



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Proyecto de Servicio Social:

***“Caracterización de formulaciones lipídicas
autoemulsionables de Carbamazepina”***

Presenta. Mirna Yazmín Vera Bocanegra

Matrícula. 2172033646

Asesores:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón



Dr. Abraham Faustino Vega



Ciudad de México, 30 noviembre 2022.

ÍNDICE

- I. **INTRODUCCIÓN**
- II. **OBJETIVOS**
 - II.I GENERAL
 - II.II ESPECÍFICOS
- III. **MARCO TEÓRICO**
 1. **BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE FÁRMACOS**
 - 1.1 Sistema De Clasificación Biofarmacéutica (SCB)
 - 1.2 Aspectos que pueden provocar una baja biodisponibilidad de los fármacos
 2. **DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POCO SOLUBLES (BASADOS EN LÍPIDOS)**
 - 2.1 Carbamazepina (CBZ)
 3. **FORMULACIONES AUTOEMULSIONABLES**
 - 3.1 Componentes de los SEDDS
 - 3.1.1 *Fase oleosa*
 - 3.1.2 *Tensoactivo*
 - 3.1.3 *Cotensoactivo*
 - 3.2 Tipos de SEDDS
 - 3.3 Desarrollo de SEDDS
 - 3.3.1 *Prueba de solubilidad*
 - 3.3.2 *Diagrama de fase ternario*
 - 3.4 Caracterización de SEDDS
 - 3.4.1 *Apariencia física y tiempo de emulsificación*
 - 3.4.2 *Tamaño de gota y potencial zeta*
 - 3.4.3 *Estabilidad termodinámica*
- IV. **MATERIALES Y MÉTODOS**
- V. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**
- VI. **CONCLUSIONES**
- VII. **REFERENCIAS**

1. INTRODUCCIÓN

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) sentado por el Dr. Gordon Amidon y *col.* (1995) existe desde hace ya más de 25 años, el cual divide a los fármacos dependiendo su solubilidad y permeabilidad. El fracaso en lograr el efecto terapéutico deseado de los medicamentos administrados por vía oral con fármacos poco solubles en agua (clasificación II y IV) condujo al desarrollo de nuevos sistemas de administración de medicamentos, para satisfacer las necesidades terapéuticas con una dosis mínima (Akula S. y *col.*, 2014). Los avances recientes en sistemas autoemulsionables de administración de fármacos (SEDDS) mencionan que estos han demostrado ser innovaciones tecnológicas útiles para superar dichos problemas de biodisponibilidad con mayor tendencia a la solubilización de los fármacos hidrofóbicos (Universidad Bhupinder Singh, 2014). La carbamazepina (CBZ) es un principio activo con dichas características lipofílicas por lo que presenta una solubilidad baja en el agua obligando a realizar suspensiones para poder administrarse a través de formas orales. Este proyecto busca diseñar y caracterizar diversas formulaciones SEDDS de CBZ usando diferentes tensoactivos, aceites y Transcutol® HP como cotensoactivo. Debido a que cada uno de estos ingredientes influye sobre la velocidad de disolución del fármaco, la caracterización será un punto de gran importancia para ayudar a descartar aquellas mezclas que no cumplan con las características esperadas en su apariencia física, tamaño de gota, tiempo de emulsión, potencial Z y estabilidad termodinámica.

2. OBJETIVOS

GENERAL

Caracterizar fisicoquímicamente mezclas lipídicas mediante: apariencia física, tiempo de emulsión, tamaño de partícula, potencial zeta y estabilidad para determinar las composiciones adecuadas para la formulación de un SEDDS.

ESPECÍFICOS

- Proponer mezclas con excipientes que favorezcan la formulación de SEDDS con un fármaco lipófilo.
- Caracterizar los componentes de las mezclas lipídicas para un fármaco hidrofóbico con base en sus propiedades fisicoquímicas.
- Determinar la influencia de la composición lipídica en las propiedades de los sistemas evaluados

3. MARCO TEÓRICO

1. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE FÁRMACOS

Baena Y. y *col.* (2008) describen que en 1995 Gordon Amidon y *col.* sientan las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) adaptado por la FDA, dicho sistema se fundamenta en los análisis de absorción por vía oral, principalmente la solubilidad relativa a la dosis, propiedad fundamental que la define.

La fracción absorbida corresponde a la cantidad de fármaco que pasa del lumen intestinal al torrente sanguíneo, de esta manera da a conocer la biodisponibilidad sistémica de un fármaco; se puede obtener a partir de las concentraciones plasmáticas con métodos matemáticos o se estiman a partir de valores de permeabilidad; aunque cabe destacar que tanto la velocidad de permeación y de disolución se ven afectadas por diversos factores, principalmente por la poca solubilidad de los fármacos, el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal. Los autores proponen la Primera Ley de Fick (Ecuación 1) como ayuda para simplificar el ambiente complejo que constituye el TGI, reflejando la velocidad de absorción del fármaco en cada punto de la membrana intestinal, en condiciones “diluidas” (no saturabilidad).

$$J_w = P_{eff} * C_w$$

Ec. 1

J_w : velocidad de absorción del fármaco (masa / área * tiempo).

P_{eff} : Permeabilidad efectiva (distancia / tiempo).

C_w : Concentración del fármaco en la membrana (masa / volumen).

La fracción de dosis absorbida es totalmente dependiente de la concentración de fármaco que se encuentre disuelta en la membrana intestinal y de su facilidad de permear a través de ella, esto quiere decir que, se parte de la ecuación de Fick para determinar la fracción máxima absorbida de un fármaco y así cumplir con el fundamento del SCB, la ecuación obtenida es:

$$F = \frac{2An}{Do}$$

Ec. 2

F. Fracción de dosis absorbida

Do. Número de dosis (mL)

An. Número de adsorción (mL)

1.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

En la tabla 1 se muestran las 4 clases de clasificación biofarmacéutica según sea la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, cada clase determina el proceso de absorción y establece correlaciones *in vitro-in vivo* en el estudio de fármacos nuevos o para mejorar aquellos que presentan problemáticas de biodisponibilidad en el medio al que van dirigidos.

Tabla 1. Clasificación Biofarmacéutica de acuerdo con el intervalo de solubilidad y permeabilidad de los principios activos.

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Los límites a los que se hace referencia en cada uno de los casos se encuentran establecidos en las guías de la FDA (anexo 7, informe 40 de la OMS), en ellas se considera a la solubilidad como alta cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un intervalo de pH de 1.2 – 7.5 según la FDA y 1.2 – 6.8 según la OMS. En cuanto a la permeabilidad ésta se considera altamente permeable si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 85% según la OMS y 90% según la FDA (Baena, Y. y col., 2008).

Estos parámetros se responden con la ecuación de velocidad de velocidad de absorción del fármaco (Ec. 1) en el intervalo de pH establecido a 37 °C de temperatura. La permeabilidad se puede conocer a partir de la fracción absorbida (Ec. 2) también con estudios de perfusión en humanos o en animales (*in situ* o *ex vivo*) o usando cultivos celulares (Caco-2) en membranas artificiales o por predicción *in silico*.

Con los resultados experimentales se clasifican, teniendo en cuenta que un medicamento de disolución muy rápida se considera como tal cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 15 minutos, a pH 1.2, 4.5 y 6.8 en las condiciones establecidas, mientras que un medicamento de disolución rápida es cuando si no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 minutos a pH 1.2, 4.5 y 6.8 en las condiciones establecidas (Baena Y. y *col.*, 2008).

1.2. Aspectos que pueden provocar una biodisponibilidad baja de los fármacos

Es importante mencionar que existen muchos aspectos que causan el aumento o baja biodisponibilidad de los fármacos en su lugar de acción; Antonio P. y *col.* (1992) mencionan que existen casos en que la disolución es mucho más rápida que la velocidad de ingreso al organismo causando dificultad para penetrar en su zona de acción, absorbiéndose muy poco al final; otro caso es cuando la disolución es relativamente lenta limitando que la absorción sea rápida

2. DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POCO SOLUBLES BASADOS EN LÍPIDOS (LBF)

El desarrollo exitoso de productos farmacéuticos orales necesita de una comprensión profunda sobre la interacción entre el medicamento, la formulación y la fisiología gastrointestinal; debido a que existen complicaciones en la fuerza impulsora intrínseca limitada para la permeación a través de la mucosa intestinal, la absorción también es propensa a una variabilidad intra e intersubunitaria sustancial, ya que múltiples variables gastrointestinales relacionadas con la composición del líquido, el volumen del mismo, la velocidad de vaciado gástrico y la motilidad, pueden afectar el comportamiento de los fármacos principalmente en los pocos solubles en agua de la clase II y IV en el SCB (Boyd B. y *col.*, 2019).

Las formulaciones basadas en lípidos (LBF) han generado interés para el desarrollo farmacéutico, han mostrado lograr un aumento en la biodisponibilidad oral de fármacos lipófilos, la composición de los LBF puede variar ampliamente aunque las características comunes de diseño incluyen fármaco disperso

molecularmente dentro de una mezcla de varios aceites polares y no polares con/sin tensoactivo y codisolvente; pueden ser emulsiones, microemulsiones, dispersiones sólidas, nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas, soluciones lipídicas y sistemas autoemulsificables (Cueto Y. y *col.* 2019; Williams D., 2012), estos últimos han sido objeto de estudio en este proyecto.

El consorcio LFCS (Sistema de Clasificación de Formulación de Lípidos) (2006) hace mención sobre este sistema propuesto en el año 2000 por Colin Pouton como herramienta útil para dividir en cuatro tipos con base en sus proporciones relativas de lípidos, tensoactivos y cotensoactivos, como se puede observar continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de formulaciones de lipídicas (LFCS) propuesta por Pouton en el 2000. Obtenida de *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* [online]. 2019, vol.48, n.2.

EXCIPIENTES EN FORMULACIÓN					
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceites: triglicéridos o mezclas de mono y diglicéridos	100	40-80	40-80	<20	
Tensoactivos insolubles en agua (HLB* <12)		20-60			0-20
Tensoactivos solubles en agua (HLB* >12)			20-40	20-50	30-80
Codisolventes hidrofílicos			0-40	20-50	0-50

*HLB: balance hidrofílico lipofílico por sus siglas en inglés.

Las formulaciones tipo I son las más sencillas en su composición ya que solo constan del fármaco y un solo excipiente como el ácido oleico, tocoferol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, mono, di y triglicéridos de cadena media. Las formulaciones tipo II hacen referencia a los primeros sistemas autoemulsionables desarrollados, son una mezcla isotrópica de lípidos y

tensoactivo lipofílicos (HLB <12). Las formulaciones tipo III también son mezclas isotrópicas con la diferencia que incluyen tensoactivos hidrofílicos con HLB >12 o cotensoactivos; este grupo se puede subclasificar en tipo IIIA y IIIB según la proporción de los excipientes, teniendo las formulaciones tipo IIIA mayor contenido de lípidos. Por último, las formulaciones tipo IV son libres de lípidos y constan principalmente de mezcla de tensoactivos y cotensoactivo, siendo estas las de mayor carácter hidrofílico (Williams D. y col., 2012).

Estudios recientes han demostrado que las LBF pueden estimular tanto la sobresaturación como la precipitación, promoviendo el transporte linfático intestinal y disminuyendo el metabolismo de primer paso en el enterocito o el hígado (Williams D. y col., 2013).

2.1 Carbamazepina (CBZ)

La carbamazepina es el antiepiléptico de elección en las epilepsias parciales y las convulsiones tónico- clónicas generalizadas; además, está indicada en la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo, la enfermedad maniaco-depresiva y los trastornos graves de conducta. Se define como fármaco lipófilo (Clase II en el SCB) su nombre químico es 5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida (imagen 1), atraviesa la barrera hematoencefálica, y se encuentra presente en cantidades significativas en el líquido cefalorraquídeo (LC), bilis, fluidos duodenales y saliva (Botella J. y col., 2010; VAMEDECUM, 2007).

Muchizuki K. y col., (2016) mencionan que, aunque CBZ es útil como agente anticonvulsivo se sabe que induce coma, convulsiones, depresión respiratoria y arritmia cuando se consume en grandes cantidades, dosis >50 mg/kg causan fluctuación en el estado mental seguido por coma, también se ha informado que causa toxicidad cuando su concentración en sangre es >20 mg/L, y concentraciones sanguíneas >40 mg/L se asocian con síntomas tóxicos graves. Todas estas complicaciones obligan a buscar nuevas formas farmacéuticas para administrar CBZ de manera segura, aumentando su biodisponibilidad para así disminuir su toxicidad.

Zhang N. y col., (2012) realizaron SEDDS de CBZ y la absorción *in vivo* resultó en un aumento de aproximadamente 5 veces en la biodisponibilidad en comparación con la tableta comercial y la reproducibilidad de los perfiles de concentración plasmática intraindividual mejoró notablemente. Por otra parte,

Nizha Gs y *col.* en 2011 observaron que una formulación de SMEDDS de CBZ resulta en forma espontánea de una microemulsión con un tamaño de gota pequeña, lo que permitió una velocidad más rápida de liberación en el organismo (100% del fármaco liberado en 30 minutos).

