

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Estudio farmacotécnico de nuevas formulaciones de levadura de
arroz rojo y simvastatina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Celia del Mar López de la Manzanara Pérez

DIRIGIDA POR

Santiago Torrado Durán
Carlos Félix Torrado Salmerón

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO FARMACOTECNICO DE NUEVAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE
ARROZ ROJO Y SIMVASTATINA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

CELIA DEL MAR LOPEZ DE LA MANZANARA PEREZ

DIRECTORES

SANTIAGO TORRADO DURAN
CARLOS FELIX TORRADO SALMERON

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y especialmente al Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria por brindarme la oportunidad de seguir creciendo personal y profesionalmente en esos pasillos.

Al departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, en particular al Dr. Juan José García Rodríguez, por permitirme realizar una estancia de investigación en su departamento.

A mi tutor y director de tesis, el Dr. Santiago Torrado Durán, una persona y profesional extraordinarios, por su constante ayuda y disponibilidad, gracias de todo corazón por tus frases de ánimo y por compartir conmigo tu conocimiento. Al Dr. Carlos Félix Torrado Salmerón, por guiar mis primeros pasos de vuelta a la facultad y su apoyo en todos estos años.

A los Centros de Asistencia a la Investigación de la Universidad Complutense de Madrid (CAI) y a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares por su orientación y colaboración en la realización de diversas técnicas.

A mis padres, por llevarme siempre a dar lo mejor de mí y enseñarme con su ejemplo que el trabajo duro es la clave del éxito, gracias a su apoyo he logrado casi todo lo que soy hoy; a mi hermano, por ser mi confidente y compañero de batallas estudiantiles y empatizar tanto en este proceso. Os adoro.

A mis amigos, por aguantarme tantos años estudiando, no puedo prometeros que no haya más; en especial a Susana, por impulsarme siempre a conquistar territorios nuevos.

A Miguel, negacionista de mis noes que se cruzó en mi vida en mitad de este camino que es escribir una tesis doctoral.

ÍNDICE

RESUMEN/SUMMARY	1
ABREVIATURAS	3
<u>PARTE TEÓRICA</u>	5
CAPÍTULO 1. HIPERLIPIDEMIA O DISLIPIDEMIA	6
1.1. COLESTEROL: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO	9
1.2. TRIGLICÉRIDOS: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO	10
1.3. LIPOPROTEÍNAS: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO	11
1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS	14
1.4.1. <i>Hiperlipidemias primarias y secundarias</i>	14
CAPÍTULO 2. REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LÍPIDOS	16
2.1. MODIFICACIÓN DE LA DIETA	18
2.1.1. <i>Grasas</i>	18
2.1.2. <i>Lácteos</i>	22
2.1.3. <i>Legumbres y cereales</i>	23
2.1.4. <i>Frutas y verduras</i>	23
2.1.5. <i>Sustancias estimulantes</i>	24
2.1.6. <i>Bebidas alcohólicas y azucaradas</i>	24
2.2. PESO CORPORAL Y ACTIVIDAD FÍSICA	26
2.3. COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS CON ACCIÓN HIPOLIPEMIANTE	28
2.3.1. <i>Esteroles vegetales</i>	29
2.3.2. <i>Fibra</i>	30
2.3.3. <i>Soja</i>	31
2.3.4. <i>Levadura de arroz rojo</i>	31
2.3.5. <i>Policosanol y berberina</i>	32
2.3.6. <i>Otros complementos alimenticios</i>	32
2.4. SUSTANCIAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS	34
2.4.1. <i>Inhibidores de la HMGCoA-reductasa</i>	34
2.4.2. <i>Ezetimiba</i>	38
2.4.3. <i>Fibratos</i>	38
2.4.4. <i>Inhibidores de la PCSK9</i>	40
2.4.5. <i>Secuestrantes de ácidos biliares</i>	41
2.5. RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO Y DE SIMVASTATINA	43

<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	46
CAPÍTULO 3. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	47
3.1. PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN	48
3.2. OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO	50
CAPÍTULO 4. DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO	51
4.1. INTRODUCCIÓN	52
4.2. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.2.1. <i>Materiales</i>	55
4.2.2. <i>Métodos</i>	55
4.3. ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD, TIEMPO DE HUMECTACIÓN Y CAPACIDAD DE HINCHAMIENTO DE LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO DE RÁPIDA DISOLUCIÓN	62
4.3.1. <i>Influencia de las proporciones de chitosán en la solubilidad y en la humectabilidad de la levadura de arroz rojo</i>	62
4.3.2. <i>Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y en la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con proporciones bajas de chitosán</i>	65
4.3.3. <i>Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y en la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con proporciones medias de chitosán</i>	67
4.3.4. <i>Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y en la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con proporciones altas de chitosán</i>	70
4.4. ESTUDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	73
4.4.1. <i>Estudio de microscopía electrónica de las diferentes materias primas utilizadas</i>	73
4.4.2. <i>Estudio de microscopía electrónica de una mezcla física y de una dispersión sólida de chitosán y levadura de arroz rojo en proporciones CS:LAR (1:1)</i>	76
4.4.3. <i>Estudio de microscopía electrónica de distintos sistemas micelares de chitosán y levadura de arroz rojo con distintas proporciones de surfactantes</i>	80
4.5. ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS MICELARES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO	86
4.5.1. <i>Estudio de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo</i>	86
4.5.2. <i>Estudio de difracción de rayos X de polvos (PXRD) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo</i>	88
4.5.3. <i>Estudio de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo</i>	89

4.6. ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE LEVADURA DE ARROZ ROJO	93
<i>4.6.1. Selección de la proporción de chitosán en comprimidos de dispersiones sólidas de levadura de arroz rojo</i>	93
<i>4.6.2. Selección del surfactante en comprimidos de sistemas micelares con chitosán</i>	95
<i>4.6.3. Selección de la proporción de polisorbato 80 en comprimidos de sistemas micelares con proporciones bajas de chitosán</i>	97
<i>4.6.4. Selección de la proporción de polisorbato 80 en comprimidos de sistemas micelares con proporciones intermedias de chitosán</i>	99
<i>4.6.5. Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en los comprimidos de levadura de arroz rojo con proporciones altas de chitosán</i>	100
CAPÍTULO 5. MEJORAS FARMACOTÉCNICAS EN FORMULACIONES DE SIMVASTATINA	103
5.1. INTRODUCCIÓN	104
5.2. MATERIAL Y MÉTODOS	108
<i>5.2.1. Materiales</i>	108
<i>5.2.2. Métodos</i>	108
5.3. ESTUDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	115
<i>5.3.1. Estudio de microscopía electrónica de las diferentes materias primas</i>	115
<i>5.3.2. Estudio de microscopía electrónica de mezclas físicas con diferentes proporciones de chitosán y carboximetil celulosa</i>	118
<i>5.3.3. Estudio de microscopía electrónica de complejos poliiónicos con diferentes proporciones de chitosán</i>	121
<i>5.3.4. Estudio de microscopía electrónica de complejos poliiónicos con proporciones altas de carboximetil celulosa</i>	126
<i>5.3.5. Estudio de microscopía electrónica de hidrogeles en el medio de disolución</i>	130
5.4. ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN “IN VITRO”.	139
<i>5.4.1. Influencia de la proporción de chitosán en la liberación de simvastatina en los complejos poliiónicos</i>	139
<i>5.4.2 Influencia de la proporción de carboximetil celulosa en la liberación de simvastatina en los complejos poliiónicos</i>	141
<i>5.4.3 Influencia de los distintos volúmenes de ácido acético en la liberación de simvastatina en los complejos poliiónicos</i>	142
5.5. ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS POLIIÓNICOS MEDIANTE ESTUDIOS DE TFIR, DSC Y PXRD	145
<i>5.5.1. Estudio de espectroscopía infrarroja con trasformada de Fourier (TFIR) de los diferentes complejos poliiónicos</i>	145

5.5.2. Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (PXRD) de los diferentes complejos poliónicos	148
5.6. ESTUDIO CINÉTICO	153
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN FINAL	158
6.1. ESTUDIO DE LOS TRATAMIENTOS DE LA HIPERLIPIDEMIA Y SUS RECURSOS TECNOLÓGICOS	159
6.2. ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE CHITOSÁN Y SISTEMAS MICELARES DE CHITOSÁN Y POLISORBATO 80 PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD Y LA DISOLUCIÓN DE LA LEVADURA DE ARROZ ROJO	160
6.3. ELABORACIÓN DE COMPLEJOS POLIIÓNICOS DE SIMVASTATINA CON DISTINTAS PROPORCIONES DE CHITOSÁN Y CARBOXIMETIL CELULOSA	166
CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFÍA	176
ANEXO	196

RESUMEN

En la **primera parte de esta tesis doctoral** se destaca la relación entre niveles elevados de colesterol y lípidos en sangre y distintas patologías cardiovasculares. Para el desarrollo de esta tesis se realiza una extensa **revisión bibliográfica** de los complementos alimenticios y los tratamientos farmacológicos que presentan un mayor efecto hipolipemiante. Destaca dentro de los complementos alimenticios la levadura de arroz rojo por su alto contenido en monacolina K, mientras que en los tratamientos farmacológicos es la simvastatina la más usada. La escasa solubilidad de la monacolina K y la simvastatina es responsable de su baja biodisponibilidad oral, lo que hace necesaria la búsqueda de mejoras farmacotécnicas que las incrementen.

En una **segunda parte de este trabajo** se estudia el empleo de dispersiones sólidas y sistemas micelares para mejorar la solubilidad y la disolución de la monacolina K con chitosán como polímero hidrofílico en formulaciones de comprimidos de levadura de arroz rojo.

Se elaboran **dispersiones sólidas** de extracto de levadura de arroz rojo con chitosán a distintas proporciones, siendo las formulaciones que contienen cantidades más bajas de chitosán las que consiguen mejoras más significativas sobre la solubilidad y la disolución de la monacolina K.

En el desarrollo de **sistemas micelares** se realiza un primer estudio con distintos surfactantes de elevado HLB, destacando el polisorbato 80 como el surfactante que consigue mejores resultados sobre la solubilidad y la disolución de la monacolina K en formulaciones con levadura de arroz rojo.

Para estudiar la influencia de las cantidades de chitosán y polisorbato 80 sobre los sistemas micelares, se utilizan las formulaciones con tres proporciones de CS: 0,5; 1 y 1,5 y tres proporciones del surfactante polisorbato 80: 0,025; 0,05 y 0,15.

En la **tercera parte de esta tesis** se estudian distintas mejoras farmacotécnicas destacando la elaboración de **complejos poliiónicos** como recurso tecnológico para mejorar la solubilidad y los perfiles de liberación de la simvastatina en medio gastrointestinal. En este apartado se describe cómo influyen las distintas proporciones del polímero catiónico chitosán dentro de los complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:1), (1:1:1) y (1:2:1). Además, se evalúa cómo el incremento de la proporción del polímero aniónico carboximetil celulosa en los complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), (1:1:1), (1:1:2) y (1:1:3) favorece liberaciones sostenidas con altas concentraciones de simvastatina. De todos los complejos poliiónicos se realizan estudios de caracterización farmacotécnica, determinando la aparición de nuevas interacciones polímero/polímero y fármaco/polímero que mejoran los perfiles de liberación de la simvastatina en medio intestinal (pH 4,5).

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son:

Los sistemas micelares con bajas proporciones de chitosán y altos porcentajes de surfactante SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15) y SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) se seleccionan como los más adecuados para mejorar la solubilidad y la disolución de la monacolina K en comprimidos de levadura de arroz rojo.

Entre los complejos poliiónicos se selecciona la proporción de chitosán CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) como la más adecuada para obtener rápidas concentraciones iniciales de simvastatina. Destaca también que proporciones altas de carboximetil

celulosa CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) son las que producen perfiles de liberación sostenida con mayores concentraciones de simvastatina.

SUMMARY

The first part of this thesis focuses on high cholesterol and lipid levels, along with the associated physiological and pathological conditions. An extensive literature review was conducted on dietary supplements and pharmacological treatments with hypolipidemic effects. Red yeast rice plays a significant role in cholesterol reduction due to its active compound, monacolin K. Simvastatin, a commonly prescribed statin, is structurally similar to monacolin K. The main objective of this thesis is to improve the poor solubility of both compounds.

The second part of the work involves the development and evaluation of various solid dispersions and micellar systems containing red yeast rice, aiming to enhance the solubility of monacolin K. Chitosan was incorporated as a hydrophilic polymer in the formulations. Solid dispersions with different chitosan ratios demonstrated that lower amounts of the polymer led to a significant increase in monacolin K dissolution.

Micellar system development identified polysorbate 80 as the most effective surfactant for these formulations. The interaction between chitosan and polysorbate 80 was studied using three concentrations of chitosan (0.5%, 1%, and 1.5%) and three concentrations of polysorbate 80 (0.025%, 0.05%, and 0.15%).

The third part of this thesis explores the development of pharmaceutical polyionic complexes to enhance simvastatin solubility. Various ratios of chitosan were prepared CP-SIM:CS:CMC (1:0.66:1), (1:1:1) and (1:2:1), as well as formulations with varying carboxymethyl cellulose concentrations: (1:1:0.66), (1:1:1), (1:1:2), and (1:1:3). These complexes were characterized, and their performance was correlated with simvastatin dissolution profiles in intestinal pH (pH 4.5).

Conclusions:

Micellar systems of red yeast rice with lower chitosan content and higher concentrations of polysorbate 80, specifically SM-CS:LAR:P80 (0.5:1:0.15) and SM-CS:LAR:P80 (1:1:0.05), showed the most promising results in improving the solubility of monacolin K.

Simvastatin polyionic complexes containing chitosan and carboxymethyl cellulose with similar ratios CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) provided the highest dissolution rate. Formulations with higher carboxymethyl cellulose content CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) also demonstrated superior performance in sustained release studies.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADO	Ácidos grasos monoinsaturados
AESAN	Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición
AG	Ácidos grasos
Apo A	Lipoproteína Apo A
Apo AI	Lipoproteína Apo AI
Apo B	Lipoproteína Apo B
Apo LP	Lipoproteína Apo
ApoLP	Apolipoproteínas
AUC _{0-24h}	Área bajo la curva entre tiempos 0 y 24h
AUC _{0-∞}	Área bajo la curva entre tiempos 0 y ∞
BCS	Sistema Clasificación Biofarmacéutico
CK	Creatina quinasa
C _{max}	Concentración máxima
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus 2
DS	Dispersiones sólidas
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
FOS	Fructooligosacáridos
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMGCoA	Hidroximetilglutaril coenzima A
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
Ig G1	Inmunoglobulina G1
Ig G2	Inmunoglobulina G2
LAR	Levadura de arroz rojo

LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LSNa	Lauril sulfato sódico o sodio dodecil sulfato
NPC1L1	Niemann-PickC1 proteína 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCSK9	Proteína específica que se une a los receptores LDL
P-gp	Glicoproteína P
PXRD	Difracción de rayos X de polvos
QM	Quilomicrón
RIAC	Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer
SDS	Sodio dodecil sulfato o lauril sulfato sodico
SIM	Simvastatina
SEM	Microscopia electrónica de barrido
SMEDDS	Sistema de administración de fármacos autoemulsionante
TFIR	Infrarrojo con transformada de Fourier
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

PARTE TEÓRICA

CAPÍTULO 1

HIPERLIPIDEMIA O DISLIPIDEMIA

1. HIPERLIPIDEMIA O DISLIPIDEMIA

Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas solubles en solventes orgánicos apolares e insolubles en solventes polares como el agua.

Resultan fundamentales para la vida ya que desempeñan diferentes funciones fisiológicas; por una parte tienen función estructural, siendo el colesterol y los fosfolípidos constituyentes esenciales de las membranas celulares, asegurando su funcionalidad y supervivencia; además, el colesterol es la base de la síntesis de las hormonas esteroideas (estrógenos, progesterona y testosterona), glucocorticoides (cortisona y cortisol) y mineralocorticoides como la corticosterona y la aldosterona y de los ácidos biliares y la vitamina D (Ge y col., 2017). Por otra parte, son utilizados por el cuerpo humano como almacenamiento de energía en forma de triglicéridos (TG) y ácidos grasos (AG), siendo éstos la principal fuente de energía para nuestro organismo y el constituyente principal del tejido adiposo (Real y col., 2021 y Sánchez-Chaparro y col., 2019).

Por todo ello el metabolismo lipídico es de vital importancia, recibiendo su alteración el nombre de hiperlipidemia o dislipemia. La dislipemia es un término que recoge diferentes trastornos genéticos y adquiridos que tienen como resultado niveles sanguíneos alterados de lípidos. De una forma más exacta ha sido descrita como la alteración en la que los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total, niveles de triglicéridos o niveles de lipoproteínas son superiores al percentil 90 en comparación con la población general, o un nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) inferior al percentil 10. Hay varias categorías de este trastorno según los lípidos que estén alterados, siendo las manifestaciones más importantes la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, a las que se añade el adjetivo de aisladas y las hiperlipemias mixtas o combinadas, existiendo también otras alteraciones que pueden ser frecuentes, como la hiperquilomicronemia o la disminución del HDL (Bartłomiejczyk y col., 2019 y Estébanez y col., 2019).

También se clasifican atendiendo a su etiología, pudiendo ser hiperlipidemia primaria (familiar) o secundaria (adquirida). La hiperlipidemia primaria se deriva de una gran cantidad de trastornos genéticos que un paciente puede heredar en el nacimiento, mientras que la hiperlipidemia secundaria generalmente presenta una etiología subyacente alternativa, derivada de una dieta rica en colesterol y/o triglicéridos, de otras patologías o por la administración de determinados fármacos (Bartłomiejczyk y col., 2019 Sánchez-Chaparro y col., 2019). Aparece en pacientes tratados con medicamentos (glucocorticoides, tiazidas, betabloqueantes, tamoxifeno, estrógenos, inmunosupresores, antipsicóticos atípicos e inhibidores de proteasas), personas con hipotiroidismo, porfiria intermitente aguda, colestasis y se asocia a diabetes no controlada, obesidad, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, hepatitis aguda, lipodistrofia e ingesta de alcohol (Raygor y col., 2020).

La preocupación por esta patología radica en que la dislipidemia está considerada como uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo la causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial, con cifras del 40% en los países desarrollados y del 28% en los subdesarrollados (Koskinas y col., 2021 y Pedro-Bonet y col., 2020).

Las dislipidemias afectan a más del 15% de la población, existiendo una relación directa entre el aumento del colesterol plasmático transportado por LDL y la aparición de aterosclerosis y sus complicaciones: cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular y vasculopatías periféricas. Este incremento de casos se deriva de un cambio en los estilos de vida, marcados por un mayor consumo de alimentos de alto contenido calórico y el sedentarismo, que se acompaña de una mayor prevalencia de la diabetes y de la obesidad en la población, declarada esta última ya como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005.

1.1. COLESTEROL: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO

El colesterol es un lípido de tipo esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno; está constituido por átomos de carbono, oxígeno e hidrógeno que forman cuatro anillos condensados con varias sustituciones, siendo ésta la parte apolar de la molécula, y un grupo hidroxilo que es la cabeza polar. Se trata de una molécula muy hidrófoba y soluble en disolventes apolares, como ocurre con otros lípidos (Raygor y col., 2020).

Su importancia reside en que es necesario para muchas funciones biológicas; además de ser un componente fundamental de las membranas celulares, participa en la síntesis endógena de otras sustancias como los ácidos biliares, la vitamina D y determinadas hormonas esteroideas (Ge y col., 2017).

El colesterol puede ser sintetizado de forma endógena a partir de la acetilcoenzima-A (acetil-CoA) o se puede obtener mediante la absorción de los alimentos en el tracto gastrointestinal. Por su carácter lipofílico debe transportarse en el torrente sanguíneo unido lipoproteínas, para posteriormente pasar a los hepatocitos o los tejidos periféricos. Allí el colesterol puede almacenarse, usarse como componente de las membranas celulares o como precursor de hormonas esteroides. Su eliminación se produce por combinación con los ácidos biliares (Rodríguez y col., 2022 y Estébanez y col., 2019).

La alteración de los niveles de colesterol plasmático recibe el nombre de hipercolesterolemia, superándose en esta patología los 240 mg/dl de colesterol total, estando el 80% de los infartos agudos de miocardio asociado ya con niveles superiores a 200 mg/dl.

1.2. TRIGLICÉRIDOS: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO

Los triglicéridos (TG) son ésteres derivados del glicerol que contienen en su composición tres ácidos grasos con largas cadenas carbonadas. Los ácidos grasos que los forman pueden ser saturados o insaturados dependiendo de las insaturaciones o dobles enlaces que presenten.

El colesterol y los TG se transportan por el plasma unidos a fosfolípidos y proteínas (apoproteínas) formando unos complejos hidrosolubles, las lipoproteínas (Pedro-Bonet y col., 2020).

Se sabe que existe una relación entre valores elevados de triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos y un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares. Si bien los triglicéridos por sí solos es improbable que generen placas de ateroma, las lipoproteínas ricas en triglicéridos tienen la capacidad de atravesar la pared íntima arterial, lo que hace que sean causa suficiente para asociarse con el riesgo aterogénico. En este tipo de patologías los fármacos de primera línea utilizados son los fibratos (Nordestgaard, y col., 2016).

El nivel saludable de triglicéridos en sangre para adultos se encuentra entre 10-150 mg/dl en ayunas y en la práctica clínica su aumento es muy probable que se relacione con mayor prevalencia de la obesidad y diabetes. La hipertrigliceridemia supone un aumento del riesgo de sufrir cardiopatía coronaria o accidentes cerebro vasculares cuando se supera dicho valor plasmático. Cuando se sobrepasan ya los 500 mg/dL pueden producir pancreatitis aguda, lipemia retinal y daños en la piel de las extremidades, pecho y espalda. En casos de elevación de los niveles muy extremos (superior a 1500 mg/dL) puede derivar en un síndrome de quilomicronemia multifactorial. En la siguiente tabla se clasifican según su gravedad se clasifican (Ibarretxe y col., 2021):

Tabla 1. Nivel de triglicéridos en plasma.

Categoría	Nivel de TG (mg/dL)
Normal	< 150
Leve-moderada	150-885
Grave	> 885
Muy alto	1770

1.3. LIPOPROTEÍNAS: ESTRUCTURA, FUNCIONES Y METABOLISMO

El colesterol (CT), los triglicéridos (TG) y vitaminas liposolubles son insolubles en agua, por tanto para su transporte a los tejidos a través de la sangre deben unirse a proteínas llamadas apolipoproteínas (apoLP), formando estructuras complejas denominadas lipoproteínas (Real y col., 2021).

Las lipoproteínas desempeñan una función esencial en la absorción del colesterol, ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles de los alimentos, así como en el transporte de estos compuestos lipídicos desde el hígado a tejidos periféricos, y el transporte de colesterol desde estos al hígado y los intestinos. Las lipoproteínas tienen un centro de lípidos hidrófobos (TG y ésteres de colesterol) rodeado por una capa externa polar e hidrofílica (fosfolípidos, colesterol no esterificado y apolipoproteínas) que interactúan con los lípidos corporales (Estébanez y col 2019 y Rodríguez y col., 2022).

Las lipoproteínas plasmáticas se dividen en cinco tipos en base a su densidad relativa (ver tabla 2):

- Quilomicrones (QM): transportan las grasas de la dieta desde el intestino.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-densitylipoproteins*): transportan los TG a los tejidos periféricos.
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-densitylipoproteins*): transportan el colesterol hacia los tejidos periféricos.
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-densitylipoproteins*): transportan el colesterol hacia los tejidos periféricos.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-densitylipoproteins*): transportan el colesterol desde los tejidos al hígado para su excreción en forma de ácidos biliares.
- Lipoproteína A, Lp (a): tiene una estructura similar al plasminógeno, lo que permite que se una al receptor de plasminógeno, aumentando el riesgo de trombosis.

Los quilomicrones son las partículas con mayor cantidad de lípidos y por ello son las lipoproteínas menos densas, mientras que las HDL tienen la menor cantidad de lípido y, en consecuencia, son las lipoproteínas más densas. Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas de densidad, tamaño y composición proteínica variables, siendo sus características las siguientes: (Real y col., 2021).

Tabla 2. Características físicas y composición de los distintos tipos de lipoproteínas (LP).

Tipo de LP	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	TG (%)	Colesterol esterificado (%)	Colesterol libre (%)	FL (%)	Principal Lipoproteína ApoLP
QM	<0,95	80-100	90-95	2-4	1	2-6	ApoB 48
VLDL	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	4-7	12-16	ApoB100
IDL	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	7-11	16-24	ApoB100
LDL	1,019-1,063	20-25	4-6	6-15	6-15	22-26	ApoB100
HDL	1,063-1,210	8-13	7	10-20	5	55	Apo AI
Lp (a)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	6-9	17-24	Apo a

Los niveles plasmáticos de lipoproteínas no se miden directamente, sino que se determinan midiendo su contenido en colesterol. El colesterol plasmático total se encuentra unido principalmente a VLDL, LDL y HDL, y en menor cantidad a IDL y Lp(a). Un análisis de lípidos séricos mide colesterol total, HDL y TG, obteniéndose las concentraciones de LDL mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL} - (\text{TG}/2,2) \text{ en mmol/L}$$

o

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL} - (\text{TG}/5) \text{ en mg/dL}$$

Se han desarrollado métodos enzimáticos directos para la medición de LDL, pues este método presenta una serie de inconvenientes:

- a) Requiere tres análisis diferentes: de CT, TG y HDL
- b) Se considera que la relación CT/TG es constante en VLDL
- c) No puede emplear si existen valores altos de TG (> 4,5 mmol/L o > 400 mg/dL)

Asimismo, existen fórmulas para el cálculo de índices de aterogenicidad:

- CT/HDL debiendo ser inferior a 4,5
- LDL/HDL con valores para hombres < 3,55 y en mujeres < 3,22

La obtención de los niveles plasmáticos de colesterol total y HDL son necesarios para determinar el riesgo de ECV aterosclerótica mediante el sistema SCORE o herramientas de cálculo similares, siendo interesante conocer el nivel de LDL y TG para determinar qué cantidad de riesgo se puede reducir con terapias que reduzcan los

niveles de LDL o la presencia de mayores concentraciones de lipoproteínas aterogénicas ricas en TG.

Los niveles plasmáticos de los diferentes componentes de los lípidos considerados saludables son (Pedro-Bonet y col., 2020):

- Colesterol: < 200 mg/dL
- HDL: > 40 mg/dL
- LDL: 70-130 mg/dL, existiendo valores objetivo en función del riesgo CV:
 - < 116 mg/dL riesgo muy elevado
 - < 100 mg/dL riesgo moderado
 - < 55 mg/dL riesgo bajo
- VLDL normales oscilan entre 2-30 mg/dL
- TG < 150 mg/dL (tras ayuno de 8-10h) o < 175 mg/dl (sin ayuno)
- Lp(a) < 180 mg/dl

1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS

La dislipidemia o hiperlipidemia suele ser un proceso patológico crónico y progresivo que exige cambios en el estilo de vida y la dieta, con la posible necesidad de medicamentos hipolipemiantes adicionales, estando su manifestación influenciada en gran medida por factores secundarios como la obesidad (central) y dietas malsanas con abundantes grasas saturadas y colesterol.

El manejo de los factores de riesgo, como la hiperlipidemia, para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica se denomina "prevención primaria" (Real y col., 2021 y Koskinas y col., 2021).

Los datos epidemiológicos revelan que la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) tiene un efecto positivo en la prevención de ECV y su mortalidad e ingresos hospitalarios asociados (Rodríguez y col., 2022).

