



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: 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

ÍNDICE.

I. RESUMEN.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

III. OBJETIVOS.

IV. METODOLOGÍA.

V. RESULTADOS Y DISCUSION.

V.1. Nanoemulsiones y Microemulsiones.

V.1.1. Concepto y denominación.

V.1.2. Estructura y Caracterización.

V.1.2.1. Estructura.

V.1.2.2. Técnicas de caracterización.

V.1.3. Ventajas derivadas de la aplicación farmacéutica de las microemulsiones.

V.1.3.1. Ventajas generales.

V.1.3.2. Ventajas específicas.

V. 1.4. Aplicaciones farmacéuticas de las microemulsiones vía oral.

V.2. Sistemas autoemulsionables de liberación de fármacos (SEDDS) y Sistemas automicroemulsionables de liberación de fármacos (SMEDDS).

V. 2.1. Fármacos candidatos al uso en SEDDS.

V.2.2. Estructura y caracterización de los SEDDS.

V.2.2.1. Estructura.

V.2.2.2. Técnicas de caracterización.

V.3. Aplicaciones farmacéuticas de los sistemas de liberación de drogas autoemulsionables y automicroemulsionables.

VI. CONCLUSIONES.

VII. BIBLIOGRAFIA.

I. 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; se obtienen a través de sonicación del sistema (imposible por agitación mecánica); tienen un menor contenido de surfactante (del 1-3% frente al 15-30%); y el cosurfactante es un alcohol de al menos doce carbonos, mucho más largo que el correspondiente a las microemulsiones (ver **Figura 1**). 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 que mejoran su biodisponibilidad.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Las formas de liberación modificada se han descrito a menudo en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no siempre están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también a prolongar su acción [1].

En este sentido, las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos. De acuerdo con la Real Farmacopea Española [2], la farmacopea americana [3] y la farmacopea europea [4], las FFLM son aquéllas 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. En ellas se introducen modificaciones en la formulación o en el proceso de producción con el fin de alterar la velocidad, el tiempo o el lugar de liberación del fármaco.

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 [5].

III. 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.

IV. METODOLOGÍA.

Para la recogida de información relativa a la revisión bibliográfica del tema escogido hemos empleado, entre otras, las bases de datos PubMed y Science Direct, a lo largo de los meses de Octubre y Noviembre del año 2015.

La base de datos de PubMed (PubMed Database) se ha empleado tanto en la revisión de literatura científica, como para tener una idea general sobre la organización y estructura de un trabajo de estas características..

- Key Words: review structure.
- Filtros: últimos años e importancia.

La base de datos Science Direct se ha utilizado para la búsqueda de información concreta del trabajo.

- Key Words: gel microemulsions, oral microemulsions, self-dispersing delivery systems, drugs, journal of colloid and interface, micro y nanoemulsions review, the development and characterization of SEDDS, SEDDS formulations, the determination of the oral bioavailability of the resulting SEDDS, SEDDS or S-SEDDS, SMEDDS, SEDDS app y SEDDS excipients.
- Filtros: años 2000-2015.

Asimismo, Science Direct se consultó con la palabra SEDDS filtrando los mismos años y con los filtros International Journal of Pharmaceutical, drug delivery y Journal.

Para la recogida de información relativa al desarrollo galénico de las micro y nanoemulsiones se consultaron 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.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

V.1. Nanoemulsiones y microemulsiones.

V.1.1. Concepto y denominación.

Determinados fármacos son sistemas dispersos líquido-líquido no miscibles y estabilizados por un surfactante. Todos ellos se engloban bajo el término genérico de emulsión, el cual, con frecuencia, es precedido de un prefijo tal como macro, micro, mini o nano, de acuerdo a criterios no siempre bien definidos. Se utiliza el término macroemulsión o simplemente emulsión para designar sistemas dispersos inestables, constituidos por dos fases líquidas no miscibles (W, O), siendo su tamaño de gota superior a 1000 nm.

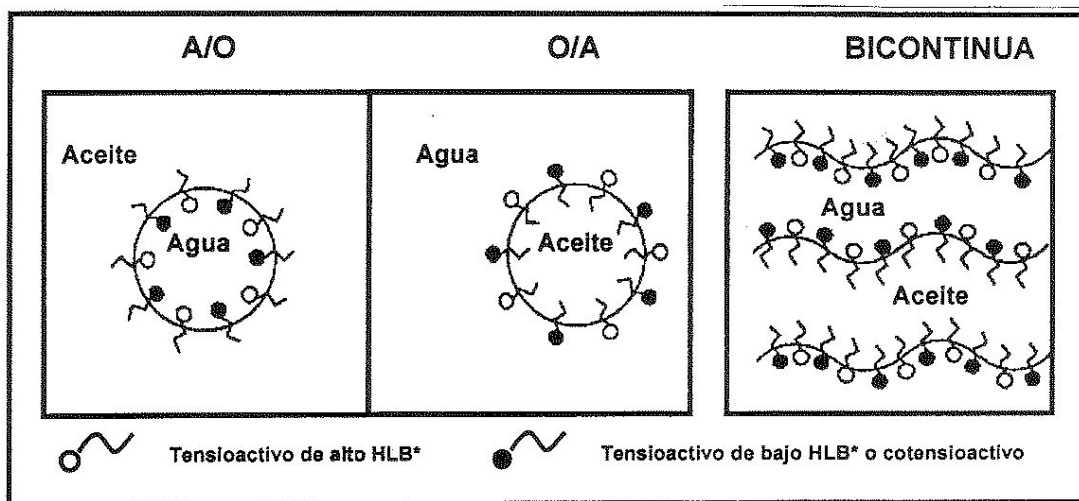


Figura 1. Esquema de las estructuras de microemulsiones directas (O/W), inversas (W/O) y bicontinuas [6].

