

Formulación y caracterización de sistemas autoemulsionables para mejorar la solubilidad y absorción de Prazicuantel

Santiago Villarreal Oscar¹, Miranda Calderón Jorge Esteban², Rojas González Lucia²

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Circuito Exterior S/N, Cd. Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México 04510, México.

² Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos. Calzada del Hueso 1100, Coyoacán, Ciudad de México 04960, México.

Autor para correspondencia: jorgestmc@gmail.com

Recibido:

04/agosto/2019

Aceptado:

28/octubre/2019

Palabras clave:

Sistemas autoemulsionables, solubilidad, Prazicuantel

Keywords:

Self-emulsifying systems, solubility, Praziquantel

RESUMEN

Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) se dispersan espontáneamente en los fluidos gastrointestinales bajo la acción de los movimientos peristálticos formando estructuras micro y nanométricas que conforman el medicamento. El objetivo de este trabajo es desarrollar y caracterizar una formulación que permita aumentar la solubilidad del Prazicuantel mediante un SEDDS. La zona de autoemulsificación se evaluó con 10 puntos dentro de un área de trabajo establecida. Las mezclas óptimas fueron sometidas a perfiles de disolución y evaluación de la permeación. Los sistemas presentaron un incremento de solubilidad del Prazicuantel de 70 - 175 veces comparadas con el agua, se obtuvieron tamaños de partícula inferiores a 350 nm y potenciales zeta de -1.4 a -32.2 mV, con tiempos de autoemulsificación menores a 60 segundos. Los perfiles de disolución y los estudios de permeación demuestran que la formulación del prazicuantel incrementa la solubilidad, velocidad de disolución y mejora la absorción.

ABSTRACT

Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) spontaneously disperse in the gastrointestinal fluids under the action of peristaltic movements forming micro and nanometric structures that make up the medication. The objective of this work is to develop and characterize a formulation that increases the solubility of Praziquantel by means of a SEDDS. The self-emulsification zone was evaluated with 10 points within an established work area. The optimal mixtures were subjected to dissolution profiles and permeation evaluation. The systems showed an increase in Praziquantel solubility of 70-175 times compared to water, particle sizes below 350 nm and zeta potentials from -1.4 to -32.2 mV were obtained, with self-emulsification times less than 60 seconds. Dissolution profiles and permeation studies show that the formulation of praziquantel increases solubility, dissolution rate and improves absorption.

Introducción

Hasta el 41% de entidades químicas farmacológicas recientemente descubiertas, siguen siendo un desafío en el proceso de desarrollo de fármacos debido a su escasa solubilidad en agua (Venkata et al., 2013). La mayoría de estas nuevas moléculas de fármaco tienen la característica de ser lipófilas, y tienen una baja

de fármacos administrados oralmente trayendo consigo un efecto terapéutico nulo o disminuido (Venkata et al., 2013).

Existen diferentes rutas tecnológicas para mejorar la solubilidad de fármacos mediante la modificación de algunas propiedades fisicoquímicas como la formación de sales, aumento de la velocidad de disolución de los fármacos mediante la reducción de su tamaño de partícula. Como se muestra en la figura 1, se representan diferentes estrategias para mejorar la solubilidad y aumentar la velocidad de disolución de los fármacos (Czajkowska et al., 2015). En los últimos años se han empleado muchas estrategias de formulaciones basadas en lípidos para mejorar la disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles (Venkata et al., 2013).

Las formulaciones basadas en lípidos (LBF) tienen como objetivo mejorar la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble en agua en un grado mayor que el que se puede conseguir con una forma de dosificación sólida oral convencional. El mecanismo principal por el cual las formulaciones basadas en lípidos mejoran la biodisponibilidad es a través de la solubilización del fármaco (Haus, 2007). Para que las formulaciones basadas en lípidos tengan éxito, los fármacos deben permanecer en un estado solubilizado durante la digestión y durante el proceso de formulación, ya que la precipitación de este puede ser perjudicial para el rendimiento de la formulación (Feeney et al., 2016).

Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), han sido utilizados como una estrategia para aumentar la solubilidad de fármacos, estos sistemas se forman a base de lípidos. Estas formulaciones son emulsiones, y son una mezcla de aceites y surfactantes en proporción adecuada que tienen la capacidad de formar rápidamente una microemulsión aceite en agua (o/w) (Atef, 2008). Además, estas formulaciones son física y termodinámicamente estables, ya que se forman de manera rápida y espontánea; sus propiedades auto emulsionantes se deben a un requisito de energía libre negativo o bajo lo que da como resultado la formación de la emulsión, por lo cual se dispersan

solubilidad en agua, lo que da lugar a una baja biodisponibilidad (Robinson, 1996). La solubilidad limitada en agua representa un reto para desarrollar una forma de dosificación sólida oral óptima en términos de diseño de formulación, biodisponibilidad y comercialización de nuevos productos farmacéuticos (Qureshi et al., 2015). Una baja solubilidad acuosa puede terminar en una absorción incompleta

fácilmente en el tracto gastrointestinal, donde la motilidad del estómago y del intestino delgado proporciona la agitación necesaria para la emulsificación (Haus, 2007).

La formación rápida de la emulsión ayuda a mantener el fármaco en una forma disuelta; sin embargo, es el tamaño de gota pequeño la que ofrece un área superficial interfacial considerablemente mayor, la cual acelera aún más la velocidad de absorción de fármacos que tienen una solubilidad limitada (Qureshi et al., 2015).

