

## Las Microemulsiones como Vehículos para Administración de Drogas

Adriana M. CARLUCCI \*<sup>1</sup>, Marta CICONI VIDAL <sup>2</sup> & Carlos BREGNI <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
Universidad de Buenos Aires, Junín 956 - (1113) Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Boehringer-Ingelheim S.A. Investigación y Desarrollo Buenos Aires,  
Avda. del Libertador 7208 - Buenos Aires, Argentina

---

**RESUMEN.** Las microemulsiones son mezclas isotrópicas, estables, claras, constituidas por una fase oleosa, una acuosa y uno o más anfífilos. Despiertan interés a nivel farmacéutico debido a varias ventajas que ofrecen: capacidad de incorporar un amplio rango de moléculas de principios activos con mejoramiento de la biodisponibilidad, ser de fácil preparación y de excelente estabilidad. El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura existente hasta el momento en el tema en cuanto a clasificación, ventajas, caracterización, y formulaciones propuestas para utilizar estos sistemas como vehículos de drogas, haciendo énfasis en la vía oral y transdermal.

**SUMMARY.** "Microemulsions Used as Vehicles for Administration of Drugs". Microemulsions are defined as "a system of water, oil and one or more amphiphilic molecules which is a single optically isotropic and thermodynamically stable liquid solution". They awake an important interest in pharmaceutical technology because of their advantages, such as ability for incorporating a wide range of active compounds and enhancement of their bioavailability, easy preparation and excellent stability behaviour. The objective of the present work is to review the present literature about the subject including classification, advantages, characterization and proposed formulations in order to use these kind of systems as drug vehicles, with particular emphasis being placed on oral and transdermal route.

---

### INTRODUCCIÓN

La definición de microemulsión dada por Danielsson y Lindman en 1981 es frecuentemente usada como punto de referencia. Las microemulsiones son de esta manera definidas como un sistema de agua, aceite y por lo menos un compuesto anfífilo que se presenta como una solución líquida simple, ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable. Estos sistemas son comúnmente de interés para el científico farmacéutico por su considerable potencial de actuar como vehículos de liberación de drogas que incorporan una amplia variedad de moléculas activas. Para apreciar el potencial de las microemulsiones como vehículos de liberación, esta revisión da una perspectiva sobre la forma-

ción y la caracterización de las mismas. Se analiza el uso de microemulsiones y de sistemas íntimamente relacionados a ellas como vehículos de liberación de drogas, haciendo una recopilación de los últimos avances en el tema y las futuras direcciones del mismo.

La mezcla de fase oleosa, agua y surfactantes es capaz de formar una amplia variedad de estructuras y fases. Además de microemulsiones, exámenes estructurales pueden revelar la existencia de emulsiones regulares, fases hexagonales cristalinas anisotrópicas o cúbicas y estructuras lamelares dependiendo de la relación de los componentes.

La mayoría de estas diferentes fases y estructuras son fácilmente reconocibles por simple

**PALABRAS CLAVE:** Microemulsiones orales. Microemulsiones geles. Sistemas de liberación autodispersables. Tecnología farmacéutica.

**KEY WORDS:** Gel microemulsions. Oral microemulsions. Pharmaceutical technology. Self-dispersing delivery systems.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: adrianacarlucci@argentina.com

inspección visual de las composiciones debido a su apariencia física (por ejemplo, las emulsiones no son transparentes, y las fases se separan luego de un tiempo); las estructuras lamelares y las fases cúbicas son altamente viscosas, y pueden ser reveladas por inspección con luz polarizada (fases cristalinas), y por lo tanto ser diferenciadas de las microemulsiones verdaderas.

En la práctica, la diferencia clave entre emulsiones y microemulsiones es que las primeras son fundamentalmente inestables desde el punto de vista termodinámico y eventualmente sufrirán separación de fases. Además, existen diferencias en sus métodos de preparación, debido a que las emulsiones requieren un gran aporte de energía mientras que las microemulsiones no. El último punto tiene obvias implicaciones cuando se considera el costo relativo de producción comercial de los dos tipos de sistemas.

#### **Moléculas anfifílicas: implicancias**

Para mejorar el entendimiento de la formación de las microemulsiones, es primero necesario considerar las propiedades de los agentes anfifílicos, como los surfactantes en una solución.