Por debajo de un tamaño de gota de 100 nm, se habla de mini o nanoemulsiones, ambas son sistemas bifásicos y cualquiera que sea la dimensión de sus gotas, todas estas emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables que se separan, más o menos, rápidamente en dos fases.

Las microemulsiones son soluciones coloidales, transparentes, termodinámicamente estables, en las que pueden coexistir cantidades equivalentes de líquidos no miscibles, como por ejemplo agua y un solvente no polar, debido a la presencia de uno o varios compuestos tensioactivos con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) adecuado [6]. Las soluciones coloidales con estas características fueron descritas por primera vez en 1943 por Hoar y Schulman [7], siendo inicialmente denominadas soluciones micelares hinchadas, emulsiones transparentes, micelas solubilizadas, etc. El término microemulsión fue introducido por Schulman [8] y es la denominación que ha prevalecido.

Las microemulsiones no son emulsiones constituidas de pequeñas gotas como creyó Shulman [7], sino sistemas monofásicos dentro de los cuales un surfactante, hace posible la coexistencia, de aceite y agua. Presentan un tamaño de gota dispersa en la fase continua del orden de 10 a 50 nm. También se define a las microemulsiones como sistemas acuosos y oleosos fluidos, transparentes y termodinámicamente estables, estabilizados por un surfactante generalmente acompañado de un cosurfactante, el cual puede ser un alcohol o una amina de cadena corta u otra molécula de carácter anfifílico débil [9].

Aunque el término microemulsión presenta similitud con el de emulsión, existen importantes diferencias entre ambas dispersiones coloidales. Primero, una microemulsión, es un sistema termodinámicamente estable, lo que implica que se forma espontáneamente. Se comporta como una fase única, es transparente y presenta interfase definida al estar en equilibrio con agua y aceite. Segundo, no es conveniente darle la denominación O/W ó W/O, ya que se puede obtener un mismo sistema al añadir agua a una microemulsión O/W, y al añadir aceite a una microemulsión W/O, lo que es contradictorio si se considera la microemulsión como una emulsión pero a menor escala. Por estas razones es conveniente visualizar las microemulsiones no como una dispersión de pequeñas gotas, sino como una estructura bicontinua, en la cual no existe fase externa ni interna [10].

Aunque las nanoemulsiones, debido al pequeño tamaño de gota (< 100 nm) poseen un aspecto similar a las microemulsiones, presentan varias diferencias con ellas: no son sistemas en equilibrio termodinámico, aunque pueden tener una elevada estabilidad cinética; se obtienen a través de sonicación del sistema (imposible por agitación mecánica); 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. [11].

En los últimos años se han comenzado a utilizar los sistemas autoemulsificables de liberación de fármacos SEDDS (self-emulsifying drug delivery systems), para mejorar la

disolución y absorción de principios activos lipofílicos. Los SEDDS son soluciones isotrópicas claras y transparentes formadas por mezclas de aceites y surfactantes no iónicos en ausencia de agua que representan un vehículo eficiente para la administración *in vivo* de emulsiones [6]. Así mismo también existen los sistemas automicroemulsificables de liberación de fármacos SMEDDS (self-microemulsifying drug delivery systems), que no son microemulsiones propiamente dichas, pero sí se pueden considerar sistemas muy próximos. Los SMEDDS incluyen generalmente una mezcla de tensioactivo, aceite y fármaco que cuando se introduce en el organismo se dispersa rápidamente en forma de gotículas de aproximadamente el mismo rango de tamaño que aquellas observadas en las microemulsiones. Una vez dispersado el sistema se espera que tenga un comportamiento *in vivo* semejante al de las microemulsiones O/W.

V.1.2. Estructura y Caracterización.

V.1.2.1. Estructura.

Como resultado de las investigaciones que se han realizado en los últimos años, se puede afirmar que las microemulsiones no se ajustan a un solo modelo estructural.

Las estructuras más conocidas de las microemulsiones 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, lo cual crea 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 de estas dos estructuras; también se han propuesto una estructura bicontínua como citamos anteriormente [10]. 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 bicontínua que pueden presentar birrefringencia.

V.1.2.2. Técnicas de caracterización.

La caracterización de la estructura de las microemulsiones se realiza mediante diversas técnicas experimentales. En las microemulsiones que presentan estructuras tipo W/O y O/W, se caracteriza el tamaño y forma de las gotículas así como sus interacciones.