En 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación de las dislipidemias en base a su fenotipo, según el lípido aumentado y el aspecto del plasma a 4°C. La clasificación OMS/Fredrickson las divide en 6 grupos (Quispe y col., 2019):

- I: con QM aumentados
- IIa: LDL aumentadas
- IIb: valores elevados de LDL y VLDL
- III: aumento de IDL
- IV: VLDL elevadas
- V: cursa con QM y VLDL aumentadas

1.4.1. Hiperlipidemias primarias y secundarias

Las hiperlipidemias o dislipidemias primarias son alteraciones del metabolismo lipídico, resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales y por dislipidemias secundarias se entiende aquellas relacionadas con otras enfermedades que no afectan de forma primaria al metabolismo lipídico, o bien a aquellas que son consecuencia del uso de fármacos o tóxicos. Cuando se produce un aumento de los niveles de lípidos o lipoproteínas en plasma, reciben el nombre de hiperlipidemia o hiperlipoproteinemias, respectivamente. Las hiperlipidemias primarias se clasifican en hipertrigliceridemias primarias, hipercolesterolemias primarias e hiperlipidemias mixtas:

- Hipertrigliceridemias primarias: su origen se debe a factores genéticos, ya que suelen ser el resultado de distintas mutaciones. Las mutaciones monogénicas u oligogénicas y las multigénicas producen las formas más graves de hipertrigliceridemias (> 800 mg/dL). Mientras que las mutaciones poligénicas o multifactoriales suelen producir valores menores y ser más leves (Ibarretxe y col., 2021).

Cabe señalar una forma severa de hipertrigliceridemia primaria, la hiperquilomicronemia familiar, presentando valores > 1500 mg/dL. Este síndrome cursa con pancreatitis aguda y dolor abdominal, xantomas eruptivos, lipidemia retinalis, esteatosis hepática y esplenomegalia. En estos casos la ingestión dietética de grasa debe limitarse a 15 g/día, suplementarse con vitaminas liposolubles y emplear aceites de pescado y fibratos (Ibarretxe y col., 2021).

- Hiperlipidemias primarias: son frecuentes y su importancia radica en su relación con la arteriosclerosis prematura.
- Hipercolesterolemia familiar: se trata de un trastorno autosómico dominante, caracterizado por, además de valores altos de LDL, valores normales de TG. Se produce por mutaciones que reducen la función del receptor LDL en el hígado, lo que se traduce en una reducción de la eliminación de LDL en la circulación. El trastorno denominado homocigótico se produce en personas con dos alelos del receptor LDL mutados.
- Hiperlipidemias mixtas: cursan con aumento del colesterol y de los triglicéridos.
- Hipertrigliceridemias: en ellas existe una interacción de factores ambientales y de predisposición genética de tipo poligénica, siendo habitualmente asintomática y cursando con HDL bajo, obesidad, DM.

CAPÍTULO 2

REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LÍPIDOS

2. REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LÍPIDOS

La reducción de los niveles de colesterol, TG y lipoproteínas pasa, en primera instancia, por adoptar un estilo de vida más saludable, basado en una dieta equilibrada, actividad física moderada y evitar el consumo de sustancias como tabaco y alcohol. Se debe recurrir a sustancias hipolipemiantes cuando estos cambios no sean suficientes o el nivel elevado de lípidos esté asociado a otro trastorno que provoque concentraciones plasmáticas anormales (Pascual y col., 2023; Real y col., 2021 y Sánchez-Chaparro y col., 2019).

El tratamiento de estas patologías se puede abordar desde la corrección de los factores de riesgo modificables o de los no modificables (tabla 3):

Tabla 3. Factores de riesgo modificables y no modificables en los niveles de colesterol y lípidos.

Factores de riesgo modificables	Factores de riesgo no modificable
Hábitos alimentarios	Antecedentes familiares o personales de enfermedades cardiovasculares (ECV)
Tabaquismo, alcohol	Sexo masculino
Estrés	Estado posmenopáusico
Sedentarismo, diabetes, obesidad e hipertensión	Edad

Por lo general, el tratamiento es secuencial e incluye tres pasos: modificación de la dieta, corrección de otros factores de riesgo y tratamiento con sustancias hipolipemiantes.

2.1. MODIFICACIÓN DE LA DIETA

Por dieta se entiende el conjunto de alimentos que ingiere una persona, siendo la alimentación de buena calidad nutricional un factor fundamental en la prevención y el tratamiento de las enfermedades como diabetes, obesidad y dislipemias (Pascual y col., 2023). Diferentes modelos de alimentación considerados saludables, como es la dieta mediterránea, la vegetariana, la dieta DASH y el Índice de Alimentación Saludable Alternativo están basadas en vegetales, hidratos de carbono complejos y limitar el consumo de carnes y lácteos enteros y se ha demostrado su beneficio cardiovascular (Pérez-Jiménez y col., 2018).

Si bien la dieta debe adaptarse en función de las características fisiológicas y estado de salud de los individuos, una dieta equilibrada debe incluir todos los grupos de alimentos y nutrientes según la siguiente tabla, quedando el perfil calórico estándar distribuido de la siguiente manera (OMS, 2022):

- Hidratos de carbono: constituirán el 55-60% del aporte calórico total
- Grasas <30% de las calorías diarias
- Proteínas deben aportar el 15% de la energía total

Tabla 4. Rango aceptable de distribución de macronutrientes según la edad.

Macronutriente	1-3 años	4-18 años	Adultos
Grasa	30-40	25-35	20-35
Ácidos grasos poliinsaturados n-6	5-10	5-10	5-10
Ácidos grasos poliinsaturados n-3	0,6-1,2	0,6-1,2	0,6-1,2
Hidratos de carbono	45-65	45-65	45-65
Proteínas	15-20	10-30	10-35

Las evidencias científicas en nutrición han establecido que más importante que los nutrientes son los alimentos que los contienen, debido a que en su interior se producen interacciones sinérgicas y antagónicas determinantes para la salud y enfermedad (Pérez-Jiménez y col., 2018).

2.1.1. Grasas

Las grasas ingeridas en la dieta pueden ser saturadas, monoinsaturadas, poliinsaturadas y grasas trans, según presenten o no dobles enlaces en su estructura, siendo de gran importancia en las dislipidemias el tipo de grasa que se consume.

Con respecto a la ingesta de lípidos, en una dieta equilibrada su reparto quedaría estructurado de la siguiente forma:

- 1% grasas trans
- 7 % grasas saturadas (alimentos de origen animal, principalmente)

- 10 % de ácidos grasos poliinsaturados (pescado y aceites vegetales)
- 20 % de ácidos grasos monoinsaturados (ADO)

La perspectiva histórica de la nutrición en las ECV ha ido variando, si bien ya en la segunda mitad del siglo XX las investigaciones sobre la etiología de estas enfermedades concluyeron que el colesterol y los ácidos grasos de la dieta influían en las concentraciones de colesterol plasmático, posteriormente se observó que el colesterol LDL tenía una gran relación con el desarrollo de aterosclerosis (Antoniazzi y col., 2021 y Tuttolomondo y col., 2019).

Hoy en día, se sabe que las grasas saturadas aumentan la concentración de colesterol plasmático en mayor medida que otras grasas, mientras que las grasas poliinsaturadas (que incluyen los ácidos grasos omega-3 y omega-6) ayudan a disminuir los niveles de triglicéridos, colesterol y LDL en la sangre (Pascual y col., 2023).

Asimismo, el consumo elevado de grasas saturadas, grasas trans y colesterol se relaciona con una reducción de la expresión del receptor de LDL en el hígado, lo que produce una elevación de los niveles de colesterol LDL. En el caso de las grasas saturadas trans directamente debe evitarse su consumo, proviniendo el 80% de estas grasas de la hidrogenación parcial de aceites vegetales (grasas parcialmente hidrogenadas).

Por su parte la hipertrigliceridemia se asocia con el tabaquismo, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y un alto consumo de hidratos de carbono en la dieta.

Los cambios en la dieta por tanto irán orientados a mejorar el perfil lipídico de las comidas para conseguir la modificación de niveles plasmáticos de LDL, TG y HDL, fundamentalmente (Antoniazzi y col., 2021).

En este sentido, la adherencia a la nueva dieta viene determinada por el propio paciente, la familia, el equipo de salud y el sistema sanitario que le asiste y en la propia dieta que se propone, pudiéndose evaluar en el caso de la dieta mediterránea con un cuestionario de 14 preguntas, "Mediterranean Adherence Screener" (MEDAS), validado en el ensayo de prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) (Mostaza y col., 2022 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

Los alimentos que contiene grasas saturadas deben sustituirse por otros ricos en AG monoinsaturados y poliinsaturados, especialmente omega 3 y 6, de forma que no se ponga en peligro la ingesta de vitamina E y de ácidos grasos esenciales o se produzca una reducción del colesterol HDL (Pascual y col., 2023). Con esta sustitución se consigue una disminución de colesterol LDL y un aumento del HDL, reduciendo el cociente CT/HDL.

Entre los alimentos a evitar completamente se encuentran las grasas trans y margarinas duras, aceites de palma y de coco, mantequilla, manteca de cerdo y grasa

de tocino, dulces, refresco y como procedimiento culinario, se debe eliminar la fritura, especialmente con aceite de girasol, soja y maíz por los fenómenos de oxidación que sufren y de liberación de radicales libres (Pascual y col., 2023).

Cabe destacar que el aceite de oliva virgen extra es el más recomendable para cocinar a diario debido a su contenido en ácidos oleico, su alta densidad de nutrientes, especialmente tocoferoles, fitoesteroles y polifenoles bioactivos, principales responsables de beneficios para la salud como reducción de los eventos CV, la DM2, síndrome metabólico e hipertensión arterial, entre otros (Pascual y col., 2023 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

En el caso del huevo, el consumo moderado dentro de una dieta variada y equilibrada, no se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular en general y, aunque aumenta ligeramente el colesterol total, también aumenta el HDL, no modificándose los coeficientes aterogénicos (Pascual y col., 2023 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

Con respecto a la carne se recomienda consumirla de forma moderada (4 raciones a la semana), eligiendo preferiblemente carne magra o blanca (pollo, pavo y conejo), sin piel y grasa visible, sustituyendo las carnes rojas por proteína vegetal y evitando las carnes procesadas que sí está demostrado que aumentan el riesgo cardiovascular (beicon, salchichas y embutidos) y que además contienen mucho más sodio, nitritos y nitratos (Pascual y col., 2023 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

No se ha definido ningún nivel de LDL por debajo del cual cesa el beneficio y el objetivo principal es reducir el riesgo ateroesclerótico mediante una reducción sustancial del LDL (Estébanez y col., 2019).

El pescado y el marisco son fuentes de AG poliinsaturados omega 3, como son el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), que forman parte de las membranas celulares y son precursores de los eicoisanoides. El EPA es un ácido carboxílico de 20 carbonos, presentando en las posiciones 3, 5 y 6 dobles enlaces en cis, mientras el DHA está formado por 22 carbonos y tiene 6 insaturaciones.

Aumentar el consumo de pescado y sustituir una ración de carne a la semana por una ración de pescado, está asociado con una disminución del riesgo de padecer ECV e infarto de miocardio, presentando los pescados azules (atún, salmón, sardinas, anchoas, arenque, caballa, trucha, etc) mayor cantidad de estos ácidos grasos omega 3, que los pescados blancos y siendo más abundantes en las especies salvajes que de piscifactoría y en los capturados en verano (Pascual y col., 2023 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis hepática de TG, al inhibir a la fosfatasa del ácido fosfatídico y la diacilglicerol-aciltransferasa, y aumentan la β -oxidación de los ácidos grasos reduciendo la disponibilidad de estos para la síntesis de TG y VLDL, no siendo muy significativo el aumento del colesterol HDL (Cortés y col., 2019).

El EPA también podría presentar propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antiagregantes, pues aumentan la producción de óxido nítrico e inhiben la síntesis de moléculas de adhesión, citoquinas proinflamatorias y disminuyen los niveles de fibrinógeno.

Estos AG están indicados en adultos con hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) y su biodisponibilidad aumenta cuando se administran con alimentos, pudiendo producir reacciones adversas digestivas, de hipersensibilidad y exantema (Cortés y col., 2019 y Mach y col., 2019).

Además, el pescado contiene taurina, selenio, yodo, vitamina D y colina, con efectos beneficiosos en la salud cardiovascular, que superan al riesgo de exposición a contaminantes como dioxinas, bisfenol y mercurio, especialmente abundante este último en peces de mayor tamaño y depredadores.

En general, se recomienda para la población general el consumo de pescado o marisco tres veces por semana, dos de ellas en forma de pescado azul para reducir el riesgo CV. Conforme a las recomendaciones de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), para las especies con mayor contenido de metilmercurio, se establece que las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y los niños hasta 10 años deben evitar el pez espada, atún rojo, tiburón y lucio, y hasta los 14 años limitarlo a 120 gr al mes. En este sentido, la información alimentaria que se ofrece a los consumidores en etiquetado, presentación y publicidad de alimentos contiene cada vez más referencias a efectos beneficiosos para la salud o nutricionales, son las conocidas como declaraciones nutricionales o de propiedades saludables. Con el fin de garantizar que estas declaraciones sean veraces, clara y fiables, así como un elevado nivel de protección de la salud de los consumidores y facilitarles la elección de los productos de su dieta, se ha publicado el Reglamento 1924/2006, de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y saludables en los alimentos (Reglamento (CE) nº 1924/2006).

Como refiere este reglamento, por declaración nutricional se entiende cualquier declaración que establezca, sugiera o implique que un alimento tiene propiedades nutricionales beneficiosas particulares debido al aporte calórico, los nutrientes u otras sustancias que contiene en mayor o menor medida que otros alimentos (Reglamento (CE) nº 1924/2006).

Con respecto a los lípidos de los alimentos se encuentran autorizadas las siguientes declaraciones nutricionales que se recogen en el anexo del reglamento junto a sus condiciones (Reglamento (CE) nº 1924/2006):

- **BAJO CONTENIDO DE GRASA:** solamente podrá declararse que un alimento posee un bajo contenido de grasa, así como efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto no contiene más de 3 g de grasa por 100 g en el caso de los sólidos

- o 1,5 g de grasa por 100 mL en el caso de los líquidos (1,8 g de grasa por 100 mL para la leche semidesnatada).
- SIN GRASA: para los productos que no contiene más de 0,5 g de grasa por 100 g o 100 mL. No obstante, se prohibirán las declaraciones expresadas como «X % sin grasa».
 - BAJO CONTENIDO DE GRASAS SATURADAS: cuando la suma de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos trans en el producto no es superior a 1,5 g/100 g para los productos sólidos y a 0,75 g/100 mL para los productos líquidos, y en cualquier caso la suma de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos trans no deberá aportar más del 10 % del valor energético.
 - SIN GRASAS SATURADAS: si la suma de grasas saturadas y de ácidos grasos trans no es superior a 0,1 g por 100 g o 100 mL.
 - ALTO CONTENIDO DE GRASAS MONOINSATURADAS o POLIINSATURADAS: se podrá alegar si al menos un 45 % de los ácidos grasos presentes en el producto proceden de grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas, en cada uno de los casos y aportan más del 20 % del valor energético del producto.
 - ALTO CONTENIDO DE GRASAS INSATURADAS: esta declaración se puede utilizar si los ácidos grasos presentes en el producto proceden de grasas insaturadas al menos al menos un 70% y también aportan más del 20 % del valor energético del producto.

2.1.2. Lácteos

La leche y sus derivados contienen nutrientes como proteínas de alta calidad biológica, hidratos de carbono, minerales como calcio, magnesio, potasio, fósforo y vitamina D. Presentan también péptidos vasoactivos y ácidos grasos saturados pentadecanoico (C15:0) y heptadecanoico (C17:0), por lo que su consumo se asocia a una ligera reducción del riesgo CV. Asimismo, reducen la hipertensión y el riesgo de desarrollar obesidad y DM2, debido a la presencia de un péptido similar al glucagón con efecto anorexígeno.

Se recomienda la ingesta de 2 raciones de lácteos al día (200 mL de leche, 1 yogur o 40 g de queso constituyen una ración), evitando para la prevención cardiovascular la mantequilla y la nata (Pascual y col., 2020). En todo caso éstos deben ser sin azúcares añadidos y, sólo en pacientes que necesiten perder peso, los desnatados serán la elección y en el caso de pacientes hipertensos, los quesos curados se deben eliminar por su alto contenido en sodio (Pérez-Jiménez y col., 2018).

2.1.3. Legumbres y cereales

Este grupo de alimentos engloba semillas cuyo componente principal es el almidón, un hidrato de carbono complejo rico en fibra, proteínas vegetales y escaso contenido graso.

Las legumbres son además ricas en micronutrientes como vitaminas del grupo B, ácido fólico, calcio, potasio, hierro y fitoesteroles y saponinas, reduciendo estos dos últimos la absorción intestinal de colesterol, lo que unido a la acción antioxidante de los polifenoles que contienen, les confiere un efecto cardioprotector. Se recomienda el consumo 4 veces por semana.

Con respecto a los cereales, fuente de carbohidratos, cabe señalar que es preferible elegir, por su contenido en fibra, aquellos que son de grano completo o integrales, frente a los refinados, a los cuales se le ha eliminado el salvado y el germen y con ellos parte de las vitaminas, minerales y polifenoles.

El consumo de cereales integrales se relaciona con un menor riesgo CV, de cáncer y DM 2, ya que el betaglucano contenido en ellos ofrece beneficios al reducir el colesterol LDL.

Por todo ello, se recomienda consumir 4 raciones diarias de cereales, incluyendo pan a diario, pasta y arroz 2-3 veces a la semana, cada uno (Pérez-Jiménez y col., 2018).

En los casos de hipertrigliceridemias también se debe evitar el consumo de grandes cantidades de harina refinada (como la que se usa en los productos comerciales horneados), de almidón (como las patatas y el arroz) y de azúcar (ya sea en alimentos o en bebidas azucaradas como zumos y refrescos), debido a que un consumo excesivo de carbohidratos influye negativamente en los niveles de TG y HDL. Esto se atribuye a que los carbohidratos de la dieta se usan como sustrato para la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Algunos de los ácidos grasos recién sintetizados se esterifican, forman TG y se secretan en la VLDL. Por lo tanto, el consumo excesivo de calorías en forma de carbohidratos, muy frecuente en las sociedades occidentales, conduce al aumento de la secreción hepática de VLDL y valores altos de TG.

2.1.4. Frutas y verduras

Las hortalizas y las frutas presentan un alto contenido de agua y aportan escasa calorías, especialmente procedentes de hidratos de carbono, destacando entre ellos la fibra.

Se recomienda el consumo de 5 piezas de fruta o verdura al día, por su alta densidad en fitoquímicos, que tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como son los compuestos fenólicos, vitamina A, C, y E, lo que les confiere la capacidad de reducir el riesgo CV, los triglicéridos y la hipertensión. Se debe tener en cuenta que existen procesos culinarios que hacen que disminuya la disponibilidad de estos

compuestos, como someterlos a altas temperaturas, siendo lo más recomendable su consumo crudo y evitar los zumos, incluso los naturales que eliminan la fibra y aumentan la densidad calórica.

Para los tubérculos no existe evidencia que indique que un alto consumo aumente el riesgo CV o la mortalidad. Se recomienda consumir de 2 a 4 raciones a la semana, asados o cocidos y evitando siempre los procesados industriales, pues se elaboran mediante fritura y con adicción de sal (Pascual y col., 2023 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

El grupo de los frutos secos engloba semillas con alta densidad de nutrientes y muy ricos en energía, especialmente por su contenido en grasas insaturadas. El consumo de 30 g al día o al menos, 3 veces en semana, se relaciona con una reducción de los niveles de LDL, colesterol total, del riesgo de desarrollar síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular (Pascual y col., 2023).

La fibra presente en legumbres, frutas, verduras y cereales integrales tiene un efecto hipocolesterolémico y ayude una buena alternativa a las grasas saturadas de la dieta que las personas con dislipidemia deben reducir (Pérez-Jiménez y col., 2018).

El contenido de grasa de los alimentos, desglosado por tipos (totales y trans) y la cantidad de fibra son menciones obligatorias del etiquetado de alimentos conforme al artículo 9 del Reglamento (CE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor (Reglamento (CE) nº 1169/2011).

2.1.5. Sustancias estimulantes

El alto contenido en flavonoides del cacao le confiere poder antioxidante, antihipertensivo y antiagregante, por lo que, a pesar de su alta densidad calórica, el consumo de chocolate con > 70 % de cacao (2 a 3 raciones a la semana de 30 g) mejora la función vascular y la resistencia a la insulina. En el caso de las bebidas como café y té, su contenido en polifenoles (ácido clorogénico y catequinas, respectivamente) se asocia con reducción del riesgo CV y, en el caso del té, de la presión arterial y la colesterolemia. Se deben consumir de forma moderada (menos de 5 tazas) y siempre que no se le añadan azúcares y evitando los edulcorantes artificiales, por su influencia negativa en la flora intestinal (Sperkowska y col., 2021).

2.1.6. Bebidas alcohólicas y azucaradas

Las bebidas alcohólicas son aquellas que presentan etanol (o alcohol etílico) en su composición, pudiéndose obtener por fermentación alcohólica o destilación. El etanol de dichas bebidas aumenta los niveles de HDL, mejora el metabolismo de la glucosa y reduce el fibrinógeno. Las fermentadas, consumidas de forma moderada, como puede ser 330 ml de cerveza o 150 ml de vino disminuye el riesgo CV y de padecer cáncer,

gracias a sus polifenoles, pero por el aumento de la síntesis hepática de TG y de VLDL que producen y su aporte calórico, deben evitarse en pacientes con hipertrigliceridemia o sobrepeso (Krittawong y col., 2022 y Sperkowska y col., 2021).

Por su parte, las bebidas azucaradas favorecen la resistencia a la insulina, aumentan la grasa visceral y el riesgo de padecer DM2 y síndrome metabólico. Por ello deben evitarse, no solo los refrescos, sino también los zumos artificiales y bebidas lácteas azucaradas y sustituirlas por agua y bebidas acalóricas, como infusiones en caso de sobre peso, obesidad, etc (Yin, y col., 2021).

En el etiquetado de alimentos y bebidas se pueden encontrar declaraciones como:

- BAJO CONTENIDO DE AZÚCARES: solamente podrá declararse que un alimento posee un bajo contenido de azúcares, así como efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto no contiene más de 5 g de azúcares por 100 g en el caso de los sólidos o 2,5 g de azúcares por 100 mL en el caso de los líquidos.
- SIN AZÚCARES: solo podrá declararse que un alimento no contiene azúcares, así como efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto no contiene más de 0,5 g de azúcares por 100 g o 100 mL.
- SIN AZÚCARES AÑADIDOS: podrá declararse que no se han añadido azúcares a un alimento o una similar si no se ha añadido al producto ningún monosacárido ni disacárido, ni ningún alimento utilizado por sus propiedades edulcorantes.
- CONTIENE AZÚCARES NATURALMENTE PRESENTES: esta leyenda debe figurar en el etiquetado, solo si los azúcares están naturalmente presentes en los alimentos.

2.2. PESO CORPORAL Y ACTIVIDAD FÍSICA

La dislipidemia está favorecida por el sobrepeso, la obesidad y, en particular, por la grasa abdominal, por lo que, además de reducir la ingesta calórica, se debe incrementar el gasto energético.

En el caso de padecer sobrepeso, incluso con disminuciones de peso de entre 5-10% se mejoran las anomalías lipídicas y otros factores de riesgo CV a menudo presentes en individuos dislipidémicos. Para conseguir una reducción de peso se debe producir un déficit calórico de 300 a 500 kcal/día, acompañado de la práctica de ejercicio físico regular de intensidad moderada durante ≥ 30 min/día, con lo que se consigue además mejorar el rendimiento físico y la calidad de vida y mitigar la pérdida de masa muscular y ósea. La actividad física tiene un efecto cardioprotector y en adultos con riesgo cardiovascular mejoran la presión arterial, la glucemia, el índice de masa corporal, los TG y el colesterol (Rojas-Aboite y col., 2022).

El ejercicio aerobio moderado-intenso es la actividad más eficaz, como caminar o montar en bicicleta 150 minutos semanales y correr o nadar 75 minutos a la semana.

La OMS considera actividad física como cualquier movimiento corporal de los músculos esqueléticos que conlleve un gasto de energía. En el seno de su definición, junto a las formas de transporte activas, jugar y las actividades laborales y domésticas, engloba al ejercicio físico.

La actividad física debe adaptarse a la salud cardiovascular y estado metabólico, llevándose a cabo exploraciones físicas, un electrocardiograma y si hay enfermedad cardiovascular previa, una prueba de esfuerzo o en el caso de adultos sedentarios que comiencen a realizar ejercicio (ver tabla 5).

Tabla 5. Objetivos de la OMS: nivel de actividad física en función de la edad, salud cardiovascular y estado metabólico.

Edad	5-7 años	18-64 años	65 o más años
Actividad moderada	60 (min/día)	> 150 (min/semana)	150-300 (min/semana)
Actividad intensa	3 días/semana	> 60 -110 (min/semana)	75-150 (min/semana)
Otras actividades	Limitar actividades sedentarias, como uso de pantallas	Fortalecimiento muscular 2 o + días/semana	Fortalecimiento muscular 3 o + días/semana

Asimismo, existen diferencias asociadas al sexo en el beneficio que el ejercicio físico supone en la disminución del riesgo de mortalidad. Tanto la práctica de ejercicio aeróbico como la de ejercicio de fortalecimiento muscular suponen una reducción casi

2 veces mayor de la mortalidad en mujeres que en hombres, logrando una reducción de la mortalidad femenina por riesgo cardiovascular del 18 % (Ji y col., 2024).

Antes de comenzar a realizar cualquier actividad física, se debe consultar con un profesional sanitario, ya que la aparición de miopatías en pacientes sometidos a tratamiento con estatinas puede verse aumentada por la realización de una actividad física elevada. Asimismo, en pacientes que realizan ejercicio físico intenso la administración de altas dosis de monacolina K podría presentar problemas de rabdiomiólisis (Raguzzini y col., 2021).

A modo de resumen, los fundamentos de un patrón de hábitos cardioprotectores son los siguientes:

- Promover la ingesta de fruta y verdura (5 raciones al día).
- Aumentar el consumo de fibra, eligiendo cereales integrales.
- Incrementar las raciones de legumbres, aceites vegetales y frutos secos, y en caso de sobrepeso lácteos desnatados.
- Incrementar el consumo de pescado azul.
- Limitar la ingesta de dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas.
- Utilizar poca sal.
- Moderar el consumo de alcohol o eliminarlo.
- Actividad física intensidad moderada: 30 min/día, siendo preferible que las sesiones sean de 45-60 min, al menos 5 días/semana y adaptada a la edad y estado cardiovascular.

La respuesta a los cambios anteriores puede verse afectadas por factores sociales, culturales y psicológicos y por los genes que participan en el metabolismo lipídico, por lo que es necesario acompañarlos de herramientas conductuales para instaurar hábitos alimenticios, de ejercicio físico y suspensión de tabaco y alcohol que se prolonguen a lo largo de toda la vida.

De forma previa a la utilización de sustancias hipolipemiantes (medicamentos, complementos alimenticios u otras sustancias), se debe descartar que la hiperlipidemia sea secundaria, es decir debida a otra enfermedad o a fármacos que se estén empleando.

2.3. COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS CON ACCIÓN HIPOLIPEMIANTE

En condiciones previas a la patología, cuando los valores de lípidos en sangre se encuentran en el límite superior de los rangos saludables, el consumo de sustancias nutracéuticas permite el manejo de estados preliminares de dislipemia o contrarrestar el riesgo cardiometabólico (Colletti y col., 2022).

