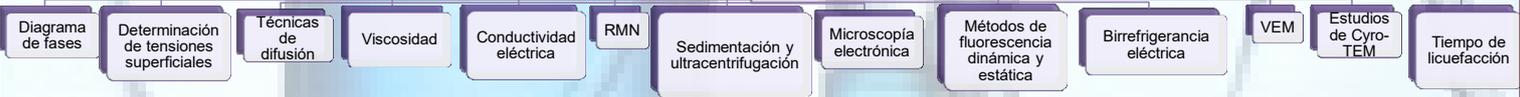


Figura 2 . Representative cyclosporine blood concentration profiles from a renal transplant patient given the currently marketed formulation Sandimmune (SIM) or of new Neoral formulation without food (a.m.) or with food (p.m.) [10]

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Caracterización de las microemulsiones [3]



Las microemulsiones no son emulsiones constituidas de pequeñas gotas como creyó Shulman [6], sino sistemas monofásicos en cuyo interior un surfactante, permite la coexistencia, de aceite y agua. Las más conocidas son las basadas en microgotas esféricas de tamaño uniforme de una de las fases en el seno de la otra. En la de tipo directo (O/W), las moléculas de tensioactivo, se sitúan con la cadena hidrofóbica hacia el interior, creando un medio interno apolar que permite la solubilización de compuestos lipófilos. En las de tipo inverso (W/O), las cabezas polares se dirigen hacia el interior de la estructura formándose un medio polar que favorece la solubilización de agua o compuestos hidrófilos en su interior. Además existe una estructura bicontinua, sin fase externa ni interna. Al aumentar la concentración de fase acuosa o bien la temperatura, se produce una transición de la microemulsión inversa (W/O) a microemulsión directa (O/W), pasando por una estructura bicontinua que pueden presentar birrefringencia [7], con un tamaño de gota dispersa en la fase continua del orden de 10 a 50 nm. Las nanoemulsiones, debido al pequeño tamaño de gota (< 100 nm) poseen un aspecto similar a las microemulsiones, pero presentan varias diferencias con ellas: no son sistemas en equilibrio termodinámico, se obtienen a través de sonicación del sistema; tienen un menor contenido de surfactante (del 1-3% frente al 15-30%) y el cosurfactante es un alcohol de al menos 12 carbonos, mucho más largo que el correspondiente a las microemulsiones [8].

Además, para mejorar la absorción y disolución de principios activos lipofílicos, se han desarrollado los sistemas de liberación sostenida SEDDS (self-emulsifying drug delivery systems) y SMEDDS (self-microemulsifying drug delivery Systems) [9]. Estos sistemas son mezclas isotrópicas de: fármaco, aceite/lípido, tensioactivo y/o cotensioactivo que forman gotitas de emulsión/lípido finas con un tamaño que oscila aproximadamente desde los 100 nm (SEDDS) a menos de 50 nm para los (SMEDDS), en dilución con fluido fisiológico. El fármaco, por lo tanto, permanece en solución en el intestino, evitando la etapa de disolución que, con frecuencia limita la tasa de absorción de fármacos hidrófobos en estado cristalino.

Principios activos formulados en microemulsiones (Elaboración propia).

Principio Activo	Signo de microemulsión
Biotina	A/O
Biotina decanoil dicarboxilato	A/O
Vasopresina	SMEEDS
Indometacina	SMEEDS
Ciclosporina Sandimmune	SEDDS
Ciclosporina y alcohol BOD	A/O
Insulina	O/A
Hidrocloruro de morfina	SMEEDS
Fluorouracilo	SMEEDS
Vasopresina	SMEEDS
Vitamina E	SEDDS
Octinoxato	SEDDS
Octinoxato	SEDDS
Indometacina	SMEEDS
Cocartina Q10	SEDDS
Biotina decanoil dicarboxilato	O/A
Paclitaxel	SEDDS
Ciclosporina	SEDDS
PNL-0125	SEDDS
Sin-alantoin	SMEEDS
Carvedilol	SEDDS/SMEEDS
Bupropión	SEDDS
Ketoprofen	SEDDS
Ramipril	SEDDS
Dexametasona	SMEEDS
Biotina decanoil dicarboxilato	SEDDS
Propofol	SEDDS
Vitamina E	SEDDS
Silymarina	SMEEDS
Acetaminofén	SEDDS
Eprazinavir	SEDDS
Ritonavir	SMEEDS
Ciclosporina Sandimune Neoral	SMEEDS
Sabunavir	SMEEDS