Las moléculas de surfactantes convencionales presentan una región cabeza con un grupo polar y una región cola apolar. Cuando se los dispersa en agua, por encima de cierta concentración, los surfactantes se auto-asocian dando lugar finalmente a una fase en equilibrio que depende de interacciones inter e intramoleculares, así como también de consideraciones entrópicas. Los surfactantes se auto-asocian también en solventes no acuosos, particularmente en líquidos apolares como los alcanos. En este caso la orientación de las moléculas de surfactantes agregadas es inversa comparada con aquella adoptada en solución acuosa.

Cuando los surfactantes son incorporados en mezclas inmiscibles de aceite y agua, sus moléculas se pueden localizar en la interfase aceite/agua lo cual es termodinámicamente muy favorable. Pueden resultar, entonces, un número de fases observables al microscopio o a escala macroscópica, un ejemplo de un posible arreglo a nivel microscópico es la microemulsión ópticamente isotrópica. Gran parte de la variedad de posibles estructuras autoasociadas que los surfactantes pueden formar en presencia de agua, aceite y combinaciones de los tres tienen uso potencial como sistemas liberadores de drogas <sup>1</sup>.

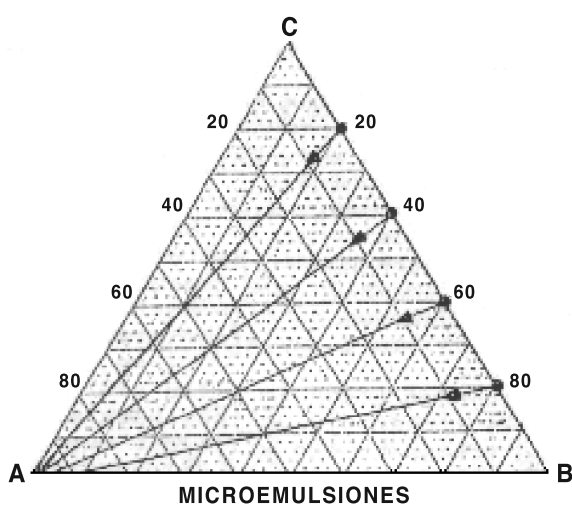
#### **Clasificación**

La clasificación de microemulsiones imita a la utilizada para emulsiones convencionales, es decir que aquí también se define el signo o/w para aceite en agua y w/o para agua en aceite. Pero para este caso en particular se utilizan los términos microemulsiones discretas o gotas (en inglés, droplet microemulsion). En los sistemas o/w la fracción de volumen de aceite es baja. Contrariamente, las microemulsiones gotas w/o se presentan probablemente cuando la fracción de volumen del agua es baja. Una tercera clasificación se define para sistemas en los cuales las cantidades de agua y de aceite son similares, en los que puede resultar una microemulsión bi-continua. En este último caso, ambos, el aceite y el agua existen como una fase continua en presencia de una interfase continuamente fluctuante que es estabilizada por el surfactante con una curvatura final de cero.

#### **Comportamiento de las fases**

La relación entre el comportamiento de fase de una mezcla y su composición puede interpretarse con la ayuda de un diagrama de fases. Las variables composicionales pueden también ser estudiadas como una función de la temperatura y la presión, aunque la gran mayoría de los sistemas son evaluados con la ayuda del diagrama ternario de fases en el cual cada vértice del diagrama representa el 100 % de ese componente en particular (Fig. 1).

En el caso en el que cuatro o más componentes sean investigados, se usan diagramas



**Figura 1.** Diagrama ternario de fases en el que cada vértice representa el 100 % de un componente, y los lados mezclas binarias de componentes.

seudo-ternarios de fases donde, típicamente, uno de los vértices representa una mezcla binaria de dos componentes tales como surfactante/cosurfactante, agua/droga o aceite/droga. El número de fases presentes para una mezcla particular puede ser evaluada visualmente. Las características microestructurales deben ser también investigadas con la ayuda generalmente de más de una técnica apropiada.

### **Toxicidad asociada a estos sistemas**

Un punto crítico para el avance del tema desde el punto de vista de la formulación farmacéutica es la toxicidad asociada a los excipientes. Recién en 2002 aparece en la literatura una referencia a procedimientos de screening rápidos que consideran este aspecto. Estos autores diseñaron microemulsiones usando solamente excipientes farmacéuticamente aceptables. Varios tipos de fases oleosas y surfactantes fueron testeados. El uso de surfactantes adicionales, también llamados co-surfactantes tales como dodecil sulfato de sodio o deoxicolato de sodio mejoró significativamente la capacidad de solubilización de las fases oleosas <sup>2</sup>.