Las sustancias nutracéuticas son las que llevan a cabo la acción farmacológica a través de la cual se consigue un efecto clínico, pero a diferencia de los denominados principios activos, no se encuentran inmersas en un medicamento, sino en alimentos o en complementos alimenticios (Real Decreto Legislativo 1/2015).

Por su parte, el Real Decreto 1487/2009 relativo a los complementos alimenticios los define como los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias.

En el abordaje de las dislipidemias en sujetos con hipercolesterolemia leve, la utilización de sustancias nutracéuticas combinadas, como puede ser levadura de arroz rojo con complementos a base de Olea europea, que presenta polifenoles antioxidantes, mejora el perfil lipídico además de la función endotelial (Cicero y col., 2021).

Además de seguir una dieta cardioprotectora, existen una serie de alimentos en los que la presencia, ausencia o aumento de determinadas sustancias incrementa este efecto hipolipemiante. Estos alimentos, llamados funcionales, presentan un efecto positivo en nuestra salud. Las sustancias nutraceúticas pueden encontrarse de forma natural en los alimentos (frutos secos, legumbres, cereales integrales, ya mencionados en el apartado anterior) o en alimentos elaborados, bien añadidas en los procesos de producción (lácteos con fitoesteroles), o bien eliminadas, como en el caso leche desnatada (Pérez-Jiménez y col., 2018).

El Reglamento 1924/2006 define declaración de propiedades saludables, como cualquier afirmación que indique, sugiera o implique que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes y la salud; dentro de este tipo de declaraciones se encuentra un subgrupo, las de reducción del riesgo de enfermedad. Este último tipo de declaraciones en alimentos sugieren o implican que el consumo de una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo en el desarrollo de una enfermedad humana. Cabe destacar que el reglamento recoge en su artículo 6, como un principio general, el fundamento científico en el que deben basarse todas estas declaraciones realizadas en el etiquetado, publicidad o presentación de los alimentos funcionales, autorizándose solo aquellas cuya eficacia y seguridad estén comprobadas científicamente (Reglamento (CE) nº 1924/2006).

A continuación, se recogen algunos componentes alimenticios que han demostrado su influencia en la reducción de lípidos.

2.3.1. Esteroles vegetales

Los esteroles vegetales, también llamados fitoesteroles y fitoestanoles, son compuestos que se encuentran de forma natural en las membranas celulares de los vegetales; se extraen de semillas, frutos secos y aceites y se añaden a alimentos, sobre todo a lácteos y grasa para untar (Colletti y col., 2022 y Perez-Jiménez y col., 2018).

Los esteroles se encuentran en estos alimentos como ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácido hidroxicinámico y glucósidos, siendo los más presentes en la dieta el sitosterol, campesterol, estigmastol, y la ingesta diaria recomendada de entre 250-500 mg (Mach y col., 2019). Estos esteroles presentan una estructura química similar a la del colesterol, pero con cadenas laterales y en el caso de los estanoles, son esteroles saturados que carecen de insaturaciones (Pérez-Jiménez y col., 2018).

Por su similitud, compiten con el colesterol por la absorción intestinal, reduciendo los niveles de colesterol total y LDL, manteniendo los niveles de HDL y disminuyendo ligeramente los TG. Este efecto es clínicamente significativo cuando se consumen ≥ 2 g/día, cantidad contenida en los conocidos como alimentos funcionales (Colletti y col., 2022 y Mach y col., 2019). A este respecto, existen declaraciones de propiedades saludables autorizadas relativas a la reducción del riesgo de enfermedad, conforme al artículo 14.1.a del Reglamento (CE) nº 1924/2006 como son:

- Se ha demostrado que los fitoesteroles disminuyen/reducen la colesterolemia. Una tasa elevada de colesterol constituye un factor de riesgo en el desarrollo de cardiopatías coronarias.

También existe la misma declaración para los fitoestanoles, debiéndose acompañar de las condiciones de uso siguientes, recogidas en el reglamento:

- Debe informarse al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 1,5 a 3 g de fitoesteroles/fitoestanoles. Solo podrá hacerse referencia a la magnitud del efecto para los alimentos incluidos en las siguientes categorías: grasas amarillas para untar, productos lácteos, mayonesa y aliños para ensaladas. Cuando se haga referencia a la magnitud del efecto, deberá comunicarse al consumidor la variación “del 7 % al 10 %” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 1,5 a 2,4 g de fitoesteroles/fitoestanoles o la variación “del 10 % al 12,5 %” para los alimentos que aporten una ingesta diaria de 2,5 a 3 g de fitoesteroles/fitoestanoles, así como el período a partir del cual se obtiene el efecto: “de dos a tres semanas” (Reglamento (CE) nº 686/2014; Reglamento (CE) nº 376/2010 y Reglamento (CE) nº 983/2009).

2.3.2. Fibra

Es la fracción de los alimentos vegetales compuesta por hidratos de carbono (oligosacáridos, polisacáridos y lignina) que no puede ser descompuesta en componentes absorbibles por las enzimas digestivas humanas en el estómago e intestino delgado. Existen dos tipos de fibra alimentaria: la insoluble en agua y la soluble, siendo ésta última la más interesante por su efecto hipocolesterolémico. Esto se debe a que es metabólicamente activa, especialmente la fibra soluble viscosa, ya que en contacto con el agua forma un gel, incrementando la viscosidad del bolo alimenticio, por lo que se absorben los nutrientes, incluido el colesterol, más lentamente. Este tipo de fibra también se denomina fermentable, ya que al fermentar a nivel del colon da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta, que sirven de nutrientes para mejorar la salud y funcionalidad del colon (Pérez-Jiménez y col., 2018).

En el mercado de los complementos alimenticios se pueden encontrar productos a base de estos polisacáridos u oligosacáridos, como son la planta *Plantago Ovata*, el beta-glucano, obtenido de la avena o la cebada, y el glucomanano, un extracto de la planta *Amorphophallus konjack*, ambos con una cantidad máxima diaria recomendada de 4 g; algunos de estos productos además ayudan a controlar el peso y la glucemia, aumentando la sensación de saciedad como el chitosán, obtenido de caparazones de crustáceos, no debiéndose superar los 3 g diarios por las molestias intestinales que puede provocar, o la goma guar de las judías verdes y las pectinas de las frutas. Asimismo, los fructooligosacáridos (FOS) y la inulina, compuestos por moléculas de fructosa y presentes en ajo, cebolla, puerro, entre otras, se pueden utilizar individualmente o ingeridos conjuntamente, siempre que no se sobrepasen los 9 g diarios de cada uno o combinados (Real Decreto nº 1487/2009 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

Con respecto a las menciones referidas a la fibra, en el etiquetado de alimentos se puede encontrar que son “fuente de fibra”, si el producto tiene como mínimo 3 g de fibra por 100 g o 1,5/100 kcal y para referirse a ellos como con “alto contenido de fibra”, cuando cuenten con el doble de cantidad, es decir 6 g (Reglamento (CE) nº 1924/2006).

Además, para el betaglucano de avena y de cebada se encuentra autorizada la siguiente declaración de reducción del riesgo de enfermedad que puede figurar en el etiquetado de productos que los contengan: “Se ha demostrado que el betaglucano de avena/cebada disminuye/reduce el colesterol sanguíneo. Una tasa elevada de colesterol constituye un factor de riesgo en el desarrollo de cardiopatías coronarias”, siempre que se informe al consumidor que el efecto se obtiene con una dosis diaria de 3 g (Reglamento (CE) nº 1160/2011 y Reglamento (CE) nº 1048/2012).

2.3.3. Soja

Su uso como sustituto de las proteínas de origen animal, especialmente en dietas vegetarianas, produce una reducción del colesterol y LDL, debido a su contenido en isoflavonas y fitoestrógenos (Pérez-Jiménez y col., 2018).

A medida que se procesa la soja se va reduciendo su contenido en estas sustancias y si se le aplican temperaturas superiores a 200° C es posible que aparezca un contaminante, el 3-monocloropropano-1,2-diol (3-MCPD), posible carcinógeno del grupo 2B según la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (RIAC) (Mach y col., 2019 y Reglamento (CE) nº 915/2023).

2.3.4. Levadura de arroz rojo

La levadura de arroz rojo se obtiene de la fermentación del arroz rojo por el hongo *Monascus spp. (Oryza sativa L.)*, dando lugar a un producto coloreado que se ha utilizado en Asia como remedio medicinal, colorante alimentario y potenciador del sabor durante siglos. En su composición presenta una serie de compuestos que incluyen 23 monacolininas (K, J, L, M, X, Q, R y S, entre otras), aminoácidos orgánicos, esteroides, flavonoides, lignanos, cumarinas y terpenos (Cicero y col., 2021). Además los 25 pigmentos que en ella se han identificado, han demostrado tener propiedades hipolipemiantes y antiinflamatorias, mientras que los 9 esteroides presentes, incluidos beta-sitosterol y estigmasterol, le confieren una acción hipolipemiante (Colletti y col., 2022).

El componente activo, la llamada monacolina K, mevinolina o lovastatina, presenta un mecanismo de acción similar a las estatinas, ya que inhibe a la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, por lo que la reducción del mevalonato supone una reducción de la biosíntesis de colesterol (Colletti y col., 2022 y Mach y col., 2019).

Su uso puede ser considerado por personas con hipercolesterolemia que no presentan un riesgo cardiovascular global suficientemente importante para tratarse farmacológicamente (Mach y col., 2019).

La monacolina K tiene naturaleza lipofílica, lo que genera problemas de solubilidad y permeabilidad al administrarse vía oral, quedando finalmente sólo disponible un 5 % tras metabolizarse (Colletti y col., 2022).

Como en todos los complementos alimenticios se debe incluir información sobre la composición precisa de estos productos, las cantidades de sus componentes y su pureza, ya que la seguridad a largo plazo de su consumo regular no ha sido completamente documentada y se han planteado problemas de seguridad debido a la posible presencia de contaminantes en algunas preparaciones. También se ha informado de efectos secundarios como los observados con las estatinas (Raguzzini y col., 2021).

2.3.5. Policosanol y berberina

El policosanol es una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga extraídos principalmente de la cera de caña de azúcar, que podría tener un efecto inhibidor de la HMGCoA reductasa, pero no existen resultados concluyentes (Mach y col., 2019 y Pérez-Jiménez y col., 2018).

La berberina, originaria de la medicina tradicional china y ayurvédica, es un alcaloide del grupo de las isoquinolinas que se encuentra en varias plantas, como la *Berberis vulgaris* o agracejo. Su efecto reductor del colesterol LDL y TG se atribuye a la disminución de la expresión de la proteína PCSK9, lo que aumenta la captación de colesterol por el hígado (Pérez-Jiménez y col., 2018).

2.3.6. Otros complementos alimenticios

Existen otros complementos dietéticos como el concentrado de ajo, el resveratrol, el té verde y extracto de alcachofa con posibles propiedades hipolipemiantes, siendo necesario un mayor estudio de estas sustancias.

Por otro lado, las sustancias que pueden añadirse a los alimentos para enriquecerlos y sus condiciones se recogen en el Reglamento (CE) 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, sobre la adición de vitaminas y minerales y de otras sustancias determinadas a los alimentos (Reglamento (CE) nº 1925/2006).

A este respecto cabe señalar la modificación reglamentaria incluida en el Reglamento (CE) nº 860/2022 de la Comisión de 1 de junio de 2022 por el que se modifica el anexo III del Reglamento (CE) nº 1925/2006 en lo que respecta a las monacolininas procedentes del arroz fermentado con levadura roja. Tras una evaluación de riesgos, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) señaló que el perfil de los efectos adversos del arroz fermentado con levadura roja era similar al de la lovastatina y que el límite legalmente establecido de 10 mg/ día de monacolina suponía un grave problema de seguridad. Habiéndose notificado casos de rabdomiólisis, hepatitis y trastornos cutáneos que requirieron hospitalización, el consumo diario se ha disminuido a menos de 3 mg de monacolininas procedentes del arroz fermentado con levadura roja (Norata y col., 2024 y Raguzzini y col., 2021).

Entre las sustancias que recoge el anexo III, de sustancias cuyo uso en alimentos está restringido, en relación con las dislipemias, se encuentran las siguientes:

Tabla 6. Sustancias de uso restringido en alimentos en relación con la dislipemia (Anexo III del Reglamento (CE) nº 1925/2006).

Sustancia	Dosis	Indicaciones etiquetado
Monacolin de levadura de arroz rojo	Porción individual del producto para consumo diario deberá aportar menos de 3 mg de monacolin procedentes de levadura roja de arroz	La etiqueta deberá indicar el número de porciones individuales del producto para el consumo máximo diario y una advertencia de no consumir una cantidad diaria de 3 mg de monacolin de arroz de levadura roja o más. La etiqueta indicará el contenido de monacolin por porción del producto
Monacolin de levadura de arroz rojo <u>La etiqueta incluirá las siguientes advertencias:</u> “No debe ser consumido por mujeres embarazadas o lactantes, niños menores de 18 años y adultos mayores de 70 años” “Busque el consejo de un médico sobre el consumo de este producto si experimenta algún problema de salud” “No debe consumirse si está tomando medicamentos para reducir el colesterol”. “No debe consumirse si ya se están consumiendo otros productos que contengan levadura roja de arroz”		
Grasas trans distintas de las grasas trans que se encuentran naturalmente en las grasas de origen animal	Máximo 2 gramos por 100 gramos de grasa en alimentos destinados al consumidor final y alimentos destinados al suministro al por menor	Los operadores de empresas alimentarias que suministren a otros operadores de empresas alimentarias alimentos no destinados al consumidor final o no destinados al suministro al por menor, garantizarán que los operadores de empresas alimentarias suministradas reciban información sobre la cantidad de grasas trans, distintas de las grasas trans que se encuentran naturalmente en las grasas de origen animal, cuando dicha cantidad supere los 2 gramos por 100 gramos de grasa

Asimismo, la parte C del citado anexo recoge las sustancias sometidas a control comunitario por ser necesario mayor estudio de su seguridad y efectos, encontrándose entre ellas las monacolin de arroz fermentado con levadura roja.

2.4. SUSTANCIAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Existen distintos tipos de fármacos hipolipemiantes que presentan diferentes mecanismos de acción para disminuir los niveles de lípidos; por lo tanto, cada fármaco tiene unos efectos secundarios y afecta al nivel lipídico de distinta manera. Además, se recomienda seguir una dieta con bajo contenido en grasas saturadas si se toman estos medicamentos.

Estos fármacos no solo contribuyen a disminuir los niveles de lípidos, sino que también previenen las arteriopatías coronarias y son utilizados en profilaxis para evitar cardiopatías y otros riesgos cardiovasculares (Fiore y col., 2023 y García-Fernández-Bravo y col., 2022).

2.4.1. Inhibidores de la HMGCoA-reductasa

En este grupo de fármacos se encuentran las estatinas (figura 1), como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina, son análogos de la HMG-CoA reductasa, por lo que actúan inhibiendo de forma potente, competitiva y reversible a dicha enzima, bloqueando la producción de mevalonato. Se diferencian entre ellas en su estructura, potencia y características farmacocinéticas.

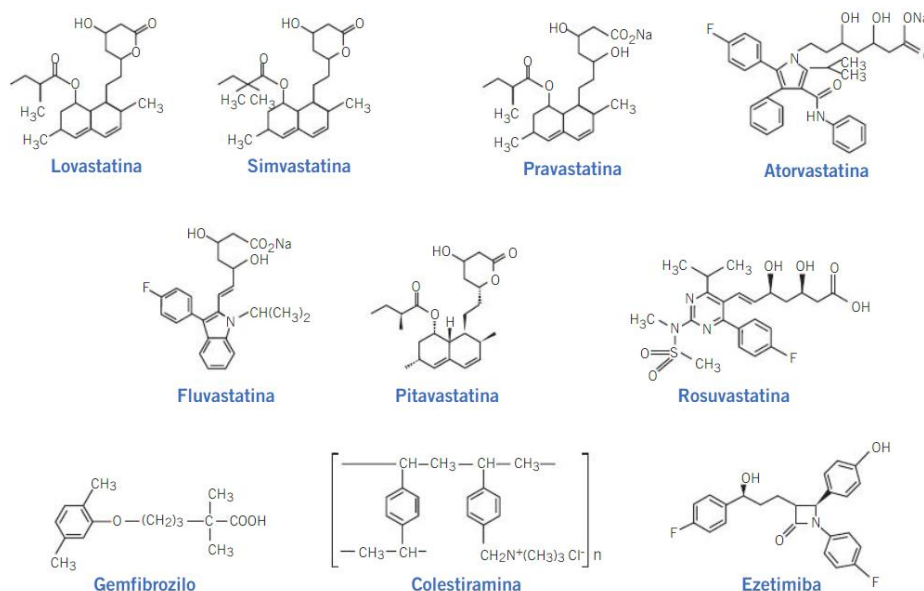


Figura 1. Estructura química de las distintas estatinas.

Mecanismo acción

La síntesis endógena de colesterol se produce en el hígado por la vía del ácido mevalónico por acción de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la síntesis de

colesterol. Las estatinas al inhibir a esta enzima y la síntesis de colesterol disminuyen los niveles plasmáticos y tisulares de colesterol y de lipoproteínas LDL y VLDL. Los hepatocitos responden a esta reducción de la síntesis de dos maneras:

- 1) Aumentando la expresión del gen que codifica la HMG-CoA reductasa, disminuye ligeramente la síntesis de colesterol, lo que permite a las células seguir disponiendo del colesterol necesario para sintetizar la membrana celular, hormonas esteroideas y ácidos biliares y que este grupo de fármacos no produzca efectos adversos, suprarrenales y gonadales.
- 2) Activando factores de transcripción SREBP-1, que se trasladan al núcleo, donde se unen elementos de respuesta localizados en el gen que codifica el receptor de las LDL, incrementando su expresión en la membrana del hepatocito.

Como resultado se consigue un aumento de la captación celular de las LDL y VLDL circundantes por los hepatocitos y su consiguiente reducción plasmática. Además, producen una reducción dosis dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol total (20-40 %), LDL (25-65 %) y triglicéridos (5-20 %) y un aumento de los niveles plasmáticos de HDL (5-12 %).

Es importante destacar que las estatinas son moléculas inactivas administradas por vía oral, que tras la ingestión se hidrolizan en el hígado a su forma activa que produce la inhibición enzimática. Los diferentes tipos de estatinas se pueden clasificar según su potencia una vez hidrolizada (Law y col., 2003):

- **Estatinas de baja potencia:** lovastatina y fluvastatina. Con una eficacia de menos de un 30% en la reducción del colesterol LDL.
- **Estatinas de media potencia:** pitavastatina y simvastatina. Reducen el colesterol LDL con una eficacia del 30-40%.
- **Estatinas de alta potencia:** rosuvastatina y atorvastatina. Eficacia de entre 50 y 60% en la reducción del colesterol LDL.

Las estatinas son fármacos de clase II dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) presentando una alta permeabilidad frente a una baja solubilidad, lo que hace que su biodisponibilidad en el organismo sea menor. Esto da lugar al desarrollo de nuevas formas sólidas orales capaces de mejorar la solubilidad de estos principios activos, aumentando su biodisponibilidad y mejorando de esta forma su eficacia en el tratamiento de los niveles elevados de colesterol y lípidos.

Lovastatina

En 1987 se empieza a comercializar la lovastatina, obtenida inicialmente a partir de un hongo, *Aspergillus terreus*, y siendo la estatina más utilizada en el grupo de las de baja potencia (Raschi y col., 2023). Debido a la escasa reducción del colesterol LDL, los efectos adversos que presenta esta molécula son bajos, no mostrando diferencias

significativas a dosis entre 10 – 40 mg en los niveles de transaminasas y a las dosis estudiadas no presenta efectos adversos graves como la rabdomiólisis (Anagnostis y col., 2020). El desarrollo posterior de la simvastatina, molécula con una mayor reducción de los niveles de LDL, hace que su empleo haya disminuido en los últimos años (Raschi y col., 2023).

Por otro lado, cabe señalar que la levadura de arroz rojo contiene una sustancia activa con función hipolipemiante, la monacolina K, considerada un análogo de la lovastatina. Sin embargo, la monacolina K presenta una mayor biodisponibilidad lo que hace que las propiedades reductoras del colesterol sean más efectivas (Xiong y col., 2019). La limitación en las dosis de monacolina en estos extractos hace que solo sean efectivos frente a incrementos bajos en los niveles de CT y LDL (Xiong y col., 2019 y Law y col., 2003).

Simvastatina

La simvastatina se obtiene por síntesis química a partir de la lovastatina y muestra un poder de reducción moderado (30 – 40%) de los niveles de colesterol LDL. La comercialización en España se produce en 1997 bajo el nombre comercial de Zocor en dosis de 10, 20 y 40 mg. La formulación de este fármaco tiene problemas de estabilidad por oxidación lo que obliga a la incorporación de butilhidroxianisol como antioxidante. La simvastatina es la estatina más utilizada especialmente por su empleo en profilaxis en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular, pero su amplio uso hace que sea la que presenta un mayor número de casos de alteraciones musculares, como la rabdomiólisis, seguida por la atorvastatina y la rosuvastatina (Fiore y col., 2023 y Montastruc y col., 2023). Aunque presenta también una gran cantidad de efectos adversos menos severos, su elevada relación de beneficio/riesgo hace que sea la estatina más utilizada (Fiore y col., 2023).

Atorvastatina y rosuvastatina

Los resultados obtenidos en pacientes tratados con estas estatinas son más potentes. La atorvastatina es, junto con la simvastatina, la estatina más prescrita, alcanzando hasta un 50 % de reducción de los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, es importante destacar que incrementar de dosis solo consigue leves aumentos en la reducción de los niveles de LDL pasando de reducciones del 43 % en dosis de 20 mg/día a 49 % al duplicar la dosis a 40 mg/día (Raschi y col., 2023).

Los efectos adversos de este grupo de estatinas potentes son importantes, y entre ellos se observa la aparición de rabdomiólisis, descomposición del tejido muscular que libera a la sangre el contenido de las fibras y que se ha asociado a importantes problemas cardíacos (Montastruc y col., 2023). Además, en un número importante de pacientes se describen otras alteraciones como la mialgia, que desaparecen al suprimir

el tratamiento. Por todo ello se aconseja un control de los parámetros bioquímico de los pacientes al inicio del tratamiento (Raschi y col., 2023). El empleo en profilaxis frente a riesgos cardiovasculares hace que se tienda a seleccionar la estatina con dosis más baja, por lo que en pacientes con niveles elevados de colesterol LDL se utilizan bajas dosis de atorvastatina antes que dosis mayores de simvastatina (Fiore y col., 2023).

Características farmacocinéticas

Las estatinas se administran por vía oral, una vez al día, preferentemente por la noche, momento en el que la síntesis de colesterol es máxima. Presentan en general una biodisponibilidad bastante baja ya que sufren un importante efecto de primer paso hepático. Además los alimentos aumentan la absorción de lovastatina y disminuyen la de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina. Las estatinas se unen en más del 95 % a proteínas plasmáticas y atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria. En el caso de la simvastatina se administra como profármacos, y sufre biotransformación hepática a través del CYP3A4 (Althanoon y col., 2020).

La semivida plasmática de la rosuvastatina es de entre 13-20 horas, y la de la atorvastatina de 14 horas, siendo las más elevadas, mientras que la simvastatina y la lovastatina presenta semividas bajas (3 horas), lo que explica su mayor potencia hipolipemiantes. Sus metabolitos se eliminan por vía biliar y renal, aumentando los niveles plasmáticos de las estatinas en hepatopatías graves (Althanoon y col., 2020).

Reacciones adversas

Durante el tratamiento aparecen reacciones adversas gastrointestinales, como dispepsia, náuseas, flatulencia, diarrea y distintas afecciones neurológicas como cefaleas, mareos, insomnio y erupciones. Las estatinas pueden empeorar el control de la glucemia, aumentando los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos; también producen hepatotoxicidad, con aumento de transaminasas y hepatitis. Cabe destacar como efecto adverso grave las miopatías, daño en las fibras musculares, que se manifiestan como rabdomiólisis (Montastruc y col., 2033, Raschi y col., 2023). Para prevenir la aparición de miopatías o hepatopatías se han de determinar los niveles de transaminasas y creatina quinasa (CK) en condiciones basales, 1 o 2 meses después de iniciado el tratamiento y, posteriormente, de forma periódica durante el primer año (Raschi y col., 2023).

2.4.2. Ezetimiba

Mecanismo acción

El mecanismo de acción de este fármaco es la inhibición de la absorción a nivel intestinal del colesterol exógeno. La ezetimiba presenta una eficacia hipolipemiente menor que las estatinas, con descensos en los niveles de colesterol LDL entre un 15 y un 20 %. Su mecanismo de acción diferente permite la combinación de este fármaco con distintas estatinas con el fin de obtener una reducción mayor de la hiperlipidemia sin emplear dosis tan altas de fármaco (Li y col., 2023). La ezetimiba inhibe la proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), esta proteína transportadora se encuentra en el dominio apical de los enterocitos a nivel intestinal y se encarga del paso de colesterol del exterior al interior de los enterocitos, donde se transporta por medio de quilomicrones al hígado. Mediante la inhibición de esta proteína se evita la absorción del colesterol procedente de la dieta a nivel intestinal, reduciendo los niveles de colesterol LDL en sangre (Huang y col., 2020).

Características farmacocinéticas

La solubilidad de la ezetimiba es muy inferior a la de la atorvastatina, motivo por el que se recurre a distintos recursos tecnológicos como la micronización, la elaboración de dispersiones sólidas o la preparación de sistemas micelares para desarrollar formulaciones orales que mejoren la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco en el organismo (Torrado-Salmerón y col., 2020, y Jahangiri y col., 2016).

Reacciones adversas

Se trata de un fármaco bien tolerado, con reacciones adversas poco frecuentes cuando se utiliza en monoterapia, como cefalea, mialgia, dolor abdominal o diarrea y en combinación con estatinas se han descrito aumento de enzimas hepáticas, debiéndose monitorizar la función hepática en pacientes con terapia combinada (Yang y col., 2022).

2.4.3. Fibratos

Este grupo incluye diversos derivados del ácido clorfenoxibutírico. El primer fármaco comercializado fue el clorofibrato, con una alta incidencia de reacciones adversas, por lo que ha sido desplazado por bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo como fármacos comúnmente utilizados para tratamiento de hiperlipidemias (Bakhatwar y col., 2024).

Mecanismo acción

Los fibratos son agonistas de la forma alfa de los receptores nucleares activados caracterizados por activar la lipoproteína lipasa y aumentar el metabolismo lipídico. Al presentar un mecanismo de actuación diferente al de las estatinas, se prescriben combinados, con bajo riesgo de interacciones y disminuyendo las dosis administradas (Bakhatwar y col., 2024).

Características farmacocinéticas

El bezafibrato y el gemfibrozilo se absorben de forma casi completa por vía oral; la absorción de fenofibrato es parcial, pero aumenta cuando se administra con las comidas grasas, observándose un incremento significativo en sus valores de concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) con las comidas (Back y col., 2018). Tras su absorción, el fenofibrato se hidroliza transformándose en su forma ácida activa. Los fibratos se unen en una alta proporción a proteínas plasmáticas y se distribuyen ampliamente, atravesando la barrera, hematoencefálica y la placenta. En el metabolismo de los fibratos se conjugan con ácido glucurónico en el hígado y se eliminan por vía renal y biliar, pudiendo presentar una circulación enterohepática (Back y col., 2018).

