

## Desarrollo de un Sistema Autoemulsificable para Administración de Fármacos (SEDDS) que incremente la solubilidad de Enrofloxacin para su administración oral

Miriam I. Morales<sup>a,b</sup>, Oswaldo D. Sanchez<sup>b</sup>, Carlos T. Quirino<sup>b</sup>, Ponciano García<sup>c</sup>, Jorge E. Miranda<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas - UAM-Xochimilco, Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P. 14339, Ciudad de México, México.

<sup>b</sup> Departamento de Sistemas Biológicos - UAM-Xochimilco, Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P. 14339, Ciudad de México, México.

<sup>c</sup> Departamento de Química - UAM Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixo 186, Col. Vicentina C.P. 09340, Ciudad de México, México.

\*E-mail: jmiranda@correo.xoc.uam.mx

**Palabras clave:** Sistema Autoemulsificable para la Administración de Fármacos (SEDDS), enrofloxacin, sistema base lipídico, solubilidad.

### Introducción

La baja solubilidad de los fármacos es el problema principal para lograr una buena biodisponibilidad, esto debido a que necesitan estar disueltos en los fluidos gastrointestinales para poder ser absorbidos<sup>1</sup>, la estrategia que nos permite lograr un incremento significativo de la solubilidad de fármacos lipofílicos se basa en formulaciones lipídicas autoemulsificables que permitan tener al fármaco disuelto y capaz de ser liberado sin presentar precipitación<sup>2</sup>. La enrofloxacin es un antibiótico de amplio espectro de uso veterinario que pertenece al grupo 2 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica<sup>3</sup> que al ser formulado en un SEDDS (por sus siglas en inglés Self-emulsifying drug delivery systems) este presentará al fármaco en su forma disuelta y no ionizada mejorando su absorción y por tanto su efecto terapéutico, reduciendo además el volumen del medicamento administrado<sup>2</sup> sin embargo, es necesario realizar estudios preclínicos que nos permitan conocer a detalle el ajuste posológico que la nueva formulación requiera.

### Parte experimental

Se seleccionó un SEDDS a partir del desarrollo de 4 sistemas con 10 formulaciones cada uno, con diferentes proporciones de excipientes (tensoactivos, disolventes y cotensoactivos). Se determinó la solubilidad máxima en cada formulación a 25 y 37°C así como el tamaño de partícula que generaba con agua desionizada, esto mediante el uso de diagramas de fase pseudoternarios. El análisis de las formulaciones se realizó utilizando el programa Statgraphics Centurion XVII (diseño de mezclas simplex reticular). Se realizaron estudios comparativos entre la formulación óptima y una solución oral al 0.5% comercialmente disponible, de estabilidad física a pH=1 (HCl 0.1N) y pH=6.8 (medio intestinal simulado) y perfiles de liberación en un disolutor a 37°C y 50rpm durante 24 horas<sup>4</sup>. La cuantificación de enrofloxacin se realizó mediante espectrofotometría UV-Visible y el tamaño de partícula se determinó con un Zetasizer Malvern Instruments.

### Resultados y discusión

Se obtuvo un SEDDS para vía oral de uso veterinario capaz de incrementar la solubilidad de 0.6 mg/mL a 6.77 mg/mL lo que representa al menos 10 veces su solubilidad en agua, la formulación presentó un pH=6.39 en comparación con una

solución oral al 0.5% comercialmente disponible con un pH=11.57, el tamaño de partícula fue de 40 nm de diámetro y tuvo una cinética de liberación del fármaco de orden 1 donde el SEDDS liberó 81.10% de fármaco en comparación con la formulación comercial que fue de 68.95% a las 8 horas en medio intestinal simulado, para el caso de la liberación en HCl 0.1N se obtuvo una liberación del 96.08% a partir del SEDDS en comparación con la formulación comercial que fue de 86.75%. La formulación fue estable a pH=1 (HCl 0.1N) y pH=6.8 (medio intestinal simulado) sin generar precipitación del fármaco ni ruptura del sistema micelar.

### Conclusiones

Se obtuvo un SEDDS capaz de incrementar considerablemente la solubilidad de enrofloxacin, generando una alternativa que nos permita disminuir el volumen del medicamento administrado, teniéndolo disponible en su forma no ionizada e incrementando su velocidad de absorción (esencial para antibióticos dosis-dependientes) así mismo, la formulación obtenida resulta menos agresiva al tracto gastrointestinal debido a su pH.

### Agradecimientos

Agradecemos a CONACYT por la beca otorgada para los estudios de posgrado con número de apoyo 438502 inscrito en el PNPC No. 001546. Así mismo, al apoyo PRODEP No. UAM-PTC-624.

### Referencias

1. Wolk, O., Agbaria, R., & Dahan, A. *Drug Des Devel Ther.*, **2014**, *8*, 1563-1575.
2. Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. *Pharmacol Rev*, **2013**, *65*(1), 315-499.
3. Olvera G. L., Contribución a la modificación estratégica de la farmacocinética en la enrofloxacin en pollos de engorda. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2004.
4. Bernkop-Schnürch, A. and A. Jilil. *J. Control Release* **2018**, *271*, 55-59.