Debe notarse que no cualquier combinación de componentes produce microemulsiones en todo el intervalo de composiciones posibles, en algunos casos la extensión de formación de la microemulsión puede ser muy limitada.

El efecto de la droga en el comportamiento de fase, es otro tema a considerar; un gran número de moléculas de drogas son tensioactivos por sí mismos y esto hace esperar que influyan el comportamiento de fase <sup>3,4</sup>. También y con el fin de evaluar la estabilidad de este tipo de sistemas algunos autores recomiendan utilizar indometacina como droga desestabilizante <sup>5</sup>.

Dependiendo de las propiedades físico-químicas de los constituyentes y de la composición, la estabilidad de la microemulsión puede verse afectada por la adición de buffers, electrolitos, conservadores, polímeros y drogas, que pueden alterar su estructura y la región/intervalo de existencia de la misma. Los sistemas microemulsivos basados en surfactantes no iónicos son generalmente menos afectados por los aditivos y cambios en pH que los basados en surfactantes iónicos.

La temperatura usualmente también ejerce un efecto sobre la formación y existencia de región de microemulsiones, el HLB de los surfactantes puede cambiar con la temperatura y desestabilizar la interfase. Por lo tanto, la estabilidad de la formulación microemulsiva final debe ser siempre examinada dentro de los rangos de temperatura de almacenamiento y aplicación.

### **Acción del surfactante y cosurfactante**

Comúnmente en el caso de microemulsiones de aplicación farmacéutica, esta contiene componentes adicionales tales como un cosurfactante y/o una droga. El cosurfactante es también anfílico con afinidad tanto por el aceite como por la fase acuosa, se particiona en la monocapa que forma junto con el surfactante en la interfase aceite-agua. Sin embargo, no necesita obligatoriamente ser capaz de formar estructuras de asociación por sí mismo. Una amplia variedad de moléculas pueden funcionar como cosurfactantes incluyendo surfactantes no iónicos, alcoholes, ácidos alcanóicos, alcanodíoles y aminas alquílicas <sup>1</sup>.

Los surfactantes usados para estabilizar estos sistemas pueden ser : 1) no iónico 2) zwitteriónico, 3) catiónico o 4) aniónico. Las combinaciones de estos, particularmente iónicos y no iónicos, pueden ser muy efectivos para aumentar la extensión de la región microemulsiva. Los fosfolípidos son un notable ejemplo de surfactantes zwitteriónicos y exhiben excelente biocompatibilidad. Las preparaciones con lecitina a partir de una variedad de fuentes incluyen semilla de soja y huevo, están comercialmente disponibles y contienen diacilfosfatidilcolina como su mayor constituyente <sup>5,6,7</sup>.

Sales de alquil amonio cuaternarias forman una de las clases más conocidas de surfactantes catiónicos, entre los más conocidos de este grupo figuran el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB). El surfactante aniónico más ampliamente estudiado es el bis-2-etilhexilsulfosuccinato (AOT), que posee una doble cola y es particularmente efectivo para estabilizar microemulsiones w/o <sup>1</sup>.

Se han realizado intentos para racionalizar el comportamiento del surfactante en términos del balance hidrófilo-lipófilo (HLB) <sup>8</sup>, así como también con el parámetro de empaquetamiento crítico (CPP) <sup>9</sup>.

Este último define la curvatura espontánea de la interfase, que está determinado por la disposición geométrica y las fuerzas interfaciales del agente tensioactivo. Resulta de la siguiente ecuación:

$$CPP = V / (a_0 l_c)$$

Donde V es el volumen de las cadenas hidrocarbonadas por anfílico;  $a_0$  es el área óptima por cabeza polar y  $l_c$  es la longitud de la cadena alquílica extendida (todo trans).

Este parámetro sirve como una guía de la forma de los agregados que un surfactante tenderá a presentar espontáneamente. Por ejemplo,

si  $CPP < 1/3$ , se puede predecir y observar experimentalmente la formación de micelas esféricas en agua. De esta manera, se puede distinguir entre las estructuras clásicas micelares a esferas, cilindros y planos. Estos agregados pueden ser organizados espontáneamente en la forma de cristal líquido a mayores concentraciones.