Reacciones adversas

Las más frecuentes son las digestivas como náuseas, vómitos, diarrea, y también prurito, exantema, urticaria y alteraciones hematológicas, como anemia o leucopenia, y neurológicas, como cefalea. También pueden aumentar las transaminasas por la secreción biliar de colesterol, incrementando el riesgo de colestiasis. En ocasiones pueden producir miopatías, que cursan con mialgias, debilidad muscular, aumento de la CK. El fenofibrato no interviene el metabolismo de las estatinas, por lo que es el fibrato de elección para asociar con estatinas (Patiño-Rodríguez y col., 2015).

Indicaciones terapéuticas

Los fibratos se utilizan en pacientes con hipertrigliceridemia primaria o secundaria, disbetalipoproteinemia familiar y en las hiperlipoproteinemias mixtas asociados a estatinas, resinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9 (Bakhatwar y col., 2024). El gemfibrozilo se utiliza en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con colesterol sin HDL elevado y en enfermedades cardiovasculares con colesterol sin HDL alto y con un alto riesgo de sufrir un primer episodio cardiovascular (Patel y col., 2023).

En el caso de pacientes con concentraciones muy elevadas de triglicéridos y con riesgo de pancreatitis pueden necesitar cambios en la dieta, combinando medicamentos con ácidos grasos omega-3 en forma de complementos alimenticios.

2.4.4. Inhibidores de la PCSK9

Es un grupo de fármacos más novedoso que las estatinas y que se caracterizan por ser capaces de reducir los niveles de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar hereditaria y que no responden bien al tratamiento con estatinas (Chaudhary y col., 2017).

Mecanismo de acción

La proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proteína sintetizada en los hepatocitos que se libera a la circulación y se une a los receptores LDL en la superficie de dichas células, produciendo una menor captación de LDL y un aumento de sus niveles plasmáticos. Así en pacientes con mutaciones que cursan con pérdidas de función en los dos alelos del gen PCSK9 presentan niveles de LDL muy bajos de hasta 15 a 20 mg/dL y una incidencia significativamente menor de cardiopatía isquémica que la población general. Por el contrario, los portadores de mutaciones con una mayor actividad del gen PCSK9 presentan un cuadro de hipercolesterolemia familiar con herencia autosómica dominante y niveles muy altos de LDL (López-Sendón y col., 2017).

Entre los fármacos con este mecanismo de acción se encuentra el alirocumab, un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina (Ig) G1 y el evolocumab, un anticuerpo monoclonal de la Ig G2 humanas, producidos mediante tecnología de ADN recombinante en células orgánicas de hámster chino. Ambos se unen con alta afinidad y especificidad de la proteína PCSK9 circulante permitiendo a los receptores LDL unirse a más moléculas de LDL, cuyos niveles plasmáticos disminuyen de forma acusada (Chaudhary y col., 2017).

En general, la administración de alirocumab y evolocumab produce una reducción de los niveles plasmáticos de CT (30 - 40%), LDL (52 - 65%) y TG (19 - 12%), además, disminuye el riesgo de episodios cardiovasculares como mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y hospitalizaciones por angina inestable y revascularización coronaria (López-Sendón y col., 2017).

Características farmacocinéticas

El alirocumab presenta una semivida plasmática de entre 17 – 20 días, mientras que el evolocumab de entre 11 – 17 días. El estado estacionario del alirocumab se alcanza después de 3 – 4 dosis administradas cada 2 semanas, mientras que el estado

estacionario del evolucumab se alcanza a las 12 semanas. Ambos fármacos se distribuyen por todo el sistema circulatorio y su absorción tisular es limitada. En concentraciones bajas, la eliminación se produce predominantemente a través de la unión saturable a la PCSK9, mientras que en concentraciones altas, la eliminación se lleva a cabo, al igual que sucede con otras inmunoglobulinas, por degradación en pequeños péptidos y aminoácidos simples, a través de una vía proteolítica (Jamadade y col., 2024 y Chaudhary y col., 2017).

Reacciones adversas

Alirocumab es bien tolerado, pero puede producir nasofaringitis, prurito y edema en el lugar de inyección como efectos más habituales, mientras que evolucumab también es bien tolerado y no presenta reacciones adversas severas, siendo la nasofaringitis el efecto adverso más habitual.

Indicaciones terapéuticas

Ambos fármacos están indicados en adultos con hipercolesterolemia heterocigótica familiar hereditaria o hipercolesterolemia primaria que no responden al tratamiento con estatinas.

Las dosis habituales de alirocumab son entre 75 – 300 mg por vía subcutánea, mientras que evolucumab presenta dosis entre 140- 420 mg por vía subcutánea. Ambos fármacos presentan regímenes de administración entre 2 – 4 semanas, dependiendo de la respuesta del paciente (Jamadade, y col., 2024).

2.4.5. Secuestrantes de ácidos biliares

La colestiramina y el colestipol son resinas de intercambio iónico no absorbibles y que, en la luz intestinal, por su naturaleza catiónica, se unen a los ácidos biliares y se excretan en las heces, evitando la absorción intestinal de estos ácidos biliares y reduciendo los niveles de colesterol LDL en sangre.

Mecanismo de acción

Los secuestrantes de ácidos biliares han sido aprobados para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes sin hipertrigliceremia. La carga positiva de fármacos permite que se unan a los ácidos biliares, cargados negativamente, formando complejos que no se absorben, inhibiendo la circulación enterohepática de ácidos biliares y la absorción digestiva de colesterol, aumentando su eliminación por vía fecal (Islam, y col., 2022).

Reacciones adversas

La eficacia de estos secuestrantes de ácidos biliares en la disminución de los niveles de LDL es baja, entre del 18 al 25%, y no se han observado aumentos de las HDL tras la administración de estas resinas, provocando en algunos casos un ligero aumento de los niveles de triglicéridos.

En la siguiente tabla se recoge el efecto de los distintos tratamientos en pacientes con hiperlipidemia (García-Fernández-Bravo y col., 2022).

Tabla 7. Efecto de distintos tratamientos farmacológicos en la reducción de colesterol, LDL, HDL y triglicéridos en pacientes con hiperlipidemia.

Agente Hiperlipemiente	CT	LDL	HDL	TG
Estatinas				
Baja	↓ 15 – 25%	↓ 15 – 25%	↑ < 5%	↓ 8 – 14%
Moderada	↓ 20-30%	↓ 25-35%	↑ 5-10%	↓ 1 – 15%
Alta	↓ 20-40%	↓ 30-50%	↑ 5-10%	↓ 14 -20%
Ezetimiba	↓ 10 – 20%	↓ 13 -25%	↑ 5%	↓ 7 – 9%
Fibratos	↓ 10 – 20%	↓ 5 20%	↑ 10 - 30%	↓ 20 - 40%
Inhibidores de la PCSK9	↓ 30 – 40%	↓ 50 -70%	↑ 5 – 10%	↓ 12 – 20%
Secuestradores de ácidos biliares	↓ 10 – 20%	↓ 10 – 30 %	↑ < 3%	↓ < 5%

2.5. RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO Y DE SIMVASTATINA

En los últimos años entre el 40 – 70 % de todas las moléculas desarrolladas presentan problemas de absorción oral debido a su carácter lipofílico y a su pobre solubilidad (Suram y col., 2022 y Torrado-Salmerón y col., 2021). Estos problemas de solubilidad se observan también en la levadura de arroz rojo (LAR) y en la simvastatina (SIM). Para conocer la influencia de los diferentes recursos tecnológicos sobre la velocidad de disolución de la LAR y la SIM, se realiza un amplio estudio bibliográfico sobre estos recursos que mejoran la solubilidad y el perfil de disolución tanto de la monacolina K en complementos alimenticios con extracto de LAR como en comprimidos de SIM.

Diferentes trabajos indican que tanto la monacolina K en la LAR como la SIM presenta una pobre biodisponibilidad (< 5%) lo que se relaciona con su baja solubilidad y velocidad de disolución (Mahboobian y col., 2022; Suram y col., 2022 y Nandi y col., 2021). Existen recursos tecnológicos que han demostrado ser adecuados para mejorar la solubilidad y disolución de la lovastatina y la simvastatina como son las dispersiones sólidas (DS) (Nghiem y col., 2020 y Patel y col., 2008), nanopartículas (Ranjitha y col., 2021; Kajdič y col., 2020 y Sarangi y col., 2020), polímeros poliiónicos y sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SMEDDS) (Hamdy y col., 2024 y Suram y col., 2022).

Se definen las dispersiones sólidas (DS) como un sistema en el que uno o más ingredientes activos se distribuyen homogénea a nivel molecular en el interior en un polímero inerte. En los últimos años se han utilizado distintos polímeros semicristalinos como excipientes hidrofílicos por sus buenas propiedades para inhibir la cristalización. Algunos ejemplos de estos excipientes son la polivinilpirrolidona (PVP) (Gaber y col., 2020), los derivados de la celulosa como la hidroxipropil celulosa o la carboximetil celulosa (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Gaber y col., 2020), los derivados del polietilenglicol (Muniandy y col., 2021 y De Mohac y col., 2020), o el ácido hialurónico (De Mohac y col., 2020 y Guan y col., 2019).

En estatinas de elevada potencia como la atorvastatina, se han desarrollado DS con polivinilpirrolidona (PVP) o carboximetil celulosa (CMC) que han mostrado importantes mejoras en su velocidad de disolución y que son capaces de mejorar la eficacia en modelos animales de hiperlipidemia (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Jahangiri y col., 2016). En estatinas con potencia intermedia como la simvastatina se han desarrollado este tipo de formulaciones con polímeros como la β -ciclodextrina o el Kollindon K12 (Elkanayati, y col., 2024 y Braga y col., 2023). Estas dispersiones sólidas se caracterizan por presentar una forma amorfa del fármaco dentro de las cadenas interpolimérica del complejo que incrementan su disolución y mejoran su eficacia hipolipemiente (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Chen y col., 2013).

Por su parte, la levadura de arroz rojo (LAR) es un extracto natural obtenido por distintos procesos de fermentación y se caracteriza por presentar dentro de una matriz hidrofílica la monacolina K en una forma amorfa que mejora su disolución y su eficacia hipolipemiante (Lin y col., 2021 y Chen y col., 2013). En las DS la compleja estructura tridimensional los polímeros que las forman son capaces de dificultar la movilidad molecular permitiendo que la lovastatina se encuentre en forma amorfa a nivel molecular facilitando su disolución (Muniandy y col., 2021 y Guan y col., 2019).

La utilización de distintos excipientes poliméricos de origen natural como los polímeros de chitosán, alginatos, derivados del ácido hialurónico, pectina o distintos derivados celulósicos cuenta una mayor aceptación en los complementos alimenticios (Budiman y col., 2025 y Lucio y col., 2022). Algunos trabajos han mostrado mejoras en la solubilidad de la monacolina K en las DS, con incrementos de hasta 3,7 veces en el medio de disolución (Muniandy y col., 2021). Las mejoras en la solubilidad y en la disolución de la monacolina K en extractos de LAR han resultado ser buenos recursos para mejorar la biodisponibilidad (Chen y col., 2013).

Los sistemas micelares (SM) al estado sólido son otro recurso tecnológico para mejorar la solubilidad, incrementar la liberación en el medio gastrointestinal y mejorar la biodisponibilidad de distintos fármacos hipolipemiantes de escasa solubilidad como la lovastatina. Estos SM se caracterizan por adsorber el sistema micelar en un excipiente altamente hidrofílico. La utilización de surfactantes como Kolliphor® RH40 o el Myrj 52 en un polímero altamente hidrofílico facilita la formación de micelas de atorvastatina o simvastatina en el medio de disolución (Torrado-Salmerón y col., 2023, Mahboobian y col., 2022). En otros casos, el empleo de polímeros hidrofílicos con un elevado HLB como el Poloxamer 407, Soluplus, Pluronic® F127 y Pluronic® F68 permite obtener SM que incrementan la solubilidad y biodisponibilidad de distintas estatinas como la atorvastatina (Banik y col., 2022; Nandi y col., 2021 y Shaker y col., 2020). En el caso de la lovastatina, el empleo de polímeros hidrofílicos con un elevado HLB como el Pluronic® F127, Kollidon 90F o Kollicoat IR se utilizan para la formación de estos sistemas (Sarkar y col., 2021 y Karolewicz y col., 2016). Estos SM han mostrado importantes mejoras en la disolución y la eficacia hipolipemiante de diferentes estatinas como la atorvastatina (Torrado-Salmerón y col., 2023 y Banik y col., 2022), la simvastatina (Mahboobian y col., 2022) y la lovastatina (Sarkar y col., 2021).

Los complejos poliónicos (CP) son un tercer recurso tecnológico en el que las cadenas interpoliméricas catiónicas y aniónicas se entrecruzan formando un complejo polielectrolítico que atrapa en su interior fármacos para modular su liberación (Huang y col., 2023 y Zhu y col., 2023). La escasa solubilidad de la simvastatina y su mayor potencia hipolipemiante frente a la lovastatina hacen que este fármaco sea un candidato adecuado en tratamientos preventivos después de un evento cardiovascular o en personas con valores elevados de colesterol o lípidos (Fiore y col., 2023 y Montastruc y col., 2023). Los CP presentan un comportamiento diferente según cuál sea el medio gastrointestinal, mostrando perfiles de liberación bajos a pH < 4,5 (Bagheri y col., 2021).

y Sun y col., 2019), ya que las cadenas de CS están protonadas (NH_3^+) y las cadenas de CMC presentan una carga aniónica (COO^-) formando una red de dispersión lenta (Zhu y col., 2023, Bigucci y col., 2015). En medio ácido, la presencia de pocos grupos catiónicos libres (NH_3^+), dificulta la entrada del medio y la liberación (Cerchiara y col., 2016), mientras que a $\text{pH} > 4,5$, los complejos de CS/polímero aniónico exhiben perfiles de disolución más altos con diferentes cinéticas (Bagheri y col., 2021 y Thai y col., 2020). La presencia un elevado número de grupos catiónicos libres (NH_3^+), favorece la separación de las cadenas interpoliméricas y los enlaces de hidrógeno intramoleculares (Nghiem y col., 2020 y Cerchiara y col., 2016). Polímeros naturales hidrofílicos como el carragenano y polisacáridos como la goma gellan (Vo-An y col., 2021), el alginato o el chitosán (Leone y col., 2017 y Leone y col., 2016), goma xantana/chitosán (Consumi y col., 2018), albumina /chitosán (Huang y col., 2023) se emplean para incrementar la humectabilidad y la captación de medio gastrointestinal mejorando con ello la disolución de fármacos escasamente solubles.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 3

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

3. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

3.1. PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN

En la **primera parte de esta tesis** se destaca la relación entre niveles elevados de colesterol y lípidos y distintas patologías cardiovasculares. El interés por este tema ha llegado a la población general, haciendo que adopten estilos de vida más saludables, cuidando su alimentación y realizando más actividad física.

Para disminuir los niveles lipídicos se recurre a complementos alimenticios como la levadura de arroz rojo (LAR), cuyo componente principal con acción hipolipemiante es la monacolina K. A nivel de fármacos de síntesis, una de las primeras estatinas comercializadas fue la lovastatina, que es químicamente idéntica a la monacolina K en su forma lactona.

En los últimos años la simvastatina ha demostrado ser un fármaco eficaz para normalizar los niveles de colesterol y lípidos y prevenir patologías asociadas como la placa de ateroma y sus complicaciones.

Se estudian distintos complementos alimentarios, con especial mención a la levadura de arroz rojo, y tratamientos farmacológicos, haciéndose una revisión de la legislación respecto a complementos alimenticios hipolipemiantes.

En una **segunda parte de este trabajo** se estudian las mejoras farmacotécnicas en la solubilidad y la disolución de la monacolina K en formulaciones de comprimidos de levadura de arroz rojo. Mientras que la lovastatina presenta una baja solubilidad y biodisponibilidad oral, la monacolina K obtenida en un extracto de LAR tras distintos procesos de fermentación, produce descensos en los niveles de colesterol superiores a los que se consiguen con una cantidad equivalente de lovastatina sintética. La escasa cristalinidad de la monacolina K en el extracto de LAR, es atribuida a su inclusión dentro de otros componentes hidrofílicos, lo que unido a la presencia de otros componentes hipolipemiantes y al empleo de surfactantes con elevados valores de HLB (balance hidrofílico-lipofílico) elevados (>13) durante el proceso de fermentación son procesos tecnológicos que posiblemente mejoren su eficacia.

Tomando como modelo los recursos naturales presentes en el extracto de LAR se propone la **elaboración de dispersiones sólidas (DS) y sistemas micelares (SM)** que sean capaces de mejorar el carácter amorfo, la solubilidad y la disolución de la monacolina K dentro de la LAR.

Para la **elaboración de las dispersiones sólidas** de LAR se emplean polímeros hidrofílicos que atrapen en su interior al extracto de LAR mejorando la humectabilidad en el medio gastrointestinal; entre ellos el quitosán presenta una elevada capacidad de hinchamiento y alta humectabilidad y ya se ha empleado a bajas proporciones en estudios de dispersiones sólidas recientes. Se evalúa la influencia de las proporciones de CS:LAR (0,5:1), (1:1) y (1,5:1) sobre el perfil de disolución de la monacolina K en DS.

En el **estudio de los sistemas micelares** se analizan distintos surfactantes con elevado HLB: lauril sulfato sódico o dodecilsulfato de sodio (SDS), Kolliphor® RH40 y polisorbato 80 y se selecciona el más adecuado para el desarrollo de sistemas micelares de CS y LAR, así como las proporciones que aumenten la solubilidad y la velocidad de disolución de la monacolina K.

En la **tercera parte de esta tesis** se evalúan mejoras farmacotécnicas de formulaciones de simvastatina (SIM) administrada por vía oral, como hidrogeles, complejos poliónicos, nanopartículas y microesferas para mejorar sus perfiles de disolución y su biodisponibilidad con el fin de alcanzar dosis preventivas más bajas y disminuir los efectos adversos.

En este trabajo se realiza una amplia revisión bibliográfica estudiando las mejoras en la solubilidad y en la liberación de complejos poliónicos de CS con diferentes polímeros aniónicos como carboximetil celulosa (CMC), seleccionada por presentar los mejores resultados con fármacos aniónicos como la simvastatina

En el estudio de los **complejos poliónicos de simvastatina** se realiza un estudio evaluando cómo influyen las distintas proporciones de CS y CMC sobre el perfil de liberación de SIM y en otras características farmacotécnicas. Se ha determinado qué proporción de CS que consiguen las mayores concentraciones iniciales y cómo el incremento de la proporción del polímero aniónico CMC en los complejos poliónicos favorece liberaciones sostenidas de SIM. Asimismo, se ha determinado que la aparición de nuevas interacciones polímero/polímero y fármaco/polímero que pueden mejorar los perfiles de liberación de la SIM en medio intestinal (pH 4,5).

3.2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

Objetivos de la tesis

En este trabajo se proponen dos **objetivos principales**:

1. Estudio farmacotécnico de dispersiones sólidas y sistemas micelares sólidos de chitosán y polisorbato 80 para mejorar la solubilidad y la disolución del extracto de levadura de arroz rojo.
2. Desarrollo de complejos poliiónicos de chitosán y carboximetil celulosa con diferentes perfiles de liberación de simvastatina.

Planteamiento de la tesis

Para alcanzar el objetivo del estudio farmacotécnico de dispersiones sólidas y sistemas micelares sólidos con levadura de arroz rojo se proponen los siguientes planteamientos:

- **Elaboración de dispersiones sólidas** con distintas proporciones de chitosán y levadura de arroz rojo. Estudios de solubilidad, diferencias en sus características farmacotécnicas y en la disolución de la monacolina K.
- **Desarrollo de sistemas micelares** de levadura de arroz rojo con distintas proporciones de chitosán y polisorbato 80. Influencia de la proporción de chitosán y polisorbato 80 sobre la solubilidad de la monacolina K.
- Influencia de la proporción de surfactante en sus interacciones con las cadenas de chitosán. Estudio de las características farmacotécnicas y de velocidad de disolución de la monacolina K.

Para alcanzar el objetivo del desarrollo de complejos poliiónicos de simvastatina se proponen los siguientes planteamientos:

- **Elaboración de complejos poliiónicos** de simvastatina con proporciones crecientes de chitosán. Incrementos en el perfil de liberación de la simvastatina.
- Elaboración de complejos poliiónicos de simvastatina con proporciones crecientes de carboximetil celulosa. Sistemas de liberación sostenida de complejos poliiónicos de simvastatina.
- Estudio de la influencia de la proporción de chitosán o la carboximetil celulosa en las características farmacotécnicas de los complejos poliiónicos de simvastatina. Estudios cinéticos.

CAPÍTULO 4

DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO

4. DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO

4.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la aparición de hiperlipidemias se ve incrementada por cambios en los estilos de vida con mayor sedentarismo y dietas con altos contenidos en grasas saturadas y azúcares (Berisha, H., y col., 2025 y Agarwala y col., 2022). El incremento en los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) han mostrado estar directamente relacionados con distintos problemas cardiovasculares (Herdiana y col., 2025 y Cai y col., 2020). La población busca mejorar su salud cardiovascular, mediante la realización de ejercicio y adoptando dieta más saludable, que en ocasiones se suplementa con distintos complementos alimenticios capaces de disminuir los niveles de colesterol y lípidos (Colletti y col., 2022 y Mach y col., 2019).

Entre los complementos alimenticios utilizados para mejorar el metabolismo de los lípidos uno de los más utilizados es el extracto de levadura de arroz rojo (LAR) (Liu y col., 2021; Huang y col., 2007). La monacolina K es la principal sustancia hipolipemiente de la levadura de arroz rojo (LAR), representando entre el 70 – 90 % de la cantidad de monacolininas totales presentes en la LAR. Además de la monacolina K también contiene otras monacolininas, ácidos grasos insaturados, carbohidratos, esteroides e isoflavonas que pueden contribuir al descenso de los niveles de lípidos en el organismo (Vitiello y col., 2023 y Leone y col., 2017).

La lovastatina es químicamente sintetizada y es estructuralmente idéntica a la monacolina K en su forma de lactona. La lovastatina fue una de las primeras estatinas comercializadas con el nombre de Mevacor por la compañía Merck & Co. Inc., EE. UU (Hachem y col., 2020). Pese a su similitud química, distintos estudios indican que la monacolina K presente en el LAR produce un descenso en los niveles de colesterol superiores a los que se consiguen con una cantidad equivalente de lovastatina. Estos resultados sugieren que en la LAR posiblemente se combine la acción de otros componentes o la monacolina en su interior se encuentre en formas amorfas que aumenten su solubilidad y eficacia (Vitiello y col., 2023 y Klingelhöfer, y col., 2019).

La monacolina K y la lovastatina, son compuestos de clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) (Colletti y col., 2022, Kajdič y col., 2020), y al igual que otras estatinas exhiben una baja biodisponibilidad oral (<5%) debido a su baja solubilidad (Kajdič y col., 2020), a su extenso metabolismo en el intestino y el hígado (Suram y col., 2022 y Kajdič y col., 2020) y al flujo transmembrana a través de la glicoproteína P (P-gp) (Colletti y col., 2022).

El diseño de formulaciones de rápida velocidad de disolución ha demostrado ser un recurso tecnológico importante para evitar la absorción errática y la baja biodisponibilidad que presentan los fármacos de clase II (Muniandy y col., 2021). Las mejoras en la solubilidad y en su disolución, mediante distintos recursos tecnológicos están directamente relacionadas con incrementos en su biodisponibilidad (Gaber, y col.,

2020, Kajdič y col., 2020 y Mohac y col., 2020). En un modelo de absorción utilizando células Caco-2 cultivadas los extractos de productos de LAR también muestran una mayor absorción de monacolina K que la que se obtiene de la lovastatina obtenida por síntesis química (Chen y col., 2012). Por lo tanto, la biodisponibilidad oral de la monacolina K en los productos con levadura de arroz rojo puede ser diferentes de la que presenta la lovastatina en medicamentos. Varios ensayos clínicos han encontrado que la monacolina K en LAR tiene una eficacia superior a la que presenta la lovastatina pura en la reducción del colesterol y el LDL en sangre (Chen y col., 2023).

Para conocer la influencia de los diferentes recursos tecnológicos sobre la solubilidad y el incremento en el perfil de disolución de la levadura de arroz rojo y la lovastatina, se realiza un amplio estudio bibliográfico sobre procedimientos tecnológicos que mejoran la solubilidad y velocidad de disolución tanto de la monacolina K como de la lovastatina. Entre ellos destacan las dispersiones sólidas (DS) (Nghiem y col., 2020), las nanopartículas (Ranjitha y col., 2021 y Sarangi y col., 2020), los complejos poliónicos de quitosán (Nghiem y col., 2020 y Thai y col., 2020) y sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SMEDDS) (Hamdy y col., 2024, Bakhle y col., 2023).

Se definen las dispersiones sólidas (DS) como un sistema en el que uno o más ingredientes activos se distribuyen homogéneamente, a nivel molecular, en el interior de un polímero inerte hidrofílico, dependiendo del método de elaboración de las propiedades de cada fármaco (Torrado-Salmerón y col., 2021 y De Mohac y col., 2020).

Los polímeros utilizados como portadores de fármaco de escasa solubilidad se caracterizan por inhibir la cristalización. Algunos ejemplos de estos excipientes son la polivinilpirrolidona (PVP) (Gaber, 2020), el quitosán (Lucio y col., 2022), los derivados de la celulosa como la hidroxipropil celulosa o la carboximetil celulosa (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Gaber, 2020), los derivados del polietilenglicol (Muniandy y col., 2021 y De Mohac y col., 2020), u otros polímeros hidrofílicos de elevado peso molecular como el Pluronic® F127 (Karolewicz y col., 2016), Soluplus® o el ácido hialurónico (De Mohac y col., 2020 y Guan y col., 2019). La compleja estructura tridimensional de estos polímeros es capaz de dificultar la movilidad molecular, produciendo una dispersión molecular del fármaco entre las cadenas del polímero y su precipitación en una forma amorfa que facilita su disolución (Muniandy y col., 2021 y Guan y col., 2019).

El uso de quitosán (CS) para mejora de los perfiles de disolución de la monacolina K o la lovastatina a partir de dispersiones sólidas o con complejos poliónicos, ha mostrado ser adecuado para facilitar la inclusión de fármacos pobremente solubles entre las cadenas de quitosán creando una estructura amorfa que mejora su solubilidad y su biodisponibilidad (Lucio y col., 2022; Sarangi y col., 2020 y Thai y col., 2020).

En este capítulo de la tesis se propone el desarrollo de comprimidos que contengan dispersiones sólidas (DS) y sistemas micelares (SM) con LAR que permitan mejorar la solubilidad y los perfiles de liberación de la monacolina K. Estos estudios,

junto con los resultados de hinchamiento y tiempo de humectación, nos permiten conocer cómo influyen las distintas proporciones del polímero hidrofílico chitosán y el surfactante polisorbato 80 en las distintas formulaciones. Además, con los estudios de caracterización mediante espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (PXRD), se evalúan las interacciones entre el LAR y el chitosán y la influencia de las distintas proporciones del surfactante polisorbato 80 en la inclusión de la monacolina K dentro del sistema de chitosán/LAR.

4.2. MATERIAL Y MÉTODOS

4.2.1. Materiales

Chitosán (CS) de alto peso molecular (PM 310-375 kDa o g/mol, grado de desacetilación 90,7% y viscosidad 0,188 PaS) suministrado por Guinama® S.L.U. (Valencia, España). Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol® SD-711) adquirido de FMC® Corporation (Filadelfia, PA, EEUU.). Extracto de levadura de arroz rojo (LAR) suministrada por Meta Pharmaceutical® (Barcelona, España). Polisorbato 80 (P₈₀), Tween® 80 de PanReac S.L.U. (Barcelona España). Agua destilada, obtenida de un sistema de purificación Milli-Q Millipore (Billerica, Massachusetts, EEUU.). Todos los demás reactivos y productos químicos utilizados fueron de grado analítico o superior.