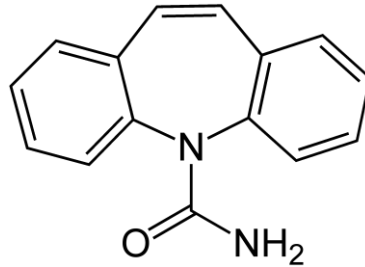


Imagen 1. Estructura química de Carbamazepina

3. FORMULACIONES AUTOEMULSIONABLES

Los sistemas autoemulsionables de administración de fármacos SEDDS (*Self-emulsifying drug delivery systems* - por sus siglas en inglés-) son capaces de formar emulsiones finas de aceite en agua cuando se introducen en un medio acuoso bajo agitación suave, la motilidad del tracto gastrointestinal (TGI) proporciona la agitación necesaria para la autoemulsificación, emulsionando espontáneamente al exponerse a los fluidos gastrointestinales (Cueto Y. y *col.* 2019).

Al ser formulaciones lipídicas poseen ventajas de biodisponibilidad oral aumentada (reduciendo así la dosis), mayor capacidad de carga del fármaco, perfiles de absorción del fármaco más reproducibles, evitan el metabolismo de primer paso hepático, dan una orientación selectiva del fármaco a sitios de absorción específica en el TGI, control en los perfiles de entrega, variabilidad reducida, protección del fármaco (en el ambiente hostil del TGI) y por último, tienen la posibilidad de administrar el producto final en diferentes formas farmacéuticas, tales como: cápsulas de gelatina; blanda o dura y sistemas sólidos (Kawabata, Y., y *col.* 2011).

About Fotouh y *col.* crearon SEDDS de Candésartán observando un aumento en los valores de C_{max} de 6.358 veces en promedio, mientras que los valores de ABC aumentaron en promedio 9.21 veces respecto al producto de referencia, con lo cual se puede mostrar el gran potencial que tienen las formulaciones

autoemulsionables como alternativa para la formulación de principios activos con una biodisponibilidad oral baja o variable (Cueto Y. y *col.*, 2019).

Los tensoactivos y componentes lipídicos empleados en estos sistemas promueven la solubilización y absorción al mejorar la permeabilidad transcelular y paracelular estimulando la producción de lipoproteínas y quilomicrones, respectivamente; es importante mencionar que a su vez estos excipientes causan la inhibición de los transportadores de flujo de glicoproteína P en el organismo (Wasan M., 2001).

El atrapamiento del principio activo en la fase oleosa de la emulsión formada es fundamental para la protección de las cargas cargadas contra la degradación enzimática y la mejora de la biodisponibilidad oral. De esta manera, se llevará a cabo la mejora en la permeación por el tensoactivo dentro de la emulsión y la fase de aceite, así como una gran área de superficie para una rápida absorción intestinal debido a la dispersión ultrafina, la naturaleza anhidra conservará su estabilidad y los efectos bioactivos de los excipientes (Allam, A. y *col.* 2018).

3.1 Componentes de los SEDDS

3.1.1 Fase oleosa

La fase oleosa es uno de los principales componentes en los SEDDS y contribuye a solubilizar al principio activo (PA) por lo que la cantidad máxima ($C_{m\acute{a}x}$) que puede soportar el sistema dependerá de esta fase, así como el tamaño de gota, la estabilidad de la dispersión resultante y el tiempo de emulsificación. A mayor solubilidad del PA en la fase oleosa menores serán los requerimientos de tensoactivos minimizando así los efectos tóxicos causados por las concentraciones altas de estos. Generalmente se utilizan aceites constituidos por triglicéridos con diferentes longitudes de cadena carbonada y grados de saturación, su selección deberá de tomar en cuenta su capacidad de disolver el fármaco, toxicidad, protección del fármaco frente a la degradación enzimática, la estimulación del transporte linfático, etc. Gursoy, R., y *col.* (2004) observaron en su investigación que Capmul MCM ha sido uno de los más usados (tabla 3) debido a su gran capacidad disolvente, compuesto por una mezcla de mono y diglicéridos de ácido caprílico y cáprico, estos ácidos grasos con una cadena de 8 y 10 átomos de carbono, respectivamente.

Tabla 3. Composición de los principales excipientes oleosos utilizados en SEDDS. Información tomada de *SEDDS para mejorar la administración oral de fármacos lipofílicos; Biomedicina y Farmacoterapia*, 58(3), 173–182.

LÍPIDO	HLB	COMPOSICIÓN
Capmul MCM	5-6	Glicéridos de ácido cáprico (caprílico).
Miglyol 812		Triglicéridos del ácido caprílico/ cáprico.
Aceite de soya	7	Ácido linoleico (54%) / oleico (22%).
Captex 355	7	Mezcla de caprato/ caprilato de glicerol.
Capryol 90	6	Monocaprilato de propilenglicol.
Aceite de ricino	14	Ácido ricinoleico (95%).
Ácido oleico	1	Ácido cis-9-octadecanoico.
Labrafil M 1944	4	Oleoyle macrogroglicéridos.
Maisine 35-1	4	Gliceril mono linoleato.

Los aceites de cadena larga (CL) son menos susceptibles a la degradación enzimática por lo cual son menos propensos a presentar precipitación del fármaco (dispersiones más estables), aumentan el transporte linfático al promover la síntesis de quilomicrones y son bien tolerados fisiológicamente por la alta biocompatibilidad y biodegradabilidad (menor toxicidad); en comparación con los aceites de cadena media (CM), debido a que los ácidos grasos bloquean la actividad enzimática. Sin embargo, los CM al ser hidrolizados con mayor rapidez permiten una absorción más rápida del fármaco, aunque esto implica un mayor riesgo de presentar precipitación del fármaco. Los CM son transportados hacia la circulación sistémica por medio de la sangre portal, mientras que los CL son transportados a través del sistema linfático intestinal. Por último, se sabe que algunos aceites ofrecen ventajas adicionales al poseer metabolitos con actividad terapéutica (Kiran C. y col. 2021).

En este trabajo se analizaron tres tipos de aceites Maisine® CC, Ácido Oleico y Capriol® 90, a continuación, se describen sus características más relevantes para entender su comportamiento físico químico dentro de estos sistemas.

Maisine ® CC

También conocido como Monolinoleato de glicerilo, se obtiene por una reacción de alcoholisis entre el glicerol y el aceite de maíz refinado, seguido de un proceso de invierno para mezclar ciertos mono (32-52%), diglicéridos (40-55%) y triglicéridos saturados (5-20%) (imagen 2), principalmente linoleico (C18:2) y oleico (C18:1) ácidos predominando la fracción de diéster; se usa como vehículo oleoso en LFCS Tipo I (aceitoso), Tipo II (SEDDS) y Tipo III (SMEDDS), asociado a absorción linfática (Gattefossé, 2021), en la tabla 4 se muestran sus propiedades fisicoquímicas.

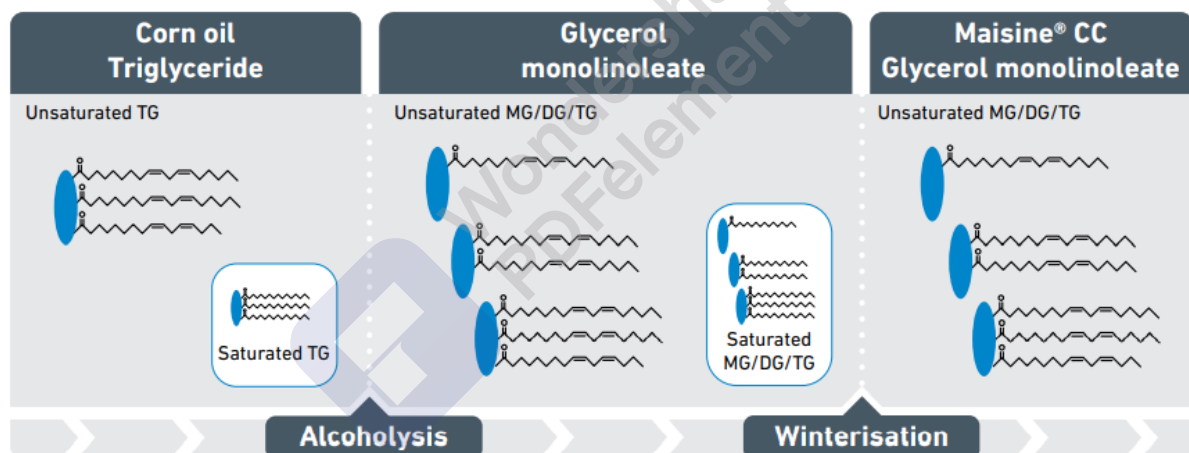


Imagen 2. Esquemización de la síntesis de Maisine® CC. Imagen tomada de Gattefossé

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de Maisine ® CC. Información obtenida de *Maisine CC. A pharmaceutical oil for solubility and oral bioavailability enhancement.*

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido
Nombre químico	Octanoato de 2-hidroxipropilo
HLB	1
Viscosidad	120 mPas a 20 °C

Capryol 90®

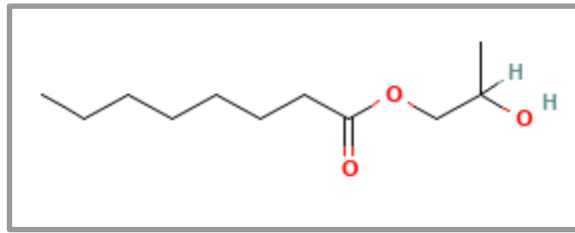


Imagen 3. Estructura química de Capryol ® 90. Obtenido de: PubChem Database. Octanoato de 2-hidroxipropilo, 2021.

Monocaprilato de propilenglicol (preferido por la FDA) caracterizado por ser un monoglicérido CM (Imagen 3) formado por monoésteres (60%) y diésteres de propilenglicol de ácido caprílico (C8); sus propiedades fisicoquímicas (tabla 5) permite que trabaje como vehículo oleoso; como solubilizante para PA poco solubles y como potenciador de la biodisponibilidad; así como cotensoactivo en formulaciones orales basadas en lípidos Tipo II y III (Gattefossé, 2021).

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de Capryol ® 90. Información del *Manual de Disolventes, 3ra edición.*

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido aceitoso
Nombre químico	Octanoato de 2-hidroxipropilo
CAS	31565-12-5
HLB	5
Viscosidad	20 mPas a 20 °C
Solubilidad	Insoluble en agua

3.1.2 Tensoactivo

Los tensoactivos son moléculas anfifílicas que se aplican para estabilizar emulsiones/dispersiones, actúan como mediadores entre compuestos hidrofílicos e hidrofóbicos en las interfaces aceite-agua; disminuyen la tensión interfacial y aumentan la flexibilidad en la interfaz permitiendo la formación espontánea de la dispersión, además producen una capa alrededor de las gotas

de la dispersión que estabiliza la interfase aceite-agua y proporciona una barrera mecánica para la coalescencia. Ayudan a mejorar la absorción de los PA al aumentar su permeabilidad intestinal desorganizando o rompiendo la estructura de la bicapa lipídica epitelial, afectando principalmente las uniones estrechas intercelulares.

Un criterio para la selección del tensoactivo es la capacidad de rápida emulsificación de la fase oleosa para formar gotas de menor tamaño y más estables en lugar de su capacidad de solubilizar el principio activo, un HLB <10 (tensoactivos de naturaleza hidrofóbica) no alcanzan una emulsificación uniforme; los valores HLB (hidrofílicos) se encuentran en el intervalo de 12-18. El polisorbato 80 (Tween 80) destaca como el más usado (ver tabla 6), aunque suelen usarse combinaciones de tensoactivos con valores de HLB altos y bajos para mejorar la habilidad de emulsificación del sistema.

Tabla 6. Ejemplo de tensoactivos utilizados en SEDDS. Recuperado de *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* (2019) vol.48, n.2.

TENSOACTIVO	HLB	NOMBRE QUÍMICO
Cremophor EL	12-14	Aceite de ricino polietoxilado 35
Cremophor RH 40	14-16	Aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40
Gelucire 44-14	14	Lauroyl polyoxigliceridos
Labrasol	14	Caprylocaproyl macrogol 8
Solutol HS 15	14-16	Macrogol 15 hidroxistearato
Tween 80	15	Monooleato de polioxietilen (20) sorbitano

A concentraciones altas los tensoactivos presentan efectos adversos como irritación gastrointestinal debido a que ocurren mayores interacciones entre las moléculas del tensoactivo y la membrana a tal punto que esta puede ser disuelta en micelas mezcladas formadas por el tensoactivo y la membrana epitelial. Los fosfolípidos con mayor biocompatibilidad han sido empleados como cotensoactivos en diversas investigaciones sobre SEDDS logrando obtener una mayor estabilidad y capacidad de solubilización del sistema, ya que promueven

la formación de micelas mezcladas permitiendo así la reducción en la concentración de estos y sus efectos adversos mencionados (Baena Y., y col., 2008).