La fosfatidilcolina o lecitina es también un surfactante de cola doble, pero en este caso es generalmente necesario incluir un cosurfactante para interrumpir las estructuras lamelares que caracterizan su comportamiento biológico. Con este propósito han sido exitosamente usados como cosurfactantes alcoholes de cadena media para la formación de microemulsiones basadas en lecitina<sup>6</sup>.

Trotta *et al.*<sup>6,7</sup> estudiaron una serie de fosfolípidos modificados que poseen distinto largo de cadena en posición 2, preparados a partir de síntesis parcial de lisolecitina de soja. Estos fosfolípidos fueron usados con lecitina de soja para construir diagramas de fases conteniendo etanol como cosurfactante, agua y triglicéridos de cadena media (MCT) o miristato de isopropilo (IPM) como fases oleosas. Los resultados indicaron que los fosfolípidos tienen un fuerte efecto sobre la extensión de la región microemulsión o cristal líquido en las partes ricas en agua de los diagramas de fases. A menor largo de cadena acílica, es decir a medida que la hidrofiliidad del surfactante aumenta, se observó un correspondiente aumento en el área microemulsiva, que se extiende hacia el vértice acuoso del diagrama. El uso de un segundo surfactante hidrofílico para ajustar las propiedades de empaquetamiento de los sistemas alcohol lecitina, y para aumentar la fluidez del film surfactante, aumentó también la región de existencia de sistemas isotrópicos. Este fue uno de los aportes más significativos en el sentido de disminuir toxicidad de excipientes y de comprender la influencia de factores sobre las composiciones con comportamiento microemulsivo.

Interesantemente microemulsiones w/o también han podido ser preparadas, en este caso se usaron lecitinas de cadena diacílicas cortas y aceites de volumen molecular pequeño. Es posible que estos aceites penetren la región de cadena hidrofóbica de la lecitina y por eso facilitan la formación de la microemulsión<sup>1</sup>.

### **Caracterización de las microemulsiones**

Preparar microemulsiones cuando se está frente a una composición correspondiente a esa fase coloidal es sencillo desde el punto de vista farmacotécnico. Sin embargo, caracterizar su mi-

croestructura no es un asunto simple en absoluto, aunque su conocimiento es esencial para su utilización. Por ejemplo, se ha observado que la velocidad de liberación de salicilato de sodio a partir de microemulsiones basadas en lecitina, es dependiente de su estructura<sup>10</sup>.

Las microemulsiones han sido evaluadas usando una amplia variedad de técnicas a lo largo del tiempo. Generalmente se requieren métodos complementarios para caracterizar totalmente a estos sistemas. A nivel macroscópico viscosidad, conductividad y métodos dieléctricos proveen información útil. Las mediciones de viscosidad por ejemplo pueden indicar la presencia de micelas inversas tipo lombriz o tipo barra, las mediciones de conductividad reciben una aplicación similar al de emulsiones, es decir para determinar el signo del sistema.

La naturaleza isotrópica de las microemulsiones y su claridad óptica hacen sencillo su estudio por técnicas espectroscópicas, particularmente en comparación con las emulsiones convencionales. Los métodos de dispersión de luz también han sido usados en la elucidación de la estructura de la microemulsión, incluyen dispersión de la luz estática y dinámica, dispersión neutrónica de pequeño ángulo (SANS) y dispersión de Rayos X de pequeño ángulo (SAXS)<sup>1, 11, 12</sup>.

La microscopía electrónica de crío-fractura también ha sido usada para estudiar la estructura de las microemulsiones, sin embargo se requiere un entrenamiento especial para mantener la estructura y minimizar la posibilidad de artefactos<sup>13</sup>.

La auto-difusión de los constituyentes en una microemulsión puede ser relacionada al grado de interacción molecular de las fases, y varía dependiendo del grado de encapsulación que ofrece la estructura del sistema. Brinda información útil para establecer, por ejemplo la posición del principio activo en el sistema coloidal. Kreilgaard propone la siguiente relación entre resultados observados por esta técnica y microestructura presente:

1) Estructura gota micelar (o/w): la difusión del agua será rápida, en el mismo orden de magnitud que el agua neta. La difusión de la fase oleosa y del surfactante serán lentos y dentro del mismo orden de magnitud.