4.2.2. Métodos

Elaboración de formulaciones de LAR

Las formulaciones utilizadas para los diferentes estudios y su procedimiento de elaboración se describen a continuación:

Materias primas: las formulaciones de materias primas con un único componente chitosán (CS), levadura de arroz rojo (LAR) o polisorbato 80 (P₈₀) se utilizan como referencia en los métodos de caracterización en microscopia electrónica de barrido (SEM), calorimetría diferencia de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvos (PXRD), espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y en los ensayos de velocidad de disolución.

Mezclas físicas: las mezclas físicas (MF) utilizadas en este trabajo se preparan mezclando manualmente distintas cantidades de CS y LAR, pesadas en una balanza Mettler® AG 104. Estas mezclas se realizan en un mortero de cerámica con la ayuda de una espátula. Las distintas proporciones de CS:LAR para las distintas mezclas físicas se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 8. Composición de las distintas mezclas físicas.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)
MF-CS:LAR (0,5:1)	600	1200
MF-CS:LAR (1:1)	1200	1200
MF-CS:LAR (1,5:1)	1800	1200

Dispersiones sólidas: para su elaboración se pesan 1200 mg de LAR y se añaden a un tubo de ensayo. Se añaden 3,2 mL de agua destilada y se somete a agitación 2 minutos a 2500 rpm en un agitador Vortex®. Se pesa la cantidad equivalente de CS y se coloca en el mortero y sobre ella se añade la suspensión de LAR. Se adicionan 0,15 mL

de agua destilada al tubo de ensayo, se agita 30 s a 2500 rpm y se incorporan al mortero. Se vuelve a añadir 0,15 ml de agua destilada al tubo de ensayo, se agita 30 s a 2500 rpm y se deposita en el mortero, mezclándolo con la mano del mortero hasta conseguir una mezcla homogénea. Se coloca en una placa Petri y se somete a secado a 40°C durante 24h en una estufa Memmert® GmbH. La muestra seca se tamiza por una luz de malla de 0,350 mm y se guarda en el desecador. Las proporciones de las distintas dispersiones sólidas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 9. Composición de las distintas dispersiones sólidas.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)	Agua destilada (mL)
DS-CS:LAR (0,5:1)	600	1200	3,5
DS-CS:LAR (1:1)	1200	1200	3,5
DS-CS:LAR (1,5:1)	1800	1200	3,5

Sistemas micelares: se pesa en un tubo de ensayo la cantidad de polisorbato 80 utilizada en cada formulación. Se añaden 3,2 mL de agua destilada y se somete a agitación 2 minutos a 2500 rpm. Se pesan 1200 mg de LAR y se adicionan al tubo de ensayo y se somete a agitación 2 minutos a 2500 rpm. Se pesa la cantidad equivalente de CS y se colocan en el mortero. Se añade la suspensión de LAR sobre el CS. Se añaden 0,15 mL de agua destilada, al tubo de ensayo, se agita 30 s a 2500 rpm y se añade al mortero. Se vuelve a añadir 0,15 ml de agua destilada al tubo de ensayo, se agita 30 s a 2500 rpm y se añade al mortero. Se mezcla con la mano del mortero hasta conseguir una mezcla homogénea. Se coloca en una placa Petri y se somete a secado a 40°C durante 24h. La muestra seca se tamiza por una luz de malla de 0,350 mm y se guarda en el desecador. Las proporciones de las distintas dispersiones sólidas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 10. Composición de los distintos sistemas micelares.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)	Polisorbato 80 (mg)	Agua destilada (mL)
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,025)	600	1200	30	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,05)	600	1200	60	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,15)	600	1200	180	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,025)	1200	1200	30	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,05)	1200	1200	60	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,15)	1200	1200	180	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,025)	1800	1200	30	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,05)	1800	1200	60	3,5
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,15)	1800	1200	180	3,5

Preparación de formulaciones de comprimidos

Elaboración de comprimidos de las mezclas físicas: a las distintas MF de CS y LAR se les incorporan distintas cantidades de croscarmelosa y celulosa microcristalina (Avicel pH 101). La mezcla se realiza en un mortero de cerámica con la ayuda de una espátula. A continuación, se realiza una pesada individual de la masa de cada comprimido (650 mg) y se somete a un proceso de compresión en una maquina Bonal tipo A, usando punzones de 14 mm de diámetro. Las distintas proporciones de CS, LAR y del resto de los excipientes se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 11. Composición de comprimidos de las distintas mezclas físicas.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)	Croscarmellos a(mg)	Avicel pH 101 (mg)
MF-LAR:CS (0:1)	---	1200	650	11150
MF-LAR:CS (0,5:1)	600	1200	650	10550
MF-CS:LAR (1:1)	1200	1200	650	9950
MF-CS:LAR (1,5:1)	1800	1200	650	9350

Elaboración de comprimidos de las dispersiones sólidas: a las distintas dispersiones sólidas de CS y LAR se les incorporan distintas cantidades de croscarmelosa y celulosa microcristalina (Avicel pH 101). La mezcla se realiza en un mortero de cerámica con la ayuda de una espátula. A continuación, se realiza una pesada individual de la masa de cada comprimido (650 mg) y se somete a un proceso de compresión en una maquina Bonal tipo A, usando punzones de 14 mm de diámetro. Las distintas proporciones de LAR, CS y el resto de los excipientes se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 12. Composición de comprimidos de las distintas dispersiones sólidas.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)	Croscarmellos a (mg)	Avicel pH 101 (mg)
DS-LAR:CS (0,5:1)	600	1200	650	10550
DS-CS:LAR (1:1)	1200	1200	650	9950
DS-CS:LAR (1,5:1)	1800	1200	650	9350

Elaboración de comprimidos de los distintos sistemas micelares: a los distintos sistemas micelares de CS y LAR se les incorporan distintas cantidades de croscarmelosa y celulosa microcristalina (Avicel pH 101). La mezcla se realiza en un mortero de cerámica con la ayuda de una espátula. A continuación, se realiza una pesada individual de la masa de cada comprimido y se somete a un proceso de compresión en una maquina Bonal tipo A, usando punzones de 14 mm de diámetro y un ajuste de peso de 650 mg. Las distintas proporciones de LAR, CS y el resto de los excipientes se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 13. Composición de comprimidos de los distintos sistemas micelares.

CÓDIGO FORMULACIÓN	CS (mg)	LAR (mg)	Polisorbato 80 (mg)	Croscarmelosa (mg)	Avicel pH 101 (mg)
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,025)	600	1200	30	650	10520
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,05)	600	1200	60	650	10490
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,15)	600	1200	180	650	10370
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,025)	1200	1200	30	650	9920
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,05)	1200	1200	60	650	9890
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,15)	1200	1200	180	650	9770
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,025)	1800	1200	30	650	9320
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,05)	1800	1200	60	650	9290
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1,5:1:0,15)	1800	1200	180	650	9170

Caracterización de las formulaciones

Las diversas formulaciones se someten a estudios de caracterización fisicoquímicos y farmacotécnicos como: microscopia electrónica de barrido (SEM), caracterización por barrido del infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y estudios de difracción de rayos X de polvos (PXRD).

Microscopía electrónica de barrido (SEM): estos estudios permiten evaluar la morfología superficial de las formulaciones. La preparación de las muestras se realiza fijando una pequeña cantidad de cada formulación en un portamuestras con cinta adhesiva de doble cara. Las muestras son sometidas a un doble proceso de evaporación con el fin de reducir su humedad y facilitar el recubrimiento con una fina capa de oro utilizando un metalizador a vacío Q150RS Quorum® technologies y un segundo recubrimiento con hilo de carbono a vacío Q150TE Quorum® technologies. Las muestras se analizan con un Microscopio electrónico de barrido Jeol® IT 700. Todas las micrografías se hicieron con un aumento de x2000 y x5000.

Con esta técnica se evalúa la morfología superficial de las materias primas CS y el LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR): este método permite conocer las bandas de vibración de las distintas muestras y con ello las posibles interacciones inter e intramoleculares entre las cadenas de CS y las interacciones CS/LAR. Los espectros infrarrojos de cantidades equivalentes de LAR se midieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer® Frontier FTIR. El análisis espectral infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se realiza en el rango entre $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. Se realizan en modo absorbancia un total de 64 escaneos para recolectar cada espectro con una resolución de 2 cm^{-1} .

En este caso, se estudian las bandas de vibración de las materias primas CS y el LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC): con este método se determina el punto de fusión y el posible descenso en la cristalinidad de los componentes de las formulaciones debido a las interacciones entre las cadenas de CS o las interacciones fármaco/CS. Este estudio se realiza en un equipo TA DSC 25 previamente calibrado con indio como estándar de referencia de calibración (156.60 °C). Las muestras se pesan en cápsulas de aluminio herméticamente selladas. Cada muestra es sometida a un calentamiento entre $0\text{ a }250\text{ °C}$ a una velocidad de 10 °C/min , con una purga de nitrógeno a 20 mL/min , usando una cápsula vacía de aluminio sellada como blanco.

Este método se utiliza para evaluar las materias primas CS y el LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares; SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Difracción de rayos X de polvos (Powder X-ray diffraction, PXRD): esta técnica evalúa el carácter cristalino o semicristalino de las materias primas y cómo afectan los procesos tecnológicos a la estructura de los sistemas desarrollados. Los estudios de difracción de rayos X de las diferentes formulaciones se realizan en el Centro de Asistencia a la Investigación (CAI) de la Universidad Complutense de Madrid, en un equipo Philips® X'Pert Pro MPD X-ray diffractometer. Las muestras pulverizadas sobre un portaobjetos se fijan por presión y se radian usando una radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.542\text{ Å}$) y se analizan entre $5\text{ y }40^\circ$ (2θ), con una rejilla de paso de $0,04^\circ$ y una velocidad de 1 s por paso .

Con este método se estudian las materias primas CS y el LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares; SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Estudio de velocidad de disolución

Los estudios de velocidad de disolución para la LAR materia prima y para el resto de las formulaciones, se realizan en condiciones SINK. Los ensayos se realizan en un equipo de disolución ERWEKA® DT 80 con un sistema de agitación por paletas (tipo 2), en vasos con 500 ml de un medio de disolución gástrico simulado sin enzimas (HCl 0,1N), a una velocidad de 50 r.p.m. y con una temperatura del medio de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Para la realización de estos estudios se realizan comprimidos de las distintas formulaciones. Se toman muestras de 5 mL, reponiéndose el volumen extraído de medio de disolución, a intervalos de tiempo de 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos y 24h. Las muestras se filtran a través de un filtro Millipore de $0,45 \mu\text{m}$. Las cantidades disueltas de monacolina K a los distintos tiempos se determina a 238 nm en un espectrofotómetro Jasco® V-730 y las concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) se calculan a partir de la recta de calibrado $y = 0,0862 x + 0,0762$ con un $R^2 = 0,9993$. Todos los ensayos se realizaron por triplicado para cada formulación y cada tiempo de muestra.

Con este método se estudia la materia prima LAR, los comprimidos de LAR sin CS, los comprimidos de las distintas mezclas físicas, los comprimidos de las dispersiones sólidas y los comprimidos de los sistemas micelares.

Estudio estadístico

Los resultados se muestran como valores medios de tres determinaciones $\pm$ sus desviaciones estándar (SE medio) en los estudios de velocidad de disolución. Las diferencias entre los distintas dispersiones sólidas y los sistemas micelares se evalúan mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguido de una prueba post hoc apropiada en el caso de la presencia de una diferencia significativa. Un valor de $p \leq 0,05$ se considera un criterio para una diferencia estadísticamente significativa (Statgraphics® Plus, versión 5.1).

4.3. ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD, TIEMPO DE HUMECTACIÓN Y CAPACIDAD DE HINCHAMIENTO DE LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO DE RÁPIDA DISOLUCIÓN

Los extractos de levadura de arroz rojo (LAR) se encuentran estandarizados en monacolina K, sustancia activa responsable del efecto hipolipemiante. Aunque la monacolina K es una sustancia pobremente soluble en medio ácido, su empleo en forma de extractos permite mejorar su solubilidad debido a que el extracto presenta una forma amorfa de monacolina K que mejora su humectabilidad y su solubilidad frente a la forma sintetizada de lovastatina (Muniandy y col., 2021 y Consumi y col., 2017).

La utilización de dispersiones sólidas (DS) con polímeros hidrofílicos como la hidroxipropil celulosa o el quitosán (CS) (Draksiene y col., 2021 y García-Herrero y col., 2019), el empleo de distintos superdisgregantes como el almidón glicolato sódico, la croscarmelosa sódica y la polivinil pirrolidona XL pueden producir un rápido hinchamiento mejorando la solubilidad del fármaco (Torrado-Salmerón y col., 2023 y Van der Merwe y col., 2020). Además, la incorporación de agentes surfactantes como el lauril sulfato sódico, el kolliphor RH40 o el polisorbato 80 en las DS amorfas mejora la humectabilidad de estos fármacos escasamente solubles en el medio gastrointestinal (Tung y col., 2021).

En los estudios desarrollados se propone el desarrollo de DS de quitosán y levadura de arroz rojo para mejorar la solubilidad de la monacolina K en estas formas farmacéuticas. El CS es un polímero hidrofílico natural obtenido por deshidratación parcial del quitín que se obtiene del caparazón de los cangrejos, y por su elevada capacidad de hinchamiento se utiliza este polímero como coadyuvante en dietas por su efecto saciante (Wiwattanapatapee y col., 2024). Esta alta capacidad de embeber agua favorece la hidratación de las moléculas adyacentes con el medio gastrointestinal y permite su utilización en DS para mejorar la solubilidad de fármacos escasamente solubles (Draksiene y col., 2021).

En este apartado se propone el desarrollo de DS de extracto de LAR con quitosán como polímero hidrofílico con una alta capacidad de humectabilidad y la incorporación de polisorbato 80 (Tween® 80) para favorecer un rápido tiempo de hinchamiento por su carácter surfactante que mejora la humectabilidad y los tiempos de humectabilidad (Tung y col., 2021 y García-Herrero y col., 2017).

4.3.1. Influencia de las proporciones de quitosán en la solubilidad y en la humectabilidad de la levadura de arroz rojo

El CS es un polímero hidrofílico que se caracteriza por su elevada humectabilidad, presentando un alto grado de hinchamiento en medios gastrointestinales (Wiwattanapatapee y col., 2024 y Muniandy y col., 2021). Su elevada capacidad de hinchamiento se utiliza para mejorar el tiempo de hinchamiento y la humectabilidad de fármacos poco solubles (Wiwattanapatapee y col., 2024 y Van der Merwe y col., 2020).

En este apartado se evalúa la influencia de la presencia de distintas proporciones de CS sobre la solubilidad, el tiempo de humectabilidad y la capacidad de hinchamiento en distintas formulaciones de LAR.

En la figura 2 y en la tabla 14 se muestra la solubilidad de la monacolina K, los porcentajes de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min), respectivamente, para el extracto de LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y las dispersiones sólidas: DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1).

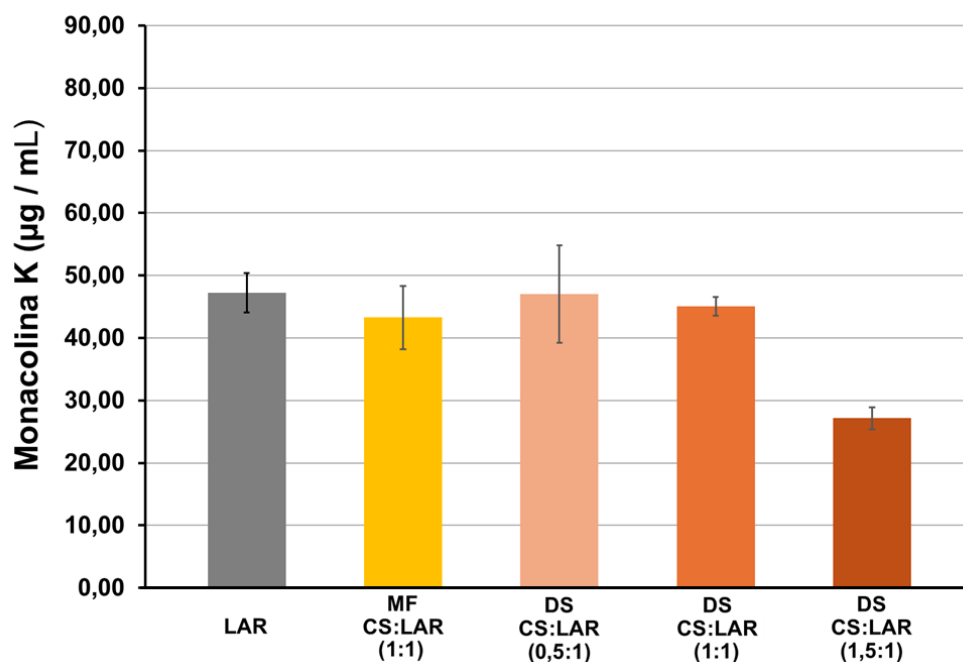


Figura 2. Solubilidad (µg/mL) de la monacolina K en medio simulado gástrico (HCl 0,1 N) para el LAR, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y las dispersiones sólidas DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1).

Tabla 14. Porcentaje de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min) en medio simulado gástrico (HCl 0,1N) para LAR, CS, mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y dispersiones sólidas DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1).

Formulaciones	Hinchamiento (%)	Tiempo de humectación (min)
LAR	58,64 ± 7,75	1,30 ± 0,13
CS	138,32 ± 15,87	> 5,00
MF-CS:LAR (1:1)	162,47 ± 12,03	1,99 ± 0,42
DS-CS:LAR (0,5:1)	333,06 ± 16,55	1,82 ± 0,33
DS-CS:LAR (1:1)	323,40 ± 18,43	1,30 ± 0,15
DS-CS:LAR (1,5:1)	256,40 ± 10,83	1,30 ± 0,24

La monacolina K dentro de la LAR presenta una escasa solubilidad en medio simulado gástrico ($47,25 \pm 3,13 \mu\text{g/mL}$), relacionándose este resultado con un bajo valor de hinchamiento en este medio simulado ($58,64 \pm 7,75 \%$). Sin embargo, sus cortos tiempos de humectación ($1,30 \pm 0,13$ minutos) se relaciona con el alto porcentaje de almidón como excipiente que presenta este extracto (Chen y col., 2013). Este rápido tiempo de humectación es superior a los que presentan distintas estatinas como la lovastatina o la atorvastatina (Jhila y col., 2025 y Torrado-Salmerón y col., 2023).

Para mejorar la solubilidad y la humectabilidad de las formulaciones de LAR se propone la incorporación de CS como polímero hidrofílico natural que incrementará el hinchamiento y el tiempo de humectación. Sin embargo, este polímero presenta valores de hinchamiento de $138,32 \pm 15,87 \%$ que se relacionan con la elevada capacidad de retener agua descrita para este polímero hidrofílico (Jhila, y col., 2025 y Loloei y col., 2024).

Los estudios de solubilidad de las mezclas físicas (MF) presentan resultados de $43,27 \pm 5,03 \mu\text{g/mL}$, (figura 2), valores que no presentan diferencias significativas frente a los observados para la LAR. Este resultado indica que la presencia de polímeros altamente hidrofílicos como el CS no mejora la solubilidad de la LAR. Sin embargo, aunque estas MF presentan una alta capacidad de hinchamiento ($162,47 \pm 12,03 \%$) que ha sido atribuida a la presencia del polímero hidrofílico CS, exhiben tiempos de humectación similares a los obtenidos para la LAR. Esta mejora en el hinchamiento de la LAR en la mezcla física se justifica con la presencia del CS, considerado un polímero altamente hidrofílico y se relaciona con mejoras en la velocidad de disolución de estatinas pobremente solubles (Loloei y col., 2024 y Torrado-Salmerón y col., 2023).

Las dispersiones sólidas (DS) de distintas proporciones de chitosán con LAR: DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1) muestran diferencias en sus valores de solubilidad. Las DS con proporciones de CS bajas y medias DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) presenta valores de solubilidad similares a lo de la LAR ($47,03 \pm 7,79$ y $45,09 \pm 1,49 \mu\text{g/mL}$, respectivamente). Estos resultados son similares a los que

muestra la mezcla física MF-CS:LAR (1:1). Sin embargo, la presencia de altas proporciones de CS produce un descenso significativo en la solubilidad de la LAR con concentraciones de $27,72 \pm 1,76 \mu\text{g/mL}$. Este descenso significativo ($p < 0,001$) en la solubilidad puede deberse a la elevada cantidad de polímero hidrofílico que retiene al LAR dentro del complejo reticular y disminuye la solubilidad de la LAR en medio gástrico. Estas mejoras en la solubilidad de las DS con proporciones bajas y medias de CS se relacionan con un importante incremento en el hinchamiento de 3,33 y 3,23 veces y con bajos valores en sus tiempos de humectación. Mejoras similares en la humectabilidad han sido observadas en dispersiones solidas amorfas con excipientes poliméricos (Draksiene y col., 2021 y Van der Merwe y col., 2020).

Un importante descenso en los valores de solubilidad ($27,18 \pm 1,76 \mu\text{g/mL}$) para la monacolina K se aprecia en la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1). Esto se relaciona con un descenso significativo ($p < 0,001$) en sus valores de hinchamiento y en sus tiempos de humectación. Posiblemente el mayor entramado de las cadenas de CS dificulta la entrada de agua y disminuye la solubilidad de la monacolina K atrapada en el interior de la dispersión sólida (Ćirić y col., 2022 y Wang y col., 2019).

4.3.2. Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con bajas proporciones de chitosán

En este capítulo se evalúan las interacciones de los distintos sistemas micelares (SM) conteniendo bajas proporciones de CS con distintas proporciones de polisorbato 80.

En la figura 3 y en la tabla 15 se muestra la solubilidad de la monacolina K y los porcentajes de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min), respectivamente, para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (0,5:1) y los sistemas micelares: SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15).

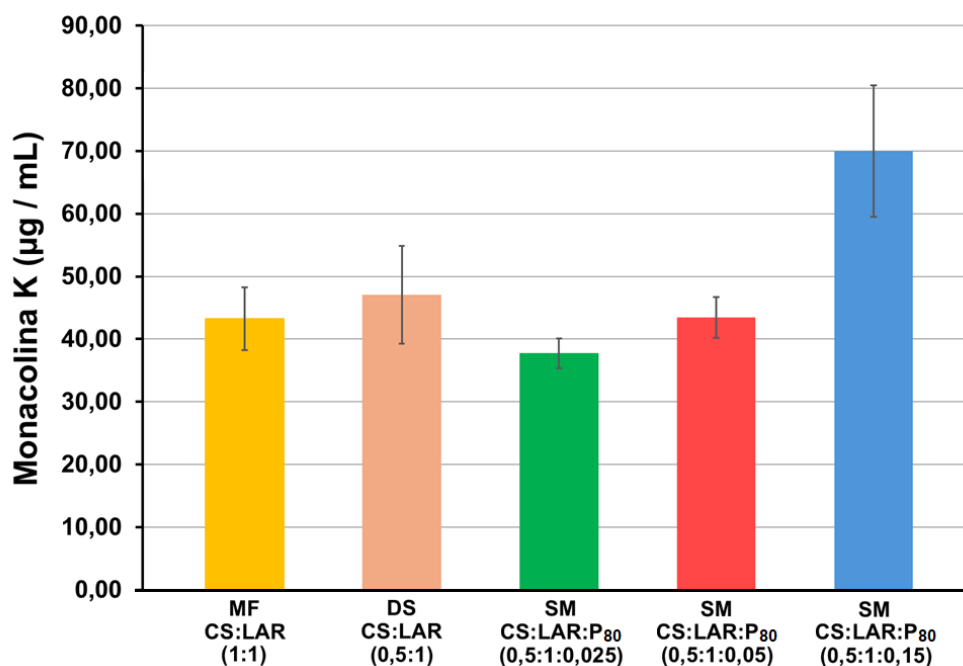


Figura 3. Solubilidad (µg/mL) de la monacolina K en medio simulado gástrico (HCl 0,1 N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (0,5:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15).

Tabla 15. Porcentaje de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min) en medio simulado gástrico (HCl 0,1N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (0,5:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15).

Formulaciones	Hinchamiento (%)	Tiempo de humectación (min)
MF-CS:LAR (1:1)	162,47 ± 12,03	1,99 ± 0,42
DS-CS:LAR (0,5:1)	333,06 ± 16,55	1,82 ± 0,33
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,025)	324,07 ± 25,32	> 5,00
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,05)	200,89 ± 31,75	4,67 ± 0,58
SM-CS:LAR:P ₈₀ (0,5:1:0,15)	190,08 ± 38,55	1,70 ± 0,44

La monacolina K en la mezcla física no presenta cambios en su solubilidad en medio simulado gástrico ($43,27 \pm 5,03$ µg/mL), relacionándose este resultado con un bajo valor de hinchamiento en este medio ($162,47 \pm 12,03$ %) y unos cortos tiempos de humectación ($1,99 \pm 0,42$ minutos). El carácter hidrofílico del CS mejora la humectabilidad de la monacolina K en el extracto de LAR. En las dispersiones sólidas

con bajas proporciones de CS con LAR: DS-CS:LAR (0,5:1), no mejora la solubilidad de la monacolina K, aunque presentan importantes aumentos en el hinchamiento con porcentajes de $333,06 \pm 16,55 \%$ y rápidos tiempos de humectación atribuidos al importante efecto sobre la humectabilidad por la elaboración de dispersiones solidas con CS (Budima y col., 2025 y Loloei y col., 2024).

La presencia de proporciones bajas y medias de polisorbato 80 con bajos porcentajes de CS en los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,025) y SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,05) muestran similares valores de solubilidad ($37,73 \pm 2,39$ y $43,46 \pm 3,27 \mu\text{g/mL}$, respectivamente). En estos sistemas se observan importantes diferencias entre los distintos SM. Los sistemas micelares con bajos porcentajes de polisorbato 80 mostraron elevados valores de hinchamiento, posiblemente la baja proporción de polímero hidrofílico y de surfactante influye en la necesidad de tiempos prolongados ($> 5 \text{ min}$) para alcanzar estos elevados porcentajes de hinchamiento (Draksiene y col., 2021 y Van der Merwe y col., 2020).

La presencia de elevadas proporciones de polisorbato 80 en los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15) permite obtener mejoras significativas ($p < 0,001$) en la solubilidad de la monacolina K ($39,99 \pm 10,44 \mu\text{g/mL}$). Este importante incremento de la solubilidad se relaciona con un descenso en el porcentaje de hinchamiento, pero con bajos tiempos de humectación ($1,70 \pm 0,44 \text{ min}$). Estos incrementos en la solubilidad y sus rápidos tiempos de humectación indican que el surfactante polisorbato 80 mejora la humectabilidad favoreciendo la separando las cadenas catiónicas de CS e incrementa la solubilidad (Hu y col., 2020 y Wang y col., 2019).

4.3.3. Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y en la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con proporciones medias de chitosán

En este capítulo se evalúan las interacciones de los distintos sistemas micelares conteniendo proporciones de CS medias con distintas proporciones de polisorbato 80.