El objeto de estudio en esta revisión es la formulación de sistemas lipídicos autoemulsionables por lo que se tomaron tensoactivos con un HLB alto, como lo son Labrasol®, tween 80 y Kolliphor® ELP, a continuación, se presenta la información más importante de sus monografías.

Labrasol®

Sus características fisicoquímicas se describen en la tabla 7, es conocido por el manual de excipientes farmacéuticos como Polioxilglicérido y por la USP como glicéridos de caprilcaproilo polioxil-8; comprende una mezcla de mono-, di- y triglicéridos, ésteres de ácidos grasos mono y di- de polietilenglicol (PEG)-8 y PEG-8 libre, con ácido caprílico (C8)- y ácido cáprico (C10) como los principales ácidos grasos. Se utiliza principalmente como agente solubilizante por ser un excipiente tensoactivo no iónico (Gattefossé, 2021).

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de Labrasol®. Información de Gattefossé, 2021.

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido
Nombre químico	Octanoato de 2-hidroxipropilo
HLB	12
Viscosidad	80 – 110 mPas (20 °C)

Tween 80

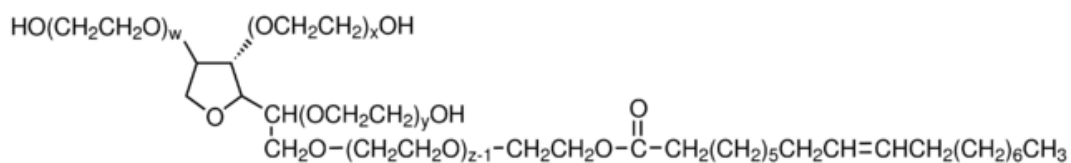


Imagen 4. Estructura química de Tween 80.

Obtenido de Sigma Aldrich, Tween 80, 2022.

También conocido como Polisorbato 80 o Polioxietilén 20 sorbitán monooleato (imagen 4). Es quizás el más usado en formulación magistral, tiene acción protectora y emoliente; trabaja como agente humectante en suspensiones orales y parenterales, es bien tolerado y no irritante para la piel y mucosas, ver tabla 8 (Acofarma).

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de Tween 80 (Soluciones Sigma-Aldrich®, 2021)

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido oleoso, incoloro o amarillo
Nombre químico	2-[2-[3,5-bis(2-hidroxietoxi)oxolan-2-il]-2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil(E)-octadec-9-enoato
Fórmula molecular	C ₆₄ H ₁₂₄ O ₂
HLB	15
Densidad	1.06-1.09 g/mL
Viscosidad	424 mPas a 25 °C
Solubilidad	Agua, etanol, acetato de etilo y metanol. Insoluble en aceites grasos y parafina líquida

Kolliphor® ELP

Kolliphor® ELP es un solubilizante, emulsificante y tensoactivo no iónico producido por BASF® usado para gran número de formulaciones farmacéuticas. Kolliphor® ELP, también denominado polioxil-35-aceite de ricino, es un grado purificado de Kolliphor® EL (Imagen 5), lo que quiere decir que, después de hacer reaccionar el aceite de ricino con óxido de etileno en una proporción molar de 1:35, se lleva a cabo un proceso de purificación (Sigma Aldrich, 2022; BASF, 2019).

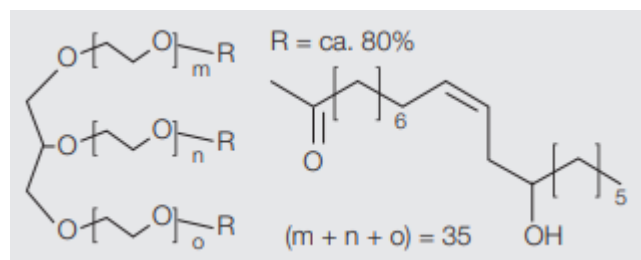


Imagen 5. Estructura química de Kolliphor® ELP. Obtenida de: BASF, 2019.

Líquido de color blanco a amarillento, soluble en diferentes disolventes orgánicos (ver tabla 9), con especificaciones rigurosas en cuanto al contenido de agua, iones de potasio y libre de ácidos grasos (BASF, 2019).

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de Kolliphor® ELP. Recuperado de BASF, 2019.

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido blanco amarillento
Nombre químico	Ricinoleato de macroglicerol, polioxil-35-aceite de ricino
Masa molecular	Aproximadamente 2500 g/mol
HLB	12 -14
Viscosidad	600-700 mPas a 25 °C
pH	5.0 -7.0 aproximadamente

3.1.3 Cotensoactivo

Permiten facilitar el proceso de dispersión o aumentar la solubilidad del PA en el sistema, es recomendable usar pequeñas proporciones de cotensoactivo de alcoholes o polioles de cadena corta en los SEDDS y seleccionar aquellos que permanezcan en la interfaz aceite-agua, debido a que presentan alta miscibilidad con la fase acuosa, lo que puede provocar que el sistema pierda su capacidad solvente en contacto con los fluidos gastrointestinales, aumentando el riesgo de precipitación del PA (David W. y col., 2018). Los bloques copoliméricos Pluronic y Tetronic han mostrado notables mejoras en la solubilidad y velocidad de disolución en estos sistemas, permitiendo una expansión en la región de autoemulsificación en la construcción de los diagramas de fase lo que significa una reducción en la concentración de tensoactivos (Baena, Y., y col., 2008).

Transcutol® HP

Transcutol® HP es muy usado en SEDDS, por lo que será incluido en estas formulaciones para poder desempeñar sus funciones descritas a continuación.



Imagen 6. Estructura química del Transcutol® HP

Se le conoce como el grado de pureza alta de dietilenglicol monoetilo éter (DEGEE) (Imagen 6), patentado por Gattefossé, fabricado por condensación de óxido de etileno y etanol seguido de destilación. Con alta capacidad como disolvente prótico (con capacidad de solubilizar PA lipofílicos e hidrófilos) debido a sus grupos funcionales: éter y alcohol (Gattefossé, 2021).

Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de Transcutol® HP. Información de Gattefossé, 2021 y Base de datos CAS, 2015.

Propiedad	Descripción
Apariencia	Líquido límpido incoloro
Nombre químico	2-(2-Etoxietoxi) etanol
Fórmula molecular	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
HLB	no aplicable
Humedad	>60% de HR, higroscópico
Viscosidad	4.5 mPas a 25 °C
Solubilidad	Miscible

3.2 Tipos de SEDDS

Las diferencias encontradas en los rangos de tamaño de gota y las características de la emulsión formada en los sistemas SEDDS, permiten introducir los términos de sistema microautoemulsificable (SMEDDS) y sistema nanoautoemulsificables (SNEDDS), las diferencias más significativas entre estas se describen en la tabla 11.

Tabla 11. Características de los diferentes tipos de SEDDS. Recuperado de Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.48 no.2 Bogotá May/Aug. 2019.

PROPIEDADES	SEDDS	SMEDDS	SNEDDS
Apariencia	Turbio	Ópticamente claro	Ópticamente claro
HLB del tensoactivo	<12	>12	>12
Clasificación de LFCS	Tipo II	Tipo IIIB	Tipo IIIB
Conc. de aceite	40- 80%	>20%	>20%
Conc. de tensoactivo	30- 40%	40- 80%	40- 80%
Estabilidad termodinámica	No tienen	En equilibrio	No tiene (estabilidad cinética)

La estabilidad termodinámica es uno de los principales aspectos en los que difieren estos sistemas, los SMEDDS forman dispersiones en equilibrio termodinámico, mientras las resultantes de SNEDDS no, sin embargo, la cinética de desestabilización es lenta, por lo que se consideran en equilibrio cinético; esto conlleva a que presenten diferentes comportamientos frente a cambios de temperatura o diluciones, ya que las estructuras presentes en las microemulsiones son sensibles a estas llegando incluso a romperse, mientras que las nanoemulsiones permanecen estables (Gursoy R. y *col.*, 2004).

Los autores Cueto Y. y *col.* (2019) realizaron diversos estudios obteniendo un promedio aproximado de los tamaños de gota con mejor estabilización y atributos funcionales dependiendo de su tipo de SEDD (ver tabla 12)

Tabla 12. Promedio aproximado (nm) de los tamaños de gota para los diferentes tipos de SEDDS. Información tomada de Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.48 no.2 Bogotá May/Aug. 2019.

TAMAÑO DE GOTA APROXIMADO (nm)	SEDDS	SMEDDS	SNEDDS
	>300, <100	>100, <200	>20, <200

3.3 Desarrollo de SEDDS

Los sistemas lipídicos autoemulsionables se crean a partir de pruebas de solubilidad en diferentes componentes, para proceder a formular mezclas con mejor estabilidad y capacidad de carga del PA, posteriormente estas se pueden evaluar para descartar o no su factibilidad, algunas de las pruebas más relevantes para ello son la apariencia física y tiempo en el que se forma la emulsión espontánea, determinación del tamaño y carga de las partículas (potencial Z), por último, la estabilidad de dichas emulsiones, a continuación se describe a detalle cada una de estos requerimientos.

3.3.1 Prueba de solubilidad

Boyd, B. y col. (2019) mencionan en su artículo la edición actual de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Farmacopea Europea (EP) el método para determinar la solubilidad, el cual se limita a la evaluación de la "solubilidad aproximada" utilizando términos descriptivos como escasamente, ligeramente, muy ligeramente soluble o prácticamente insoluble.

Para estos estudios se usa el medio de disolución descrito en la monografía del producto farmacéutico o en medios genéricos como el líquido gástrico simulado (SGF) o el líquido intestinal simulado (SIF).

La USP recomienda un método para medir la solubilidad al equilibrio (límite de concentración que alcanza en equilibrio termodinámico) de los fármacos, este es el método de agitación-matriz en condiciones de saturación (2017), se agrega la sustancia farmacológica en exceso a un medio de solubilidad en un matraz o vial, la suspensión se mezcla durante 24 h a temperatura controlada (incubadora

de agitación); luego el exceso (no disuelto) de sólido se separa de la solución (sedimentación o centrifugación) y la concentración de fármaco disuelto en el sobrenadante se ensaya y se alcanza la solubilidad al equilibrio cuando múltiples muestras ensayadas después de diferentes tiempos de equilibrio dan resultados equivalentes (Boyd, B. y col. 2019).

3.3.2 Diagrama de fase ternario

Estos diagramas son de ayuda en la selección de concentraciones óptimas de fase oleosa, tensoactivos y demás excipientes en las formulaciones, para producir dispersiones estables determinando las proporciones exactas que permitan la obtención de la máxima región de autoemulsificación posible, lo que daría seguimiento de los índices de refracción, viscosidad, evaporación, equilibrio de fases, estados de agregación, estructura, textura, solubilización y color de los sistemas SEDDS (Muños A. y col. 2021).

Se emplean para mostrar el equilibrio entre diversas fases en sistemas líquido-vapor, líquido-líquido y sólido-líquido, indicando las zonas donde los tres componentes son solubles en todas las proporciones y donde se presenta segregación.

3.4 Caracterización de SEDDS

3.4.1 Apariencia física y tiempo de emulsificación

Una formulación adecuada de un sistema lipídico autoemulsionable es capaz de formar una emulsión de manera espontánea en contacto con agua tras una agitación suave. Este proceso de autoemulsión se puede evaluar observando visualmente los cambios de apariencia al diluirlos con agua o algún medio adecuado como ácido clorhídrico al 0.1 N bajo agitación continua a una cierta temperatura (Nardin I. y col., 2019).

Usualmente la visualización *in vitro* de formación de la emulsificación se puede evaluar utilizando la clasificación tabla 13, en grado de la apariencia y tiempo de emulsificación de SEDDS.

Tabla 13. Clasificación de las emulsiones, dependiendo su tiempo de emulsificación. Información tomada de Chavda V. y col., 2017; Nardin I. y col., 2019.

Categoría	Descripción
Grado A	Emulsión de formación rápida (menos de un 1 minuto), con apariencia de clara a azulada y translúcida.
Grado B	Emulsión con formación rápida (dentro de 1 minuto), ligeramente menos clara con aspecto blanco/azulado.
Grado C	Emulsión fina con aspecto lechoso (dentro de 2 minutos)
Grado D	Emulsión de color blanco grisáceo, con aspecto ligeramente aceitoso, tarda en emulsionarse (más de 2 minutos).

De acuerdo con la reportado por Nardin I y colaboradores en el 2019, las formulaciones que pertenecen al grado tipo A y B serán capaces de formar nanoemulsiones al contacto con el tracto gastrointestinal. Mientras que las formulaciones tipo C podrían ser recomendadas en la formulación de SEEDS.

3.4.2 Tamaño de gota y potencial zeta

Estos parámetros determinan la estabilidad física de la dispersión e inciden en el grado de liberación y absorción del principio activo. A menor tamaño de gota, mayor área superficial para la absorción del fármaco. Se ocupa la técnica DLS (dispersión de luz), método óptico no invasivo basado en el fenómeno de dispersión de luz dinámica y las fluctuaciones en la dispersión de la luz láser por el movimiento browniano que hacen las partículas. Otro método también usado es la difracción láser, ambas técnicas ayudan a determinar la distribución de los tamaños de gota, el índice de polidispersidad (IPD) indica la uniformidad en la distribución de los tamaños (Cueto, Y. y col. 2019). Estas pruebas se realizan por triplicado, se puede utilizar un equipo HORIBA *Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950* disponible en laboratorios (Rawle A.).