2) Estructura gota micelar invertida (w/o): la difusión de la fase oleosa será rápida, en el mismo orden de magnitud que esa fase neta. Agua y surfactante difundirán lento y dentro del mismo orden de magnitud.

3) Estructuras bicontinuas: tanto agua como aceite difundirán rápido, sólo ligeramente más

lento que aquellos de los líquidos netos. La difusión del surfactante será baja debida a la constitución del film interfacial, pero ligeramente mayor que los casos 1 y 2 porque la interfase está fluctuando y menos restringida que en las formas micelares <sup>11</sup>.

### **Sistemas de liberación de drogas basados en microemulsiones**

Las ventajas asociadas con las microemulsiones incluyen su estabilidad termodinámica, claridad óptica y facilidad de preparación. La existencia de microdominios de diferente polaridad en la misma solución de una única fase posibilita solubilizar materiales tanto hidrofílicos como lipofílicos, y a ambos en la misma formulación si se desea.

Debe destacarse que existe un fenómeno de partición entre la gota de la microemulsión y la fase continua y que mientras puede haber un sitio preferido de solubilización dentro de la gota de microemulsión, el solubilizado puede ser localizado en más de un sitio específico. Por ejemplo los sitios más probablemente preferidos de incorporación de un compuesto lipofílico, droga insoluble en agua en una microemulsión o/w son la fase oleosa dispersa y/o la región de la cola hidrofóbica de la molécula de surfactante. Un material soluble en agua será más probablemente incorporado en la fase acuosa dispersa de la gota agua en aceite.

Lo atractivo de los sistemas microemulsivos o/w reside en su habilidad para incorporar drogas hidrofóbicas en la fase oleosa apolar, aumentando de esta manera su solubilidad aparente <sup>12-14</sup>.

Como regla general de formulación se observa en la literatura que se tiende a solubilizar al principio activo en la fase interna.

Las microemulsiones o/w han sido usadas para solubilizar drogas esteroideas tales como corticoides (prednisolona, hidrocortisona y betametasona) y hormonas sexuales como testosterona, progesterona y sus ésteres <sup>15-18</sup>. Cabe destacar que las drogas hidrofóbicas necesitan tener una solubilidad significativa en la fase oleosa utilizada para que el sistema microemulsivo o/w ofrezca ventajas sobre el sistema micelar clásico.

Microemulsiones w/o fueron utilizadas para drogas peptídicas lábiles. Se demostró usando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que era factible controlar los niveles de testosterona en ratas. La droga fue solubilizada en un sistema estabilizado por lecitina con oleato de etilo como fase oleosa y ácido hexanoico como cosurfactante, y la admi-

nistración fue a través de una inyección intramuscular <sup>19</sup>.

También se han vehiculizado prodrogas de ibuprofeno y ácido flufenámico en microemulsiones fosfolipídicas. En este caso la fase oleosa dispersa fue modificada por la adición de colesteryl-oleato <sup>20</sup>.

Ha sido reportada una formulación microemulsiva basada en lecitina/glicerol/aceite de soja, fue diseñada para liberación parenteral de octil éster del ibuprofeno. Modificaciones de esta formulación con un copolímero de polioxietilen-polioxipropilen conocido como poloxamer alteraron el proceso de absorción permitiendo una liberación dirigida de la droga a los órganos del sistema reticuloendotelial <sup>21</sup>.

También la vía pulmonar ha sido abordada, un sistema aerosol presurizado se diseñó para la liberación de salbutamol usando microemulsiones estabilizadas con lecitina formuladas en triclorotrifluoroetano <sup>22</sup>.

El uso para la vía ocular de los sistemas microemulsivos también han sido indicados y el betabloqueante levobunolol ha sido incorporado en microemulsiones o/w con este propósito <sup>23</sup>. La pilocarpina ha sido también incorporada en una microemulsión diseñada para uso ocular, los surfactantes utilizados en este caso fueron diseñados especialmente <sup>24</sup>. Las microemulsiones poloxamer-estabilizadas conteniendo triacetina, aceite de castor, agua y propilenglicol también han sido formuladas como potenciales colirios <sup>25</sup>.