En las bicontinuas, existen diversos parámetros para su caracterización como, por ejemplo, la distancia promedio máxima entre dos dominios acuosos o lipófilos. No obstante, dada la complejidad de estos sistemas, los resultados obtenidos a partir de una

sola técnica, generalmente no son suficientes para caracterizar de un modo inequívoco un sistema en forma de microemulsión. Por ello, es necesaria la comprobación o el apoyo de varias técnicas, siendo las más destacables según Castro [12], las siguientes:

- a) **Diagramas de fases**: nos permite obtener mediante observación directa los límites de las zonas de una fase en mezclas de composición definida. La información obtenida puede complementarse con la observación microscópica con luz polarizada, que permite diferenciar las fases anisótropas de las isotropas.
- b) **Determinación de tensiones interfaciales**: son importantes, ya que este parámetro es uno de los factores principales en la estabilidad de las microemulsiones.
- c) **Técnicas de difusión**: que incluyen la difusión estática y dinámica de la luz, difusión de rayos X a ángulo pequeño y difusión de neutrones. Estas técnicas nos proporcionan información estructural de la microemulsión y permiten determinar las interacciones entre las gotículas de la fase interna, que pueden influir en la estructura y propiedades de las microemulsiones.
- d) **Viscosidad**: Las medidas reológicas permiten reducir las formas de los agregados, pues si son esféricos muestran mayor resistencia a fluir.
- e) **Conductividad eléctrica**: Las microemulsiones del tipo O/W les corresponde una elevada conductividad, mientras que la de las microemulsiones W/O es baja. No obstante, al diluir las microemulsiones W/O pueden mostrar un aumento pronunciado de conductividad, indicativo del intercambio de iones entre las gotículas, que es el llamado "fenómeno de percolación".
- f) **Resonancia magnética nuclear**: Mediante medidas del coeficiente de autodifusión se obtiene información del estado o localización de las moléculas en una microemulsión y de la existencia de estructuras de tipo directo; inverso o bicontinuas.

Además de estas técnicas, también son de interés para conocer la estructura de las microemulsiones, las siguientes: sedimentación y ultracentrifugación, microscopía electrónica, métodos de fluorescencia estática y dinámica, birrefringencia eléctrica, videomicroscopía (VEM), etc.

V.1.3. Ventajas derivadas de la aplicación farmacéutica de las microemulsiones.

En la elaboración industrial de las microemulsiones, resulta de gran interés la formación espontánea y su estabilidad termodinámica, ya que las características de la formulación no dependen del orden de incorporación de los componentes, ni de la

temperatura de elaboración, ni de la velocidad de agitación, ni de la cinética de enfriamiento, como ocurre con las emulsiones y sus propiedades se mantienen a lo largo del tiempo sin observarse coalescencia, sedimentación o separación de fases, siempre que se conserve la misma composición y el intervalo de temperatura de estabilidad [13].

Castro [12], diferencia entre ventajas generales derivadas de la aplicación farmacéutica de las microemulsiones y ventajas específicas.

V.1.3.1. Ventajas generales: Facilidad de preparación, claridad, estabilidad, posibilidad de filtración (filtración esterilizante), vehiculización de fármacos de diferente lipofilia en un mismo sistema, baja viscosidad por lo que se adaptan con facilidad a las cadenas de envasado y permiten una correcta dosificación y gran manejabilidad.

V.1.3.2. Ventajas específicas: Las microemulsiones W/O presentan 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 [14], aumento de la biodisponibilidad y la formulación concentrada de fármacos solubles en fase acuosa u oleosa.

Otros autores [6], citan como desventajas de las microemulsiones como sistemas de liberación de fármacos, el elevado porcentaje de tensioactivos a utilizar, la toxicidad potencial de los tensioactivos y que la solubilidad de los fármacos está influenciada por consideraciones ambientales.

V. 1.4. Aplicaciones farmacéuticas de las microemulsiones por vía oral.

Tarr y Yalkowsky [15], demostraron que una disminución en el tamaño de la gotícula de la microemulsión, aumentaba la absorción intestinal de la ciclosporina en ratas, basándose en la gran superficie específica del sistema disperso, sin embargo, Ritschel [16], observó que el aumento de la biodisponibilidad de los péptidos no se debía únicamente al tamaño de las gotículas de la fase interna si no al tipo de fase oleosa de la microemulsión, a la digestibilidad del compuesto lipídico y a la naturaleza de los tensioactivos empleados. Las investigaciones realizadas en los últimos años han permitido desarrollar formulaciones adecuadas para la administración de distintos fármacos por vía oral (TABLA 1).

TABLA 1. Principales principios activos formulados en microemulsiones.

Principio Activo	Signo de microemulsión	Referencia
Diazepam	O/W	[17]
Hormona crecimiento	W/O	[18]
Vasopresina	W/O	[16]
Indometacina	SMEDDS	[19]
Ciclosporina /Sandimmun	SEDSS	[20]

Principio Activo	Signo de microemulsión	Referencia
Calcitonina y péptido RGD	W/O	[21]
Insulina	O/W	[22]
Halofantrine	SMEDDS	[23]
Flurbiprofeno	SMEDDS	[24]
Vasopresina	SMEDDS	[6]
Valspodar	SEDDS	[25]
Ontozolast	SEDDS	[26]
Idebenona	SMEDDS	[27]
Indometacina	SEDDS	[28]
Coenzima Q10	SEDDS	[29]
Bifenil dimetil dicarboxilato	O/W	[30]
Paclitaxel	SEDDS	[31]
Celecoxib	SEDDS	[32]
PNU-91325	SEDDS	[33]
Simvastatim	SMEDDS	[34]
Carvedilol	SEDDS/SMEDDS	[35]
Ibuprofen, Ketoprofen	SEDDS	[36]
Ramipril	SEDDS	[37]
Danazol	SMEDDS	[38]
Bifenil dimetil dicarboxilato	SEDDS	[39]
Progesterona, Vitamina E	SEDDS	[39]
Silymarin, Atorvastatin	SMEDDS	[39]
Tipranavir	SEDDS	[39]
Ritonavir	SMEDDS	[40]
Ciclosporina /Sandim. Neoral	SMEDDS	[41]
Saquinavir	SMEDDS	[42]

V.2. Sistemas autoemulsionables de liberación de fármacos (SEDDS) y Sistemas automicroemulsionables de liberación de fármacos (SMEDDS).