El potencial zeta indica el grado de repulsión electrostática entre las partículas en la dispersión debido a sus cargas superficiales, valores altos de este se correlacionan con la estabilidad de la dispersión (fuerzas grandes de repulsión evitan la coalescencia). La presencia de ácidos grasos libres en los SEDDS da una carga neta negativa en la superficie de las gotas de la dispersión con valores

alrededor de -30 mV para considerar estable una dispersión (Akula S. y col., (2014).

3.4.3 Estabilidad termodinámica

Estos estudios son útiles para evaluar la consecuencia del cambio de temperatura en la formulación. La formulación se diluye con fase acuosa y se somete a solubilidad, las muestras en las que no se observa la separación de fases se someten a ciclos de congelación de descongelación (-20 °C y 40 °C de temperatura, respectivamente) y se observan visualmente. Las formulaciones termodinámicamente estables no mostrarán ningún cambio en la descripción visual, se deben de realizar al menos 6 ciclos de temperatura para poder obtener una mejor respuesta por cada mezcla (Karolaine G. y col., 2022).



4. MATERIALES Y MÉTODOS

Los SNEDDS fueron diseñados utilizando diversos disolventes, aceites, tensoactivos hidrófilos y Transcutol® HP como cotensoactivo, estos se encuentran descritos en la tabla 14 junto con el fármaco modelo Carbamazepina incluyendo su proveedor y lote necesarios para la parte experimental llevada a cabo dentro de las instalaciones de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco (UAM-X).

Tabla 14. Principio activo, excipientes y disolventes empleados

Material	Nombre químico	Nombre comercial	Proveedor/Lote
Principio activo	5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida	Carbamazepina	UAM-X
Excipientes (aceites, tensoactivos y cotensoactivo)	Ácido oleico	Ácido oleico	UAM-X
	Monocaprilato de propilenglicol (tipo II)	Capryol®90	Gattefosé/ NA
	Monolinoleato de glicerilo	Maisine® CC	Gattefosé/ 166795/ 158640
	Oxirano; propano-1,2,3-triol	Kolliphor ® ELP	BASF/83071075L0
	Octanoato de 2-hidroxi-propilo	Labrasol®	Gattefosé/ 1728852
	Polisorbato 80	Tween 80	UAM-X
	2-(2-Etoxietoxi) etanol	Transcutol® HP	Gattefosé/ NA
Disolventes	Agua destilada	Agua desionizada	UAM- X
	Metanol	Metanol	MERK
	Etanol	Alcohol etílico	APPCROM
	Propanol	1-Propanol	MERK
	Butanol	1-Butanol	MERK

Caracterización de carbamazepina

Barrido de absorbencia

Para determinar la longitud de onda para la cuantificación de Carbamazepina (CBZ) por espectrometría UV-Vis con el equipo Shimadzu. UV-1201, se realizó un barrido de absorbencia de 200 a 400 nm de una solución stock de 10 µg/mL de CBZ disuelto en agua: metanol (60:40 respectivamente).

Desarrollo de formulación lipídica

Solubilidad al equilibrio

Se llevó un exceso CBZ en 3 mL de cada uno de los excipientes lipídicos: Capryol® 90, Ácido oleico y Maisine® CC; en los tensoactivos: Labrasol®, Tween 80 y Kolliphor® ELP; y en cotensoactivo: Transcutol® HP usando tubos de ensayo. Las mezclas se agitaron en un vórtex Lab-Lines Instruments Inc. Super mixer, se colocaron en baño de agua a 3 diferentes temperaturas diferentes (25, 37 y 40 °C); con una agitación de 150 rpm, durante 48 horas cada una para alcanzar un equilibrio. Posteriormente, con ayuda de membranas de nylon Millipore® de 0.45 µm se filtraron las soluciones y se determinó la concentración de CBZ en el Espectrofotómetro UV/ Vis modelo Shimadzu. UV-1201.

Realización de SEDDS

Diagrama de fase ternarios

Una vez conociendo las concentraciones de CBZ en cada uno de los excipientes se seleccionaron aquellos que cumplían con una mayor solubilidad, con la ayuda de diagramas ternarios y lo reportado en la bibliografía, se localizaron 10 puntos en el diagrama (ver imagen 7) con diferentes mezclas de aceite en un rango de 5-50%, tensoactivo al 45-90% y con cotensoactivo 5-50%, obteniendo un 100% en cada una de ellas (ver tabla 15) (Pachava S. y col., 2014; Kiran C. y col., 2021)

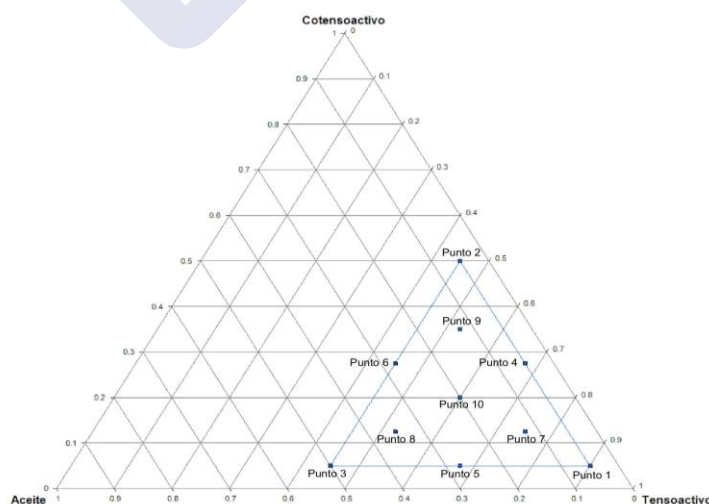


Imagen 7. Mezclas propuestas para los sistemas, con una concentración de tensoactivo de 45- 90%, mientras que el aceite y cotensoactivo se encuentran en **concentraciones de 5- 50 %**

Tabla 15. Composición en % de aceite, tensoactivo y cotensoactivo de las mezclas propuestas.

Punto	Aceite (%)	Tensoactivo (%)	Cotensoactivo (%)
1	5	90	5
2	5	45	50
3	50	45	5
4	5	67.5	27.5
5	27.5	67.5	5
6	27.5	45	27.5
7	12.5	75	12.5
8	35	52.5	12.5
9	12.5	52.5	35
10	20	60	20

Para llevar a cabo una comparación de los tensoactivos se seleccionaron los dos que mostraron mayor solubilidad de CBZ, siendo denominados como tensoactivo T1 y T2; dividiendo la proporción de tensoactivo (45-90%) de cada uno de los puntos del diagrama en proporciones 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 y 100:0 (Tabla 16).

Tabla 16. Composición en % de cada punto con diferentes proporciones de T1 y T2

Punto	Mezcla	Aceite (%)	Tensoactivo (%)		Cotensoactivo (%)
			T1	T2	
1	A	5	0	90	5
	B		22.5	67.5	
	C		45	45	
	D		67.5	22.5	
	E		90	0	
2	A	5	0	45	50
	B		11.3	33.7	
	C		22.5	22.5	
	D		33.7	11.3	
	E		45	0	

Continuación tabla 16

3	A	50	0	45	5
	B		11.3	33.7	
	C		22.5	22.5	
	D		33.7	11.3	
	E		45	0	
4	A	5	0	67.5	27.5
	B		16.9	50.6	
	C		33.7	33.8	
	D		50.6	16.9	
	E		67.5	0	
5	A	27.5	0	67.5	5
	B		16.9	50.6	
	C		33.7	33.8	
	D		50.6	16.9	
	E		67.5	0	
6	A	27.5	0	45	27.5
	B		11.3	33.7	
	C		22.5	22.5	
	D		33.7	11.3	
	E		45	0	
7	A	12.5	0	75	12.5
	B		18.7	56.3	
	C		37.5	37.5	
	D		56.3	18.7	
	E		75	0	
8	A	35	0	52.5	12.5
	B		13.1	39.4	
	C		26.25	26.25	
	D		39.4	13.1	
	E		52.5	0	
9	A	12.5	0	52.5	35
	B		13.1	39.4	
	C		26.25	26.25	
	D		39.4	13.1	
	E		52.5	0	
10	A	20	0	60	20
	B		15	45	
	C		30	30	
	D		45	15	
	E		60	0	

Caracterización de SEDDS

Los SEDDS formados se caracterizaron en cuanto a su apariencia física, máxima capacidad de carga, tiempo de emulsificación, tamaño de partícula, potencial Z y estabilidad termodinámica.

Apariencia física

Se realizaron las mezclas con cada una de las proporciones descritas de excipientes (por triplicado), se llevaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz; se observaron después de 24 horas, excluyendo aquellas que presentaron separación de fases, cambio de coloración, precipitación o algún cambio drástico; una vez cargadas de CBZ se llevó a cabo el mismo procedimiento con el mismo propósito de exclusión.

Máxima capacidad de carga

Se añadió en exceso CBZ a 2 mL de los preconcentrados por triplicados (ver tabla 16) fueron agitados en un vórtex, se colocaron en un baño con agua a 25 °C con agitación de 150 rpm, protegidos de la luz durante 48 h. Una vez transcurrido el tiempo se filtraron con membranas de nylon Millipore® de 0.45 µm y se determinó la concentración de CBZ mediante espectroscopia UV-Vis a una longitud de onda máxima de 285 nm.

Tiempo de emulsificación

Se adicionó gota a gota (*in vitro*) cada una de las mezclas previamente cargadas con CBZ una proporción 1:250 (400 µL en 100 mL con agua destilada) en vasos de precipitados, bajo agitación suave (50 ± 0.5 rpm) a una temperatura de 37 °C. Se registró el tiempo que tardó en formarse la emulsión y se clasificó dentro de la escala basado en grados establecida en la bibliografía (Tabla 13). Desechando todas aquellas que presentaron precipitación, separación de fases, aglomerados, coalescencia o su tiempo de emulsionar era mayor a 180 s.

Determinación del tamaño de partícula

Para aquellas mezclas que presentaron la capacidad de autoemulsificación *in vitro* se determinó su tamaño de partícula en el equipo Zetasizer Nano ZS

(Malvern) con intensidad de la señal a 25 °C y ángulo fijo de 173°, utilizando celdas capilares de tipo DTS1060.

Las muestras cargadas con CBZ (triplicados) se dispersaron nuevamente por triplicado en una proporción 1:250 en agua bajo agitación suave (50 rpm), tomando una pequeña alícuota para introducirla en la celda.

Potencial Z

Se dispersó 1 mL de las muestras cargadas con CBZ (triplicados) en 100 mL de agua desionizada a temperatura ambiente, bajo agitación constante (50 rpm) y se transfirieron a la celda capilar DTS1060 (cada muestra nuevamente por triplicado) para leer su carga negativa promedio dentro del equipo Zetasizer Nano ZS.

Estabilidad termodinámica

Los SEDDS con CBZ que presentaron la formación de una emulsión fueron transferidos a viales de vidrio ámbar y sellados herméticamente (por triplicado). De tal forma que se expusieron a ciclados de temperaturas alternadas entre 4 y 40 °C con una duración de 48 h cada ciclado, durante dos semanas. Al finalizar los ciclos se evaluó nuevamente la cantidad de principio activo disuelto, tiempo de emulsificación, tamaño de partícula y potencial Z de cada muestra. La información almacenada se analizó estadísticamente (*prueba t* para muestras emparejadas) comparando los resultados iniciales y posteriores de dicha prueba.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Caracterización de carbamazepina

1.1 Barrido de absorbancia

Como primer objetivo se cuantificó la carbamazepina (CBZ) observando su longitud de onda máxima de absorbancia ($\lambda_{\text{máx}}$) a 285 nm debido a que la concentración 10 $\mu\text{g/mL}$ es la más alta y precisa de la curva patrón previamente elaborada. Además, el informe técnico de CBZ menciona que esta presenta una $\lambda_{\text{máx}}$ 284.9 nm usando la misma técnica UV-Vis (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2010).

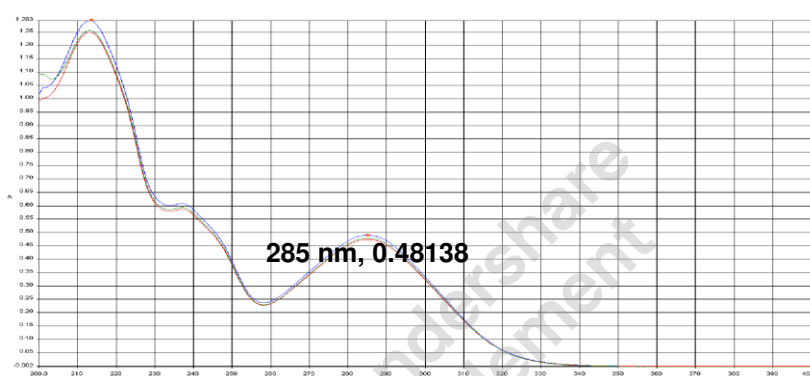


Imagen 8. Pico de CBZ (10 $\mu\text{g/mL}$) en 285nm de absorbancia de 200 a 400nm.