### **Ventajas en la utilización de microemulsiones como sistemas liberadores de fármacos**

La dispersión de la droga como una solución de gotas del tamaño del orden de los nanómetros aumenta la velocidad de disolución dentro de una fase acuosa en contacto, esto *in vivo* resulta generalmente en un aumento en la biodisponibilidad de la droga.

El uso de las microemulsiones o/w en la liberación de drogas es más sencillo que en el caso de microemulsiones w/o, esto es debido a que la estructura de la gota de las microemulsiones o/w es a menudo retenida en dilución por una fase acuosa biológica, de esta manera permite tanto la administración oral como la parenteral.

Se pueden conseguir ventajas a partir de la formulación de drogas en sistemas microemulsivos w/o. Las drogas peptídicas, por ejemplo, generalmente tienen poca o ninguna actividad cuando son administradas oralmente y son alta-

mente susceptibles de proteólisis en el tracto gastrointestinal.

La liberación oral de drogas lábiles es el foco de atención creciente, particularmente porque muchos de los agentes terapéuticos en desarrollo son drogas hidrofílicas tales como los péptidos o los oligonucleótidos. Las drogas hidrofílicas de este tipo pueden ser exitosamente incorporadas en la fase acuosa dispersa de las microemulsiones tipo gota w/o donde se les proporciona alguna protección de la degradación enzimática cuando son administradas oralmente <sup>26</sup>.

Además se ha observado que la presencia de surfactante y en algunos casos cosurfactantes, por ejemplo diglicéridos de cadena media en muchos casos sirve para aumentar la permeabilidad de la membrana aumentando de esta manera el ingreso de la droga <sup>26,27</sup>. La biodisponibilidad oral aumentada de muchas drogas, incluyendo a los péptidos, ha sido reportada a partir de emulsiones o microemulsiones lípidas incorporando glicéridos de cadena media (C8-C10). Por ejemplo, los triglicéridos de cadena media y/o mono/diglicéridos han demostrado mejorar la absorción oral de Ciclosporina <sup>28</sup>.

### **Microemulsiones de aplicación transdérmica**

En un intento por aumentar la liberación transdérmica de droga, las microemulsiones semi-sólidas han sido cada vez más usadas durante los últimos años. Este tipo de formulaciones administradas por esta vía han demostrado ser superiores tanto para liberación dermal como transdermal de compuestos sobretodo lipofílicos, pero también hidrofílicos. Las microemulsiones han sido comparadas con los vehículos convencionales tales como hidrogeles, emulsiones y liposomas. Las propiedades de liberación de drogas han sido más favorables a partir de las microemulsiones, esto parece ser atribuible fundamentalmente a sus excelentes propiedades de solubilización. Sin embargo, los componentes también pueden actuar como enhancers de penetración, aunque esto involucra riesgo de inducir irritación local.

La estructura interna de los vehículos microemulsionados es muy importante para la difusión de las fases y también para la difusión de una droga en las fases respectivas. La correlación entre la estructura de una microemulsión, su composición y su potencial liberación de droga no está aún completamente dilucidada. Sin embargo, unos pocos estudios indicaron que la estructura interna de las microemulsiones

pueden permitir una libre difusión de la droga para optimizar la liberación cutánea a partir de estos vehículos <sup>11</sup>.

La elección de los componentes para microemulsiones farmacéuticas es a menudo un balance entre compuestos, que sean capaces de formar microemulsiones, no tóxicos y capaces de cumplir con los requerimientos de un buen vehículo para óptima absorción dermal.

Como el nivel de surfactantes y fase oleosa en las microemulsiones es generalmente bastante alto, es importante considerar la irritación provocada por estos compuestos. Una cantidad de estudios de caracterización de microemulsiones han sido hechas con alcoholes de cadena media como co-surfactante que son conocidos por su capacidad de formar microemulsiones con muchos surfactantes y aceites <sup>29-31</sup>. En cambio, varios autores han enfocado el tema de la formulación de microemulsiones con un surfactante simple, por ejemplo, lecitina <sup>32-34</sup> o n-alquil polioxietilen éteres <sup>35,36</sup>.

Las microemulsiones líquidas y semisólidas han encontrado aplicación como agentes tópicos donde los surfactantes y en algunos casos la fase oleosa actúan por sí mismos como enhancers de penetración para facilitar la liberación de drogas en forma transdermal <sup>27,37</sup>.