El PC (Prazicuantel) es un fármaco antihelmíntico ampliamente utilizado para el tratamiento de la esquistosomiasis. Es altamente efectivo contra todas las especies de Schistosomas y contra cestodos. Por lo general, se administra en una sola dosis oral, lo que no solo facilita el cumplimiento, sino que también tiene pocos efectos secundarios a corto y largo plazo (Passerini et al., 2006). El PC está incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para el tratamiento de adultos y niños (WHO, 2015). Este es un medicamento bien tolerado y seguro; sin embargo, de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), es de clase II, por lo que se caracteriza por alta permeabilidad, y baja solubilidad (Lindenberg et al., 2004 ; Kanchan et al., 2010). Este fármaco tiene algunas desventajas, entre las que se encuentran: un sabor desagradable, una baja solubilidad y por tanto una baja biodisponibilidad oral que pudiera afectar su efecto terapéutico (Ferreira et al., 2018).

Metodología

Materiales

Principio activo: Prazicuantel materia prima.
Medicamento de referencia: Cisticid Praziquantel tabletas 600 mg – MERCK (Lote: M81735).

Vehículos orgánicos: Metanol, Etanol, Propanol y Butanol.
Aceites: Capryol 90, Maisine CC y Labrafac lipophile.
Surfactantes: Labrasol, Tween 80, Tween 40 y Labrafil M 2125 CS.
Cosurfactantes: Transcutol HP, PEG 200 Y Propilenglicol.



Figura 1. Estrategias para mejorar la solubilidad de Fármacos poco solubles (Tomado de Williams et al., 2013)

Medio de disolución: HCl al 37% y Lauril sulfato de sodio.

Solución de lavado de tejido intestinal: NaCl, KCl, CaCl₂ 2H₂O y NaH₂PO₄ 2H₂O. Solución para conservación de tejido intestinal: NaCl, NaH₂PO₄ 2H₂O, Na₂HPO₄ y Benzoato de sodio. Solución de trabajo para perfiles de permeación: NaCl, NaH₂PO₄ 2H₂O, Na₂HPO₄.

Métodos

Determinación de tamaño de partícula de Prazicuantel en polvo

A partir de una masa total de 3 g de PC se determinó por triplicado el tamaño de partícula del polvo utilizando el equipo HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950.

Curva patrón de Prazicuantel

Se preparó por triplicado una disolución stock de 800 µg/mL de PC, se realizó un barrido de absorbancia de 200 a 400 nm, se realizaron diluciones hasta una concentración de 4 µg/mL utilizando Metanol QP como disolvente, se prepararon tres curvas con 7 puntos cada una y se realizó la cuantificación en un espectrofotómetro UV-Vis utilizando una celda de cuarzo.

Interacción de excipientes en cuantificación del Prazicuantel

Se prepararon diluciones de cada excipiente en metanol considerando la concentración más elevada en la que se presenta dentro de las mezclas ternarias, a estas preparaciones se les realizó un barrido de 200 – 400 nm.

Solubilidad al equilibrio en diferentes vehículos puros

Se agregó un exceso de PC a un volumen de 3 mL de cada vehículo por triplicado, la mezcla resultante se agitó de

manera vigorosa con un vórtex hasta alcanzar la dispersión completa del principio activo. Los tubos se colocaron en un baño de agua a 25°C y agitación de 180 rpm durante un periodo de 48 h, el ensayo se replicó modificando la temperatura para obtener resultados a 25, 37 y 40 °C.

Al término del tiempo establecido las mezclas fueron filtradas utilizando filtros PVDF 0.45 µm para obtener sistemas traslucidos, se realizaron las diluciones necesarias con metanol QP y se cuantificó la cantidad de PC disuelta con la ayuda de la curva patrón descrita anteriormente.

Construcción de diagramas de fase ternarios

Se establecieron 4 diagramas de fase ternarios empleando los vehículos oleosos seleccionados en la prueba de solubilidad al equilibrio y realizando un mapeo de 10 puntos distribuidos dentro de un área de trabajo caracterizada por tener concentraciones de aceite de 5-45%, surfactante de 50-90% y cosurfactante de 5-45%. Cada punto se preparó por triplicado para cada uno de los 4 diagramas establecidos (Tabla 1).

Tabla 1. Composición en % para cada punto dentro del área de trabajo seleccionada.

| Diagrama (A-D) | Composición (%) | | |
|----------------|-----------------|--------|-------------|
| | PUNTO | Aceite | Surfactante |
| 1 | 5 | 50 | 45 |
| 2 | 5 | 70 | 25 |
| 3 | 5 | 90 | 5 |
| 4 | 15 | 55 | 30 |
| 5 | 15 | 65 | 20 |
| 6 | 15 | 75 | 10 |
| 7 | 25 | 50 | 25 |
| 8 | 25 | 60 | 15 |
| 9 | 25 | 70 | 5 |
| 10 | 45 | 50 | 5 |



Máxima capacidad de carga para mezclas lipídicas

Para cada mezcla preparada se agregó un exceso de PC, se mezclaron con un vórtex hasta obtener una mezcla completamente turbia, los sistemas obtenidos se resguardaron en un baño con agitación en condiciones de 25°C y 100 rpm durante un periodo de 48 h. Al término del tiempo establecido las mezclas fueron filtradas utilizando filtros PVDF 0.45 µm para obtener sistemas traslucidos, se realizaron las diluciones necesarias con metanol QP y se cuantifico la cantidad de PC disuelta.