2. Estudios de solubilidad al equilibrio

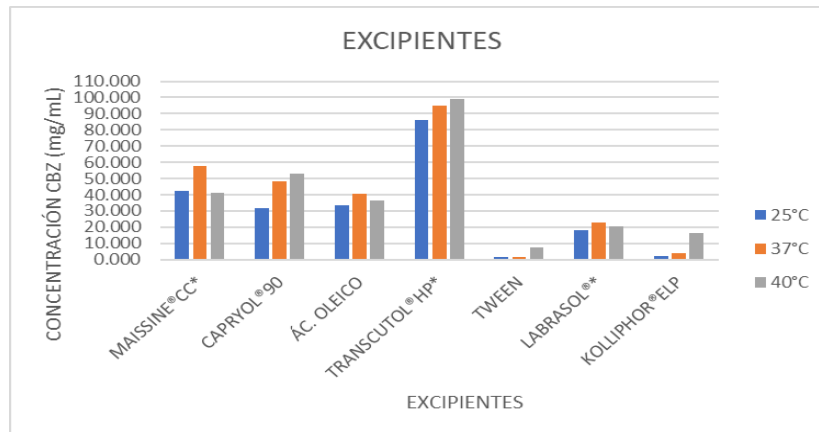
Se observó la concentración promedio ($n=3$) obtenida de cada uno de los excipientes en estudio a una λ de 285 nm (ver tabla 17).

Tabla 17. Promedio de la solubilidad al equilibrio de CBZ (mg/mL) \pm DesvEst. ($n=3$)

EXCIPIENTE	Temperaturas y su solubilidad al equilibrio (mg/mL)		
	25 °C	37 °C	40 °C
Agua	0.125 \pm 0.024	0.216 \pm 0.024	0.283 \pm 0.013
Maisine ® CC	42.128 \pm 2.401	57.983 \pm 2.041	40.887 \pm 0.688
Capryol ® 90	31.918 \pm 2.975	48.505 \pm 1.118	53.018 \pm 6.352
Ácido oleico	33.190 \pm 0.650	40.855 \pm 2.291	36.212 \pm 1.406
Transcutol® HP	85.878 \pm 3.036	94.704 \pm 8.771	98.998 \pm 6.257
Tween 80	1.420 \pm 0.353	1.582 \pm 0.737	7.385 \pm 0.600
Kolliphor ® ELP	2.102 \pm 0.485	3.966 \pm 0.374	16.266 \pm 3.606
Labrasol®	17.886 \pm 6.611	22.636 \pm 3.714	20.595 \pm 3.202

En la gráfica 1 se representa a Maisine® CC como el aceite con mayor capacidad de carga de CBZ ($\text{LogP} = 2.7$), esto se puede deber a su composición fisicoquímica de mono- y diglicéridos de ácido oleico y linoleico (C18: 1/C18: 2) ambos ácidos son reconocidos como seguros, poseen propiedades tensoactivas y buena capacidad de autodispersión, aunque sus cadenas de carbono más largas dificulta la encapsulación de moléculas, tienen la ventaja de mejorar la estabilidad coloidal (Cueto L. y col., 2019), además tiene la capacidad de mantener e incluso aumentar la solubilidad del fármaco en fases post-digestivas. Cabe mencionar que Capryol® 90 muestra una cercanía a la solubilidad de Maisine® CC, debido a sus cadenas medias de triglicéridos (TCM) mostrando una digestión eficiente, una mayor fluidez, solubilidad mejorada y buena capacidad para autoemulsionarse junto con la tendencia reducida a la oxidación (Akula S. y col., 2014). No se seleccionó para la realización de las mezclas, ya que, como menciona Karolaine G. y col. (2022), los fármacos con un $\text{log P} > 2$ (como es el caso de CBZ) pueden solubilizarse tanto por triglicéridos de cadena larga (TCL) que tienden a ser más lipófilos como los de cadena media más hidrófilos, tomando así a Maisine® CC como el aceite de elección.

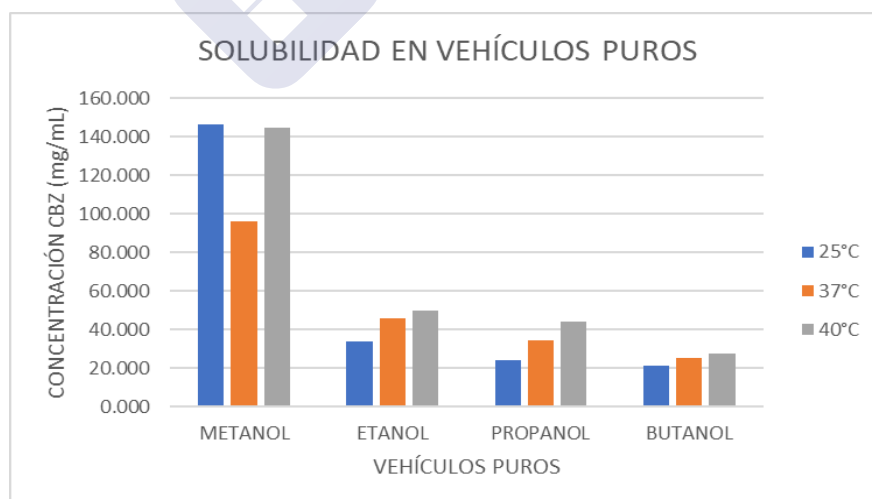
Por otra parte Kolliphor® ELP y Labrasol® fueron los tensoactivos seleccionados para realizar las mezclas lipídicas (como T1 y T2 respectivamente) arrojando una solubilidad de 17.886 y 2.102 mg/mL; Cueto L. y col. (2019) y Salimi A. y col. (2014) mencionan que ambos excipientes poseen un HLB alto de 12 aproximadamente (hidrofílicos) característicos para facilitar la disminución de energía interfacial, produciendo dispersiones más estables y tamaños de gotas más finos, suelen usarse en combinación para mejorar la habilidad de emulsificación del sistema, también su poder no iónico hace que sean menos tóxicos que los iónicos y que la estabilidad de emulsión sea mejor. Cabe mencionar que Labrasol® muestra la menor viscosidad (80-110 mPas), lo que puede lograr una mejor distribución del fármaco y un mejor proceso de solvatación (Lucia R. y col., 2020).



Gráfica 1. Solubilidad de CBZ en diferentes aceites, tensoactivos y cotensoactivo (transcutol HP®) a 25, 37 y 40°C.

La adición de un cotensoactivo reduce aún más la tensión interfacial, facilitando así la penetración de la fase acuosa en la oleosa, favoreciendo la formación de SEDDS (Karolaine G. y col., 2022). Transcutol® HP ha demostrado ser muy eficaz dentro de estos sistemas, posee la capacidad de superar a PEG y EtOH en poder de solubilización convirtiéndose en un excipiente farmacéutico muy útil para este estudio; mostró concentraciones altas de solubilización de CBZ puesto que su $\log P$ negativo de ~ 0.5 demuestra afinidad y buena miscibilidad con este tipo de compuestos (solubilizante prótico polar) (David W. y col., 2018).

2.1 Solubilidad al equilibrio en vehículos puros



Gráfica 2. Solubilidad de CBZ en distintos vehículos puros a 25, 37 y 40 °C

La grafica 2 muestra los resultados obtenidos al solubilizar CBZ en diferentes vehículos puros: metanol, etanol, propanol y butanol; como menciona Ávila J. y

col. (2017), los compuestos interactúan entre sí por diferentes fuerzas intermoleculares dependiendo de su naturaleza, si el soluto y el disolvente tienen la misma polaridad, se disolverá, sin embargo, si son de diferentes polaridades no lo hará. El metanol se ha utilizado como el disolvente de CBZ en diversos ensayos debido a que ambos son no polares, mostrando la mayor concentración a 25, 37 y 40 °C; en comparación con los demás disolventes en los que disminuyó esta solubilidad (ver tabla 18).

Tabla 18. Solubilidad al equilibrio de CBZ (mg/mL) \pm DS (n=3) promedio en diferentes vehículos

TEMPERATURAS			
Disolventes	25 °C	37 °C	40 °C
Metanol	80.025 \pm 5.729	96.056 \pm 9.422	144.656 \pm 2.159
Etanol	34.001 \pm 3.263	45.579 \pm 2.921	49.650 \pm 2.995
Propanol	24.332 \pm 2.345	34.701 \pm 6.261	43.925 \pm 4.676
Butanol	21.024 \pm 3.818	25.413 \pm 2.332	27.767 \pm 4.500

Realización de SEDDS

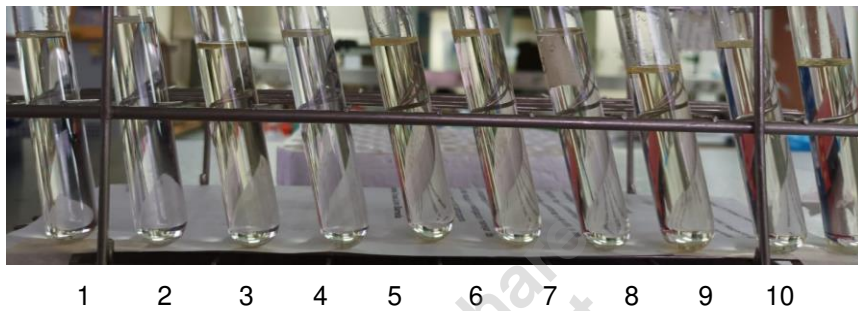
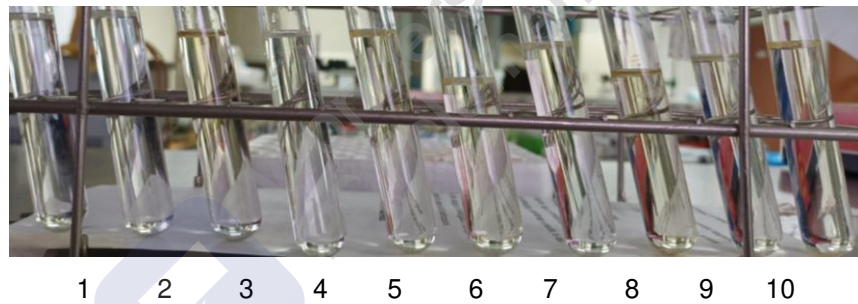
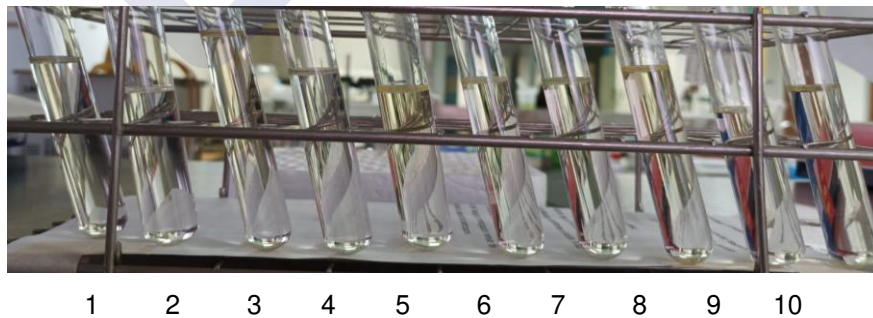
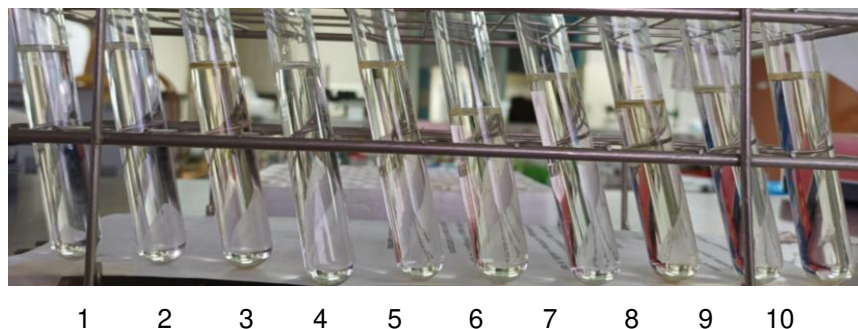
Diagrama de fase ternarios

Después de analizar los excipientes con mayor potencial de solubilidad se eligió a Maisine® CC como aceite; Kolliphor ELP® y Labrasol® como tensoactivos T1 y T2 respectivamente y Transcutol® HP como cotensoactivo. Montesinos R. (2021) menciona que, en la mayoría de los sistemas una mezcla de tensoactivos es más eficaz en la emulsificación que un solo producto; al mezclar tensoactivos es posible ajustar la proporción de cada uno para alcanzar exactamente el valor de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) del sustrato por emulsionar. Ambos tensoactivos son de origen no iónico debido a que estos son reconocidos como más seguros y aceptados para utilizarse en formulaciones de administración oral (Cueto L. y col. 2019).

