

Sistemas multiparticulares de ezetimiba y atorvastatina en el tratamiento de hiperlipidemia inducida en ratas diabéticas

Torrado Salmerón Carlos¹, Guarnizo Herrero Víctor², Torrado Durán Santiago¹

¹ Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal s/n. Madrid 28040.

² Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Sergio Livingston P. 1007. Santiago de Chile.

*Correspondencia: ctorrado@ucm.es

1. Introducción

La ezetimiba y la atorvastatina son fármacos de baja solubilidad (clase II según el BCS) utilizados en tratamiento de la hiperlipidemia.

La elaboración de dispersiones sólidas y sistemas micelares mejora la solubilidad de estos principios activos, aumentando la eficacia en el tratamiento de hiperlipidemia con sistemas multiparticulares de ezetimiba y atorvastatina.

2. Objetivos

Mejorar la eficacia en el tratamiento de la hiperlipidemia, reduciendo la dosis de ambos fármacos, mediante la elaboración de sistemas multiparticulares de ezetimiba y atorvastatina.

3. Materiales y métodos

3.1. Preparación de las formulaciones

Las mezclas físicas (PM-EZ 1:2,5; PM-ATV 1:1) se desarrollaron mediante la mezcla del principio activo con croscarmelosa sódica.

Las dispersiones sólidas (SD-EZ 1:2,5; SD-EZ 1:5; SD-ATV 1:1; SD-ATV 1:3) se elaboraron disolviendo el principio activo en etanol e incorporando sobre croscarmelosa, con el posterior secado a 40 °C durante 24 h. Para la elaboración de los sistemas micelares de ezetimiba (MS-EZ 1:0,25; MS-EZ 1:1) se incorporó Kolliphor RH40 a la solución de ezetimiba en etanol.

El sistema multiparticular MPS-I está formado por el sistema micelar de ezetimiba MS-EZ (1:1) y la dispersión sólida de atorvastatina SD-ATV (1:1). El sistema MPS-II incluye ambas formulaciones en una dosis inferior (2/3 de la dosis de MPS-I).

3.2. Estudios *in vitro* e *in vivo*

3.2.1. Ensayos de velocidad de disolución

La velocidad de disolución de ezetimiba y atorvastatina se realizó en condiciones no sink con 50 mL de un medio biorelevante (FaSSiF) a pH 6,5 y posterior análisis mediante HPLC [1, 2].

3.2.2. Estudio de eficacia

El análisis de los niveles de colesterol y lípidos en ratas diabéticas Goto-Kakizaki (GK) con 8 semanas de dieta grasa, compara un grupo Control frente a un grupo con dieta grasa sin tratamiento (HFD) y distintos grupos con tratamientos de ezetimiba y atorvastatina.

4. Resultados y Discusión

4.1. Ensayos de velocidad de disolución

Los perfiles de disolución de la ezetimiba muestran diferencias significativas entre las distintas formulaciones (Fig. 1A), con unas mayores concentraciones de ezetimiba disuelta en la MS-EZ (1:1) respecto al resto de las dispersiones sólidas y al sistema micelar en proporción 1:0,25 [1].

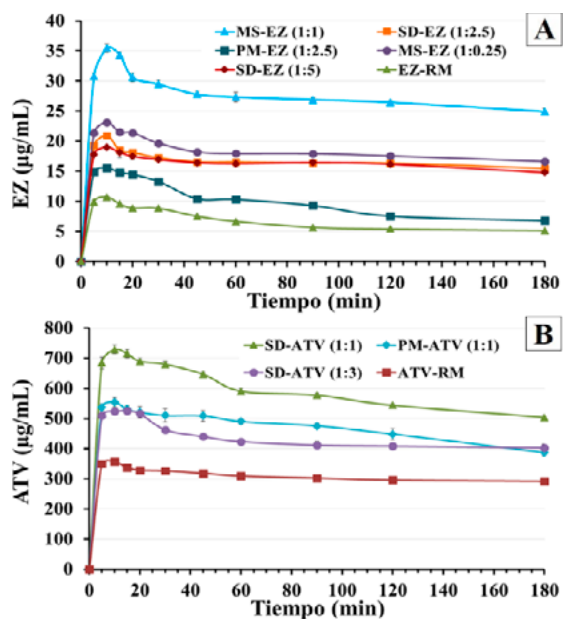


Fig. 1. Perfiles de disolución (no sink) con medio FaSSIF a pH 6,5. (A): EZ materia prima (EZ-RM), mezcla física (PM-EZ), dispersiones sólidas (SD-EZ), sistemas micelares (MS-EZ). (B): ATV materia prima (ATV-RM), mezcla física (PM-ATV), dispersiones sólidas (SD-ATV).