En la figura 4 y en la tabla 16 se muestra la solubilidad de la monacolina K ($\mu\text{g/mL}$) y los porcentajes de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min), respectivamente, para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares: SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

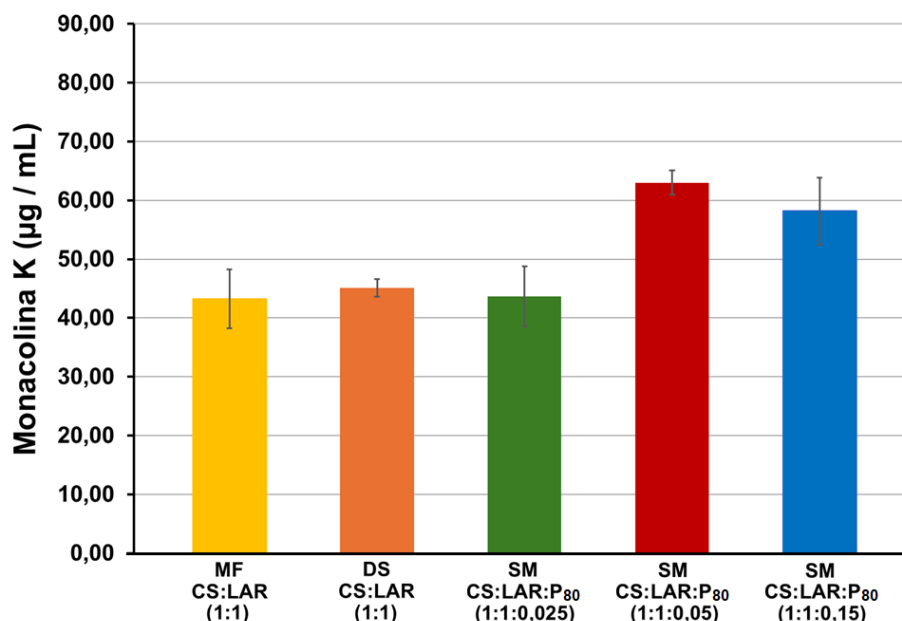


Figura 4. Solubilidad (µg/mL) de la monacolina K en medio simulado gástrico (HCl 0,1 N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Tabla 16. Porcentaje de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min) en medio simulado gástrico (HCl 0,1N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Formulaciones	Hinchamiento (%)	Tiempo de humectación (min)
MF-CS:LAR (1:1)	162,47 ± 12,03	1,99 ± 0,42
DS-CS:LAR (1:1)	333,06 ± 16,55	1,82 ± 0,33
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,025)	327,18 ± 23,53	3,42 ± 1,12
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,05)	216,25 ± 42,46	4,85 ± 1,12
SM-CS:LAR:P ₈₀ (1:1:0,15)	207,81 ± 41,76	> 5,00

La dispersión sólida con proporciones de chitosán intermedias de LAR, DS-CS:LAR (1:1), no mejora la solubilidad de la monacolina K, aunque presentan importantes aumentos en el hinchamiento con porcentajes de 333,06 ± 16,55 % y bajos valores en sus tiempos de humectación (1,82 ± 0,33 min) atribuidos al importante efecto sobre la humectabilidad por la elaboración de dispersiones solidas con CS. La presencia de un elevado complejo de cadenas de CS producen un elevado número de

interacciones de fármacos escasamente solubles como la monacolina K con las cadenas de CS (Wu y col., 2021 y Sun y col., 2019).

La presencia de porcentajes bajos de polisorbato 80 con proporciones intermedias de CS en los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,025) exhiben valores similares de solubilidad ($43,64 \pm 5,08 \mu\text{g/mL}$) a los observados en las DS con proporciones de CS parecidas. Estos SM presentan altos porcentajes de hinchamiento, con importantes aumentos en sus tiempos de humectación ($3,42 \pm 1,12$ minutos). La presencia de bajos porcentajes de polisorbato 80 incrementa la movilidad de las cadenas de CS y produce un entrapamiento de las cadenas que retrasa la humectabilidad del medio de disolución (Bagheri y col., 2021 y Thai y col., 2020).

Proporciones intermedias de polisorbato 80 en los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) reflejan importantes incrementos en sus valores de solubilidad ($63,00 \pm 2,07 \mu\text{g/mL}$) comparados con los observados en las DS con similares proporciones de CS. Estos sistemas micelares muestran menores porcentajes de hinchamiento ($216,25 \pm 42,46 \%$) con importantes aumentos en sus tiempos de humectación ($4,85 \pm 1,12$ min). La presencia de mayores proporciones de polisorbato 80 retrasa el tiempo de humectabilidad, pero incrementa la movilidad de las cadenas de CS, facilitando la solubilidad de los fármacos hidrófobos retenidos en estos sistemas micelares (Torrado-Salmerón y col., 2023 y García-Herrero y col., 2017).

La presencia de elevados porcentajes de polisorbato 80 en los SM con proporciones intermedias de CS SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,15) consigue también mejoras significativas ($p < 0,001$) en la solubilidad de la monacolina K ($58,22 \pm 5,68 \mu\text{g/mL}$). Este importante incremento de la solubilidad se relaciona con un descenso en el porcentaje de hinchamiento y con tiempos de humectabilidad superiores a los 5 min.

Los importantes incrementos observados en la solubilidad y sus elevados porcentajes de hinchamiento indican que las proporciones intermedias y altas del surfactante polisorbato 80 en estos sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,15) favorece la separando las cadenas catiónicas del CS atrapando los fármacos hidrofóbicos e incrementa la solubilidad (Hu y col., 2020 y Wang y col., 2019).

4.3.4. Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en la solubilidad y en la humectabilidad de sistemas micelares de levadura de arroz rojo con proporciones altas de chitosán

En este capítulo se evalúan las interacciones de los distintos sistemas micelares formulados con altas proporciones de CS con distintas proporciones de polisorbato 80.

En la figura 5 y en la tabla 17 se muestra la solubilidad de la monacolina K ($\mu\text{g/mL}$) y los porcentajes de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min), respectivamente, para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) y los sistemas micelares: SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

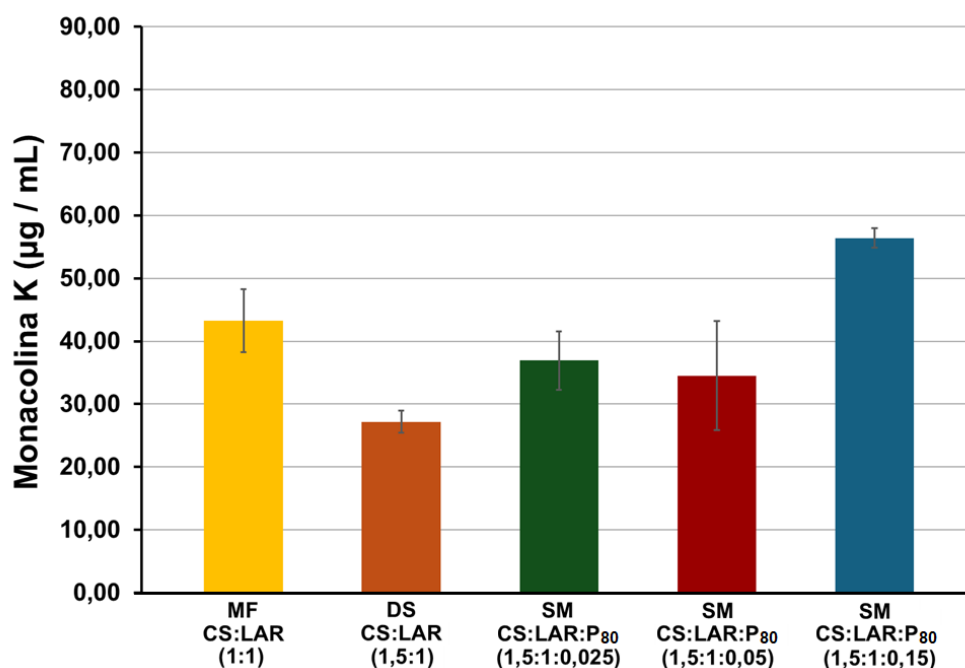


Figura 5. Solubilidad ($\mu\text{g/mL}$) de la monacolina K en medio simulado gástrico (HCl 0,1 N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

Tabla 17. Porcentaje de hinchamiento (%) y tiempo de humectación (min) en medio simulado gástrico (HCl 0,1N) para la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

Formulaciones	Hinchamiento (%)	Tiempo de humectación (min)
MF-CS:LAR (1:1)	162,47 ± 12,03	1,99 ± 0,42
DS-CS:LAR (1,5:1)	256,40 ± 10,83	1,48 ± 0,24
SM-CS:LAR:P80 (1,5:1:0,025)	321,36 ± 59,36	> 5,00
SM-CS:LAR:P80 (1,5:1:0,05)	232,83 ± 32,80	> 5,00
SM-CS:LAR:P80 (1,5:1:0,15)	196,34 ± 14,11	> 5,00

La presencia de altos porcentajes de CS con proporciones bajas e intermedias de polisorbato 80 produce sistemas micelares como SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,025) y SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,025), que presentan descensos en sus porcentajes de solubilidad ($36,92 \pm 4,68$ y $34,53 \pm 8,68$ µg/mL) cuando se compara con la LAR materia prima y la mezcla física MF-CS:LAR (1:1). Sin embargo, estos SM producen incrementos significativos ($p < 0,001$) si se compara con la solubilidad observada en las dispersiones solidas con elevadas proporciones de CS, DS-CS:LAR (1,5:1). La presencia de porcentajes bajos y medios del surfactante polisorbato 80 facilita la movilidad de las cadenas de CS y facilita la inclusión de las estructuras de monacolina K dentro del complejo interpolimérico de CS/LAR (Nghiem y col., 2020 y Thai y col., 2020). En estos sistemas micelares, la presencia de altas proporciones de polisorbato 80 en los sistemas SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,15) presentan incrementos significativos ($p < 0,001$) en la solubilidad de la monacolina K comparada con la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) sin surfactante (ver tabla 17). Estudios previos muestran como la presencia de distintas proporciones de surfactantes mejoran la solubilidad de fármacos escasamente solubles (Kwon y col., 2019 y García-Herrero y col., 2017)

El descenso en la capacidad de hinchamiento de estos complejos con altas proporciones de CS se relaciona con un incremento en la proporción de surfactante en el sistema micelar (ver tabla 17). Es importante observar como la mayor proporción de CS en los sistemas micelares no modifica el porcentaje de hinchamiento, mientras que la mayor presencia de polisorbato 80 produce descensos significativos en la capacidad de hinchamiento de los distintos SM. Posiblemente la mayor proporción de surfactante produce una mayor interacción de las cadenas de CS, creando una estructura de cadenas de CS más densa que dificulta la entrada del medio gástrico (Wu y col., 2021 y Sun y col., 2019).

La presencia de altas proporciones del surfactante polisorbato 80 con las distintas proporciones de CS SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15), CS SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,15) y SM-

CS:LAR:P80 (1,5:1:0,15) produce importantes aumentos en la solubilidad, con incrementos de 1,49, 1,29 y 2,08 veces comparadas con sus respectivas dispersiones sólidas sin surfactante, observándose además altos tiempos de humectabilidad (> 5 min) si los porcentajes de CS en los sistemas micelares son medios o altos. Estos resultados indican que la presencia del surfactante favorece la separación de las cadenas catiónicas del CS atrapando los fármacos hidrofóbicos e incrementando la solubilidad (Hu y col., 2020 y Wang y col., 2019).

4.4. ESTUDIO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Estos estudios permiten conocer la morfología de las materias primas levadura de arroz rojo (LAR) y chitosán (CS), diferenciar estas materias primas en las mezclas físicas (MF), evaluar los cambios que se producen en la morfología en las dispersiones sólidas (DS) y estudiar la influencia de las distintas proporciones del surfactante polisorbato 80 sobre la morfología de los sistemas micelares (SM).

Todas las microfotografías se toman con un microscopio electrónico de barrido a 2000 y 5000 aumentos.

4.4.1. Estudio de microscopía electrónica de las diferentes materias primas utilizadas

En este apartado se describe la morfología de la levadura de la LAR y CS, evaluando sus diferencias para su identificación en las distintas formulaciones.

La morfología de la LAR se observa en las figuras 6 y 7, presentando una estructura globulosa propia de una matriz amorfa que incluye estructuras cristalinas ortorrómbicas tanto en superficie como en el interior (figura 6 x2000 aumentos). Estructuras densas globulosas similares han sido descritas por otros autores (Jian y col., 2024 y Luo y col., 2020). Al incrementar los aumentos en la figura 7 (x5000 aumentos) se aprecian nuevas estructuras que se pueden relacionar con la monacolina K. Se han observado estructuras cristalinas similares en formulaciones de lovastatina que muestran microfotografías con morfologías similares de monacolina K (Vo-An y col., 2021 y Thai y col., 2020).

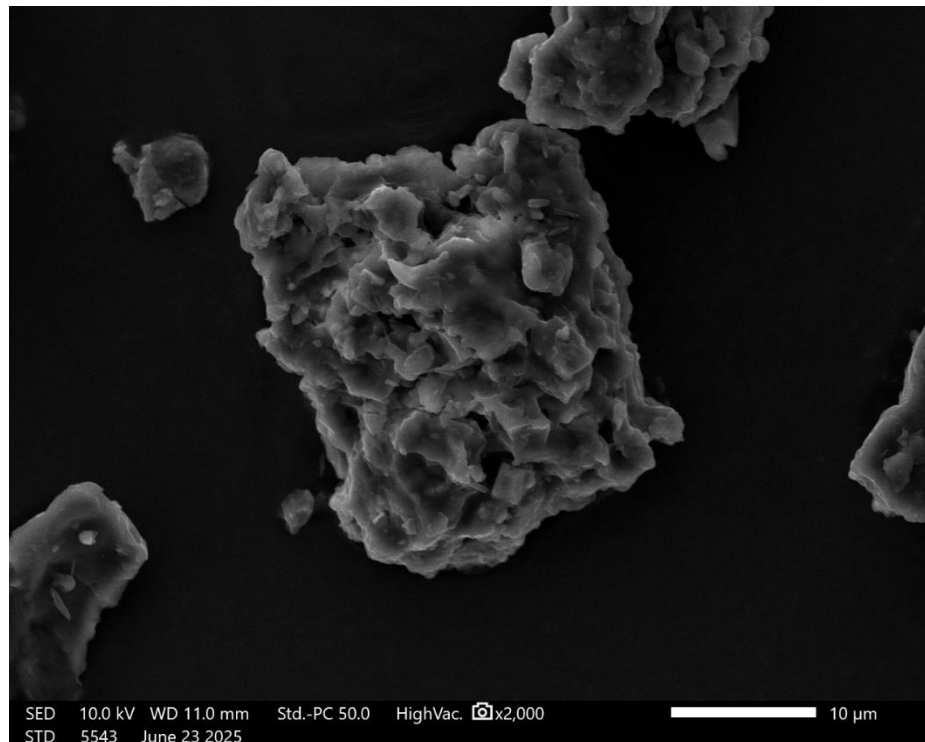


Figura 6. Microscopía electrónica de barrido de levadura de arroz rojo X2000.

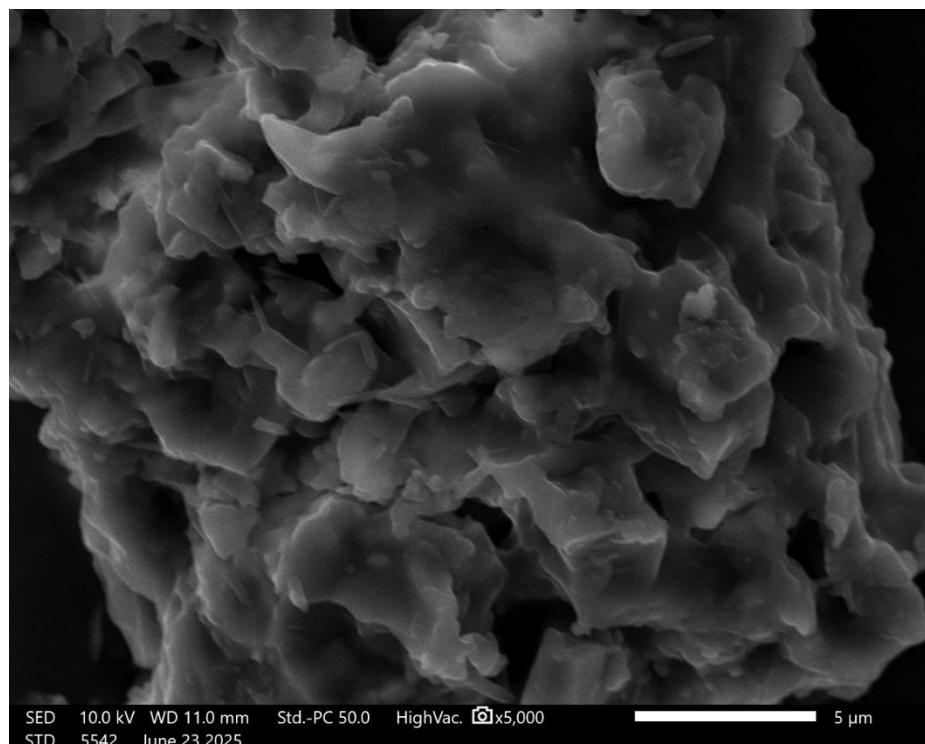


Figura 7. Microscopía electrónica de barrido de levadura de arroz rojo X5000.

El CS presenta en la figura 8 una estructura matricial características de los materiales amorfos, con una superficie rugosa. En la figura 9 se observa que al

incrementar los aumentos (x5000 aumentos) se aprecia la ausencia de estructuras cristalinas y de poros en su superficie. La aparición de esta morfología amorfa rugosa es característica de complejos de CS sometidos a diferentes procesos de secado (Sun y col., 2019 y Mahdavinia y col., 2017).

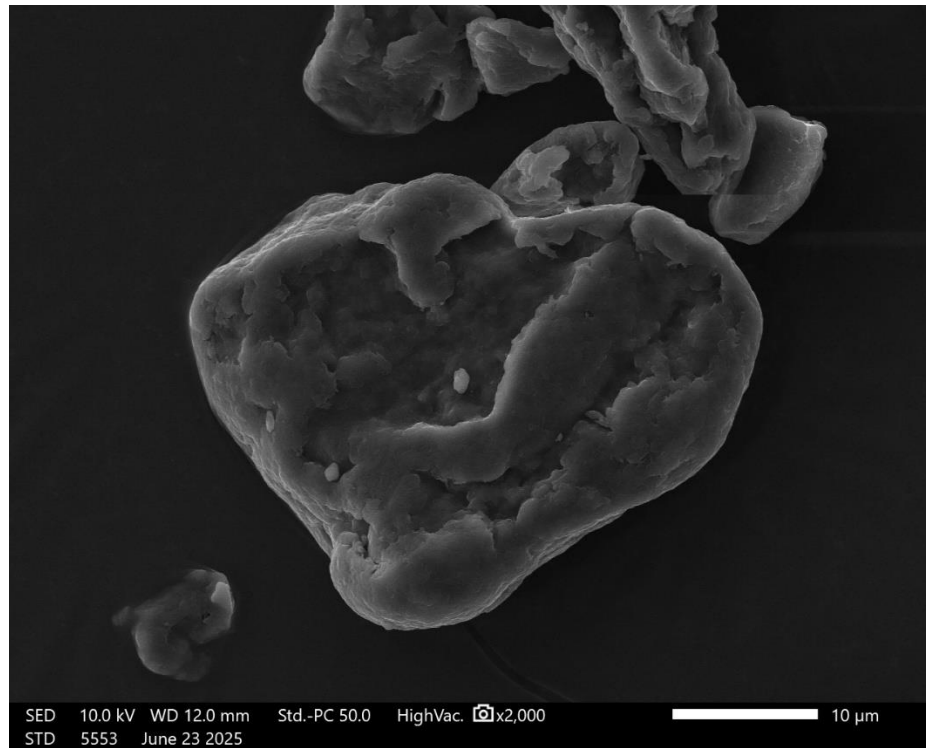


Figura 8. Microscopía electrónica de barrido de chitosán X2000.

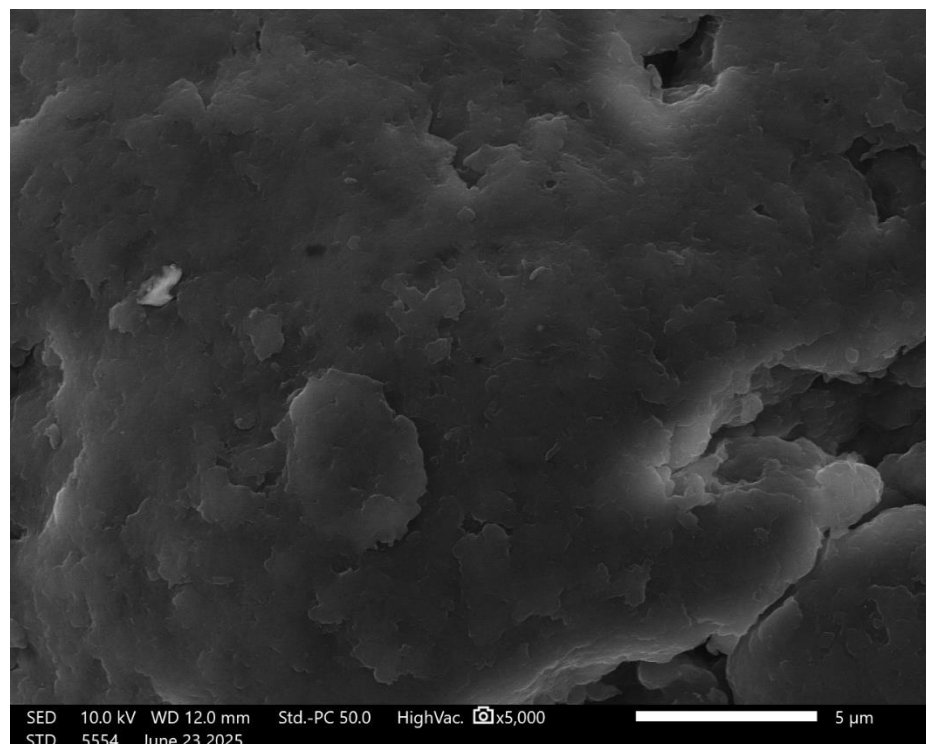


Figura 9. Microscopía electrónica de barrido de chitosán X5000.

4.4.2. Estudio de microscopía electrónica de una mezcla física y de una dispersión sólida de chitosán y levadura de arroz rojo en proporciones CS:LAR (1:1)

En este apartado se intenta diferenciar la morfología del CS y de la LAR en mezclas físicas (MF), en condiciones normales de mezclado. La morfología de la MF-CS:LAR (1:1) se muestra en las figuras 10 y 11.

En la figura 10 se aprecia la estructura globular del CS, con la presencia de pequeñas estructuras en su superficie que se atribuyen a la presencia de LAR. Estructuras matriciales de CS con pequeñas estructuras en superficie del fármaco similares han sido previamente observadas en mezclas físicas de CS y atorvastatina (Özdoğan y col., 2021 y Altaani y col., 2020).

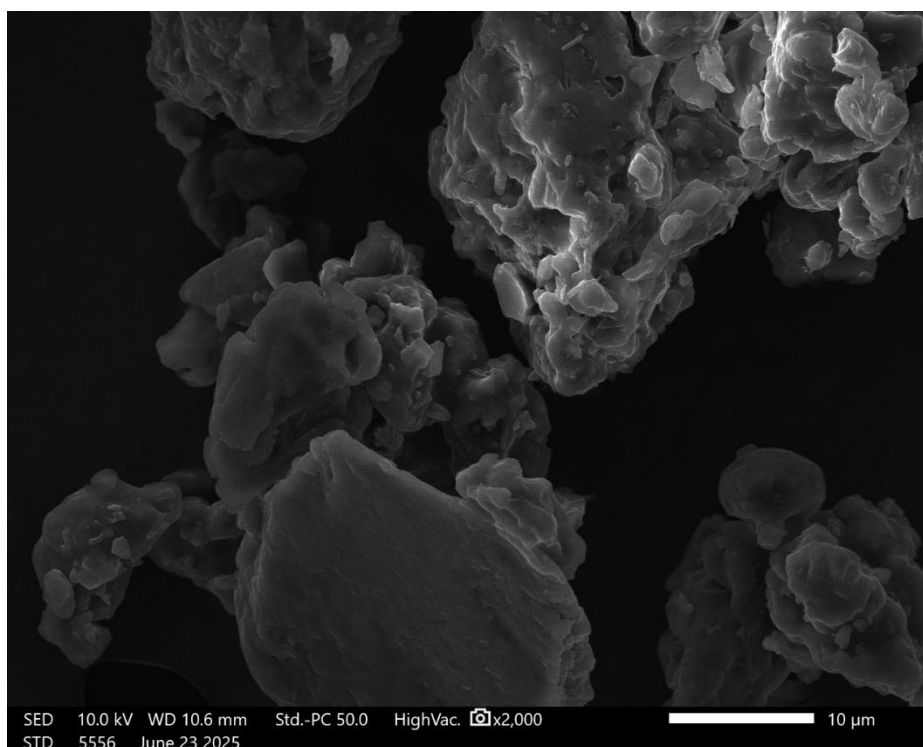


Figura 10. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física
MF-CS:LAR (1:1) X2000.

Al ampliar la resolución en la figura 11 a 5000 aumentos es posible observar esta estructura matricial amorfa del CS con los glóbulos de la LAR y se aprecian pequeños cristales que se pueden atribuir a la monacolina K. Estas estructuras cristalinas de lovastatina en estructuras matriciales de CS han sido ya previamente observados (Vo-An y col., 2021 y Thai y col., 2020)

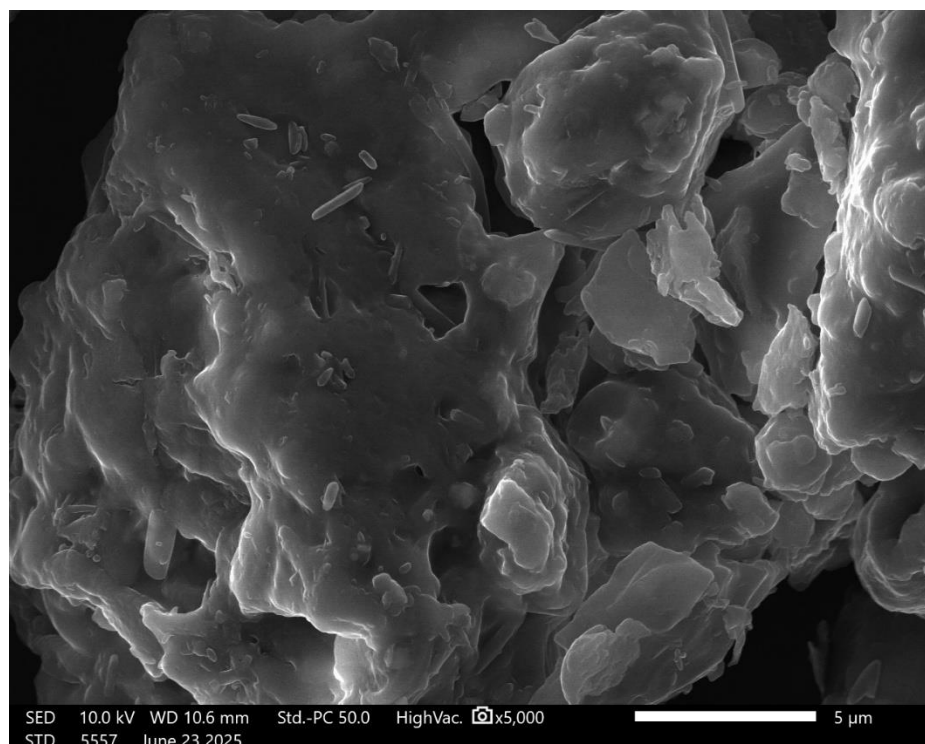


Figura 11. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física
MF-CS:LAR (1:1) X5000.