Ventajas y desventajas en el uso de las micro y nanoemulsiones de liberación controlada

Ventajas: En el caso de las microemulsiones W/O con ventajas tales como protección de fármacos hidrosolubles, liberación sostenida de fármacos hidrosolubles y aumento de la biodisponibilidad y en el caso de las microemulsiones O/W el aumento de la solubilidad de fármacos lipofílicos, aumento de la biodisponibilidad y la foudación concenrmtrada de fármacos solubles en fase acuosa u oleosa [4].

Desventajas: el elevado porcentaje de tensioactivos a utilizar, la toxicidad potencial de los tensioactivos y que la solubilidad de los fármacos esta influenciada por consideraciones ambientales [5].

CONCLUSIONES.

Las formulaciones lipídicas auto-dispersables, en especial las microemulsiones han demostrado ser vehículos capaces de proteger fármacos lábiles, especialmente peptídicos, de solubilizar drogas lipofílicas y de mejorar la biodisponibilidad de las mismas reduciendo además la variabilidad entre pacientes, destacando fármacos como la ciclosporina, insulina, vasopresina y antirretrovirales para el tratamiento del VIH.

En el caso de las microemulsiones de ciclosporina, la biodisponibilidad aumento más de tres veces, respecto a las formulaciones de otro tipo. Se detectaron mejoras en la absorción con el uso de microemulsiones de insulina por vía oral significando un gran avance tecnológico para la sustitución de los antidiabéticos de uso parenteral.

Asimismo han sido una aportación fundamental en el tratamiento y control de las infecciones por el VIH las formulaciones de SEDDS y SMEDDS en fármacos como el Ritonavir, Saquinavir y Tripanavir.

Se emplearon formulaciones SMEDDS en medicamentos peptídicos cuya biodisponibilidad era menor por su elevada degradación presistémica ,como el caso de la vasopresina.

BIBLIOGRAFÍA.

[1] Puebla, M.M. (2012). Estudio de la influencia de los parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos. Tesis Doctoral. Dto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada. España; [2] OTT-CSIC. (2005). Nano-emulsiones para mejorar el transporte de fármacos no solubles en agua. R+D CSIC, España. <http://www.ott.csic.es/rdesic/rdesicesp/rduq24esp.htm>; [3] Castro, D. (2002). Desarrollo Galénico de microemulsiones para la administración transdérmica de nifedipino. Tesis Doctoral. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2025-0; [4] Kumar, P. y Mittal, L. (1999). Handbook of microemulsion Science and Technology, Dekker/CPR Press, New York; [5] Brime, B. (2002). Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina B. Tesis Doctoral. Dto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2003-4. [6] Hoar, T. P. y Schulman, J. H. (1943). Transparent water-in-oil dispersions: Oleopathic hydromucelle. Nature. 152: 102-. [7] Shinoda, K. y Lindman, B. (1987). Organised surfactant systems: microemulsions. Langmuir. 3:135-149. [8] Chen, H.B.; Khemtong, C.; Yang, X.L.; Gao, J.M. (2011). Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. Drug Discovery Today 16: 354-360. [9] Kanchan, K.; Sunny, Ch.; Deepika, D.; Saurabh, A.; Roopk, K. (2010). Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. Drug Discovery Today. Vol. 15. Nº 21/22/928-965; [10] Morawoch, W. y Gao, P. (2009). Improving the oral absorption of poorly soluble drugs using SEDDS and S-SEDDS formulations. Elsevier Inc., 443-468.