Emulsificación in vitro

Una vez obtenida la mezcla lipídica cargada con PC se tomo una alícuota de 1 mL y se agregó a un vaso de precipitados con 250 mL de agua desionizada y se mantuvo una agitación de 100 rpm para simular el movimiento peristáltico, se determino el tiempo de emulsificación (tiempo de dispersión completa de la fase lipídica) y los sistemas fueron clasificados de acuerdo al grado de turbidez presentado con una escala de 0-4.

Determinación de tamaño de partícula y potencial zeta

Para los sistemas que presentaron una emulsificación espontánea *in vitro* satisfactoria se tomo una alícuota de 10 mL y se analizó utilizando el equipo Zetasizer modelo Nano-series utilizando una celda capilar DTS1060. Las determinaciones se realizaron por triplicado

Perfiles de disolución.

La evaluación de los perfiles de disolución se llevó a cabo conforme a la metodología descrita en la FEUM 11a ed para tabletas de Prazicuantel. Los tiempos de muestreo para determinar el porcentaje disuelto fueron a los 5, 10, 15, 25, 40 y 60 minutos. La cuantificación del PC se realizó mediante espectroscopia de UV con la ayuda de la curva patrón descrita anteriormente.

Perfiles de permeación en sistema ex-vivo

Utilizando la primera porción de intestino delgado de lechón de 3 meses, se realizaron cortes de 7 cm eliminando todos los restos de timo con solución de lavado de tejido intestinal, las porciones intestinales fueron conservadas en refrigeración. Se realizo un amarre en ambos extremos del tejido, se agrego al interior del saco intestinal 4 mL de solución de trabajo conteniendo la dosis de cada muestra con ayuda de una cánula. Se depositó el saco intestinal en un vaso enchaquetado con 150 mL de solución de trabajo a 37 °C y agitación constante. Se realizaron 12 muestreos

durante un periodo de 4 horas con reposición del medio de ensayo.

Resultados y discusión

Determinación de tamaño de partícula de Prazicuantel en polvo

Tabla 2. Valores de tamaño de partícula de PC.

| Muestra | Mediana (µm) | Media (µm) | D.E. (µm) |
|---------|--------------|--------------|---------------|
| 1 | 15.96 | 25.15 | 26.51 |
| 2 | 5.58 | 5.84 | 1.68 |
| 3 | 17.19 | 39.21 | 56.59 |
| Prom. | 12.91 ± 3.68 | 23.40 ± 9.67 | 28.26 ± 15.87 |

Las determinaciones muestran que el polvo presenta un tamaño de partícula muy fino (Figura 2) lo cual favorece su incorporación en las mezclas lipídicas preparadas y de esta manera asegurar que se encuentre solubilizado dentro de las estructuras lipídicas al momento de realizar la emulsificación en medio acuoso y de esta manera evitar problemas de precipitación del principio activo durante el proceso de emulsificación (Feeney et al., 2016).

Barrido de absorbancia y Curva patrón de Prazicuantel

PC presenta dos picos de absorbancia máxima, uno a 237 nm y otro a 265 nm. Se observa que para una misma concentración se mantiene el patrón característico de picos; sin embargo, se decidió realizar un barrido de absorbancia máxima a todas las concentraciones de PC a las que se trabajaría en la curva patrón, se decidió trabajar con la longitud de onda de 265 nm para realizar todas las cuantificaciones necesarias durante la realización del protocolo experimental, ya que el pico que aparece a 237 nm se ve influenciado por la concentración de PC como se muestra en la figura 3.

Se realizó por triplicado la preparación de una curva patrón de PC. Para cada una de las concentraciones se obtuvo un %CV < 2% y un coeficiente de correlación (R²) de 0.9983 para los datos representados de manera gráfica.

Interacción de excipientes en cuantificación del Prazicuantel

Realizando el barrido de absorbancia máxima para los excipientes lipídicos y comparándolo con el espectro de absorbancia de PC a una concentración de 24.1 mg/mL en una matriz lipídica, se puede observar en la Figura 5 que a 265 nm que es la longitud de onda a la cual se realizan todas las determinaciones los excipientes que presentan una posible interferencia son Tween 80, Maisine CC y Transcutol HP, la contribución en

porcentaje de cada uno de estos respecto a la señal del PC es de 8.3, 2.4 y 3.4 % respectivamente considerando que

se trata de la concentración más elevada de cada excipiente comparada con la más baja de PC.

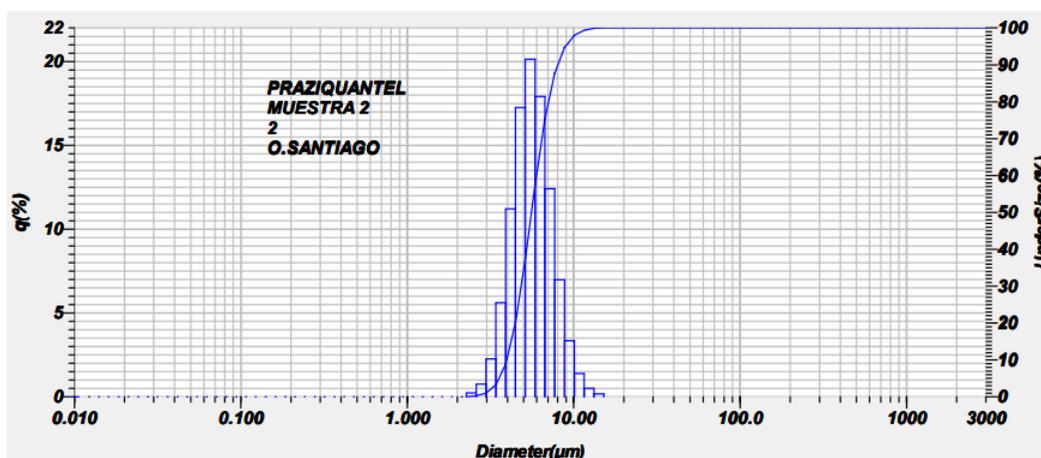


Figura 2. Distribución de tamaño de partícula de polvo de Praziquantel.