Caracterización de SEDDS

Apariencia física

Al obtener las 50 mezclas previamente propuestas se observó su apariencia física antes y después de 24 horas de su preparación, ninguna mostró separación de fases, sus colores y densidades variaban según fuera la cantidad de excipientes que contenían, como se muestran en la imagen 9 (A, B, C, D y E).

A**B****C****D**

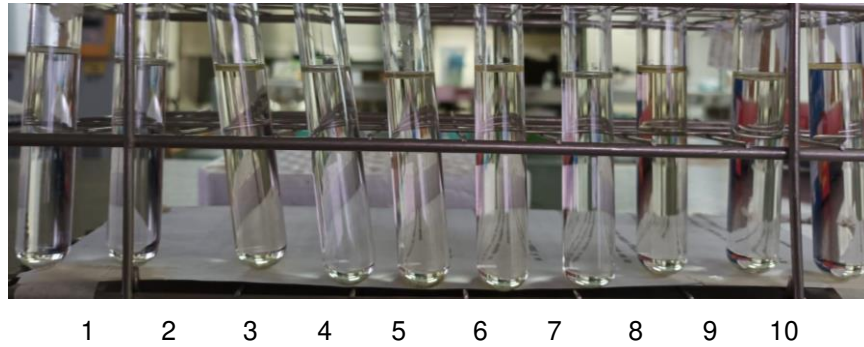
E

Imagen 9. Aspectos físicos de las 50 mezclas elaboradas correspondientes a las proporciones de la tabla 17, punto 1 al 10 ordenados de izquierda a derecha.

Máxima capacidad de carga

Se cargaron las 50 mezclas preparadas con CBZ para obtener su contenido por mililitro (Tabla 19).

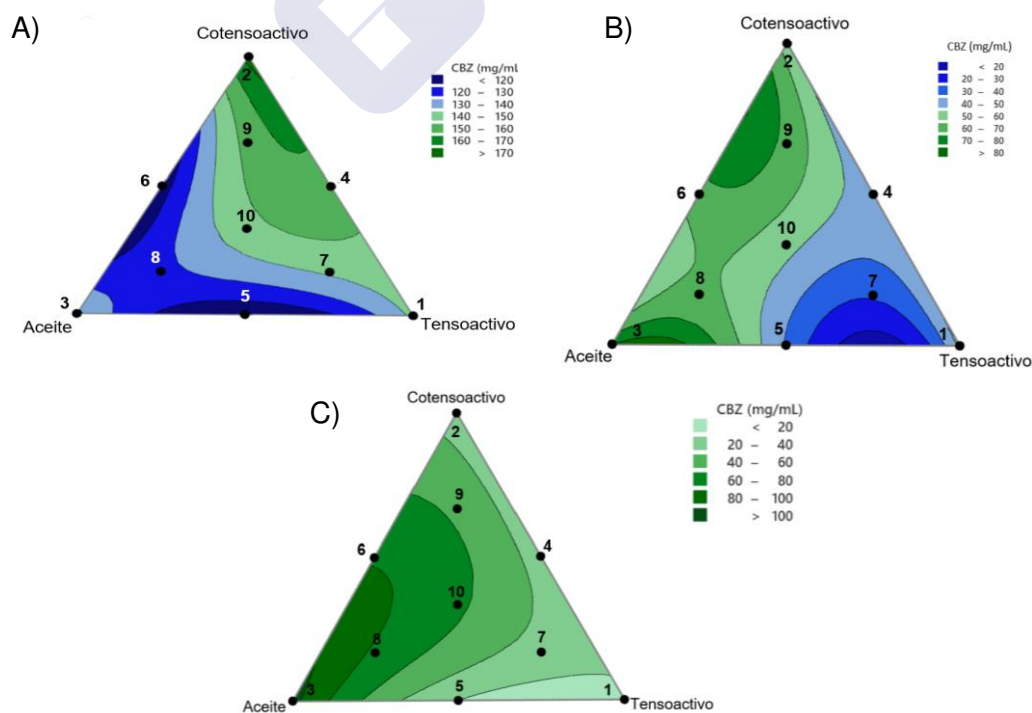
La máxima capacidad de carga se presentó en 2A con un contenido de Maisine® CC al 5%, Labrasol® 45%, Kolliphor® ELP 0% y Transcutol® HP 50% (concentración= 190.267 ± 3.392 mg/mL) lo cual puede indicar que Labrasol® contribuye a una mejor capacidad de CBZ en estos sistemas; mientras que la mezcla de dos tensoactivos en un mismo porcentaje (37.5% en T1 y T2) como se ve en 7C presenta menor capacidad (concentración= 18.289 ± 0.292 mg/mL) esto podría ser por su naturaleza química que los hace compatibles con otros agentes tensoactivos catiónicos, aniónicos y coloides cargados + y -, sin embargo, cuando ambos son no iónicos, estos se vuelven incompatibles (García M., 2022).

Una ventaja que se puede observar respecto a la formulación 2A es que solo se necesita 45% de tensoactivo, lo que predice que la concentración de CBZ será proporcional a este, como menciona Villafuerte L. (2011). “la solubilidad de un fármaco solubilizado está linealmente relacionada con el número de micelas presentes y, por lo tanto, está linealmente relacionada con la concentración del tensoactivo”.

Tabla 19. Máxima capacidad de carga de CBZ (mg/mL) en los 10 puntos propuestos cambiando las proporciones de los dos tensoactivos (A-E).

Mezcla	Concentración de CBZ (mg/mL)				
	A (0:100)	B (25:75)	C (50:50)	D (75:25)	E (100:0)
1	133.906±11.025	51.940±2.195	18.877±1.467	20.197±0.795	43.236±1.636
2	190.267±3.392	52.767±2.525	35.162±1.672	41.937±3.404	55.821±5.804
3	138.740±8.628	95.706±0.540	106.711±6.584	67.780±2.416	56.584±2.981
4	163.014±11.667	44.879±10.338	36.275±3.362	30.375±5.951	39.726±1.921
5	99.046±4.991	37.627±1.340	22.742±3.318	41.126±3.778	47.487± 5.014
6	126.781±3.973	64.854±5.483	83.238±5.752	161.387±11.803	177.545±6.504
7	161.768±2.865	34.765±8.976	18.289±0.292	29.612±5.101	53.658 ±9.435
8	133.779±9.024	66.571±3.866	66.508±1.840	32.856±5.479	61.673±4.081
9	100.827±2.699	70.642±2.865	36.053±2.838	47.615±2.020	63.200±4.803
10	158.842±8.443	47.678±3.421	33.302±4.929	56.075±5.439	55.375±5.726

En general, se observó una mayor capacidad de carga de CBZ en las formulaciones que solo contenían un tensoactivo (A y E), mayormente en los puntos A que contenían Labrasol® (T2) confirmando lo que las pruebas de solubilidad señalaron como el mejor tensoactivo solubilizador de CBZ, debido a sus ventajas como agente solubilizante dentro de estos sistemas SEDDS.



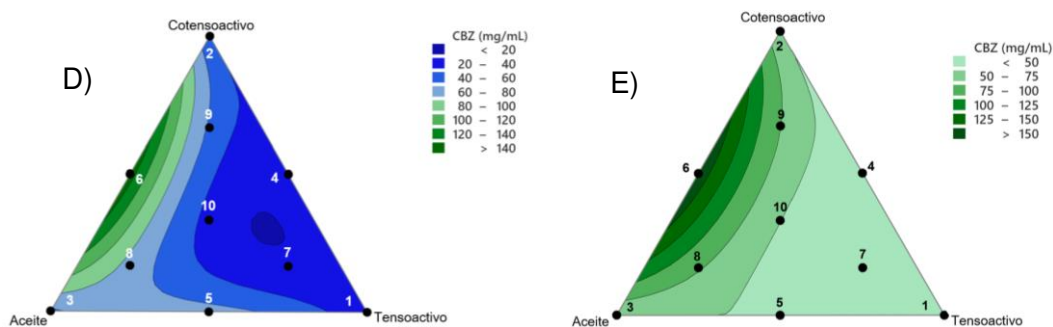


Imagen 10. Diagramas con la capacidad de carga de las series A-E (mg/mL), representadas en tonalidades, con base a su concentración resultante.

Para poder explicar mejor la influencia de cada excipiente en la concentración de CBZ (mg/mL) en las 5 series (A-E), se crearon los diagramas *imagen 10* con sus superficies en diferentes tonalidades; la serie A señala que a mayor porcentaje de cotensoactivo, mayor será la capacidad de carga de CBZ >170 mg/mL (verde fuerte), favoreciendo la biodisponibilidad del fármaco, evitando que se ionice completamente, formando pares de iones en el medio dieléctrico bajo, debido a su constante dieléctrica (Transcutol $\epsilon = 13$) menor a la del agua ($\epsilon = 78$) (David W. y col., 2018).

Las series B, C y D marcan su concentración máxima en >100 mg/mL, ubicada en los puntos donde Maisine® y Transcutol® ELP tienen mayor porcentaje, lo que nos indica que las combinaciones de tensioactivos T1 y T2 no son relevantes para que CBZ se solubilice mejor. Por último, E también muestra mayor concentración del PA en porcentajes altos de aceite y cotensoactivo con una solubilidad >150 mg/mL, debido a que solo contienen un tensioactivo. Dicho todo esto, se puede resumir que el uso de un solo tensioactivo (en este caso Labrasol) en cantidad alta favorece los resultados dentro de los sistemas.

Tiempo de emulsificación

Se mezcló cada solución 1:250 en agua destilada y se clasificaron por grado de emulsificación y apariencia física mostrados en la tabla 20 conocidos como “grados de autoemulsificación” propuestos por Khoo (Karolaine G., y col. 2021).

Tabla 20. Grados de autoemulsificación. Tomados de Artículo de investigación tecnológica/ <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n1.102729> (2021).

Grado	Características	Ejemplo
A	Emulsión de formación rápida (menos de un 1 minuto), con apariencia de clara a azulada y translúcida.	
B	Emulsión con formación rápida (dentro de 1 minuto), ligeramente menos clara con aspecto blanco/azulado.	
C	Emulsión fina con aspecto lechoso (dentro de 2 minutos).	

En la tabla 21 se arrojan los tiempos (en segundos) de cada mezcla, como se puede observar, varias no emulsionaron (NE) presentando alteraciones de precipitación, coalescencia, separación de fases, entre otras (*imagen 11*); siendo descartadas para las próximas pruebas.

Tabla 21. Tiempo (s) de emulsificación de acuerdo con los cambios físicos observados en las mezclas.

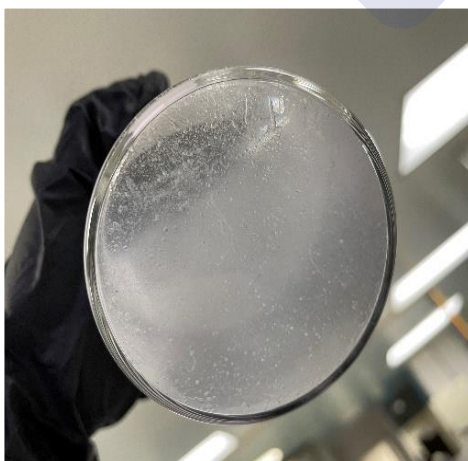
Mezcla	TIEMPO DE EMULSIFICACIÓN (s)					
	A		B		C	
1	NE	NE	NE	NE	29.460±1.909	A
2	87.000±6.920	A	40.050±5.332	A	64.233±7.242	A
3	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Continuación tabla 21

4	78.000±2.163	A	64.013±17.316	B	37.203±3.343	A
5	NE	NE	NE	NE	NE	NE
6	NE	NE	NE	NE	55.393±12.829	C
7	NE	NE	83.600±10.329	B	31.320±5.204	B
8	NE	NE	NE	NE	NE	NE
9	104.400±28.001	A	40.593±14.548	B	36.953±5.920	B
10	NE	NE	54.677±14.002	B	42.033±5.978	B
Mezcla						
	D		E			
1	14.213±2.666	B	9.780±2.772	C		
2	46.307±4.597	B	NE	NE		
3	NE	NE	NE	NE		
4	21.413±4.930	B	12.953±0.837	C		
5	NE	NE	NE	NE		
6	NE	NE	NE	NE		
7	25.237±4.335	B	18.060±3.908	C		
8	NE	NE	NE	NE		
9	19.800±1.794	C	NE	NE		
10	37.033±3.756	C	NE	NE		

NE: No emulsionó

Separación de fases



Coalescencia

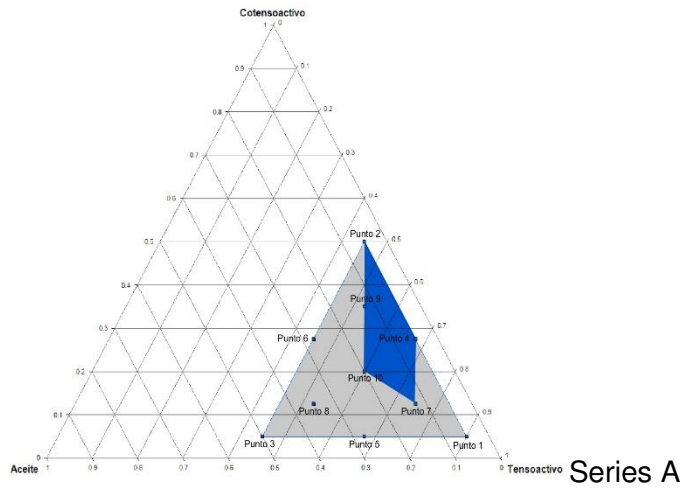


Imagen 11. Apariencias físicas de mezclas NE descartadas.