La dispersión sólida de atorvastatina SD-ATV (1:1) en estos ensayos de disolución presenta una mejora (Fig. 1B) a diferencia de la dispersión sólida SD-ATV (1:3) y la mezcla física, con diferencias significativas entre las distintas formulaciones y la atorvastatina materia prima (ATV-RM).

4.2. Estudio de eficacia

Al analizar los niveles bioquímicos a las 8 semanas de tratamiento, el grupo EZ/ATV-RM presentó mejoras frente al grupo HFD sin llegar a alcanzar los valores del grupo Control. Los grupos de tratamiento con MPS-I y MPS-II muestran resultados bioquímicos similares, alcanzando las concentraciones del grupo Control en colesterol y lípidos [3].

El desarrollo de la formulación MPS-II, a partir de un sistema micelar de ezetimiba y una dispersión sólida de atorvastatina, permite disminuir la dosis de ambos principios activos, reduciendo sus posibles efectos adversos [3].

5. Conclusiones

El desarrollo de una velocidad de disolución en un medio biorelevante (FaSSIF), permite observar mejoras significativas en MS-EZ (1:1) y SD-ATV (1:1) en condiciones de supersaturación, respecto al resto de formulaciones.

El desarrollo de un sistema multiparticular de ezetimiba/atorvastatina administrado en ratas diabéticas con dieta grasa, reduce los niveles lipídicos de forma eficaz con una menor dosis administrada de ambos principios activos.

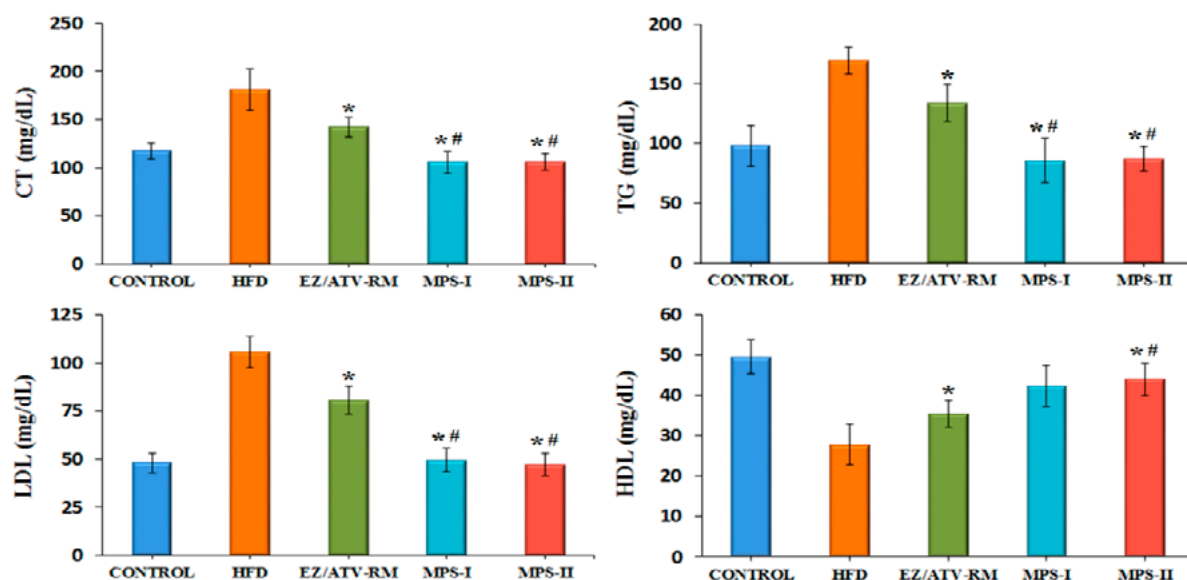


Fig. 2. Niveles de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Media y desviación estándar (n=6) de los siguientes grupos de ratas GK: grupo control (CONTROL), dieta grasa (HFD), ezetimiba/atorvastatina materia prima (EZ/ATV-RM) y sistemas multiparticulares (MPS-I y MPS-II).

Referencias bibliográficas

1. Dash RN, Mohammed H, Humaira T. Design, optimization, and evaluation of ezetimibe solid supersaturatable self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution. *J Pharm Investigation*. 2016;46:153-68.
2. França MT, Pereira RN, Riekes MK, Pinto JMO, Stulzer HK. Investigation of novel supersaturating drug delivery systems of chlorthalidone: The use of polymer-surfactant complex as an effective carrier in solid dispersions. *Eur J Pharm Sci*. 2018;111:142-52.
3. Sharma M, Mehta I. Surface stabilized atorvastatin nanocrystals with improved bioavailability, safety and antihyperlipidemic potential. *Sci Rep*. 2019;9(1):16105.

Este trabajo debe ser citado como:

Torrado Salmerón C, Guarnizo Herrero V, Torrado Durán S. Sistemas multiparticulares de ezetimiba y atorvastatina en el tratamiento de hiperlipidemia inducida en ratas diabéticas. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):253-5.