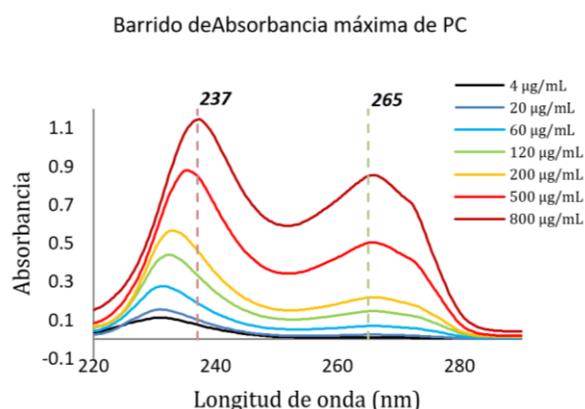


Figura 3. Barrido de absorción de PC e influencia de la concentración sobre el patrón de picos de absorción máxima.

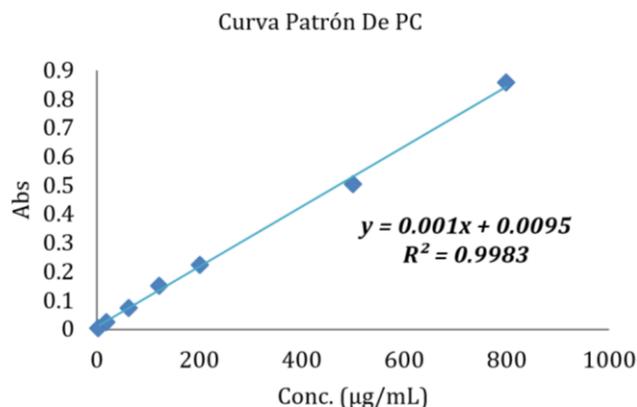


Figura 4. Curva patrón preparada como referencia para la cuantificación de PC.

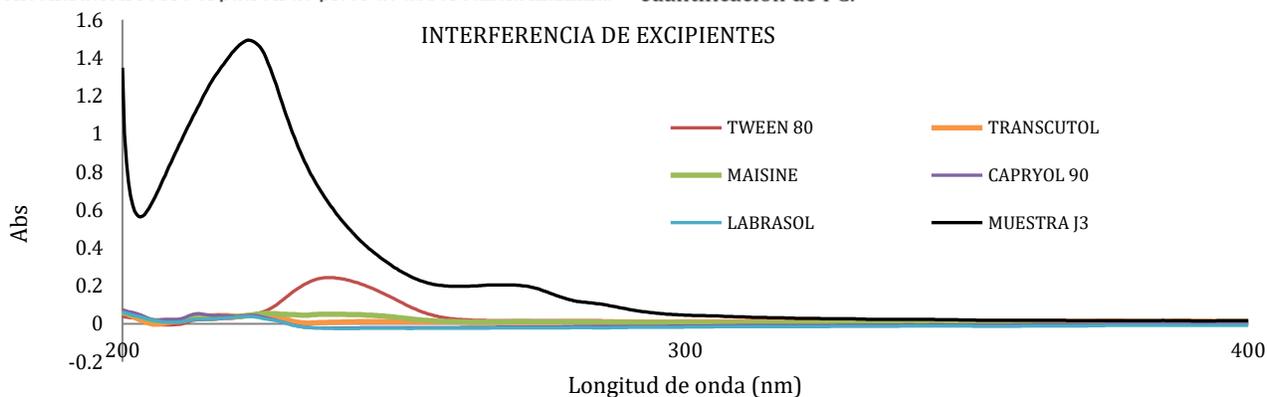


Figura 5. Interferencia de excipientes lipídicos comparada con el barrido de absorción para la muestra que presentó la menor carga de PC. Todas las muestras fueron preparadas con el mismo factor de dilución.

Solubilidad al equilibrio en diferentes vehículos puros

Los resultados de solubilidad en disolventes orgánicos muestran un aumento de solubilidad conforme aumenta la longitud de la cadena hidrocarbonada de los alcoholes primarios, para los aceites empleados los dos que presentan un mayor aumento de solubilidad del PC son Capryol 90 (Monocaprilato de propilenglicol (tipo II)) y Maisine CC (Monolinoleato de glicerilo), en el caso de los surfactantes tween 80 y Labrasol (Glicéridos de

Caprylocaproyl macrogol-8) presentan el mayor aumento de solubilidad, al igual que Transcutol HP (Éter monoetílico de dietilenglicol) para el caso de los co-surfactantes. La selección de estos 5 vehículos oleosos permitirá realizar la construcción de diferentes diagramas de fase ternarios como parte de una estrategia de pre formulación de los sistemas tipo SEDDS que se desean obtener.