V. 2.1. Fármacos candidatos al uso en SEDDS.

Uno de los primeros desafíos para el diseño de las formas de administración oral es la de mantener una correcta solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal para asegurar una máxima y adecuada absorción. En el caso de fármacos elevadamente lipófilos la baja solubilidad supone un problema para su disolución y liberación, y por tanto también en su absorción. La aparición de los sistemas SEDDS solventa los problemas citados con anterioridad, en determinados grupos de fármacos, tales como los descritos en la Tabla 2 y que hacen referencia a los criterios establecidos por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) [43].

TABLA 2. Aplicaciones de los SEDDS.

Application of SEDDS in various category drugs.		
BSC Class.		Problems.
Class I	↑ Solubility ↑ Permeability	Enzymatic degradation, gut wall efflux
Class II	↓ Solubility ↑ Permeability	Solubilization and bioavailability
Class III	↑ Solubility ↓ Permeability	Enzymatic degradation, gut wall efflux and bioavailability
Class IV	↓ Solubility ↓ Permeability	Solubilization and bioavailability, enzymatic degradation, gut wall efflux

Este sistema permite diferenciar los fármacos de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad, con el fin de establecer sus potenciales propiedades de absorción, tras su administración extravasal, fundamentalmente por la vía oral. Además, esta clasificación tiene en cuenta la dosis de fármaco que debe administrarse para conseguir efectos terapéuticos dada su relación con la disolución en medio acuoso, la cual para ser aceptable, no debe superar la concentración de saturación. Esto se debe a que los fármacos deben estar en estado disuelto para poder ser absorbidos.

Por otro lado Lipinski [44] estableció un sistema de cinco reglas que predice cualitativamente el modelo de absorción oral del fármaco administrado; siendo este método útil para detectar fármacos con baja absorción. Este método basa su cálculo en el estudio de cuatro parámetros no debiendo incumplir más de una de las siguientes consideraciones:

- No debe contener más de cinco donadores de enlaces por puentes de hidrógeno (átomos de nitrógeno u oxígeno con al menos un átomo de hidrógeno).
- No debe contener más de diez aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno (átomos de nitrógeno, oxígeno o flúor).
- Debe poseer un peso molecular inferior a 500 u (unidad de masa atómica).
- Debe poseer un coeficiente de reparto octanol-agua ($\log P$) inferior a 5.

En el caso de fármacos con una baja absorción, este $\log P$ es mayor de 5, incumpléndose de esta manera una de las condiciones establecidas por Lipinski [44]. Además, los sistemas BCS y la regla de Lipinski presentan limitaciones que hacen que sólo se cumpla para compuestos que no son sustratos para transportadores activos y otros que, pese a cumplir estos requisitos no tenían una buena disolución por su hidrofobicidad, limitando tecnológicamente el proceso industrial.

Este es el punto de partida para el desarrollo de los nuevos sistemas que conocemos como SEDDS y SMEDDS.

V.2.2. Estructura y caracterización de los SEDDS.

V.2.2.1. Estructura.

Los SEDDS se engloban dentro de las formulaciones basadas en la utilización de componentes lipídicos.

Los SEDDS son mezclas isotrópicas de: fármacos, el aceite / lípido, el tensioactivo y/o cotensioactivo (que forman gotitas de emulsión / lípido finas), y su tamaño oscila

aproximadamente desde los 100 nm (SEDDS) a menos de 50 nm para sistemas autoemulsionables de administración de fármacos (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.

V.2.2.2. Técnicas de caracterización.

La caracterización de los SEDDS utiliza las mismas técnicas citadas en el apartado de técnicas de caracterización de las microemulsiones, además de otras [43] como:

- **Estudios de Cryo-TEM:** Para Cryo-Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), las muestras se preparan en un sistema de verificación de entorno controlado. Colocando una pequeña cantidad de muestra en la película de carbono situado en una rejilla de cobre y papel de filtro, para obtener fina película líquida en la platina. La rejilla se sitúa en etanol líquido a 180° C y se transfiere a nitrógeno líquido a -196° C pudiendo caracterizarse ya la muestra por técnica TEM.
- **Tiempo de licuefacción:** Esta prueba está diseñada para estimar el tiempo requerido por los SEDDS sólidos para fundirse *in vivo* en ausencia de agitación y condiciones gastrointestinales simuladas. El fármaco se cubre con un polietileno transparente y se fija al bulbo de un termómetro que se colocan en un matraz de fondo redondo que contenga 250 ml de fluido gástrico simulado sin pepsina a 36-38° C, observándose el tiempo necesario para la licuefacción.
- Además se han utilizado otras técnicas como son **small-angle neutron scattering** y **small-angle X-ray scattering**.

V.3. Aplicaciones farmacéuticas de los sistemas de liberación de drogas autoemulsionables y automicroemulsionables.

