

ESTUDIO DE SOLUBILIDAD DE IBUPROFENO EN MEDIO ACUOSO: ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN LÍQUIDA DE USO PEDIÁTRICO

E.I. Guisado García; M.E. Gil Alegre; M.A. Camacho Sanchez; A.I. Torres Suárez

*Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
28040 Madrid.*

Introducción

Ibuprofeno es un fármaco ampliamente utilizado en pediatría por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Se utilizan, fundamentalmente, formas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral, mucho más fáciles de administrar, sobre todo a niños menores de dos años (1).

Actualmente, existen en el mercado especialidades farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno (2), en las que el fármaco se encuentra en forma de suspensión, sistema de una elevada inestabilidad física.

El desarrollo galénico de disoluciones de administración oral de Ibuprofeno de uso pediátrico, permitiría disponer de formas farmacéuticas líquidas que presentarían una mayor estabilidad física que las suspensiones y una textura mejor aceptada por el paciente. Sin embargo, Ibuprofeno es muy poco soluble en agua (3) por lo que se hace necesario utilizar algún recurso para aumentar su solubilidad. Dentro de estos recursos se encuentran la formación de sales y la utilización de cosolventes.

En este trabajo se realiza un estudio de solubilidad de Ibuprofeno en medio acuoso, analizándose la influencia del pH del medio en la solubilidad del fármaco, así como en diferentes cosolventes, habitualmente utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral. Los resultados de este estudio permiten abordar de forma racional el desarrollo de una formulación líquida de uso

pediátrico (gotas) en la que Ibuprofeno se encuentra en disolución.

Para el desarrollo de la formulación se tiene en cuenta no sólo los resultados del estudio de solubilidad del ibuprofeno, sino también la dosis máxima diaria del fármaco: 20 mg/kg de peso. Considerando un individuo pediátrico teórico de 10 Kg, la dosis máxima diaria de ibuprofeno es de 200 mg.

Además, puesto que se trata de una forma farmacéutica líquida de administración oral y para población pediátrica, se considera adecuada la administración de 10 gotas, es decir, 0,5 mL en cada toma. Suponiendo un máximo de 4 tomas diarias, el volumen total a administrar son 2 mL.

Por lo tanto, hay que conseguir una formulación con una concentración en ibuprofeno de 100 mg/ml.

Materiales y Método

Solubilidad de Ibuprofeno en medio acuoso:

Se prepara una batería de 7 tubos de ensayo. En cada uno se ponen 50 mg de Ibuprofeno (Laboratorios Knoll S.A.) y 10 mL de agua, y se añade, además, HCl 0,1N ó NaOH 0,1N hasta alcanzar un pH de 4, 5, 6, 7 y 8. Se agitan las mezclas durante 10 minutos con un agitador vibratorio y a continuación se mantienen con agitación de vaivén a temperatura constante de $25 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas y protegidas de la luz. Pasado este tiempo, se verifica que en todos los tubos queda Ibuprofeno sin disolver. Se mide el pH y, si ha disminuido debido a la disolución de Ibuprofeno, se ajusta al valor inicial mediante la

162 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

adición de NaOH 0,1N. Se vuelven a mantener las mezclas con agitación de vaivén a 25°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se vuelve a medir el pH. Esta operación se repite hasta que, tras 24 horas de agitación a 25°C, no se detecta modificación en el pH de la disolución. Entonces, se filtra una alícuota de cada tubo por un filtro de 0,45 µm de tamaño de poro (Tracer) y el líquido filtrado se analiza por espectrofotometría a una longitud de onda de 264 nm, realizando previamente las oportunas diluciones, si fuera necesario.

Solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes:

Se emplean los siguientes cosolventes: PEG 300, PEG 400, PG y Sorbitol al 70%, todos ellos proporcionados por Laboratorios Knoll S.A.

En 4 tubos de ensayo, uno para cada uno de los solventes, se añaden 10 mL del disolvente y, a continuación, se añade Ibuprofeno en cantidad suficiente para conseguir la sobresaturación de la disolución. Así pues, tendremos 4 disoluciones, una para cada uno de los solventes, las cuales, se agitan durante 5 minutos. A continuación, se sigue el protocolo expuesto en el apartado anterior.

Efecto del agua sobre la solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes:

Para la realización de este estudio se emplean como cosolventes PEG 300, PEG 400 y PG.

Se prepara una batería de 3 tubos, disolviéndose, en cada uno de ellos, 400 mg de Ibuprofeno en 4 mL de cosolvente. A continuación, se añade agua en cantidad suficiente para producir la precipitación del fármaco, anotándose dicho volumen. Posteriormente, las soluciones se mantienen en agitación de vaivén durante 24 horas, a 25±1°C y protegidas de la luz. Pasado ese tiempo, se comprueba que sigue existiendo Ibuprofeno precipitado y, a continuación, se filtran las disoluciones y se analizan por espectrofotometría.

Desarrollo de la formulación:

Para el desarrollo de la formulación se tienen en cuenta las cantidades máximas diarias de cosolventes establecidas por la OMS (4) en pediatría (10 mg/Kg de peso para PEG y 25 mg/Kg de peso para PG).

Se diseñan 2 formulaciones que tienen en común los siguientes componentes: 0,75 mL de PG, 0,25 mL de PEG 400 y 600 mg de Ibuprofeno.

Al tubo de la formulación 1, se le añade NaOH 1N hasta disolución del fármaco (2,9 mL) y se completa el volumen a 6 ml con solución reguladora pH 6.