Diferentes publicaciones refieren estructuras matriciales similares de excipientes hidrófilos con elevados volúmenes en MF con distintas sustancias activas cristalinas (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Gallego-Arranz y col., 2020). El carácter hidrofílico de estas estructuras matriciales amorfas de CS posiblemente mejore la humectación de los fármacos poco solubles y permita incrementar la velocidad de disolución de la monacolina K. En las MF la utilización de excipientes hidrofílicos con volúmenes elevados como el caso del CS facilita la distribución de partículas cristalinas de pequeño tamaño sobre las matrices de CS y evita los fenómenos de aglomeración durante los procesos de mezclado de las formulaciones (García-Herrero y col., 2017 Y Krong y col., 2017).

En la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1), representada en la figura 12 con una resolución de 2000 aumentos, se aprecia una estructura matricial amorfa del CS más densa con la unión de las estructuras de CS, mostrando la inclusión de las estructuras globulares de la LAR en el interior de la matriz de CS y en menor proporción también se observan sobre su superficie (Malviya y col., 2021 y Ćirić, y col., 2020).

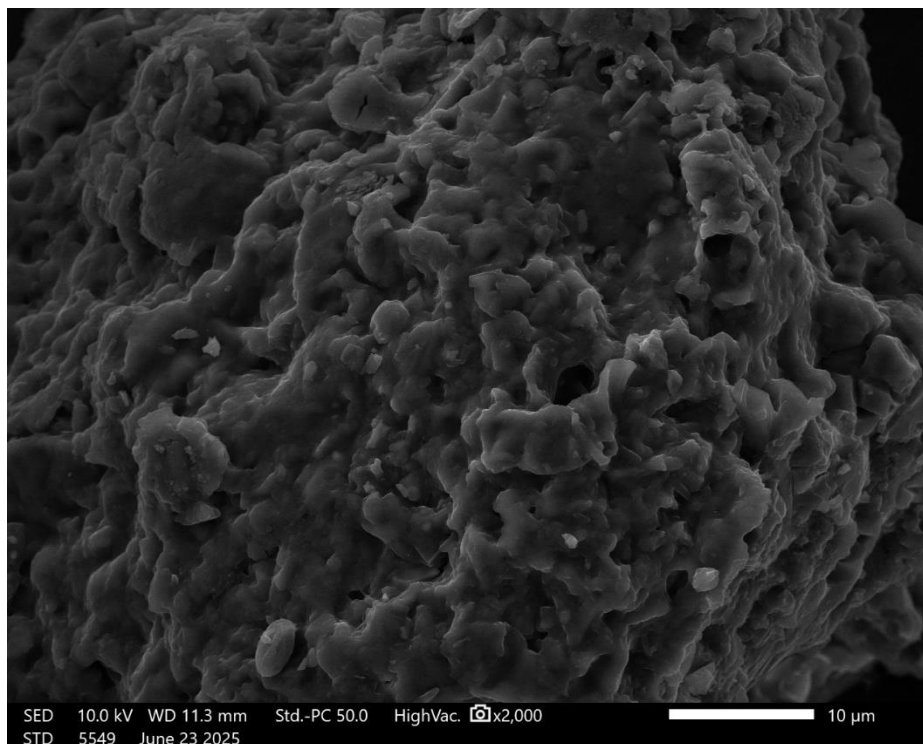


Figura 12. Microscopía electrónica de barrido de la dispersión sólida
DS-CS:LAR (1:1) X2000.

La mayor resolución de la figura 13 permite diferenciar las estructuras globulares de la LAR en el interior de la matriz densa del CS, observándose también en una menor proporción en superficie. En esta microfotografía, no es posible apreciar los pequeños cristales de la monacolina K. Mejoras en los procesos de inclusión de fármacos se han descritos con distintos recursos tecnológicos (Vo-An y col., 2021). Se ha comprobado que la estructura hidrofílica de la matriz CS favorece la humectabilidad de los fármacos escasamente solubles y mejora su disolución (Huang y col., 2019).

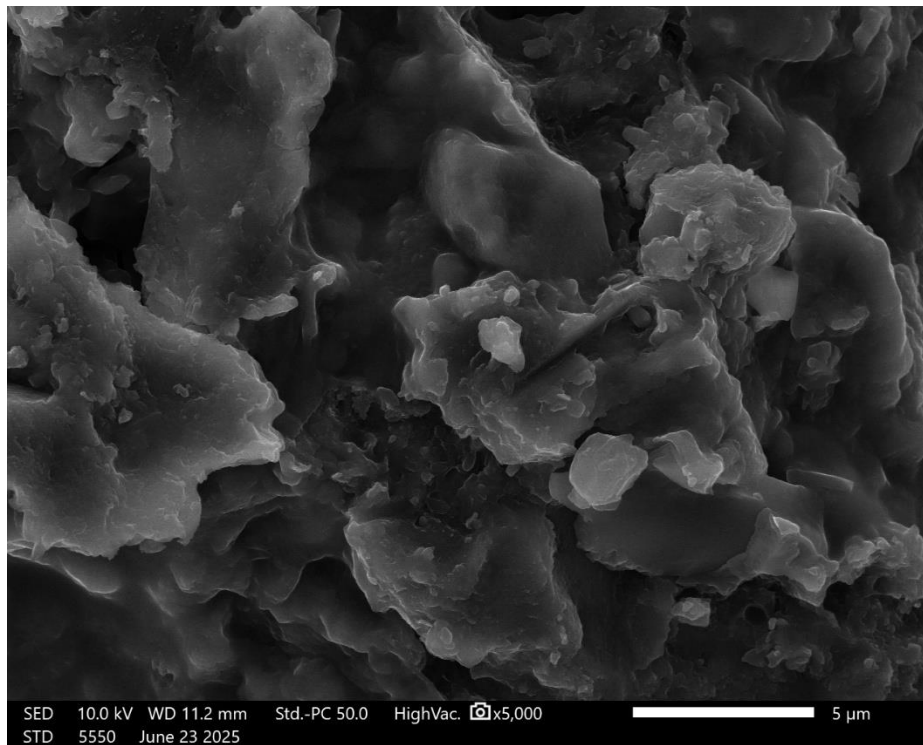


Figura 13. Microscopía electrónica de barrido de la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) X5000.

4.4.3. Estudio de microscopía electrónica de distintos sistemas micelares de chitosán y levadura de arroz rojo con distintas proporciones de surfactantes

En este apartado se estudian los cambios en la morfología de los sistemas micelares (SM) con el aumento de las proporciones del surfactante polisorbato 80 dentro de los mismos, observándose los cambios en la superficie de los SM formulados con proporciones crecientes de polisorbato 80: SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

En la figura 14 se observa a 2000 aumentos el SM con proporciones intermedias del surfactante no iónico polisorbato 80 SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025). En ella se observa la presencia de una estructura matricial densa del CS, sin poros en su superficie donde es difícil observar la presencia de pequeñas estructuras globulares de la LAR en su superficie. En distintos trabajos previos se expone cómo el empleo de surfactantes mejora la inclusión de fármacos hidrofóbicos en el interior de estructuras poliméricas hidrofílicas mejorando su estructura amorfa y su humectabilidad (Sohn y col., 2021 y Tran y col., 2021).

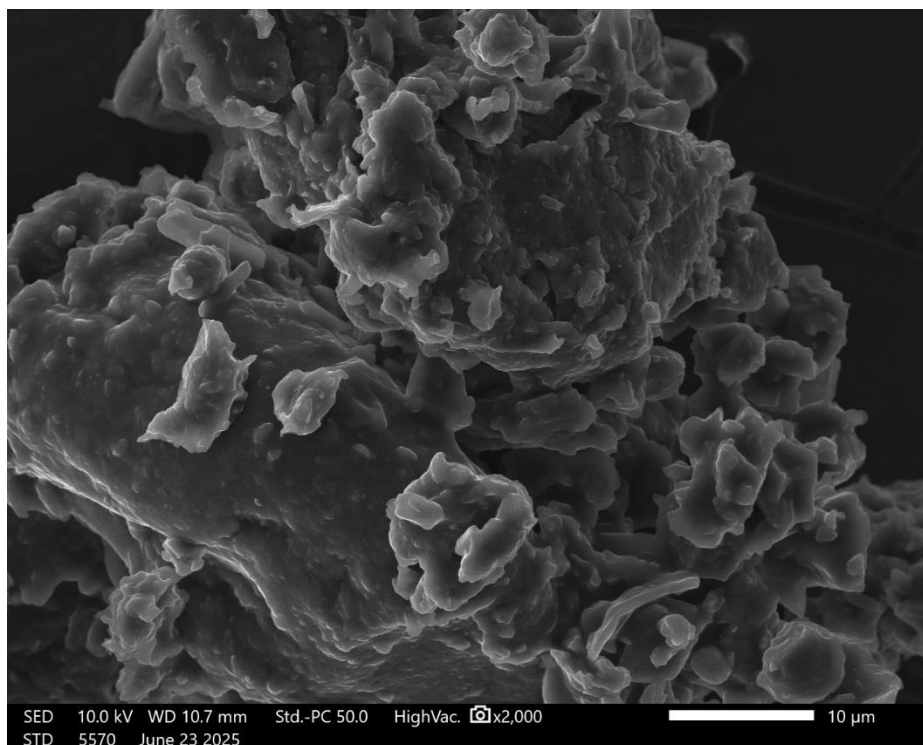


Figura 14. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar

SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025) X2000.

En la figura 15 se aprecia como con una mayor resolución (x5000 aumentos) es posible observar una estructura matricial densa del CS sin poros que incluye las estructuras globulares de la LAR, no distinguiéndose la presencia de los pequeños cristales de monacolina K que se apreciaban en la MF. La incorporación de pequeñas proporciones de surfactante a los sistemas micelares mejora la movilidad de las cadenas

del polímero y mejora la incorporación de las moléculas hidrofílicas dentro de la estructura matricial hidrofílicas (Nguyen y col., 2023 y Chiappisi y col., 2015).

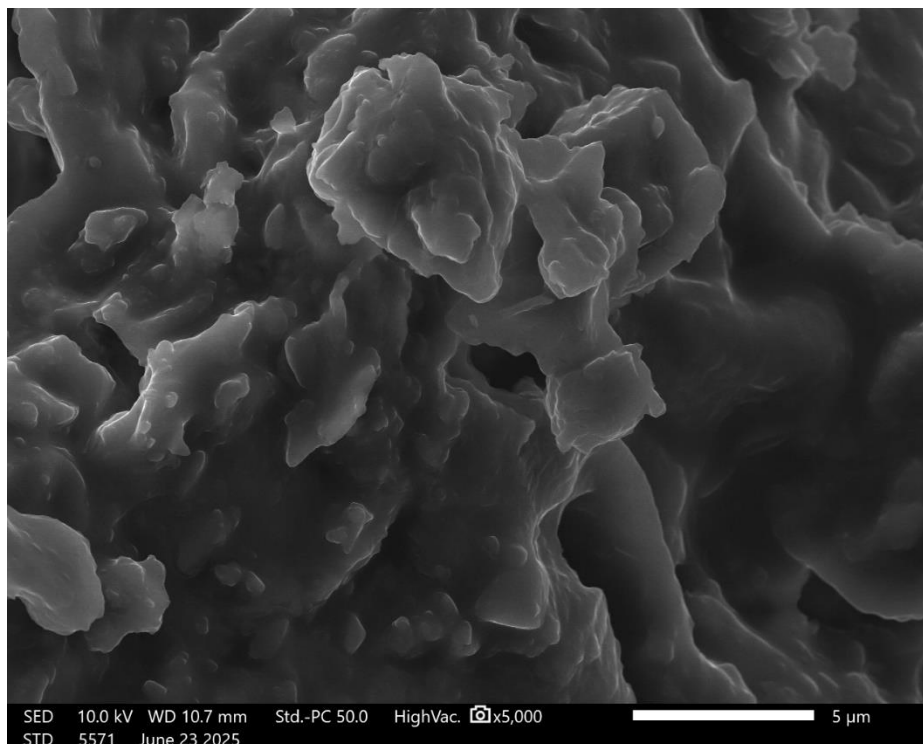


Figura 15. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar

SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025) X5000.

La utilización de surfactantes iónicos como el lauril sulfato sódico presenta una mayor interacción entre los grupos aniónicos del surfactante con los grupos catiónicos del CS, mientras que surfactantes no iónicos como el Kolliphor RH40 o el polisorbato 80 producen una menor interacción iónica que facilita la rápida disolución de las dispersiones sólidas en medios biorelevantes (Yang y col., 2023 y Usta y col., 2022).

En la figura 16 se observa como a 2000 aumentos los SM con proporciones intermedias de surfactante no iónico polisorbato 80 SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) muestran una estructura matricial densa del CS, sin poros en su superficie, que parece recubrir y englobar todas las partículas globulares de la LAR. En estudios previos con cantidades crecientes de surfactante es posible observar una mayor movilidad de las cadenas poliméricas facilitando la inclusión de las moléculas del fármaco en su interior, mejorando su estructura amorfa y su humectabilidad (Correa-Soto y col., 2022 y Torrado-Salmerón y col., 2021).

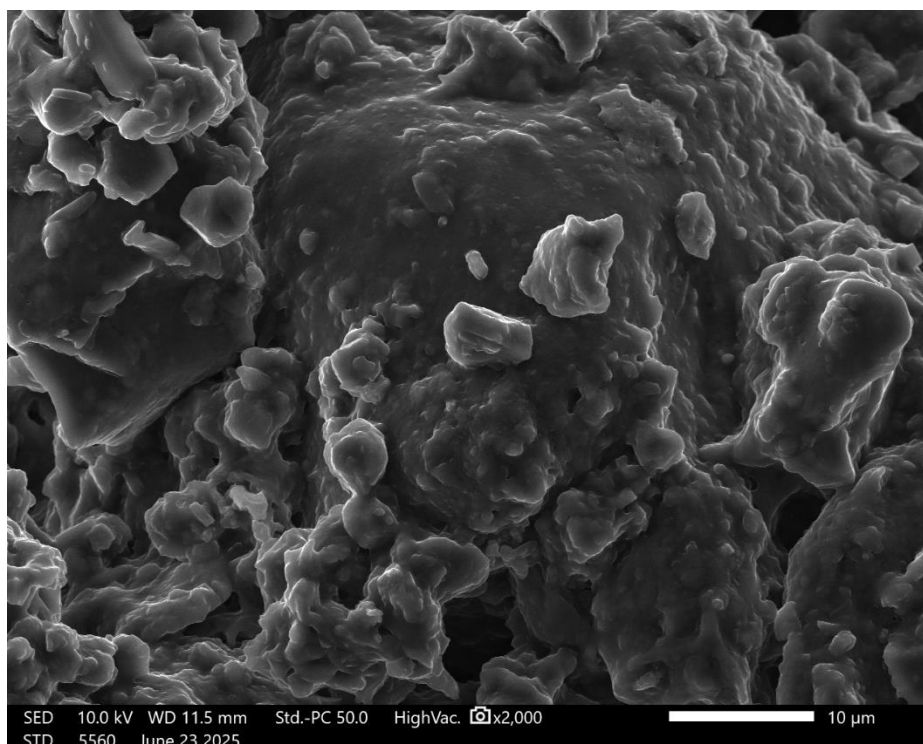


Figura 16. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar

SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) X2000.

Al incrementar el número de aumentos (figura 17 x5000 aumentos), se confirma la presencia de esta estructura matricial que presenta una cubierta más gruesa del CS en la que no es posible observar la presencia de poros. En esta estructura es posible apreciar el recubrimiento de las partículas de LAR con una capa del polímero de CS. La presencia de una mayor proporción de surfactante en la formulación SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) aumenta la movilidad de las cadenas de CS y facilita la incorporación de las moléculas de LAR (Nguyen y col., 2023 y Yang y col., 2023).

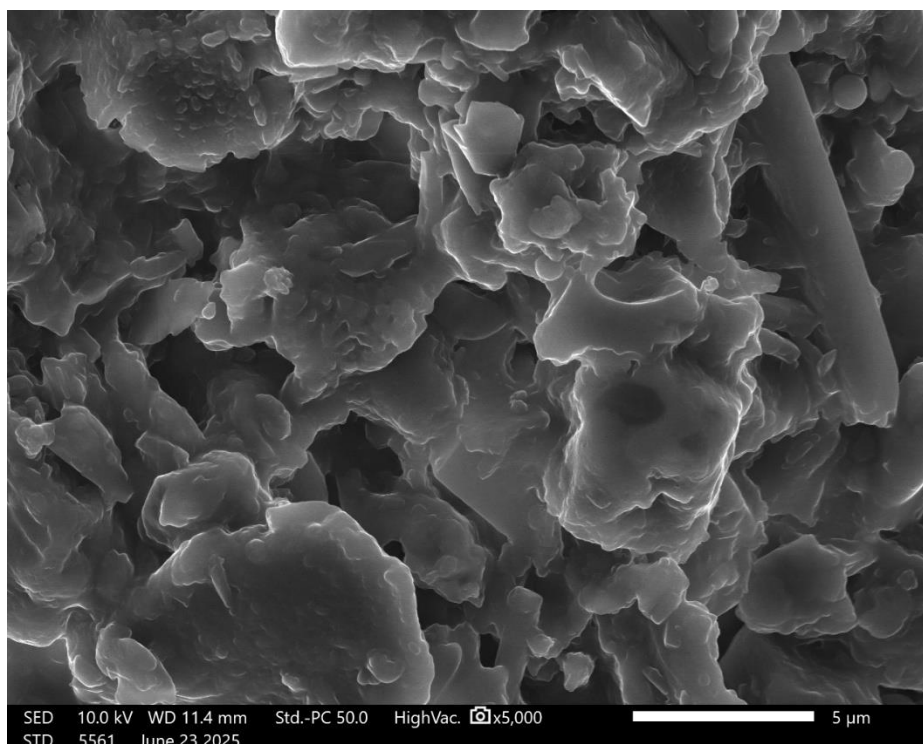


Figura 17. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar
SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) X5000.

Los sistemas micelares con las más altas proporciones de polisorbato 80 SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,15) muestran en la figura 18 las estructuras matriciales de CS con un aspecto más denso englobando las estructuras de LAR. La presencia de mayores proporciones de polisorbato 80 facilita la movilidad de las cadenas de CS, aumentando la elasticidad de las cadenas y facilita la inclusión de las partículas de LAR dentro de la matriz de CS. La presencia de surfactante facilita la solubilidad y humectabilidad de las moléculas hidrófobas y su inclusión dentro de la matriz de CS (Nguyen y col., 2023 y Yang y col., 2023).

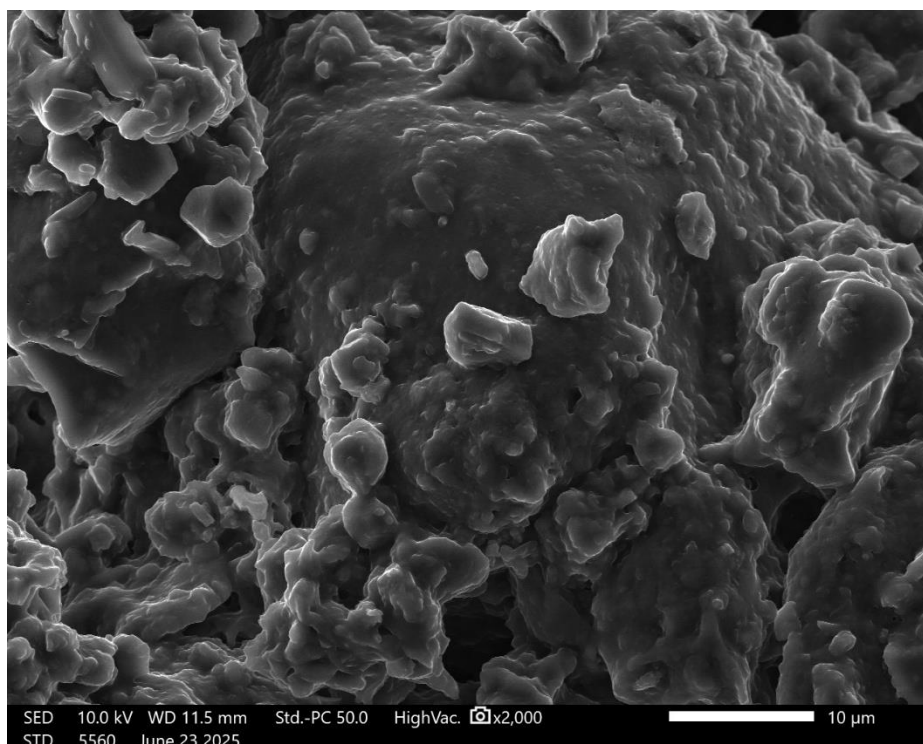


Figura 18. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar
SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) X2000.

Las microfotografías de la figura 19 de los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) a mayores aumentos (x5000 aumentos), confirma la presencia de una capa gruesa de CS que recubre las partículas de LAR, sin que se observen cristales de monacolina K. La presencia de elevadas proporciones de polisorbato 80 facilita la elasticidad de esta estructura polimérica que permite crear una película que atrapa la estructura de la LAR. La elasticidad de esta estructura de CS fue relaciona con la presencia de puentes de hidrógeno producidos entre las cadenas de CS y la LAR y que se ve favorecido por la presencia de elevadas proporciones del surfactante no iónico en la formulación (Nguyen y col., 2023 y Correa-Soto y col., 2022).

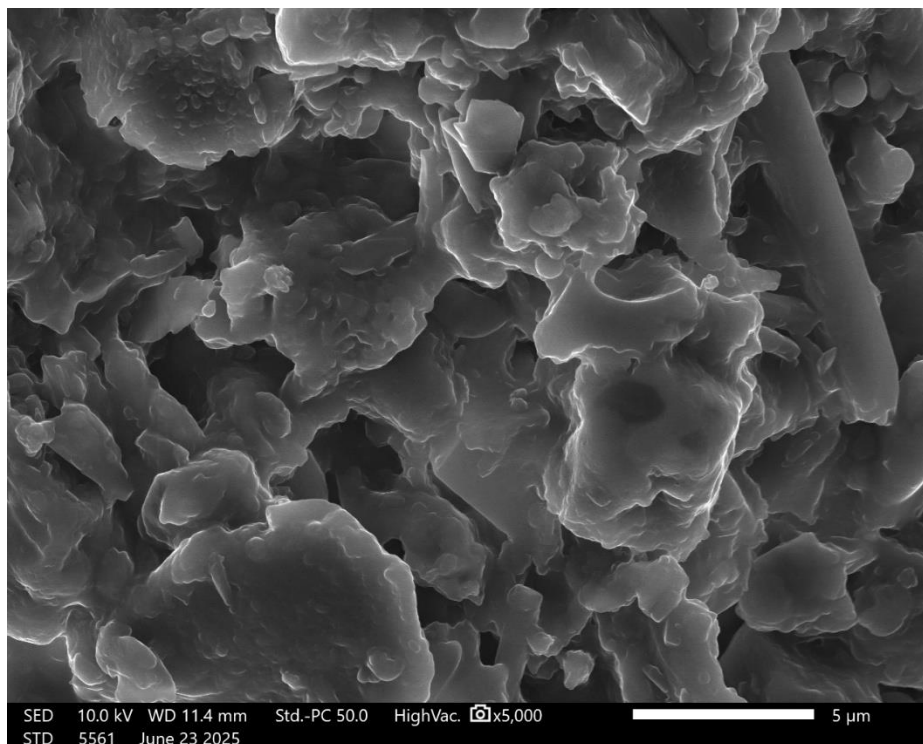


Figura 19. Microscopía electrónica de barrido del sistema micelar

SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) X5000.

Los SM con altas proporciones de polisorbato 80 crean una estructura gruesa de CS que atrapa en su interior las partículas de LAR y donde no es posible observar los cristales de monacolina K. Posiblemente la presencia de surfactante en la superficie y en el interior de la dispersión sólida mejora la humectabilidad incrementa la velocidad de disolución de otros compuestos naturales escasamente solubles como la cúrcuma o el silimarimum (Xi y col., 2023 y Mohylyuk y col., 2021).

4.5. ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS MICELARES DE LEVADURA DE ARROZ ROJO

En este capítulo se estudia el descenso en la cristalinidad de la monacolina K en dispersiones sólidas y sistemas micelares conteniendo CS y LAR con distintas proporciones de polisorbato 80 como surfactante. Estos estudios se realizan combinando las técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X de polvos (PXRD) para evaluar los descensos en la cristalinidad y el empleo de la espectrofotometría infrarroja con trasformada de Fourier (FTIR) para evaluar las posibles interacciones intermoleculares entre las cadenas del CS y la monacolina K de la LAR. El uso combinado de estas técnicas evita la obtención de resultados erróneos que pueden aparecer al emplear una sola técnica (Pang y col., 2022 y Dedroog y col., 2020).

4.5.1. Estudio de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo

La figura 20 muestra los barridos de DSC del extracto de LAR, el CS, la mezcla física MF-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

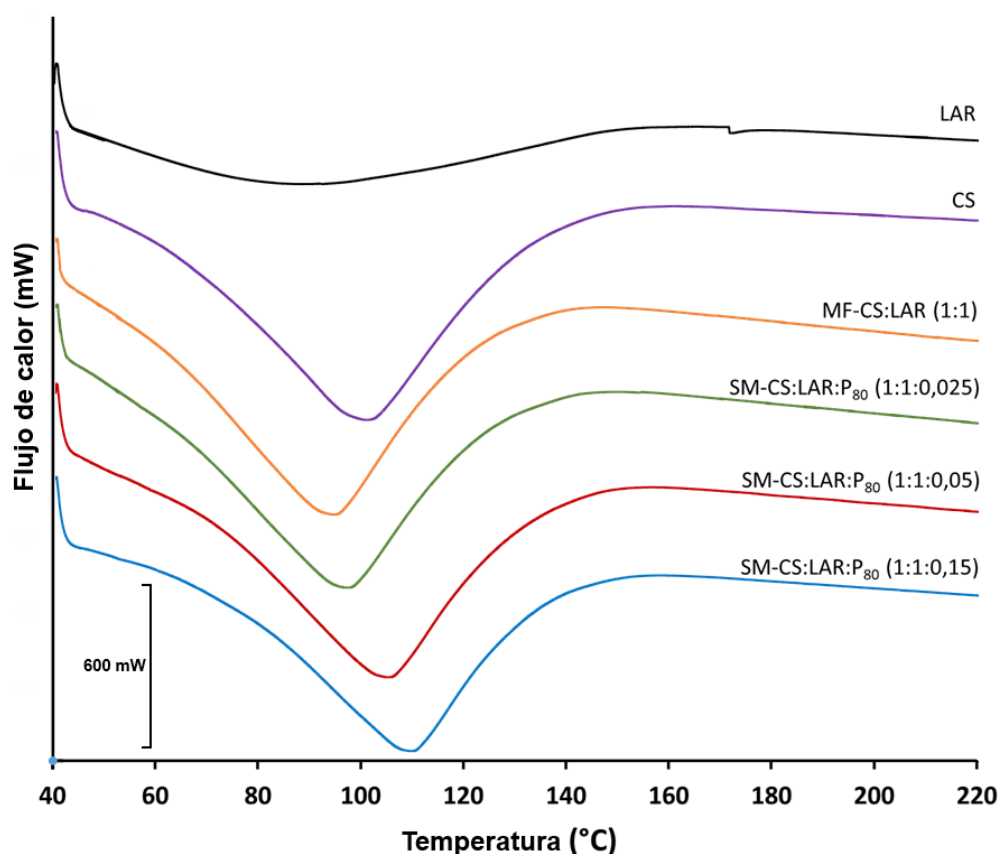


Figura 20. Calorimetría diferencial de barrido para LAR, CS, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

El extracto de LAR muestra un importante incremento endotérmico a temperaturas entre 80 – 100 °C que se corresponde con la pérdida de agua (Bardhan y col., 2022 y Faustino y col., 2022) y un segundo pequeño pico endotérmico a 173 °C, que es característico de la monacolina K (Chen y col., 2013). El importante descenso observado en el pico endotérmico de la monacolina K en la LAR frente a la lovastatina materia prima indica una importante reducción de la cristalinidad de la monacolina K en el extracto de LAR (Leoni y col., 2016 y Chen y col., 2013). El CS exhibe un importante evento endotérmico cercano a los 90 °C que se corresponde con la evaporación del agua de la muestra (Huang y col., 2023). La ausencia de otros picos endotérmicos indica la presencia de una estructura amorfa del CS (López-Manzanara y col., 2023). La mezcla física sin surfactante MF-CS:LAR (1:1) presenta un ligero desplazamiento a 96 °C, el cual podría ser atribuido a la mayor cantidad de agua de evaporación que presenta el polímero CS (Huang y col., 2023). Además, en estos sistemas se aprecia la ausencia del pico característico de la monacolina K, ya que los cambios producidos en la muestra de LAR durante la rampa de calentamiento están modificando la distribución molecular de la monacolina K y reduciendo su cristalinidad (Dedroog y col., 2020).