En este capítulo desarrollaremos algunos de los fármacos citados en la TABLA 1 que nosotros consideramos más relevantes. El potencial de los sistemas autoemulsionables de liberación de fármacos ya fue mencionado por Pouton en el año 1985 [45, 46], sin embargo, la preferencia por las formas farmacéuticas sólidas prevaleció hasta que la apareció en el mercado la **ciclosporina**, un inmunosupresor, cuya formulación con lípidos y surfactantes resultaría crucial para el éxito del producto en forma de cápsula en su administración oral. Este fármaco, juega un papel fundamental en la terapia inmunosupresora para prevenir el rechazo de una gran variedad de trasplantes de riñón,

hígado, corazón, pulmón y páncreas, así como en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes [47].

La ciclosporina es un principio activo que presenta una biodisponibilidad altamente variable al administrarse por vía oral. Esto se debe a que es prácticamente insoluble en agua, por lo tanto, es necesario que se constituya una emulsión que permita la formación de micelas que puedan viajar por el medio acuoso constituido por los fluidos gastrointestinales para llegar a la pared intestinal y pasar a sangre. De esta forma, la ciclosporina, sólo puede absorberse en presencia de sales biliares que permitan la emulsificación o empleando formulaciones farmacéuticas que permitan la formación de las micelas en ausencia de bilis [48]. Existen dos formas de dosificación comercializadas de ciclosporina denominadas Sandimmun. Una de ellas, Sandimmun, es una solución con aceite de oliva que contiene etanol y Labrafil M1944 Cs, y la otra, Sandimmun Neoral, son cápsulas blandas de gelatina que contienen, aceite de maíz, gelatina, glicerol, etanol deshidratado y Labrafil M 2125 CS, sin embargo, la magnitud y velocidad de absorción del principio activo varía de forma intra e interindividual, presentando una biodisponibilidad oral entre el 7 y el 90%. Laboratorios Sandoz en una nueva formulación desarrolló [20] una microemulsión preconcentrada similar a los SEDDS formando una microemulsión O/W tras una autoemulsificación *in vivo*, que contiene la ciclosporina con un surfactante, un cosolvente hidrofílico y una mezcla de solventes hidrofílicos y lipofílicos. En estudios clínicos esta formulación presentó menor variabilidad inter e intraindividual comparada con el Sandimmun original. En otro estudio se preparó una formulación para la liberación de ciclosporina en forma de microemulsión O/W que contenía Cremophor EL como tensioactivo, Transcutol como cosurfactante y Captex 355 como fase oleosa. La biodisponibilidad de esta nueva formulación superó en 3,3 y 1,25 a las que poseen las formulaciones de Sandimmun y Sandimmun Neoral respectivamente [49]. Actualmente la absorción de ciclosporina (Sandimmun Neoral) se atribuye al pequeño tamaño de las partículas de la microemulsión formada por dispersión de esta formulación tipo Self Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). En definitiva una y otra ciclosporina se diferencian en el tipo de formulación, Sandimmun (SEDDS) y Neoral (SMEDDS) [50]. La eficacia de las formulaciones tipo SMEDDS en ciclosporina se ha podido demostrar en estudios con pacientes de trasplante cardíaco y hepático, donde unos recibieron ciclosporina como microemulsión y otros en solución oleosa. Se observó que a los 24 meses de tratamiento, los casos de rechazo fueron significativamente menores con la microemulsión, incluyendo una considerable reducción en estos pacientes de la necesidad de emplear corticoides para evitar el rechazo [48].

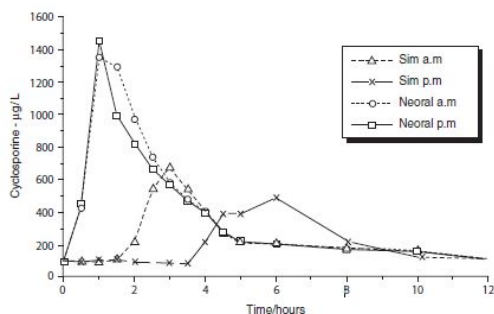


Figura 2. [39]

Sandimmune® (Cyclosporine)

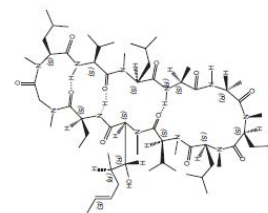


Figura 3. [39]

También se han realizado estudios de formulaciones orales de SEDDS libres o incluidos en cápsulas de gelatina para la administración oral de **valsopodar (PSC 833)**, un análogo de la ciclosporina frente a la administración intravenosa del fármaco [25]. Su mecanismo de acción es inhibir selectivamente las P-glicoproteínas [51], siendo utilizado en el tratamiento experimental del cáncer como quimiosensibilizador de fármacos y para bloquear la resistencia de determinadas células cancerígenas a la quimioterapia [52].

Otra aportación de las microemulsiones han sido las formulaciones SMEDDS conteniendo **flurbiprofeno**. Su formulación esta constituida por etiloleato, etanol y fosfolípidos que presentan grandes ventajas frente a otras soluciones [24]. La formulación oral se utiliza para el alivio del dolor y la inflamación asociada con la artritis reumatoide y la osteoartritis. Otros usos incluyen la dismenorrea y la conservación del hueso alrededor de los implantes dentales. El efecto antiinflamatorio de flurbiprofeno puede resultar de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas secundaria a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Así mismo, el flurbiprofeno previene la formación de tromboxano A2, un agente de agregación potente, en las plaquetas. El flurbiprofeno puede inhibir transitoriamente la agregación plaquetaria y, ocasionalmente, prolongar el tiempo de sangrado.