Al tubo de la formulación 2, se le añade el volumen de NaOH 1N que permite la disolución de Ibuprofeno y, a continuación, cantidad suficiente de Sorbitol de manera que el volumen final de la disolución sea de 6 mL.

Las disoluciones se agitan de nuevo en un agitador de tubos vibratorio durante 5 minutos y posteriormente, se mantienen en agitación continua de vaivén durante 24 horas, a 25°C y aisladas de la luz.

Resultados y Discusión

Solubilidad de Ibuprofeno en medio acuoso.

Ibuprofeno es un fármaco muy poco soluble en agua. El coeficiente de solubilidad aumenta al aumentar el pH del medio: presenta valores muy bajos a valores de pH menores e iguales a 7 y, sin embargo, a pH=8 la solubilidad aumenta drásticamente alcanzando un valor de 67 mg/mL (figura 1).

A pesar de esta mayor solubilidad, el aumento del pH del medio de disolución mediante la incorporación de sustancias de carácter básico, no es un recurso suficiente para elaborar disoluciones orales pediátricas de Ibuprofeno.

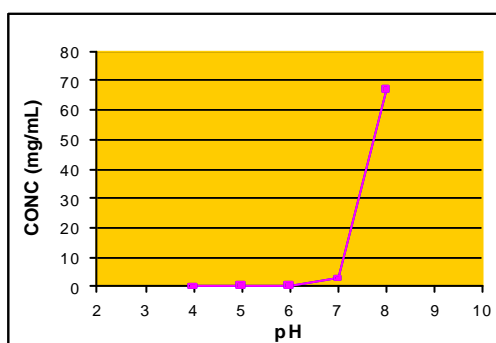


Figura 1. Solubilidad de Ibuprofeno en medio acuoso.

Solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes.

La solubilidad de Ibuprofeno en Polietilenglicoles y en Propilenglicol es del orden de 200 mg/mL para los primeros y de 140 mg/mL para el segundo, resultando por tanto, buenos disolventes para el fármaco. Sin embargo, en Sorbitol el valor de la solubilidad es inferior a 1 mg/mL (figura 2).

Debido a las limitaciones de la OMS (4) respecto a la ingesta diaria de estos cosolventes, la utilización de Polietilenglicol y/o Propilenglicol como vehículos de la formulación no es un recurso suficiente para elaborar disoluciones orales pediátricas de Ibuprofeno.

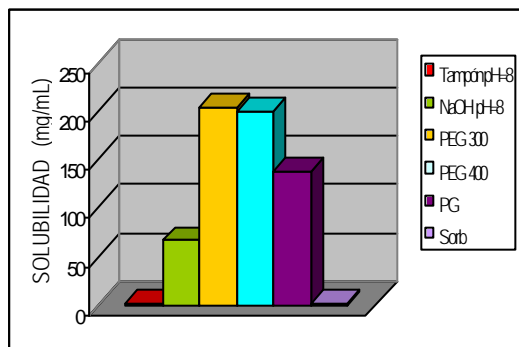


Figura 2. Solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes.

Efecto del agua sobre la solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes.

La incorporación de agua a disoluciones de Ibuprofeno en Polietilenglicoles, en Propilenglicol (figura 3) o en mezclas Polietilenglicoles-Propilenglicol, produce la precipitación de Ibuprofeno debido al rápido descenso en el valor del coeficiente de solubilidad.

El trabajar con mezclas de Polietilenglicol-Propilenglicol tampoco proporciona resultados útiles ya que la incorporación de un 21% de agua supuso un coeficiente de solubilidad en torno a los 65 mg/mL.

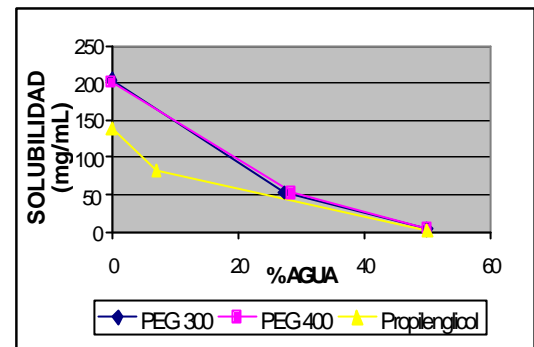


Figura 3. Efecto del agua sobre la solubilidad de Ibuprofeno en distintos cosolventes.

Desarrollo de la formulación.

Con las dos formulaciones estudiadas se obtienen una solubilización total de los 600 mg de ibuprofeno en los 6 mL de solvente. Sin embargo, se selecciona la que contiene sorbitol porque es la que presenta mejor sabor.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, se propone la siguiente formulación líquida para administración oral de ibuprofeno en pediatría:

- Ibuprofeno.....200 mg.
- Propilenglicol.....0,25 mL.
- Polietilenglicol 400.....0,08 mL.
- NaOH 1N.....0,80 mL.
- Sorbitol 70%.....c.s.p. 2,00 mL.

En esta formulación, Ibuprofeno se encuentra en disolución. Además, se cumplen las recomendaciones dadas respecto a las cantidades máximas diarias de cosolventes.

Bibliografía

1. Goth A., Analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos. Farmacología Médica, DOYMA, Barcelona, 1984.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Madrid, 2002.
3. Ibuprofeno, Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2002.
4. Kibbe A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press, Washington, 2000.

164 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Nuestro agradecimiento a Laboratorios Knoll S.A. por la ayuda proporcionada a la hora de desarrollar este trabajo de investigación.

Autor de contacto:

Ana Isabel Torres Suárez

galaaa@farm.ucm.es

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid.

Tel: 913941735. Fax: 913941736