

SOLUBILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN MICELAS ACUOSAS DE LÍQUIDOS IÓNICOS.

Sacco, Nicolás Alejandro*.

Estudiante de Licenciatura en Química- Laboratorio de Físicoquímica
Orgánica - Área de Química Orgánica – FIQ - Santiago del Estero 2829 - Universidad
Nacional del Litoral, Bv. Pellegrini 2750 - (3000) Santa Fe, Argentina.

* nicolas.sacco@hotmail.com

Área temática: Ciencias exactas

Sub-área: Química

INTRODUCCIÓN

La baja solubilidad en agua de un alto porcentaje de drogas en desarrollo para emplearse como nuevos fármacos, es uno de los mayores obstáculos a superar en las formulaciones farmacéuticas. Metodologías tales como el ajuste de pH, formación de sales, empleo de co-solventes, formación de complejos, y el empleo de agregados de tipo lipídicos (micelas, micelas mixtas, microemulsiones, emulsiones, liposomas y nanopartículas lipídicas), tienden a mejorar la solubilidad en agua.

Las micelas son uno de los sistemas para la administración oral y parenteral de fármacos más antiguos. Actualmente, muchos productos farmacéuticos emplean micelas en su formulación.

Además de mejorar la solubilización de las drogas muy poco solubles en agua, las micelas son termodinámicamente estables y mediante la solubilización en el corazón micelar pueden proteger de la degradación a drogas inestables.

Los surfactantes son conocidos por desempeñar un rol vital en muchos procesos de interés. Una propiedad importante de ellos es la formación de *clústers* de tamaño coloidal en soluciones, conocidos como **micelas**, que tienen particular importancia en farmacia debido a su capacidad para aumentar la solubilidad de sustancias poco solubles en agua.*

En solución acuosa, las micelas presentan una distribución anisotrópica de agua dentro de su estructura, disminuyendo la concentración acuosa desde la superficie hacia el núcleo de la micela, completamente hidrófobo, generando así un micro-entorno especial en el cual pueden solubilizarse compuestos hidrófobos.

En esta dirección, recientemente, han adquirido relevancia una nueva clase de surfactantes compatibles estructuralmente con Líquidos Iónicos (LIs). En nuestro grupo se han sintetizado dos series homólogas de LIs alquilimidazólicos anfílicos y se ha demostrado su capacidad de generar agregados de tipo micelares en solución acuosa. De esta manera, el objetivo del presente trabajo consiste en evaluar la solubilización de fármacos de baja solubilidad en agua en sistemas micelares formados con LIs como surfactantes. Los LIs seleccionados poseen cationes N-alquilimidazólicos (N = octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo y hexadecilo) y los aniones orgánicos trifluoracetato (CF_3CO_2) y metanosulfonato (CH_3SO_3). El fármaco de prueba seleccionado es el *diazepam* ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$). Los resultados obtenidos se contrastan empleando dodecilsulfato de sodio (SDS) como surfactante de referencia.

Proyecto Nº PI 325 CAI+D Año 2012 (HCS 187/13) Líquidos Iónicos como nuevos surfactantes.

Caracterización y análisis de la reactividad en sistemas acuosos. Aplicación en síntesis.

Director del Proyecto: Adam, Claudia.

Director de Trabajo final: Fortunato, Graciela

Co- Director de Trabajo final: De Jesus, Juan.

PRINCIPALES OBJETIVOS

- ❖ Evaluar la solubilización de fármacos de baja solubilidad en agua en sistemas micelares formados con LIs como surfactantes
- ❖ Determinar dos descriptores de solubilidad *para el diazepam en los sistemas micelares*: la *Capacidad de solubilización molar* y el *Coefficiente de partición micela/agua*.

METODOLOGÍA

La solubilización de una molécula por un agente tensoactivo se puede evaluar en base a dos descriptores conocidos como *Capacidad de solubilización molar* (χ) y *Coefficiente de partición micela/agua* ($K_{m/w}$).

Ambos descriptores fueron determinados empleando técnicas de absorción UV-Vis y cromatografía líquida de alta performance.

El valor de χ se define como el número de moles de fármaco que se puede solubilizar por mol de tensoactivo micelar y caracteriza la capacidad del tensoactivo para solubilizar el fármaco. Se puede calcular en base a la ecuación general de solubilización micelar:

$$\chi = \frac{S_{tot} - S_w}{C_{surf} - cmc} \quad \text{Ecuación 1}$$

donde S_{tot} representa la solubilidad total del fármaco en solución, S_w la solubilidad acuosa del mismo, C_{surf} es la concentración molar del surfactante y cmc es la concentración micelar crítica.

En una solución que contiene micelas los fármacos se solubilizan tanto en la fase acuosa como en la solución micelar. Si se supone que la solubilidad en la fase acuosa es independiente de la presencia de micelas, la solubilidad total del fármaco, como una función de la concentración del agente tensoactivo, se expresa de la siguiente manera:

$$S_{tot} = S_w + (C_{surf} - cmc) * \chi \quad \text{Ecuación 2}$$

Bajo la condición en la cual la concentración de surfactante es mucho mayor que la concentración micelar crítica, la ecuación 2 se convierte en:

$$S_{tot} = S_w + C_{surf} * \chi \quad \text{Ecuación 3}$$

Si la micela es considerada como una “pseudo-fase”, un coeficiente de partición micela/agua $K_{m/w}$ puede ser definido como la fracción molar de fármaco solubilizado en las micelas sobre la fracción molar del fármaco solubilizado en la fase acuosa:

$$K_{m/w} = \frac{\chi / (\chi + 1)}{S_w} \quad \text{Ecuación 4}$$

Para la determinación de los descriptores de solubilidad, se prepararon diferentes soluciones de surfactantes a diferentes concentraciones, por encima de la concentración micelar crítica del mismo. Para cada concentración se generó una curva de calibrado mediante diluciones a partir de una solución madre conteniendo diazepam. A fin de conocer la cantidad de fármaco solubilizada para cada concentración de surfactante, se pesaron cantidades iguales de diazepam (60 mg aproximadamente) en matraces de 5 ml, los cuales se enrazaron con las soluciones de surfactantes a estudiar. Cada una de estas soluciones de “exceso” fue agitada en vórtex a 500 rpm durante una hora. Luego de este proceso, se extrajo con jeringa la solución sobrenadante del matraz, se filtró con filtro milipore de 2 μm y se diluyó efectivamente para la posterior medición. Con las respectivas curvas de calibrado y resultados de las mediciones por espectroscopia de absorción UV-Vis y cromatografía líquida de alta performance se obtuvieron las concentraciones de diazepam solubilizadas por soluciones de diferentes concentraciones de los surfactantes en estudio y posteriormente los descriptores de solubilidad.

PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

Se muestran a continuación los resultados gráficos obtenidos para la solubilidad de diazepam en SDS y en uno de los LIs sintetizados por el grupo.

De la curva mostrada en la Figura 1 se determina la Capacidad de solubilización molar como el valor de la pendiente de la tendencia lineal para valores de concentración de surfactante que superan la concentración micelar crítica.

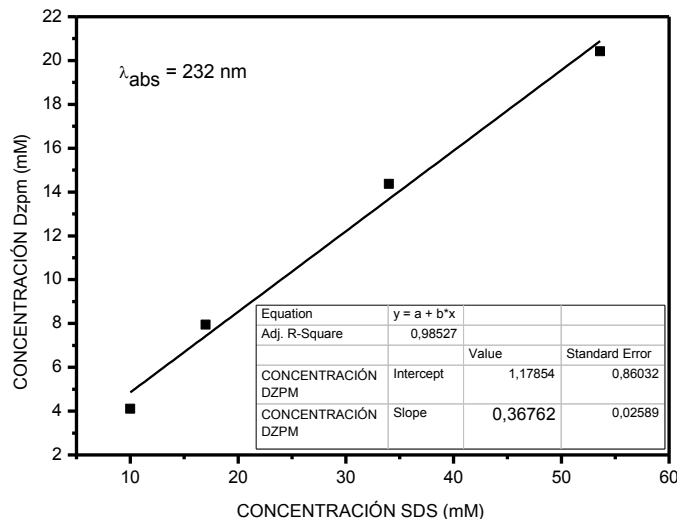


Fig.1. Solubilidad de diazepam en dodecilsulfato de sodio.

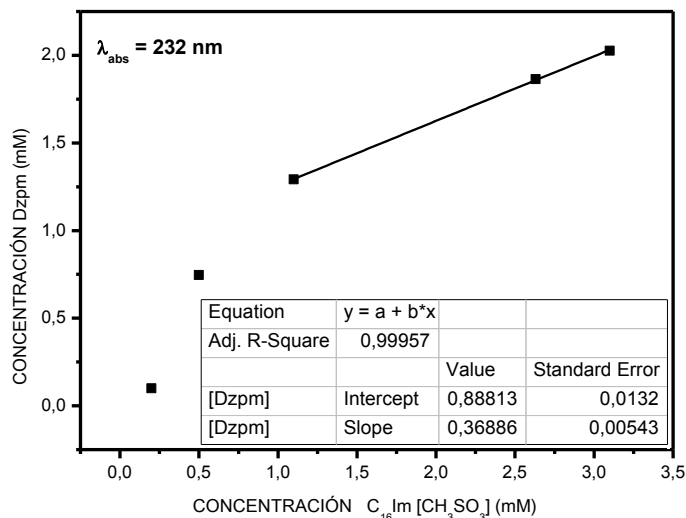


Fig.2. Solubilidad de diazepam en $C_{16}Im [CH_3SO_3]$.

CONCLUSIONES

A partir de las gráficas de concentración de diazepam solubilizado vs concentración de surfactante, fue posible demostrar que para las concentraciones superiores a la concentración micelar crítica la solubilidad del fármaco en estudio sigue una tendencia lineal con respecto a la concentración de surfactante (Figura 2). Esto, simultáneamente, convierte a esta metodología en una nueva forma de determinar la concentración micelar crítica de surfactantes.

Comparando los resultados obtenidos para el dodecilsulfato de sodio y el líquido iónico sintetizado, $C_{16}Im [CH_3SO_3]$, puede concluirse que ambos surfactantes presentan una capacidad de solubilización molar bastante similar (0,37); es decir, solubilizan cantidades similares de diazepam por mol de surfactante. Si bien es importante destacar que la concentración micelar crítica del $C_{16}Im[CH_3SO_3]$ (1 mM) es mucho más baja que la del SDS (8 mM), permitiendo así el empleo de soluciones menos concentradas.

Queda demostrado, que los surfactantes sintetizados, aumentan la solubilidad del fármaco en solución acuosa, siendo éstos aptos para uso en industrias farmacéuticas

BIBLIOGRAFÍA

Alvarez-Núñez, F.A., Yalkowsky, S.H., 2000. Relationship between polysorbate 80 solubilization descriptors and octanol-water partition coefficient of drugs. *Int J Pharm*, 200:217-222.

Attwood, D., Florence, A.T., 1983. *Surfactant systems: Their chemistry, pharmacy and biology*. Chapman and Hall, New York.

Mall, S., Buckton, G., Rawlins, D.A., 1996. Dissolution behaviour of sulphonamides into sodium dodecyl sulphate micelles: A thermodynamic approach. *J Pharm Sci*, 85(1):75-78.