La **vasopresina** (hormona antidiurética, ADH) se utiliza para tratar la *diabetes insípida hipofisaria* («craneal») en forma de su análogo desmopresina. La dosis se ajusta para obtener una diuresis cada 24 h a fin de evitar la intoxicación hídrica. Las microemulsiones autoemulsificables de vasopresina (SMEDDS) [6], utilizadas para la liberación de péptidos ya no requieren elevadas temperaturas para su preparación.

También han sido elaboradas microemulsiones de fase externa oleosa que contienen **insulina** para su administración oral [22]. Para ello se utilizaron ácidos grasos de poliglicerol como surfactantes no-iónicos y alcoholes de cadena corta como cosurfactante para su uso *in vitro*, concluyendo los investigadores que la microemulsión

podría utilizarse en el tratamiento de la diabetes, si el test *in vivo* confirmase la eficacia oral de esta formulación. Durante años, la baja biodisponibilidad de la insulina por vía oral, ha limitado su desarrollo. En los últimos años varias empresas farmacéuticas han comenzado a investigar el modo de solventar este problema a través del desarrollo de diversos sistemas. Uno de ellos es el sistema de microemulsión, en el que la insulina y la aprotinina están incluidas en la fase acuosa mientras que la fase lipídica incluye colesterol y lecitina, ácidos grasos no esterificados capaces de mejorar su paso al organismo a través del intestino [53]. Se recuperaron 2 ensayos clínicos excluyendo aquellos estudios que no comparaban la insulina oral con el tratamiento estándar con insulina inyectada en términos de parámetros clínicos en la población con diabetes. En el estudio se comprobó que en la insulina oral, los niveles de glucemia posprandial fueron equivalentes a los obtenidos con la insulina inyectada, y la concentración máxima de insulina fue superior (110 ± 130 frente a $96,3 \pm 69,7 \mu\text{U/ml}$), concluyendo que la insulina oral presentaba, al menos, resultados equivalentes al tratamiento estándar. No obstante, los estudios presentaron problemas metodológicos de validez interna y externa.

El **ritonavir** es un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños mayores de un mes. Se usa siempre en combinación con otros medicamentos contra el VIH. El ritonavir pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la proteasa bloquean una enzima del VIH llamada proteasa, impidiendo la multiplicación e incluso reduciendo la concentración del virus en el cuerpo. Se han realizado formulaciones orales de SEDDS para la administración oral de ritonavir basadas en 80 mg/ml de fármaco en etanol, polyoxyl 35 aceite de castor, propilenglicol y ácido cítrico [39] (ver **Figura 2** y **Figura 3**).

El **saquinavir** es un agente antirretroviral utilizado para el tratamiento de la infección por VIH. Fue el primer inhibidor de proteasa en ser aprobado y es el resultado de un proyecto iniciado en 1986 para diseñar por ordenador las moléculas que encajan en el sitio activo de la enzima proteasa del VIH. Se presenta como saquinavir mesilato y saquinavir base. Un grupo de investigadores han realizado formulaciones orales (softgel) con los siguientes ingredientes: 200 mg de fármaco, de mono y diglicéridos de cadena media y PVP (polivinilpirrolidona) [39].

El **tipranavir** es un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños mayores de 2 años de edad. Se usa siempre en combinación con ritonavir y por lo menos otros dos medicamentos contra VIH. El tipranavir pertenece a un grupo de medicamentos inhibidores de la proteasa. Debe usarse solamente en personas que hayan

tomado antes medicamentos contra el VIH y en quienes la infección por el VIH sea resistente a más de un inhibidor de la proteasa. Respecto al Tripanavir se han diseñado formulaciones orales (softgel) con los siguientes ingredientes: 250 mg de tripanavir, 7% de alcohol deshidratado, polyoxil 35, aceite de castor, propilenglicol, mono y diglicéridos de ácido octanoico [39].

VI. CONCLUSIONES.

Las formulaciones lipídicas auto-dispersables, en especial las microemulsiones han demostrado ser vehículos capaces de proteger fármacos lábiles, especialmente peptídicos, de solubilizar fármacos lipofílicos y de mejorar la biodisponibilidad de las mismas reduciendo además la variabilidad entre pacientes. En los últimos años se han realizado múltiples investigaciones sobre la utilización de las nano y microemulsiones de liberación sostenida para la administración oral con el fin de favorecer la estabilidad y mejorar la absorción y la biodisponibilidad de una gran cantidad de fármacos entre los que queremos destacar la ciclosporina, la insulina y antivirales para el tratamiento del VIH.

En el caso de las microemulsiones de ciclosporina, la biodisponibilidad de las nuevas formulaciones tipo SMEDDS, se llega a incrementar hasta en 3,3 veces respecto a las formulaciones de otro tipo.

Se ha demostrado la eficacia de la administración oral de microemulsiones de insulina con resultados al menos equivalentes al tratamiento estándar, valorándose la eficacia y la seguridad en la administración de la insulina por vía oral.

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.

VII. 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] **Real Farmacopea Española (RFE) (2005).** 3ª ed. Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo).
- [3] **The United States Pharmacopoeia/The National Formulary. USP 34/NF 29. (2011).** The United States Pharmacopoeia Convention. Philadelphia. National Publishing.
- [4] **European Pharmacopoeia (EF). 6ª edición. (2007).** Strasbourg: Council of Europe. European Directorate for the Quality Medicines and HealthCare.