Tabla 3. Solubilidad al equilibrio en diferentes vehículos de carácter lipofílicos, así como para diferentes disolventes orgánicos.

| Vehículos | Solubilidad [mg/mL] | | |
|--------------------|---------------------|---------------|---------------|
| | 25 °C | 37 °C | 40 °C |
| Agua | 0.44 ± 0.01 | ----- | ----- |
| Metanol | 118.24 ± 4.22 | 135.49 ± 2.02 | 156.95 ± 2.20 |
| Etanol | 29.21 ± 0.80 | 31.50 ± 0.92 | 33.11 ± 0.34 |
| Propanol | 43.26 ± 0.40 | 48.93 ± 1.49 | 51.57 ± 0.69 |
| Butanol | 58.39 ± 0.63 | 71.45 ± 0.73 | 76.95 ± 1.47 |
| Capryol 90 | 38.26 ± 0.52 | 76.96 ± 0.69 | 96.74 ± 1.20 |
| Maisine CC | 13.84 ± 0.58 | 17.39 ± 0.14 | 19.83 ± 0.45 |
| Labrafac lipophile | 12.98 ± 1.10 | 16.46 ± 0.38 | 18.25 ± 0.24 |
| Labrasol | 28.74 ± 0.41 | 34.35 ± 0.38 | 39.30 ± 0.92 |
| Tween 80 | 26.54 ± 0.69 | 35.14 ± 0.76 | 37.64 ± 1.09 |
| Tween 40 | 23.96 ± 0.38 | 32.35 ± 0.45 | 34.83 ± 0.46 |
| Labrafil M 2125 CS | 16.22 ± 0.76 | 20.45 ± 0.52 | 26.06 ± 0.41 |
| Transcutol HP | 31.53 ± 1.07 | 39.24 ± 0.97 | 47.27 ± 0.97 |
| PEG 200 | 20.45 ± 0.31 | 25.85 ± 0.48 | 28.12 ± 0.34 |
| Propilenglicol | 10.64 ± 1.24 | 14.05 ± 0.52 | 16.94 ± 0.31 |

Construcción de diagramas de fase ternarios

Se establecieron 4 diagramas de fase ternarios empleando los 5 vehículos oleosos seleccionados:

- Capryol90/Labrasol/Transcutol,
- Capryol90/Tween80/Transcutol,
- MaisineCC/Labrasol/Transcutol,
- MaisineCC/Tween80/Transcutol.

Se realizó un mapeo seleccionando 10 puntos aleatorios de manera que éstos cubrieran la mayor área posible de la zona de trabajo establecida mostrada en la Figura 6.

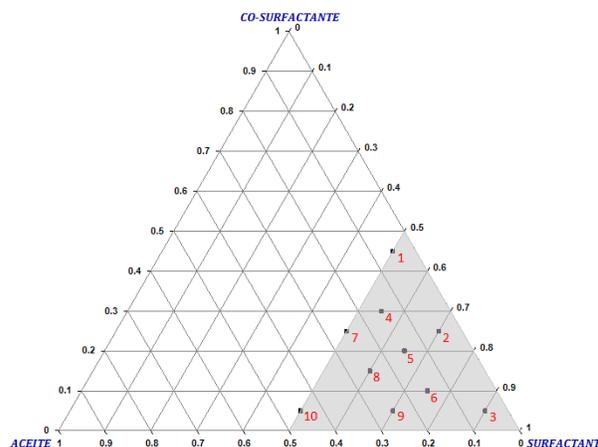


Figura 6. Área de trabajo seleccionada, caracterizada por una concentración de surfactante de 50- 90%, mientras que el aceite y co-surfactante se encuentran en concentraciones de 5- 45 %.

Prueba de emulsificación *in vitro*

Los resultados de la prueba de emulsificación *in vitro* sirven como parámetro comparativo de lo que pudiera suceder en un sistema vivo, por lo que esta caracterización es de vital importancia como prueba de aceptación o rechazo de los sistemas preparados.

Los SEDDS forman una emulsión lechosa con un tamaño de gota de 5 a 100 μm ; los SNEDDS forman nanoemulsiones con un tamaño de gota de 50 a 300 nm; y los SMEDDS pueden formar microemulsiones muy finas de 5 a 100 nm. Esta característica física es una herramienta de utilidad para conocer si los sistemas formados corresponden a los esperados.

Los sistemas fueron clasificados en una escala de 0-4 según su característica física de opacidad o formación de precipitado al momento de incorporar la fase lipídica a la acuosa según se muestra en la Figura 7.

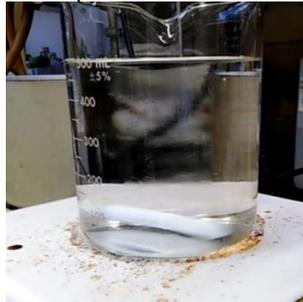
Los sistemas clasificados de 0-3 según la escala propuesta y que presentaron un proceso de emulsificación en un tiempo menor a 60 segundos fueron seleccionados para seguir con las pruebas de caracterización de tamaño de partícula y potencial zeta, mientras que los sistemas que presentaron problemas para dispersar la fase lipídica, generaban fenómenos de separación de fases o daban lugar a la precipitación del principio activo fueron descartadas.