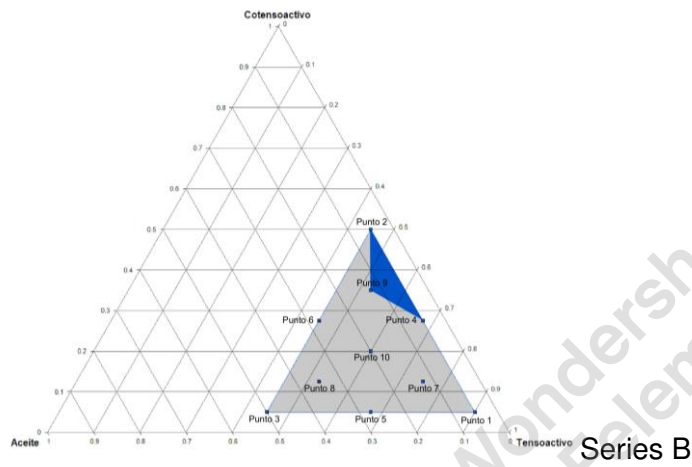
Observando la tabla 22, dichos problemas de no emulsificación se presentan principalmente en los puntos 3, 5, 6 y 8 de todos los grupos (a excepción de 6C),

esto se puede explicar por su alto contenido de aceite (27.5- 50%), existe una variedad de estudios que mencionan que los triglicéridos de cadena larga (TCL) son más hidrófobos por lo tanto repelen más fácil el agua dificultando la emulsión en este medio; Grove M. y *col.* (2006) diferenciaron en su estudio de emulsificación a los TCL con los TCM (triglicéridos de cadena media), observando que la zona de mayor emulsificación se presentó cuando se añadían TCM en menor concentración y con más tensoactivo en el medio. Tomando en cuenta lo anterior, las series *C* y *D* en sus puntos 1, 2 y 4 poseen mayor porcentaje de tensoactivo (45, 67.5 y 90%) y son las que muestran menor tiempo de emulsificación.

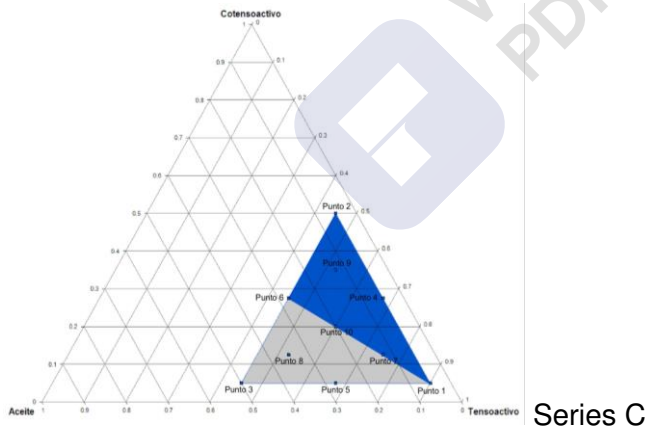




Series A



Series B



Series C

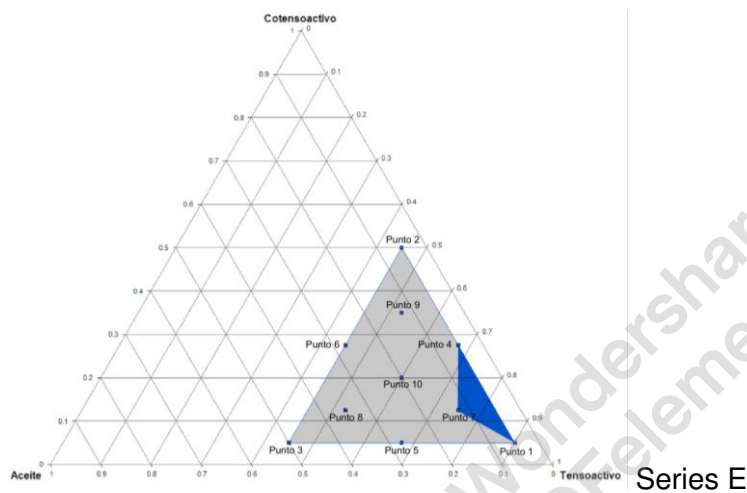
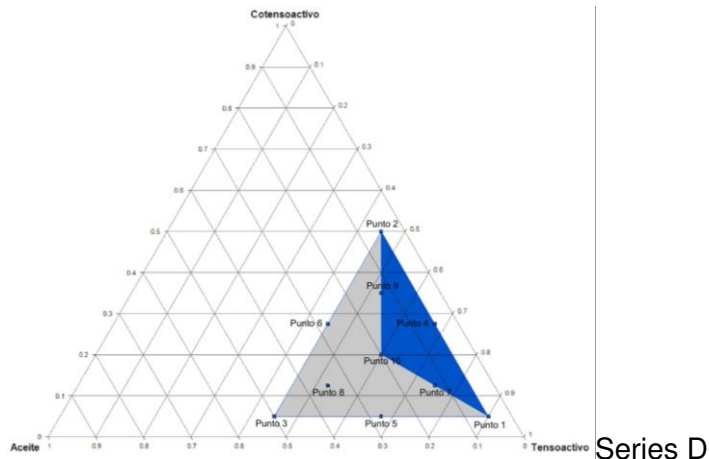


Imagen 12. Diagramas de zona de emulsificación de cada serie de mezclas, resaltadas con azul aquellas que sí emulsionaron.

Para representar las zonas de emulsificación se realizaron los diagramas ternarios (*imagen 12*), los resultados fueron lo contrario a los obtenidos en las pruebas de capacidad de carga de CBZ, dando mejor capacidad emulsionante en las mezclas *B*, *C* y *D* las cuales poseen ambos tensoactivos T1 y T2 en sus preparados, esto se podría explicar por el mecanismo mismo de las autoemulsiones de formar una interfaz entre las fases *O/W* ya que rara vez se consigue mediante el uso de un solo tensoactivo, generalmente se requiere la adición de otro tensoactivo y cotenoactivo para reducir aún más la tensión interfacial, facilitando así, la penetración de la fase acuosa en la oleosa (Karolaine G., y *col.* 2021). En cuanto a las series *A* y *E* preparadas con un solo tensoactivo únicamente las *A* muestran similitud con los puntos de máxima capacidad de cargar, *2A* se encuentra como la mezcla con máxima capacidad de carga y este también mostró una emulsión grado A de color ligeramente

azulado y en un tiempo menor a 1 minuto, lo que predice que es una formulación con porcentajes eficientes para SEDDS.

Tamaño de partícula, IPD y potencial Z

Al obtener 24 muestras finales que sí emulsionaron se realizaron pruebas de tamaño de partícula, índice de polidispersión (IPD) y potencial Z, estos parámetros son importantes en el desempeño de SEDDS puesto que determinan la estabilidad física de la dispersión e inciden en el grado de liberación y absorción del principio activo (Cueto L. y col., 2019); los resultados arrojaron diámetros nanométricos en todas las mezclas con máximos de 436.4 y mínimos de 16.313; relacionando esto con su composición, los tamaños más grandes poseían únicamente Kolliphor® ELP (grupo E); y los más pequeños mostraban una mezcla de ambos tensoactivos (serie C) en proporciones mínimas (22.5- 25%); una desventaja de estos últimos es que, para formulaciones de SEDDS se buscan tamaños de partícula en el intervalo de 200 nm- 5 μ m (Salimi A. y col., 2014). Relacionando el tiempo de emulsificación y el tamaño de partícula (véase tabla 21 y 22), se observó que; a menor tamaño de partícula menor tiempo de emulsificación (grupo A y B de emulsificación) y a mayor tamaño de partícula, mayor tiempo de emulsificación (grupo C de emulsificación).

El índice de polidispersión proporciona información sobre la distribución del tamaño, su valor máximo es 1 y cuanto más se aproxime a cero, más monodispersa es la disolución, y por tanto la distribución es homogénea (Akula S. y col., 2014; Malvern Instruments Limited, 2011); de acuerdo con Beg S. y col. (2012) un valor de PDI <0.3 se considera aceptable. Algunas mezclas rebasan ligeramente este parámetro (1D, 4D, 6C y 10C) por lo que podría ser necesaria una segunda homogeneización para poder disminuir así su variación de tamaños (ver tabla 23).

El potencial Z (ζ) es una prueba de estabilidad que analiza las partículas coloidales dispersas en una dispersión, estas se encuentran cargadas eléctricamente negativas debido a sus características iónicas, (Lenntech, 2022). Heurtault B. y col. (2003) explican que, entre mayor es el valor absoluto, mayor es la probabilidad de que la autoemulsión sea estable, dado que las partículas

cargadas se repelen entre sí y por lo tanto no tienden a agregarse. Analizando los datos de la tabla 22, todas las mezclas presentaron resultados negativos entre -14.267 ± 0.102 , las más electronegativas (y por consiguiente más estables) son aquellas que poseen únicamente Kolliphor® ELP en su composición series E: 1E (-13.233 ± 1.850) y 4E (-14.267 ± 0.416), en comparación con los resultados más cercanos a 0, que arrojaron las series B, C y D con ambos tensoactivos en su interior.

Aunque esta última prueba no puede descartar las mezclas por si sola, ayuda a complementar los resultados de tamaño de partícula, por ejemplo; Kolliphor® ELP arrojó tamaños grandes de partícula, pero estables según el potencial Z; en comparación de las series con mezcla de tensoactivos que obtuvieron tamaños pequeños pero inestables electrostáticamente.

Tabla 22. Tamaño de partícula e IPD promedio ($n=3 \pm DS$).

Mezcla	Diámetro $\pm DS$ (d. nm)	IPD $\pm DS$	Potencial Z mV $\pm DS$
1C	21.255 ± 0.629	0.388 ± 0.013	-1.175 ± 0.148
1D	78.103 ± 2.710	0.461 ± 0.018	-1.423 ± 0.242
1E	436.400 $\pm 21.764^*$	0.250 ± 0.018	-13.233 ± 1.850
2 ^a	43.140 ± 10.366	0.085 ± 0.005	-2.207 ± 0.570
2B	24.315 ± 0.035	0.323 ± 0.041	-1.019 ± 0.219
2C	21.850 ± 1.921	0.208 ± 0.017	-6.003 ± 0.755
2D	59.603 ± 1.258	0.135 ± 0.009	-0.969 ± 0.242
4 ^a	16.313 ± 0.521	0.149 ± 0.011	-1.138 ± 0.301
4B	100.490 ± 3.081	0.186 ± 0.010	-0.415 ± 0.083
4C	16.367 ± 1.222	0.216 ± 0.038	-0.372 ± 0.035
4D	70.440 ± 3.253	0.559 ± 0.045	-0.915 ± 0.359
4E	131.900 ± 1.908	0.156 ± 0.018	-14.267 ± 0.416
6C	62.377 ± 0.461	0.401 ± 0.039	-0.321 ± 0.022
7B	17.390 ± 2.122	0.163 ± 0.045	-0.176 ± 0.042
7C	16.680 ± 0.014	0.127 ± 0.019	-1.189 ± 0.444
7D	65.827 ± 4.936	0.111 ± 0.009	-0.102 ± 0.035
7E	341.233 $\pm 4.771^*$	0.296 ± 0.016	-3.227 ± 0.333
9 ^a	24.707 ± 3.616	0.329 ± 0.031	-5.190 ± 0.226
9B	149.850 ± 1.344	0.110 ± 0.019	-0.499 ± 0.150

Continuación tabla 22

9C	30.207±0.446	0.225±0.004	-4.297±0.025
9D	82.530±0.511	0.087±0.041	-2.030±0.636
10B	58.707±1.142	0.220±0.011	-1.500±0.161
10C	77.330±0.840	0.456±0.013	-2.800±0.173
10D	67.863±0.626	0.168±0.010	-4.280±0.174

Estabilidad termodinámica

En ésta última prueba de caracterización se determinó la estabilidad termodinámica de las 24 muestras en estudio; se evaluaron ópticamente los cambios que pudieran presentar como: precipitación, separación de fases o cambios en su turbidez (tabla 23), posteriormente mediante un análisis estadístico (prueba t para muestras emparejadas), se comparó la caracterización de estos con el antes y después de los ciclos de congelación y descongelación (4 y 40 °C respectivamente) realizados durante dos semanas.

Tabla 23. Comparación óptica antes y después de los ciclados.