- [5] **OTT-CSIC. (2005).** *Nano-emulsiones para mejorar el transporte de fármacos no solubles en agua.* R+D CSIC, España. <http://www.ott.csic.es/rdcsic/rdcsicesp/rdqu24esp.htm>
- [6] **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.
- [7] **Hoar, T. P. y Schulman, J. H. (1943).** *Transparent water-in-oil dispersions: Oleopathic hydromicelle.* Nature. 152: 102.
- [8] **Schulman, J. H., Stoeckenius, W. y Prince, L. M. (1959).** *Mechanism of formation and structure of microemulsion by electron microscopy.* J. Phys. Chem. 63: 1677-1680.
- [9] **Aboofazeli, R. y Lawrence, M. J. (1994).** *Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. II. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and alcohol: influence of purity of lecithin.* International Journal of Pharmaceutics 106: 51-61.
- [10] **Shinoda, K. y Lindman, B. (1987).** *Organised surfactant systems: microemulsions.* Langmuir. 3:135-149.
- [11] **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.
- [12] **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.
- [13] **Carlucci, A.M.; Cicconivaldi, M.; Bregni, C. (2004).** *Las microemulsiones como vehículos para la administración de drogas.* Acta Farm. Bonaerense 23 (4): 550-557.
- [14] **Kumar, P. y Mittal, L. (1999).** *Handbook of microemulsion Science and Technology,* Dekker/CPR Press, New York.
- [15] **Tarr, B.; Yalkowsky, S.M. (1989).** *Enhanced intestinal absorption of cyclosporine in rats through the reduction of emulsion droplet size.* Pharmaceutical Research, 6, 40-46.
- [16] **Ritschel, W.A. (1993).** *Microemulsions for improved peptide absorption from the gastrointestinal tract.* Methods and Findings in Exp. and Clinical Pharmac., 13, 205-220.
- [17] **Trotta, M., Gasco, M. R. y Carlotti, M. E. (1990).** "Study on an o/w microemulsion carrying diazepam". Acta Technologiae et Legis Medicamenta. 1: 137-148.
- [18] **Cho, Y. W. (1992).** Pharmaceutical compositions. U. S. Patent 4, 849, 227, 18 julio.
- [19] **Farah, N., Laforet, J. P. y Denis, J. (1994).** Self-microemulsifying drug delivery Systems for improving dissolution of drugs: in vitro/in vivo evaluation. Pharmaceutical Research 11: S-202.

- [20] Holt, D.W.; Mueller, E.A.; Kovarick, J.M. van Bree, J.B. and Kutz, K. (1994). *The pharmacokinetics of Sandimmune Neoral: A new oral formulation of cyclosporine*. Transplantation Proceeding 26: 2935-2939.
- [21] Constantinides, P. P., Lancaster, C. M., Marcello, J., Chiossone, D. C., Orner, D.,Hidalgo, I., Smith, P. L., Sarkahian, A. B., Yiv, S. H. y Owen, A. J. (1995). "Enhanced intestinal absorption of an RGD peptide from water-in-oil microemulsions of different composition and particle size". J. Control. Rel. 34: 109-116.
- [22] Ho, H., Hsiao, C. y Sheu, M. (1996). Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences 85(2): 139-142.
- [23] Khoo, S. M., Humberstone, A. J., Porter, C. J. H., Edwards, G. A. y Charman, W. N. (1998). Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine. Int. Journal of Pharmaceutics 167: 155-164.
- [24] Park, K. M. y Kim, C. K. (1999). Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsions for parenteral delivery. Int. Journal of Pharmaceutics 181: 173-179.
- [25] Muller, E. A., Kovarik, J. M., Uresin, Y., Preisig-Fluckiger, S. S., Hensel, S., Lucker, P. W. y Holt, B. (1997). Optimizing the absorption of valspodar, a P-glycoprotein modulator. Part I: Selecting an oral formulation and exploring its clinical pharmacokinetics/dynamics. Journal Clinic Pharmacology. 37: 1001-1008.
- [26] Hauss, D.J.; Fogal, S.E.; Ficorilli, J.V.; Price, C.A.; Roy, T.; Jayaraj, A.A.; Keims, J.J. (1998). *Lipid based delivery Systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water soluble LTB4 inhibitor*. J. Pharm. Sciences. 87 (2): 164-169.
- [27] Kim, H. J., Yoon, K. A., Hahn, M., Park, E. S. y Chi, S. C. (2000). "Preparation and in vitro evaluation of self-emulsifying drug delivery systems containing idebenone". Drug. Dev. Ind. Pharm. 26(5): 523-529.
- [28] Kim, J.Y. y Ku, Y.S. (2000). *Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats*. International Journal of Pharmaceutics. 194 (1): 81-89.
- [29] Kommuru, T.R. y col. (2001). *Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation, development and bioavailability assessment*. International Journal of Pharmaceutics 212: 233-246.
- [30] Kim, C. K., Cho, Y. J. y Gao, Z. G. (2001). "Preparation and evaluation of biphenyl dimethyl dicarboxylate microemulsions for oral delivery. J. Control. Rel., 70(1-2):149-155.