Determinación de tamaño de partícula y potencial zeta

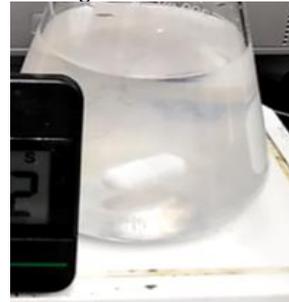
Las formulaciones que presentaron un proceso de emulsificación espontánea en un tiempo menor a 60 segundos fueron caracterizadas para conocer el tamaño de las estructuras formadas en disolución, así como su potencial zeta, uno de los parámetros de mayor importancia a considerar es el PDI (Índice de polidispersidad), ya que dependiendo de su valor da información de la calidad de la muestra, es decir qué tan homogénea es respecto a las poblaciones que la representan.

Un valor de PDI igual o menor a 0.3 se considera aceptable por parte del equipo; por lo tanto las muestras que presentaron un valor de PDI mayor a 0.300 fueron descartadas.

0- completamente traslucido



1- ligeramente turbio



2- turbidez media



3- completamente turbio



4- Separación de fases o precipitación



Figura 7. Apariencia de cada uno de los niveles de turbidez según la escala de 0 - 4 que se utilizó para la clasificación de los sistemas preparados.

Las formulaciones seleccionadas mostradas en la tabla 4 presentaron tamaños de partícula inferiores a 350 nm con un PDI menor a 0.300 y potencial zeta variable para las distintas formulaciones.

Perfiles de disolución y permeación en sistema *ex vivo*

Se realizó la metodología para las 12 formulaciones presentadas en la tabla 4, de las cuales B1, B4, C1 y C2 presentaron un % disuelto menor a la referencia. De las formulaciones que si presentaron un aumento considerable se seleccionaron las que presentaron un mayor aumento para cada uno de los diagramas establecidos. En la Figura 9 se presentan los perfiles de disolución de las formulaciones A2, B2, C3 y D2 al ser las

que presentaron un mayor aumento de % disuelto a un tiempo de 60 minutos.

Tabla 4. Resumen de caracterización fisicoquímica de formulaciones con capacidad de realizar un proceso de emulsificación espontánea, y con potencial para ser vehículos de entrega de PC.

| Formulación | T. Emulsif (s) | Apariencia (o-4) | Carga (mg/mL) | Tamaño (nm) | PDI | Potencial Zeta (mV) |
|-------------|----------------|------------------|---------------|--------------|-------|---------------------|
| A1 | 9.5 ± 0.8 | 1 | 40.1 ± 2.2 | 337.6 ± 34.1 | 0.297 | -32.2 ± 0.3 |
| A2 | 9.7 ± 1.6 | 2 | 35.8 ± 2.4 | 215.6 ± 4.0 | 0.288 | -22.7 ± 0.1 |
| A3 | 11.8 ± 1.0 | 2 | 28.3 ± 0.7 | 185.4 ± 2.9 | 0.192 | -21.8 ± 1.2 |
| B1 | 28.1 ± 0.5 | 0 | 68.6 ± 4.4 | 113.0 ± 32.4 | 0.111 | -3.6 ± 1.1 |
| B2 | 34.3 ± 2.1 | 0 | 62.4 ± 0.8 | 51.9 ± 11.2 | 0.136 | -1.4 ± 0.7 |
| B3 | 44.8 ± 0.2 | 0 | 61.5 ± 0.6 | 75.0 ± 32.3 | 0.102 | -8.1 ± 0.7 |
| B4 | 26.5 ± 1.9 | 0 | 68.0 ± 0.2 | 55.8 ± 7.5 | 0.203 | -2.3 ± 0.3 |
| C1 | 11.6 ± 0.2 | 3 | 48.6 ± 2.0 | 188.7 ± 6.0 | 0.166 | -19.8 ± 1.4 |
| C2 | 7.8 ± 0.8 | 3 | 37.9 ± 2.0 | 168.6 ± 0.2 | 0.153 | -22.7 ± 0.2 |
| C3 | 7.3 ± 0.1 | 3 | 34.8 ± 1.1 | 161.2 ± 4.5 | 0.186 | -21.2 ± 0.7 |
| D1 | 35.9 ± 2.2 | 0 | 65.4 ± 4.1 | 123.2 ± 25.8 | 0.106 | -6.1 ± 1.7 |
| D2 | 31.2 ± 4.8 | 0 | 59.1 ± 1.1 | 113.1 ± 1.7 | 0.136 | -10.1 ± 4.3 |

Estas formulaciones seleccionadas tienen en común una baja cantidad de aceite y proporciones elevadas de agente surfactante y cosurfactante lo que favorece la formación de estructuras micro y nanométricas en tiempos menores a 60 segundos, con lo cual el PC se encuentra disuelto en medios acuosos a tiempos menores que una forma de dosificación convencional como lo son las tabletas, ya que estas últimas deben pasar por un proceso de humectación y disgregación para

posteriormente tener al fármaco disuelto en el medio. Es por esto que en intervalos de tiempo de 0 a 10 minutos los sistemas SEDDS alcanzan porcentajes de disolución mayores a la referencia, lo cual es indicativo de una mayor eficiencia y un mayor aumento de la biodisponibilidad del PC para ser absorbido en el tracto gastrointestinal.

