

# Diseño y caracterización fisicoquímica de complejos de inclusión utilizando Sulfobutileter-Ciclodextrina

Real Daniel Andres, real.daniel.andres@gmail.com; Leonardi D., leonardi@iquir-conicet.gov.ar; Salomón C., csalomon@fbioyf.unr.edu.ar  
IQUIR-CONICET Suipacha 531 - Rosario, Santa Fe.- Te: 54-341-4370477

## INTRODUCCIÓN

Benznidazol (BZL) es el fármaco de elección en el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. Es poco soluble en agua, lo que tiene un impacto directo sobre su biodisponibilidad.

Las Ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, con una cavidad central con la capacidad de alojar una amplia variedad de compuestos hidrofóbicos. La principal aplicación farmacéutica del diseño de sistemas de inclusión en ciclodextrinas es incrementar la solubilidad aparente de los fármacos incluidos.

Sulfobutileter  $\beta$  Ciclodextrina (SBE-CD) es un derivado altamente soluble de la  $\beta$ -ciclodextrina. La solubilidad en agua de SBE-CD ( $\sim 70$  g/100 ml a  $25^\circ\text{C}$ ) es significativamente mas alta que la de la  $\beta$ -ciclodextrina (18,5 mg/mL a  $25^\circ\text{C}$ ). Además, SBE-CD no presenta nefrotoxicidad asociada o efecto citotóxico sobre células intestinales epiteliales humanas.

## OBJETIVOS

Describir la formación, solubilidad y velocidad de disolución *in vitro* de complejos de inclusión Benznidazol-SBE-CD

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se formularon complejos de inclusión de BZL con SBE-CD en proporciones molares 1:1 y 1:2 por diferentes métodos: mezcla física (MF) y evaporación de solvente (ES). Se caracterizó la estequiometría y constantes termodinámicas de los complejos mediante Estudios de Solubilidad de Fase (ESF). También se determinó el equilibrio de solubilidad de los distintos sistemas, análisis de espectroscopia infrarroja (IR), calorimetría diferencial de barrido (CDB), microscopía electrónica de barrido (MEB) y ensayos de permeación en bolsa de diálisis

## RESULTADOS

Mediante ESF se pudo determinar una estequiometría de formación de complejos 1 a 1 y la espontaneidad termodinámica de formación del complejo ( $K_c=30.7$ ;  $\Delta G=-8490.4$  J/mol·K;  $\Delta S=20.1$  J/mol·K;  $\Delta H=-2733.2$  J/mol). Los estudios de equilibrio de solubilidad mostraron un incremento de la misma en los sistemas preparados utilizando SBE-CD ( $\sim 600\mu\text{g/ml}$ ) respecto del fármaco sin tratar ( $\sim 400\mu\text{g/ml}$ ). El IR mostró la desaparición de bandas características del fármaco indicando una posible formación de complejos de inclusión. Mediante CDB se observó una tendencia hacia la amortización de BZL mediante su inclusión con SBE-CD, siendo mas notoria en los sistemas preparados por ES. Mediante la MEB se pudieron observar diferencias morfológicas entre los complejos preparados por ES y por MF. El estudio de permeación en bolsa de diálisis mostró un incremento de 3 veces en la permeación/disolución de los sistemas preparados por ES (31.6 mg/ml luego de 360 minutos) respecto del fármaco sin tratamiento (9.8 mg/ml luego de 360 minutos).

## CONCLUSIONES

Los análisis de ESF, MEB, CDB e IR demostraron mayor eficiencia en la formación del complejo SBE CD/BZL cuando se utilizó el método de ES. Dicho complejo permitió optimizar la solubilidad aparente y la velocidad de disolución/permeación del fármaco *in Vitro*.