- [31] Gao, P.; Rush, B.D.; Pfund, W.P.; Huang, T.; Bauer, J.M.; Mozorowith, W.; Kuo, M.S.; Hageman, M.J. (2003). *Development of a supersaturable SEDDS (S-SEDDS) formulation of paclitaxel with improved oral bioavailability*. Journal of Pharmaceutical Sciences 92 (12): 2386-2398.
- [32] Subramanian, N.; Ray, S.; Ghosal, S.K.; Bhadra, R.; Moulik, S.P. (2004). *Formulation design of self-microemulsifying drug delivery systems for improved oral bioavailability of celecoxil*. Biol. Pharm. Bull. (27): 1993-1999.
- [33] Gao, P.; Guyton, M.E.; Huang, T.; Bauer, J.M.; Stefanski, K.J.; Lu, Q. (2004). *Enhanced oral bioavailability of a poorly water soluble drug PNU-91235 by supersaturable formulations*. Drug Development Industrial Pharmacy 30 (2): 221-229.
- [34] Kang, B.K.; Lee, J.S.; Chon, S.K.; Jeong, S.Y.; Yuk, S.H.; Kang, G.; Lee, H.B.; Cho, S.H. (2004). *Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs*. International Journal of Pharmaceutics 274 (1-2): 65-73.
- [35] Wei, L.; Sun, P.; Nie, S.; Pan, W.; (2005). *Preparation and evaluation of SEDDS and SMEDDS containing carvedilol*. Drug Develop. and Industrial Pharmacy 31: 785-794.
- [36] Araya, H.; Tomita, M.; Hayashi, M. (2005). *The novel formulation design of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) Type O/W microemulsion II: stable gastrointestinal absorption of a poorly water soluble new compound, Er-1258 in bile-fistula rats*. Drug Metab. Pharmacokinet. 20, 257-267
- [37] Shaqif, S.; Shakeel, F.; Taleogaonkar, S.; Almand, F.J.; Khar, R.K.; Ali, M. (2007). *Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 66: 227-243.
- [38] Cuine, J.F.; Charman, W.N.; Pauton, C.W.; Edwards, G.A.; and Porter, C.J. (2007). *Increasing the proportional content of surfactant (Cremophor EL) relative to lipid in self-emulsifying lipid based formulations of danazol reduces oral bioavailability in beagle dogs*. Pharmaceutical Research 24: 748-757.
- [39] Morozowich, W. y Gao, P. (2009). *Improving the oral absorption of poorly soluble drugs using SEDDS and S-SEDDS formulations*. Elsevier Inc., 443-468.
- [40] Sinha, S.; Ali, M.; Baboota, S.; Ahuja, A.; Kumar, A.; Ali, J. (2010). *Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir*. APPS Pharm. Sci. Tech. 11: 518-527.
- [41] Onoue, S.; Sato, H.; Ogawa, K.; Kawabata Y.; Mizumoto, T.; Yuminoki, K.; Hashimoto, N.; Yamada, S. (2010). *Improved dissolution and pharmacokinetic behavior*

of cyclosporine. A using high-energy amorphous solid dispersion approach. International Journal of Pharmaceutics. 399: 94-101.

[42] **Dodiya, S.S.; Chavhan, S.S.; Sawant, K.K.; Korde, A.G. (2011).** Solid lipid nanoparticles and nanosuspension formulation of Saquinavir: preparation, characterization, pharmacokinetic and biodistribution studies. Journal Microencapsul. 28: 515-528.

[43] **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 21/22:958-965.

[44] **Lipinski; C.A.; Lombardo; F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. (1997).** *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* Advanced Drug Delivery Reviews 23: 3–25.

[45] **Pouton, C.W. (1985a).** *Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsifications.* International Journal of Pharmaceutics 27: 335-348.

[46] **Pouton, C.W. (1985b).** *Effects of the inclusion of a model drug on the performance of self-emulsifying formulations.* Journal Pharmaceutics Pharm. 37, 1P.

[47] **Medeiros, M.; Castañeda, G.; Muñoz, R. (2001).** *Uso de ciclosporina en pacientes pediátricos.* Boletín Médico Hospital Internacional de México 58: 60-77.

[48] **Castañeda, G. y Palma, J.A. (2002).** *Conceptos y precisiones sobre la biodisponibilidad oral de ciclosporina.* Gaceta Médica de México. Vol. 138,(5) : 495-496.

[49] **Gao, Z. G., Choi, H. G., Shin, H. J., Park, K. M., Lim, S. J., Hwang, K. J. y Kim, C.K. (1998).** *Physicochemical characterisation and evaluation of a microemulsion system for oral delivery of cyclosporin A.* International Journal of Pharmaceutics 161: 75-86.

[50] **Min-Jeong, P., Prabagar, B. y Su-Geun, Y. (2013).** *Polymeric nanocapsules with SEDDS oil-core for the controlled and enhanced oral absorption of cyclosporine.* International Journal of Pharmaceutics 441: 757-764.

[51] **Ortega, L.; Rodríguez, M.; Suarez, E.; Pérez Ruixo, JJ.; Calvo, R. (2007).** *Modeling methadone pharmacokinetics in rats in presence of P-glycoprotein inhibitor Valspodar.* Pharmaceutical Research 24(7): 1299-1308.

[52] **Tao, J.; Sotomayor, E. (2012).** *Hematologic cancers from molecular pathobiology to targeted therapeutics.* Springer: 335. ISBN 978900750289.

[53] **Herrador, Z. y Llanos, A. (2010).** *Efficacy of oral/buccal insulin in the treatment of diabetes mellitus.* Atención Primaria, Vol. 42 (6): 316-321.