Para el protocolo de permeación en un sistema ex-vivo utilizando la primera porción de intestino delgado porcino de establecieron 4 sistemas de estudio los cuales fueron un Control sin Prazicuantel, Prazicuantel como materia prima, Tabletas de Prazicuantel (Cisticid 600 mg) y la formulación B2 para observar el comportamiento del proceso de permeación en los sistemas tipo SEDDS, para los tres sistemas con PC se establecieron cantidades de muestra diferentes para que dentro del saco intestinal estuviera presente la misma cantidad de PC a tiempo cero y pudieran ser comparables los tres sistemas, evitando diferencias en la saturación de los sistemas considerando la concentración del fármaco. Para cada muestra se realizó el protocolo por triplicado monitoreando la concentración de PC en el medio externo del saco intestinal, los resultados se muestran en la Figura 9.

Analizando los resultados se puede notar que, de los tres sistemas de estudio, la formulación B2 es la que presenta el mayor porcentaje de permeación al término del tiempo de estudio, seguida del medicamento de referencia y por último el Prazicuantel como materia prima. Durante los primeros 10 minutos no se observa una diferencia significativa, a tiempos posteriores la formulación B2 muestra una ventaja sobre la forma de dosificación convencional.

Esta diferencia se debe a la capacidad de los sistemas SEDDS para aumentar la capacidad de solubilización del PC en el medio acuoso y de esta manera se encuentre disponible para ser transportado del interior del saco intestinal hacia el medio exterior. Con lo cual queda evidenciada la ventaja de los sistemas desarrollados para aumentar la solubilidad y biodisponibilidad oral del Prazicuantel.

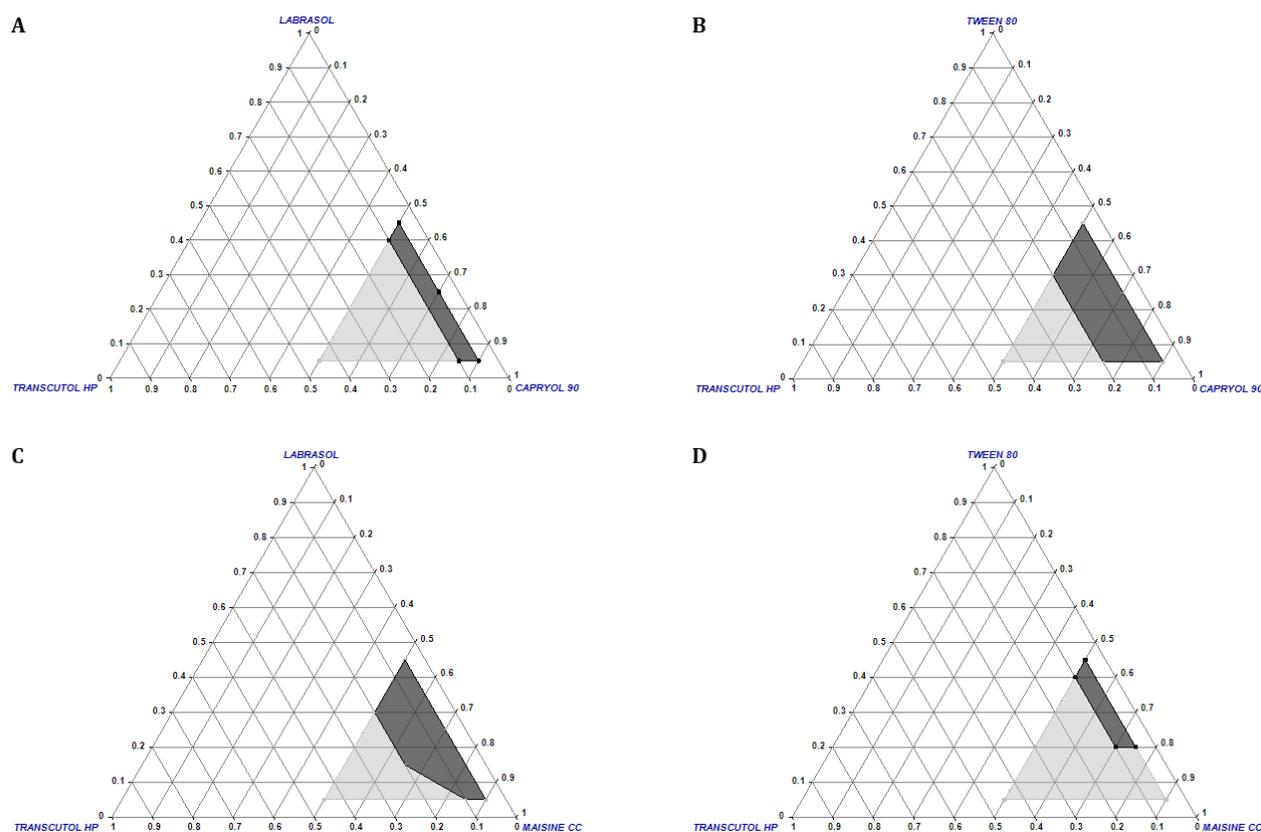


Figura 8. Zonas de autoemulsificación para los 4 diagramas construidos representadas por la zona de color negro, donde:

A) Capryol90 / Labrasol / Transcutol HP, **B)** Capryol90 / Tween80 / Transcutol HP, **C)** MaisineCC / Labrasol / Transcutol HP y **D)** MaisineCC/Tween80/Transcutol HP.

