

Perfil de disolución de una forma farmacéutica sólida que contiene citroflavonoides

Priscila Vazquez-García^{a,c}, Jesús Alfredo Araujo-León^a, Efrén Hernández-Baltazar^b, Rolffy Rubén Ortíz-Andrade^c

^aLaboratorio de Cromatografía, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 90 613 x, Inalámbrica, Mérida, Yucatán, México.

^bLaboratorio de Farmacología, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 90 613 x, Inalámbrica, Mérida, Yucatán, México.

^cLaboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Cuernavaca, Mor.

rolffy@correo.uady.mx

Palabras clave: flavonoides, disolución, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, formas farmacéuticas.

Introducción

Los flavonoides son compuestos orgánicos presentes como metabolitos secundarios en diversos productos de origen vegetal. El interés clínico de los flavonoides se debe a sus actividades farmacológicas como antioxidante, antitumoral, antihipertensivo, y antihiper glucémico por mencionar algunas. Existen productos farmacéuticos en los mercados, tanto nacionales como internacionales, a base de flavonoides. Tal es el caso del Daflón[®], utilizado en el tratamiento de efectos relacionados a la insuficiencia venosa. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una tableta a base de hesperidina-naringenina (MIX HN) la cual, mediante estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in situ* ha demostrado poseer actividad antihipertensiva y antihiper glucémica^{1,2}. En este trabajo se presenta el estudio tecnofarmacéutico para la obtención del perfil de disolución de dicha tableta.

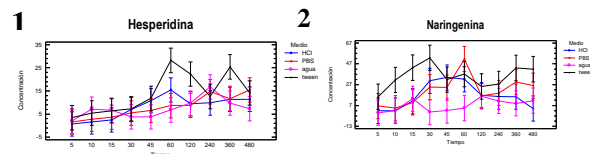
Metodología

Se evaluaron cuatro medios de disolución (PBS, HCl, H₂O y solución tween 80 a 1%) en matraces Erlenmeyer de 125 mL utilizando 15 mg de MIX HN en 100 mL de medio de disolución en termobañó a 37°C con agitación magnética a 80-100 rpm, tomando alícuotas de 0.5 mL a diferentes tiempos. Las alícuotas fueron filtradas por membrana, colocadas en viales ámbar y se cuantificaron los flavonoides mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia con detector UV-DAD en un equipo Thermo Scientific Ultimate 3000 con una columna C₁₈ y empleado curvas de calibración de 50, 75, 100, 150 y 250 ppm de cada flavonoide. A partir de los resultados obtenidos, mediante un disolutor Guoming PJ-3 HS code 903180909 se realizó la prueba para las tabletas utilizando 1000 mL HCl y PBS 8.2 como medios de disolución en el equipo 2 a 100 rpm, 37°C durante 60 min. Se tomaron alícuotas a los 5, 10, 15, 30 y 60 min las cuales fueron filtradas y colocadas en viales ámbar. Para la cuantificación de la fracción no disuelta, el medio sobrante tras los 60 min, fue filtrado al vacío, se realizó una extracción sólido-líquido con MeOH:DMSO y se cuantificó aplicando un Factor de Dilución 1:10. La cuantificación se realizó de la forma antes mencionada y se realizaron los cálculos correspondientes para la obtención de fracción disuelta en cada tiempo y fracción no disuelta al término del tiempo de la prueba³⁻⁵.

Resultados y discusión

El estudio preliminar (figuras 1 y 2) demostró que la disolución de los flavonoides en MIX HN presentan un comportamiento no lineal que no se ajustan a los modelos teóricos de una cinética de orden cero, uno, dos, o tres y no aumenta significativamente con el paso del tiempo entre los 60 y 480 min. Los cuatro medios de disolución presentaron comportamientos semejantes y el

tensoactivo no modificó significativamente la concentración de flavonoides disueltos.



Figuras 1 y 2. Gráficas de disolución preliminar de MIX HN en cuatro medios de disolución. (n = 6)

Por lo anterior, se utilizaron los medios de pH gastrointestinal en el disolutor, con un tiempo de 60 min. Se encontró que los flavonoides se disuelven menos del 1% en los medios seleccionados y que la fracción no disuelta fue mayor al 98% tanto en el disolutor como en las pruebas preliminares y soluciones referencia. Por lo que, se pudo conocer que la formulación y las operaciones unitarias relacionadas al tableteo no modifican la solubilidad de los flavonoides en las pruebas *in vitro*

Conclusiones

MIX HN presenta una baja disolución en medios acuosos, la cual no se modifica con la formulación del comprimido por lo que los procesos relacionados a las operaciones unitarias únicamente le proveen una forma de dosificación y administración más sencilla sin modificar sus propiedades fisicoquímicas relacionadas a la solubilidad.

Agradecimientos

Al CONACYT por el financiamiento mediante el proyecto “Estudio preclínico de una forma farmacéutica sólida de citroflavonoides con propiedades hipoglucemiantes e hipotensoras: caracterización farmacocinética y farmacodinámica de un potencial fitofármaco”.

Referencias

- Sánchez-Recillas A., González-Rivero-N., Barrera-Canto V., Ibarra-Barajas M., Estrada-Soto S., Ortíz-Andrade R. Vasorelaxant and antihypertensive activities of citroflavonoids (hesperidin/naringenin mixture): Potencial Prophylactic of Cardiovascular Endothelial Dysfunction. *Pharmacogn. Mag.* **2019**, 15, 62, S84-S91
- Nadezhda, I., Yozlem, H., Iliya, S., Ivo, K., Biopharmaceutical and marketing evaluation of diosmin- and hesperidin-containing products on the Bulgarian market. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2018, 5, 2, 61-70.
- Rohrs, B.R. Dissolution Method Development for Poorly Soluble Compounds. *Dissolution Technologies* 2001, 8, 3, 6-12.
- Ramelet AA. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;52 Suppl 1:S49-S56.
- Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11ª edición. México 2011.