Cosurfactantes alternativos con mejor tolerancia, por ejemplo plurol isoesteárico, han sido recientemente presentados en microemulsiones para uso tópico y han demostrado proveer una región extensiva de existencias con varios surfactantes y aceites <sup>11,38</sup>. Como una regla general, los surfactantes no iónicos y los zwitterionicos son los menos tóxicos. Mejoramientos de diez veces en las velocidades de permeación a través de la piel humana se observaron cuando se los comparó con controles de solventes solo <sup>39</sup>.

### **Formulaciones lipídicas para administración oral de drogas: Sistemas de liberación de drogas no emulsionables, auto-emulsionables y "auto-microemulsionable"**

En los últimos años varios productos farmacéuticos orales han llegado al mercado como sistemas lipídicos, ciclosporina A (comercializada originalmente como "Sandimmune" y ahora como el producto mejorado "Neoral"). Consecuentemente, existe hoy día un considerable interés en el potencial uso de las formulaciones de lípidos para administración oral. El potencial de los sistemas de liberación de droga auto-emulsionable ha sido mencionado por Pouton

en el año 1985 <sup>40,41</sup>. Sin embargo, una preferencia por las formas sólidas prevaleció hasta que la ciclosporina A apareció en el mercado, cuando se demostró claramente que su formulación con lípidos y surfactantes ha sido crucial para el éxito del producto en forma de cápsula para administración oral.

La literatura sobre mecanismos de acción, optimización y *performance* de formulaciones lipídicas para administración oral es relativamente pequeña. En particular hay muy pocos informes de estudios de biodisponibilidad sistemática en humanos.

La absorción de ciclosporina a partir de Sandimmune Neoral<sup>®</sup> parece ser independiente de la concentración de sales biliares, una situación que ha sido previamente atribuida al pequeño tamaño de partícula de la microemulsión formada por dispersión de esta formulación tipo (Self Microemulsifying Drug Delivery System) SMEDDS. Poco se sabe, sin embargo, del rol de la digestión lipídica en la solubilización de Neoral *in vivo*. El Sandimmune Neoral<sup>®</sup> contiene una combinación de aceite hidrogenado y mono, di y triglicéridos de cadena larga (aceite de maíz). La independencia del perfil de absorción

de esta formulación respecto de la presencia de sales biliares puede deberse no sólo por el tamaño de partícula inicial, sino también por una digestión lipídica sin dificultad, cuyos productos se solubilizan en el surfactante incluido en la formulación <sup>42</sup>.