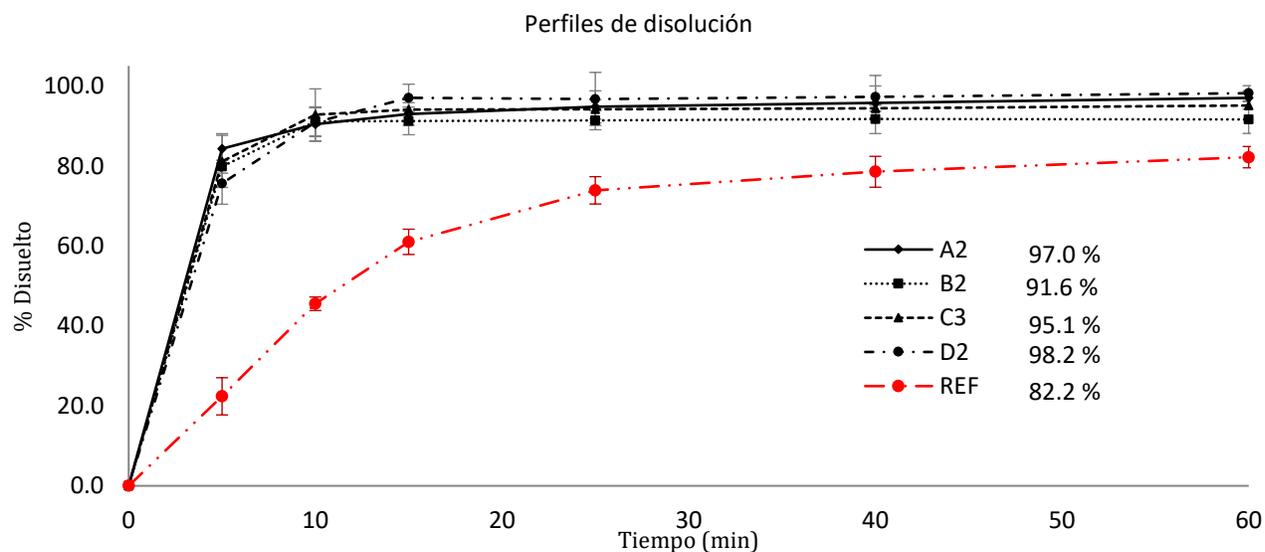


Figura 9. Perfiles de disolución de las formulaciones que presentaron el mayor aumento de % disuelto comparadas con la referencia comercial.

Conclusiones

Se establecieron cuatro zonas en los diagramas de fase ternarios en las cuales las mezclas presentan un proceso de emulsificación espontánea en tiempos menores a los 60 segundos, se establecieron 12 formulaciones con tamaños de partícula inferiores a 350 nm y potenciales zeta de -1.4 a -32.2 mV. Los sistemas obtenidos presentaron un incremento de solubilidad del Praziquantel de 70 a 175 veces comparadas con el agua. Las formulaciones A2, B2, C3 y D2 presentaron un aumento de porcentaje disuelto comparadas con el medicamento de referencia Cisticid tabletas 600 mg. Los perfiles de permeación demostraron que existe un incremento de la biodisponibilidad por parte de los sistemas SEDDS desarrollados para un fármaco clase II.

Referencias

- Atef E, Belmonte A. (2008). Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 35, 4:257-263.
- Czajkowska-Kośnik A., Szekalska M., Amelian A., Szymańska E. and Winnicka K. (2015). Development and Evaluation of Liquid and Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems for Atorvastatin. *Molecules*, 20(12).
- Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Hywel D. Williams Colin W. Pouton William N. (2016). 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews* 101, 167-194.
- Ferreira CS, Rezende P, Luciana N, Tiago M.F, Silmara M, Bani C, Vinicius M. (2018). Solid dispersion of praziquantel enhanced solubility and improve the efficacy of the schistosomiasis treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 45, 124-134.
- Hauss, D. J. (2007). Oral lipid-based formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 59, 107- 123, 667-676.
- Kanchan K, Sunny C, Deepika D, Saurabh A, Roop K (2010). Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems: A Strategy to Improve Oral Bioavailability. *Drug Discovery Today* 15.
- M. Lindenberg, S. Kopp, J.B. Dressman. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 58,2: 265-278.
- Passerini, N., Albertini, B., Perissutti, B., Rodriguez, L. (2006). Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int. J. Pharm.* 318, 92-102.
- Qureshi MJ, Mallikarjun C, Kian WG. (2015). Enhancement of solubility and therapeutic potential of poorly soluble lovastatin by SMEDDS formulation adsorbed on directly compressed spray dried magnesium aluminometasilicate liquid loadable tablets: A study in diet induced hyperlipidemic rabbits. *Asian journal of pharmaceutical sciences* 10, 40-56.
- Robinson JR. (1996). Introduction: semi-solid formulations for oral drug delivery. *Bull Tech Gattefosse* 89, 11-13.
- Shakel F., Haq N., Alanazi F. and Alsarra I. (2013). Impact of various nonionic surfactants on self-nanoemulsification efficiency of two grades of Capryol (Capryol90 and Capryol-PGMC). *Journal of Molecular Liquids*, 182, 57-63
- Venkata R, Basanth B, Raju J, Ram K, Suresh B. (2013). Gelucire 44/14 and labrasol based solid self-emulsifying drug delivery system: formulation and evaluation. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 43, 185-196.
- WHO model list of essential medicines, 19 ed. (April 2015-Revised June 2015)
- Williams H., Trevaskis N., Charman S., Shanker R., Charman W., Pouton C. and Porter C. (2013). Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 65(1), 315-499.