Mezcla	Antes	Después
1C	Translúcida	Translúcida
1D	Translúcida	Ligeramente opaca
1E	Turbia	Opaca
2ª	Translúcida	Translúcida
2B	Semi opaca	Translúcida
2C	Translúcida	Translúcida
2D	Ligeramente opaca	Ligeramente opaca
4ª	Translúcida	Translúcida
4B	Translúcida	Translúcida
4C	Translúcida	Translúcida
4D	Semi translúcida	Opaca
4E	Opaca	Opaca
6C	Opaca	Opaca
7B	Translúcida	Translúcida
7C	Translúcida	Translúcida
7D	Translúcida	Ligeramente opaca

Continuación tabla 23

7E	Ligeramente opaca	Opaca
9A	Translúcida	Translúcida
9B	Opaca	Opaca
9C	Translúcida	Ligeramente opaca
9D	Ligeramente opaca	Opaca
10B	Medio opaca	Opaca
10C	Translúcida	Translúcida
10D	Medio opaca	Opaca

En la tabla 23 se muestran las diferencias respecto a la apariencia física en la prueba de emulsión antes y después de los ciclos de estabilidad, en general se podría decir que la mayoría no mostró cambios significativos, ni mucho menos precipitación o separación de fases después de la prueba, lo que nos indica que las mezclas son óptimas para futuras pruebas. Aunque hablando estadísticamente (tabla 24) existen diferencias significativas sobre el antes y después, por ejemplo; en máxima capacidad de carga se observó que después del ciclado había mayor contenido de CBZ (6C, 10C, 2A, 4A y 9A) la mayoría de estas se componen principalmente de Labrasol ® como tensoactivo, el cual mostró mayor capacidad de carga al evaluar los excipientes por separado, se puede suponer que este potencializa el nivel de CBZ y por ello aumenta después de la prueba sin afectar su apariencia; como ya se mencionó, en tiempo de emulsificación su apariencia varía levemente en ciertas mezclas (1D, 1E, 2B y 4D) y existen diferencias estadísticamente significativas que se pueden deber a la agitación, la técnica de goteo, temperatura o toma de tiempo; el tamaño de partícula, IPD y potencial Z también presentan variantes (10C, 6C, 7D y 9D), englobando estos resultados, se puede ver que la mayoría de las diferencias se presentan en mezclas que contienen ambos tensoactivos (a excepción de 1E), esta mezcla podría ser la causa de cambio o las antes mencionadas.

Tabla 24. Resultados de las pruebas de caracterización para los SEDDS formados posterior a su exposición en ciclos de temperatura de 4 °C a 40 °C (n=3±DS).

Mezcla	Máxima capacidad de carga (mg/mL)	Tiempo de emulsificación (s)	Tamaño de partícula (d. nm)	IPD	Potencial Z (mV)
1C	25.207±2.693	29.467±6.999	18.787±0.310	0.202±0.069	-2.155±0.474
1D	34.383±3.531*	29.557±3.909*	25.987±3.239	0.201±0.078	-1.580±0.908
1E	47.424±6.793	19.523±3.973	230.550±24.819	0.220±0.035	-10.020±5.398
2A	49.078±3.103*	28.880±1.629*	19.775±2.496	0.238±0.033	-0.425±0.025
2B	34.001±1.623*	33.280±1.372	55.140±0.503	0.275±0.021	-2.160±1.147
2C	41.905±5.162	31.423±4.056*	25.660±4.398	0.339±0.131	-1.683±0.460
2D	40.060±0.430	33.763±3.951*	102.420±4.497	0.154±0.003	-4.627±0.040
4A	30.375±4.077*	22.380±2.874*	19.420±1.810	0.231±0.053	-1.372±0.988
4B	50.986±3.766	31.157±2.354	129.200±21.637	0.364±0.049	-2.100±0.396
4C	37.198±5.837	51.283±3.881*	29.565±6.456	0.279±0.113	-1.870±0.424
4D	48.823±0.670*	28.117±0.849	123.833±0.839	0.138±0.027	-1.440±0.594
4E	45.770±1.354*	19.293±0.479*	151.100±12.587	0.097±0.028	-13.600±4.807
6C	31.902±1.432*	47.923±4.067	59.940±18.085	0.441±0.131	-3.460±0.297*
7B	27.385±6.936	27.453±0.758*	24.860±10.041	0.268±0.143	-2.035±0.233
7C	23.760±5.554	35.030±3.193	23.810±5.805	0.241±0.095	-2.155±0.134
7D	34.240±3.177	24.693±4.139	115.633±7.664	0.197±0.050	-1.155±0.092*
7E	61.355±6.098	19.297±0.802	225.500±4.101	0.187±0.003	-7.720±2.602
9A	24.396±3.469*	41.673±6.201	20.645±2.850	0.203±0.004	-0.725±0.132*
9B	63.136±3.109	25.340±1.273	94.283±12.853	0.163±0.028	-3.595±0.813
9C	44.100±2.357*	30.787±2.297	37.390±4.609	0.294±0.110	-3.500±1.245
9D	55.121±3.552	20.363±1.045	76.463±9.389	0.171±0.024	-2.130±0.198
10B	42.844±4.500	48.543±1.058	61.455±12.707	0.259±0.037	-2.953±0.872
10C	37.309±3.053*	49.843±2.510	23.397±6.453	0.208±0.017	-1.852±1.582
10D	67.525±3.274*	33.000±4.709	173.800±0.707	0.276±0.040	-5.193±0.956

*Valor de P<0.05 con respecto a las mezclas previas a someterlas a la prueba de estabilidad física.

VI. CONCLUSIÓN

Proponer crear SEDDS con mezclas de dos tensoactivos resulta innovador para la farmacología, buscando un aumento en la biodisponibilidad de fármacos hidrófobos, así como una disminución de su toxicidad y efectos adversos en el ser humano; ahora bien, se vuelve aún más retador si la naturaleza de ambos tensoactivos es hidrófila. En este proyecto se logró formular y caracterizar diversas mezclas que contenían Kolliphor® ELP o Labrasol® en su interior; excipientes que demostraron incrementar la solubilidad de la carbamazepina y se pronóstica que tienen el potencial de aumentar su biodisponibilidad. La mezcla isotrópica se ve influenciada en sus características de capacidad de carga y autoemulsificación cuando se tiene una mezcla de tensoactivos. No obstante, es necesario hacer uso de otras técnicas de caracterización, así como incluir pruebas de desempeño para seleccionar aquellas mezclas candidatas para formular SEDDS. Por lo que se sugiere dar continuidad a este trabajo tomando en cuenta los resultados previamente obtenidos.

VII. REFERENCIAS

Akula S. y col., (2014) Sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes: una estrategia atractiva para mejorar el perfil terapéutico. *Avisos internacionales de investigación académica*, 2014, 964051. <https://doi.org/10.1155/2014/964051>.

Allam, A. (2018). *Role of self-emulsifying drug delivery systems in optimizing the oral delivery of hydrophilic macromolecules and reducing interindividual variability*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 167, 82-92.

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (2010) Informe Técnico Carbamazepina (sustancia química de referencia) Farmacopea Argentina. Lote No 2038

Antonio P. y col. (1992) Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Fac Med UNAM* Vol. 35 No. 1.

Baena Y. y col. (2008) Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 25479, Bogotá, Colombia. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* Vol. 37 (1), 18-32.

Beg S. y col. (2012) Desarrollo, optimización y caracterización de sistemas sólidos de administración de fármacos autonanoemulsionantes de valsartán utilizando portadores porosos. Publicado en línea 2012 Oct 16. doi:10.1208/s12249-012-9865-5

Botella J. y col. (2010) Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Alicante, Alicante, España. Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. doi: 10.1016/j.farma.2010.03.003

Boyd B. y col. (2019). *Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104967.

Capryol® 90 - Propylene glycol monocaprylate type II - Surfactant (gattefosse.com)

Cueto L. y col. (2019). Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana. Grupo de Investigación en Control y Tecnología Farmacéutica, (GITECFAR). Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 48(2), 260-313.

Chavda, V. y col. (2017). *Self-emulsifying delivery systems: one step ahead in improving solubility of poorly soluble drugs*. In *Nanostructures for cancer therapy* (pp. 653-718). Elsevier.

David W. y col. (2018) Propiedades de penetración y permeación de la piel del transcutool®: mezclas limpias o diluidas. Springer. *AAPS PharmSciTech* volume 19, pages 3512–3533.

Ficha de datos de seguridad, Tween® 80. (2009). 8328 Tween® 80 (Spanish (ES)) MSDS - OXOID (BASINGSTOKE).

García M. (2022) Efecto del HLB y la concentración de una mezcla de tensoactivos sobre la estabilidad de una emulsión. Universidad del Valle de México. fisicoquímica farmacéutica (FQF3).

Grove M. y col. (2006) *Bioavailability of seocalcitol II: development and characterisation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration containing medium and long chain triglycerides*, Eur. J. Pharm. Sci., 28, 233-242.

Gursoy R. y col. (2004) Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) para mejorar la administración oral de fármacos lipofílicos. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58(3):173–82. DOI: 10.1016/J.Biopha.2004.02.001.

Karolaine G. y col. (2021) Diseño y caracterización de un sistema de entrega de fármacos autoemulsificable (SEDDS) de estradiol por diagramas de fases pseudoternarios y pruebas fisicoquímicas. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 51(1), 493-525, 2022

Kiran C. y col. (2021) *Formulation and Optimization of Self Emulsifying Drug Delivery System For Effective Anthelmintic Therapy*. Revista de Investigación de Farmacia y Tecnología. 2021; 14(11):5831-7. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01014

Lenntech (2022) Potencial Z. Potencial Zeta - Lenntech

Lucia R. y col (2020) Desarrollo y evaluación de un sistema autoemulsionable de Etoricoxib. Universidad Autónoma Metropolitana. Revista tediq 6(6) 695.

Technical Information Kolliphor® ELP Macrogolglycerol Ricinoleate Ph. Eur., Polyoxyl 35 Castor Oil USP (2019). No. DAWF-2019-0825. kolliphor-elp_technical_information.pdf.

Pachava S. y col. (2014) *Formulation and Evaluation of Solid Self-microemulsifying Drug Delivery System of a Selective Second Generation Cephalosporin Antibiotic.* Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 24(2)

Montesinos R. (2021) Tensoactivos en formulaciones de pinturas: características, aplicaciones, procesos y opciones. (linkedin.com)

Muchizuki K. y col., (2016) Tratamiento exitoso de un caso con ingestión concurrente de sobredosis de carbamazepina y jugo de toronja. *Medicina aguda y cirugía*,3(1), 36–38. <https://doi.org/10.1002/ams2.117>.

Nardin, I. y col. (2019). *Successful development of oral SEDDS: Screening of excipients from the industrial point of view.* Advanced drug delivery reviews, 142, 128-140.

Nisha GS y col. (2011) Formulación y evaluación del sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes de carbamazepina. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*2(2):162-169

Muños A. y col. (2021) Diagrama de fases de un sistema ternario: Agua- Cloroformo- Ácido Acético. Departamento de Química, Universidad del Valle, A.A. 25 360, Cali, Colombia.

Rawle A. (2020) Principios básicos del análisis del tamaño de partículas. Malvern Instruments Ltd. England Ref: WR14 1AT.

Salimi A. y col. (2014) Diseño y evaluación del sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) de carvedilol para mejorar la absorción oral. *Jundishapur J Nat Pharm.* DOI: 10.17795/JJNPP-16125. PMID: 25237644; PMCID: PMC4165178.

Universidad Bhupinder Singh (2014) Avances recientes en sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS). Rev. Revisiones™ críticas en sistemas terapéuticos de portadores de fármacos. Volumen 31, Número 2, 2014, págs. 121 a 185.

VADEMECUM (2007). Carbamazepina. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica-ANMAT – Argentina.

Villafuerte L. (2011) Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Rev. Bibliográfica Volumen 42 • Número 1 • Enero - Marzo

Williams D. y col., (2012) Hacia el establecimiento de pruebas *in vitro* estandarizadas para formulaciones basadas en lípidos, parte 1: Parametrización del método y comparación de perfiles de digestión *in vitro* en una gama de formulaciones representativas. Revista de Ciencias Farmacéuticas. J. Pharm. Sci., 101: 3360-3380. <https://doi.org/10.1002/jps.23205>.

Wasan M. (2001) Formulación y cuestiones fisiológicas y biofarmacéuticas en el desarrollo de sistemas orales de administración de fármacos basados en lípidos. Desarrollo de drogas Ind Pharm, Pub Med. DOI: 10.1081/DDC-100103726.

Williams D. y col. (2013). Parte 3: Comprensión de la sobresaturación versus el potencial de precipitación durante la digestión *in vitro* de formulaciones basadas en lípidos tipo I, II, IIIA, IIIB y IV. Pharm Res30, 3059–3076. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1038-z>

Zhang N. y col., (2012) Evaluación de la formulación automicroemulsionante supersaturable (S-SMEDDS) de carbamazepina (CBZ) *in vitro* e *in vivo*. Iranian journal of pharmaceutical research (IJPR)11(1):257-64. PubMed