## CONCLUSIONES

Las formulaciones lipídicas auto-dispersables, en especial las microemulsiones han demostrado ser vehículos capaces de proteger drogas lábiles, especialmente peptídicas, de solubilizar drogas lipofílicas y de mejorar la biodisponibilidad de las mismas, reduciendo además la variabilidad entre pacientes. A nivel tópico han mejorado notablemente la absorción cutánea de muchos activos sin provocar irritación. Además, ha sido posible la formulación apropiada para la mayoría de las rutas de administración. Sigue existiendo, sin embargo, una considerable necesidad de continuar trabajando en la caracterización del comportamiento fisico-químico de este tipo de formulaciones para que sean empleadas como vehículos de administración de drogas multipropósito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lawrence, M.J. & G. Rees (2000) *Adv. Drug Delivery* **45**: 89-121.
- Kawakami, K., T. Yoshikawa, T. Hayashi, Y. Nishihara & K. Masuda (2002) *J. Control. Rel.* **81**: 65-74.
- Atwood, D. & A. Florence (1983) *Surfactant Systems: Their Chemistry, Pharmacy and Biology*. Chapman and Hall, London.
- Shinoda, K., M. Araki, A. Sadaghiani, A. Khan & B. Lindman (1991) *J. Phys. Chem.* **95**: 989-93.M.
- Trotta, M., F. Pattarino & T. Ignoni (2002) *Eur J. Pharm. Biopharm.* **53**: 203-8.
- Trotta, M., M. Gallarate, F. Pattarino & M. Carloti (1999) *Int. J. Pharm.* **190**: 83-9.
- Trotta, M. (1999) *J. Cont. Release* **60**: 399-405.
- Carlfors, J., I. Blute & V. Schmidt (1991) *J. Disp. Sci. Technol.* **12**: 467-82.
- Israelachvili, J., D. Mitchell & B. Ninham (1976) *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **72** : 1525-67.
- Khoshnevis, P., S. Mortazavi, M. Lawrence & R. Aboofazeli (1997) *J. Pharm. Pharmacol.* **49** (S4): 47.
- Kreilgaard, M. (2002) *Adv. Drug Delivery Reviews* **54** Suppl. 1: S77-S98.
- Kumar, P. & K L. Mittal (1999) *Handbook of microemulsion Science and Technology*. Dekker/CRC Press, New York.
- Atwood, D.(1994) "Microemulsions", en "*Colloidal Drug Delivery Systems*" (J. Kreuter ed.), Marcel Dekker, New York, págs. 131- 71.
- Eccleston, J. (1994) "Microemulsions" en "*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*" (J. Swarbrick, J. Boylan eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 9, págs. 375 - 421.
- Trotta, M., M. Gasco & F. Pattarino (1990) *Acta Pharm. Technol.* **36**: 226-31.
- Malcolmson, C., C. Satra, S. Kantaria, A. Sidhu & M. Lawrence (1998) *J. Pharm. Sci.* **87**: 109-16.
- Fubini, B., M. Gasco & M. Gallarate (1989) *Int. J. Pharm.* **50**: 213-7.
- Malcolmson, C. & M. Lawrence (1993) *J. Pharm. Pharmacol.* **45**: 141-3.
- Gasco, M., F. Pattarino & F. Lattanzi (1990) *Int. J. Pharm.* **62**: 119- 23.
- Murtha, J. & H. Ando (1994) *J. Pharm. Sci.* **83**: 1222-8.
- Li, M.-J., M.-H. Lee & C.-K Smi (1995) *Int. J. Pharm.* **113**: 175-87
- Patel, N., M. Marlow & M. Lawrence (1998) *The Aerosol Society, Bristol*, págs. 160-3.
- Gallarati, M., M. Gasco, M. Trotta, P. Chetoni & M. Saettone (1993) *Int. J. Pharm.* **100**: 219-25.

24. Keiper,t S. & G. Schulz (1994) *Pharmazie* **49**: 195-7.
25. Siebenbrodt, I. & S. Keipert (1993) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **39**: 25-30.
26. Sarciaux, J., L. Acar & P. Sado (1995) *Int. J. Pharm.* **120**: 127-36
27. Swenson, E. & W. Curatolo (1992) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **8**: 39-92.
28. Holt, D., E. Mueller, J. Kovarik, J. van Bree & K. Kutz (1994) *Transplant. Proc.* **26**: 2935-9.
29. Schulman, J.H., W. Stoeckenius & L.M. Prince (1959) *J. Phys. Chem.* **63**: 1677-80.
30. Attwood, D., C. Mallon & C.J. Taylor (1992) *Int. J. Pharm.* **84**: R5-R8.
31. Aboofazeli, R. & M.J. Lawrence (1994) *Int. J. Pharm.* **106**: 51-61.
32. Bonina, F.P., L. Montenegro, N. Scrofani, E. Esposito, R. Cortesi, E. Menegatti & C. Nastruzzi (1995) *J. Control. Release* **34**: 53-63.
33. Dreher F., P. Walde, P. Walther & E. Wehrli (1997) *J. Control. Rel.* **45**: 131-40.
34. Dreher F., P. Walde, P.L. Luisi & P. Elsner (1996) *Skin Pharmacol.* **9**: 124-9.
35. Malcolmson, C. & M.J. Lawrence (1990) *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* **42**: 6P
36. Muller, M., H. Mascher, C. Kikuta, S. Schafer, M. Brunner, G. Dorner & H.G. Eichler (1997) *Clin. Pharmacol. Ther.* **62**: 293-9.
37. Kantaria, S., G. Rees & M.J. Lawrence (1999) *J. Control. Rel.* **60**: 355-65.
38. Kriberg, S. & I. Burasczenska (1978) *Progr. Colloid Polymer Sci.* **63**: 1-9.
39. Willimann, H., P. Walde, P. Luisi, A. Gazzaniga & F. Stroppolo (1992) *J. Pharm. Sci.* **81**: 871-4.
40. Pouton, C (1995) *Int. J. Pharm.* **27**: 335-48.
41. Pouton, C. (1995) *J. Pharm. Pharmac* **37**: 1P.
42. Porter, C. & W. Charman (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **50**: S127-S147.