Los sistemas micelares con bajos porcentajes de polisorbato 80 SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025) muestran un ligero desplazamiento a 98 °C, el cual posiblemente se produzca por las interacciones intermoleculares de los puentes de hidrógeno entre el CS y el extracto de LAR (Long y col., 2023). Además, estos sistemas se caracterizan por la ausencia del pico característico de la monacolina K que es atribuido a la incorporación de la monacolina K dentro de las cadenas de CS (Xiong y col., 2023). Se observa un importante cambio en los sistemas micelares con mayores proporciones de surfactante SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15), ya que presentan importantes desplazamientos en los picos endotérmicos con temperaturas de 105 y 109 °C, respectivamente. La presencia de mayores proporciones de surfactante incrementa las interacciones moleculares entre las cadenas de CS y LAR, lo que es atribuido a una importante cantidad de puentes de hidrógeno entre el CS y el extracto de LAR (Long y col., 2023). Este importante desplazamiento posiblemente mejore la estabilidad que presentan estos sistemas micelares sólidos con surfactante frente a la LAR materia prima (Huang y col., 2023 y Long y col., 2023). Finalmente, estos SM no presentan el pico endotérmico característico de la monacolina K, y esta ausencia, que ha sido observada previamente en la mezcla física, indica que la cristalinidad de la monacolina K no puede ser utilizada para evaluar cómo influye la mayor proporción de surfactante sobre la incorporación de la monacolina K dentro del complejo que forman las cadenas de CS. Estudios combinados de las técnicas de DSC y PXRD han sido propuestos para conocer en detalle cómo se incorpora los principios activos dentro de las dispersiones sólidas amorfas (Pang y col., 2022 y Dedroog y col., 2020).

4.5.2. Estudio de difracción de rayos X de polvos (PXRD) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo

En los estudios de PXRD (ver figura 21) se evalúa los planos de difracción que determinan la cristalinidad de la LAR, el CS, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

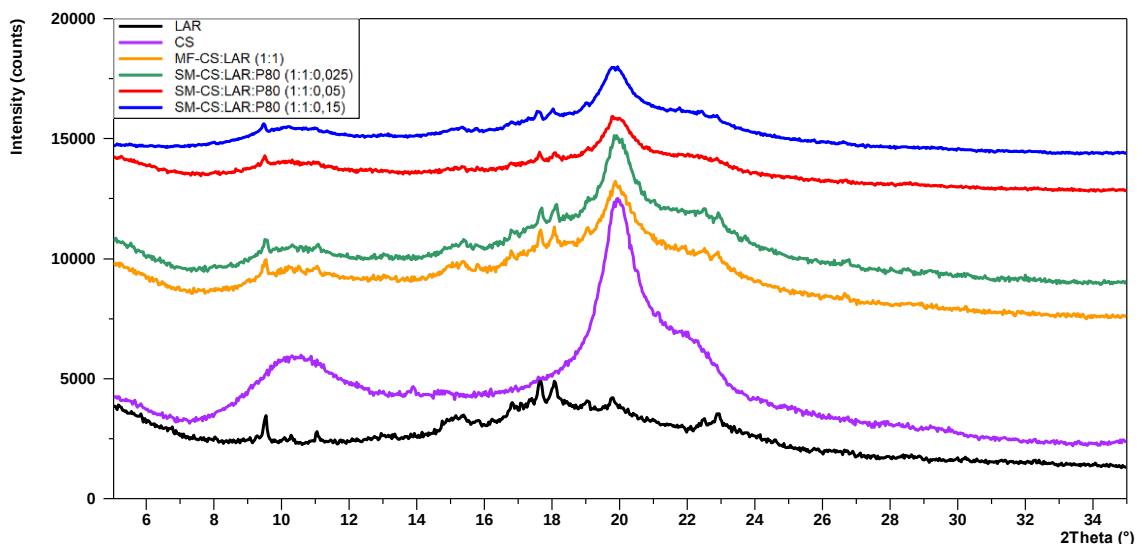


Figura 21. Difracción de rayos X de polvos para LAR, CS, la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

En esta figura se observa cómo el extracto de LAR presenta una estructura con un ancho halo semicristalino entre 16 - 22 °2θ y picos representativos a 9,20; 10,32; 17,32 y 18,28 °2θ. Estos picos de intensidad son atribuidos a la estructura cristalina de la monacolina K (Kajdič, y col., 2020) que se encuentra diluida dentro de una matriz de polisacáridos (Faustino y col., 2022) y que además emplea el almidón como excipiente hidrófilo para su estandarización (Chen y col., 2013). En el barrido de PXRD del polímero CS se observan dos amplios halos semicristalinos entre 8,0-12,0 y 18-22,5 °2θ que ya han sido descritos por diferentes autores (Chen y col., 2019; Sumaila y col., 2019 y Kumara y col., 2017). Los altos valores de intensidad relativa a 19,8 °2θ en el plano de difracción (0 1 0) del halo de mayor intensidad (18-22,5 °2θ) indican la presencia de una importante cantidad de agua en la muestra de CS, confirmando el resultado del estudio de DSC (Qiao y col., 2019). La ausencia de picos dentro de los halos semicristalinos del CS podría explicar la ausencia de picos endotérmicos en el estudio de DSC (Huang y col., 2023 y López-Manzanara y col., 2023).

La mezcla física MF-CS:LAR (1:1) muestra picos de difracción más pequeños a 9,20; 17,32 y 18,28 °2θ, característicos de la LAR y un amplio halo semicristalino entre 8,8-12,0 y 18,5-26,5 °2θ que se corresponde con el CS. La disminución en la intensidad de los picos de la LAR y el halo semicristalino del CS en la mezcla física se relacionan con el efecto de dilución propio de mezclas físicas que emplean distintos excipientes amorfos (Nandi y col., 2021, Ozdogan y col., 2021).

Los espectros de difracción de rayos X de los sistemas micelares con bajos porcentajes de surfactante SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025) revelan descensos similares a los que presenta la MF con intensidades relativas de los picos de difracción a 9,20; 17,32 y 18,28 °2θ característicos de la LAR y un amplio halo semicristalino entre 8,8-12,0 y 18,5-26,5 °2θ atribuido al CS. La intensidad relativa de estos picos similares a los observados en la MF indica que la proporción de surfactante no modifica las estructuras moleculares de la LAR y el CS y no produce cambios en su cristalinidad. Sin embargo, los sistemas micelares con mayores porcentajes de surfactante SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) muestran importantes descensos en la intensidad relativa de los picos a 9,20; 17,32 y 18,28 °2θ que indican un descenso en la cristalinidad de la monacolina K y de la intensidad de los halos semicristalinos a 8,0-12,0 y 18,5-26,5 °2θ, relacionados con una disminución del carácter semicristalino del CS. Estos descensos en los valores de intensidad se relacionan con la influencia del surfactante para favorecer las interacciones entre las moléculas de la LAR y las cadenas del CS, produciendo uniones interpoliméricas que disminuyen la cristalinidad de la monacolina K (Melendez-Ortiz y col., 2025 y Chen y col., 2019). El estudio de DSC y PXRD indican que, durante la formación de los sistemas micelares al estado sólido, se produce una estructura semicristalina de CS que atrapa en su interior las moléculas de LAR. Descensos similares de la cristalinidad de distintos fármacos han sido observados en diferentes sistemas con CS (Melendez-Ortiz y col., 2025 y Kumara y col., 2017).

4.5.3. Estudio de espectroscopía infrarroja con trasformada de Fourier (FTIR) de sistemas micelares de levadura de arroz rojo

Los estudios de FTIR permiten determinar las interacciones intra e intermoleculares entre el CS y la LAR, evaluando la posible influencia de las distintas proporciones del surfactante sobre estas interacciones. La figura 22 muestra el espectro FTIR de las materias primas LAR y CS y la dispersión sólida binaria DS-CS:LAR (1:1).

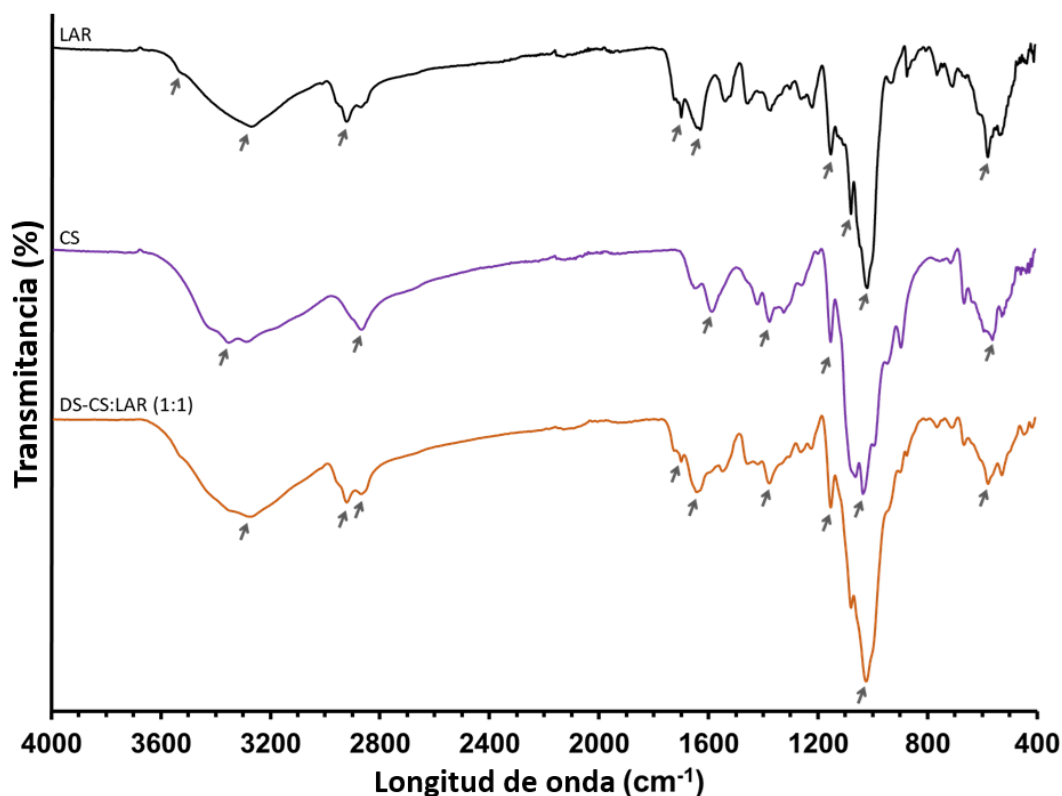


Figura 22. Espectro infrarrojo con transformada de Fourier de las materias primas LAR, CS y la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1).

El espectro de la materia prima LAR exhibe una banda a 3551 cm^{-1} característica de las vibraciones de los grupos alcohólicos O–H, una banda a 3275 cm^{-1} propia de los grupos CH, y una banda a 2925 cm^{-1} , atribuida a los grupos CH_3 . Además, presenta unas bandas características a 1700 y 1628 cm^{-1} , correspondiente a las vibraciones de los grupos C=O y C=C, respectivamente. Las bandas a 1370 y 1075 cm^{-1} se relaciona con las vibraciones de los grupos CH_2 y CH, respectivamente. Mientras que la banda a 1015 cm^{-1} se corresponde con la vibración d los grupos C–C–C y finalmente la banda a 574 cm^{-1} , con los grupos CO (Hakiem y col., 2021, Vo-An y col., 2021).

El espectro del CS presenta unas importantes bandas a 3357 y 3357 cm^{-1} , características de las vibraciones de los grupos alcohólicos O–H y N–H, una banda a 2870 cm^{-1} , atribuido a los grupos C=O. Además, exhibe unas bandas características a 1586 y 1374 cm^{-1} , correspondiente a las vibraciones de los grupos C=C y CH_2 respectivamente. La presencia de bandas de alta intensidad a 1149 y 1031 cm^{-1} , se relacionan con las vibraciones de los grupos CH y C–C–C, respectivamente. Finalmente, la banda a 556 cm^{-1} , se corresponde con los grupos C-C (Muniany y col., 2021).

El espectro de la mezcla física MF-CS:LAR (1:1) y la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) son muy similares. Sin embargo, la dispersión solida DS-CS:LAR (1:1) muestra una mayor intensidad en la banda de vibración entre $3570 - 3270\text{ cm}^{-1}$ propia de los grupos alcohólicos O–H de la LAR y N–H del CS y que se relaciona con la inclusión de LAR dentro de la estructura de CS (figura 22). La presencia de puentes de hidrógeno incrementa la humectabilidad con el medio de disolución (Hu y col., 2020). Además, es posible observar un desplazamiento con una alta intensidad de vibración a 3279 cm^{-1}

que se atribuye a los grupos C–H de la LAR. Una importante señal de vibración a 2925 cm^{-1} se relaciona con la presencia de grupos CH_3 de la monacolina K en la LAR, mientras que la señal de vibración a 2870 cm^{-1} lo hace con una menor señal de los grupos C=O del CS. Estos cambios en la intensidad de la señal se relacionan con los cambios observados en los estudios de microscopia de las dispersiones sólidas y sugieren la presencia de puentes de hidrogeno intermoleculares entre estos grupos de la LAR y el CS. Una interacción intermolecular similar se produce entre la simvastatina y el CS (López-Manzanara y col., 2023). Estas dispersiones sólidas muestran desplazamientos en las señales de vibración a 1704 y 1641 cm^{-1} que se relacionan con una interacción entre los grupos C=O de LAR y los grupos carbonilo C=O –NH de la amida I de CS que posiblemente favorezca su hidrofilia (López-Manzanara y col., 2023). Las bandas de vibración a 1374 y 1147 cm^{-1} se corresponden con los grupos CH_2 y CH de la LAR y el CS. La presencia de altas señales de vibración a 1020 cm^{-1} se relacionan una fuerte presencia de grupos C–C–C presentes tanto en el LAR como en el CS, mientras que la señal de vibración a 573 cm^{-1} se atribuye a la presencia de grupos C=O de la LAR (Vo-An y col., 2021).

La figura 23 recoge el espectro FTIR de las materias primas LAR y CS y de los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

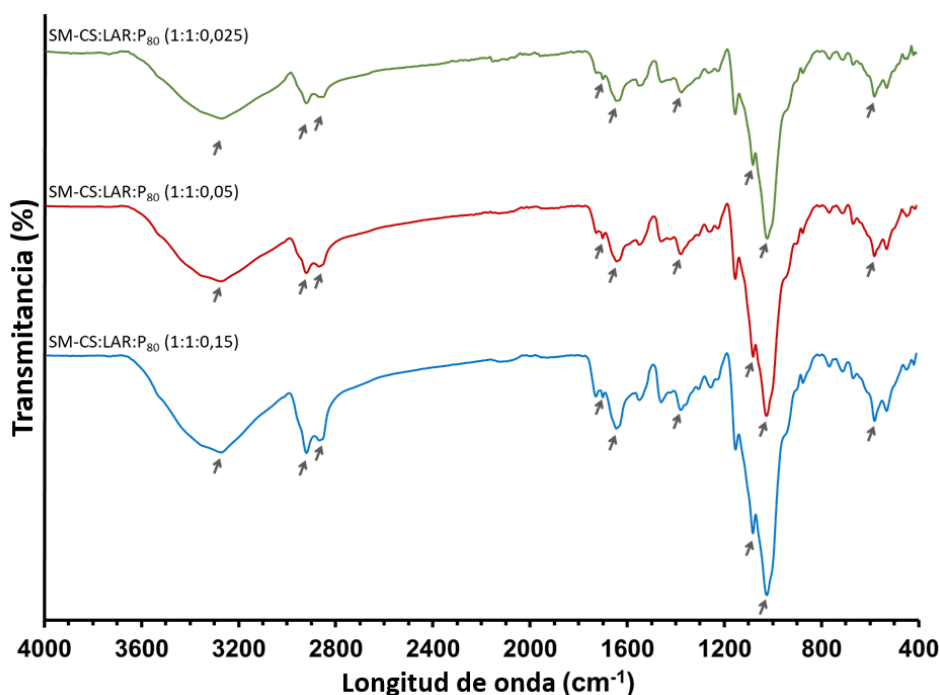


Figura 23. Espectro infrarrojo con transformada de Fourier entre 4000 y 400 cm^{-1} de los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

Los espectros de los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) presentan considerables cambios. Los mayores incrementos se aprecian en la intensidad de la banda de vibración entre $3570 - 3279\text{ cm}^{-1}$, atribuidos al incremento en la proporción de surfactante, y se relaciona con la presencia de grupos O–H, N–H del CS y C–H de la LAR,

respectivamente, mostrando como la presencia del surfactante polisorbato 80, favorece la inclusión de la LAR dentro de la estructura de CS (Hu y col., 2020), resultado observado en los cambios morfológicos que presentan estos sistemas micelares en los estudios de microscopia electrónica. Estas bandas se relacionan con la presencia de uniones por puentes de hidrogeno intramoleculares que indican interacciones entre el CS y la LAR (Hu y col., 2020 y Kersani y col., 2020). El polisorbato 80 favorece la inclusión de la LAR dentro de las cadenas de CS y la aparición de puentes de hidrógeno que confirma el descenso de la cristalinidad observado en los estudios de DSC y PXRD de los distintos sistemas micelares. La presencia de bandas de elevada intensidad a 2923 y 2875 cm^{-1} se relaciona con la vibración entre los grupos CH_3 de la LAR y con la vibración de los grupos C=O del CS. Además, los sistemas micelares muestran una mayor interacción con importantes cambios en las bandas de vibración a 1710 y 1641 cm^{-1} que se corresponde con los grupos C=O de la LAR y los grupos carbonilo $\text{C=O} - \text{NH}$ de la amida I de CS con interacciones intermoleculares. Las bandas de vibración a 1374 y 1147 cm^{-1} se corresponden con los grupos CH_2 y CH de la LAR y CS. La alta vibración a 1018 cm^{-1} que se relaciona con una fuerte presencia de los grupos C-C-C presentes en el CS y el LAR. Finalmente, las bandas a 573 cm^{-1} se atribuyen a las vibraciones de los grupos CO y C-C presentes en la LAR y el CS, respectivamente (López-Manzanara y col., 2023, Vo-An y col., 2021).

4.6. ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE LEVADURA DE ARROZ ROJO

Los comprimidos de levadura de arroz rojo (LAR) permiten mejorar la velocidad de disolución de la monacolina K, posiblemente por la presencia de otros componentes que favorecen las formas amorfas de monacolina K, que mejoran su perfil de disolución (Sohn y col., 2023 y Consumi y col., 2017). La utilización de algunos superdisgregantes como con la croscarmelosa sódica (CR) muestran importantes mejoras en la humectabilidad y la biodisponibilidad de fármacos escasamente solubles (Kwon y col., 2019 y Smith y col., 2018).

En base a estos estudios se propone el desarrollo de comprimidos de extracto de LAR con CR en proporciones fijas para evaluar la influencia de otros excipientes como el chitosán (CS) o el polisorbato 80 (Tween 80) sobre la velocidad de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1N).

4.6.1. Selección de la proporción de chitosán en comprimidos de dispersiones sólidas de levadura de arroz rojo

Este estudio permite determinar cómo influyen las proporciones crecientes de CS sobre la velocidad de disolución del extracto de LAR.

El extracto de LAR materia prima muestra un lento perfil de disolución en medio simulado gástrico con bajos porcentajes de disolución a los 10 min ($15,99 \pm 0,953$ %), alcanzando solo un $39,49 \pm 2,313$ % de disolución a las 2 h. Se han descrito perfiles de liberación similares en medio simulados gástrico (Suram y col., 2022 y Chen y col., 2013).

Para administrar el extracto de LAR se propone la elaboración de comprimidos de rápida disgregación que faciliten la disolución de la monacolina K en medio gástrico. Las características farmacotécnicas de los comprimidos de LAR permite relacionar la humectabilidad y la solubilidad de las formulaciones con los perfiles de disolución en medio simulado gástrico (Draksiene y col., 2021 y Wang y col., 2019).

En la figura 24 se representan los perfiles de disolución de distintos comprimidos de levadura de arroz rojo en un medio simulado gástrico (HCl 0,1N): extracto de LAR materia prima (LAR), comprimidos de LAR de rápida disolución CS:LAR (0:1), mezcla física con bajas proporciones de CS MF-CS:LAR (0,5:1) y comprimidos conteniendo dispersiones sólidas con distintas proporciones de chitosán: DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1).

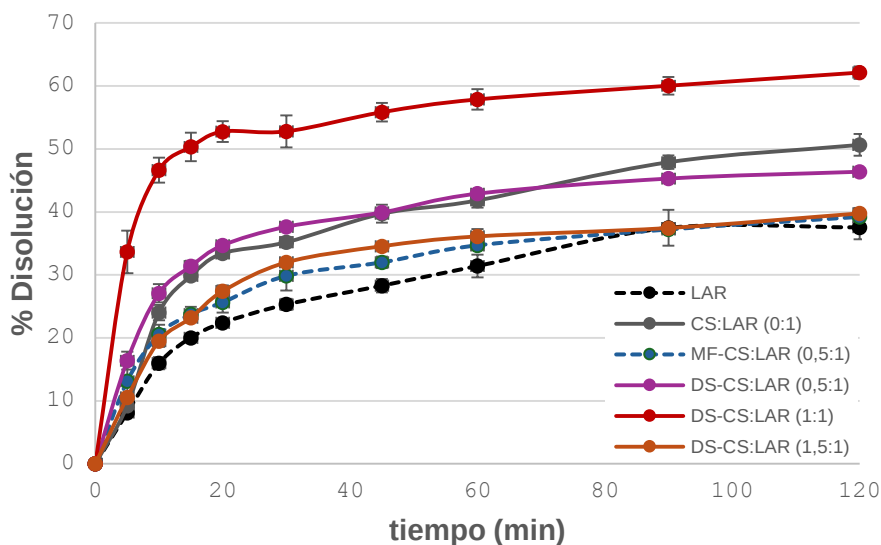


Figura 24. Perfiles de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1 N) de LAR, comprimidos sin chitosán CS:LAR (0:1), comprimidos de mezcla física MF-CS:LAR (0,5:1) y comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (0,5:1), DS-CS:LAR (1:1) y DS-CS:LAR (1,5:1).

Los comprimidos de rápida disolución de LAR sin chitosán CS:LAR (0:1) muestran perfiles de disolución sostenidos con porcentajes de disolución a los 10 minutos ($24,02 \pm 1,207$ %), alcanzando un $50,64 \pm 1,737$ % a las 2 h. La mejora de la disolución en el comprimido frente a la LAR materia prima se debe al empleo de excipientes hidrofílicos como la celulosa microcristalina y el superdisgregante croscarmelosa, que mejoran la humectabilidad de la LAR con el medio de disolución. Un efecto humectante similar con el medio de disolución ha sido previamente observado con distintas estatinas escasamente solubles (López-Manzanara y col., 2023, y Torrado-Salmerón, y col., 2023). Otros perfiles de disolución sostenidos similares han sido previamente descritos por otros autores con comprimidos de LAR (Suram y col., 2022 y Consumi y col., 2017). La presencia de bajos porcentajes de CS en el comprimido de la mezcla física presenta un ligero incremento en el perfil de disolución de la monacolina K, mostrando valores similares a los 10 minutos ($20,54 \pm 1,527$ %) y un importante descenso en el porcentaje disuelto a las 2h ($39,22 \pm 1,259$ %), si se compara con los comprimidos de rápida disolución sin CS CS:LAR (0:1). Este resultado indica que en medio ácido el CS sufre un proceso de hinchamiento lento que disminuye la velocidad de disolución de la monacolina K (López-Manzanara y col., 2023).

La utilización de dispersiones sólidas con bajos porcentajes de CS en los comprimidos DS-CS:LAR (0,5:1) y DS-CS:LAR (1:1) produce un incremento en el perfil de disolución de la LAR cuando se aumenta la proporción de CS en el comprimido. Estas formulaciones incrementan los porcentajes de disolución a los 10 minutos en 1,69 y 2.92 veces respectivamente frente a la LAR materia prima. El empleo de comprimidos con bajos porcentajes de CS en las dispersiones sólidas DS-CS:LAR (0,5:1) no supone grandes mejoras en la humectabilidad y produce un lento perfil de liberación con

porcentajes disueltos del $46,38 \pm 0,499 \%$ a las 2 h. La presencia de proporciones intermedias de CS en los comprimidos con dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1:1) logra mayores porcentajes de liberación del $62,13 \pm 0,989 \%$ al final del estudio de disolución (2 h) (ver figura 24). En los comprimidos DS-CS:LAR (1:1), el carácter catiónico del CS favorece su rápido hinchamiento en medio ácido, incrementa la humectabilidad en la superficie de las partículas y mejorar la disolución de fármacos escasamente solubles (Draksiene y col., 2021 y Wang y col., 2019).

La utilización de proporciones altas de CS en los comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1,5:1) muestra un importante descenso en el perfil de disolución del extracto de LAR cuando se aumenta la proporción de CS en el comprimido, presentando un comportamiento propio de un sistema matricial hidrofílico en el medio gástrico. Estas formulaciones presentan porcentaje de disolución a los 10 minutos similares a la LAR materia prima y alcanzan los porcentajes de disolución más bajos a las 2 h ($39,77 \pm 0,887 \%$). Empleando complejos poliónicos de CS o mezclas de gelatina y alginato se han observado similares sistemas de liberación sostenida (López-Manzanara y col., 2023 y Leone y col., 2017). Los altos contenidos de CS en los granulados dificultan el proceso de disgregación con un proceso de hinchamiento lento que modula la disolución. Además, la mayor cantidad de cadenas de CS favorece su hinchamiento en el medio ácido y produce un sistema matricial hinchable responsable de una liberación sostenida (Hu y col., 2020, Mumuni y col., 2020).

4.6.2. Selección del surfactante en comprimidos de sistemas micelares con chitosán

En la figura 25 se representan los perfiles de liberación de la monakolina K de comprimidos con bajos porcentajes de CS con distintos surfactantes, como lauril sulfato sódico o dodecilsulfato sódico (SDS), polisorbato 80 y Kolliphor RH49 o aceite de ricino polioxietilenado (K), tomando como referencia un comprimido de rápida disolución sin CS CS:LAR (0:1) y una dispersión sólida de CS y LAR sin surfactante DS-CS:LAR (1:1), para poder evaluar la influencia de comprimidos con dispersiones sólidas de CS:LAR que incorporan 3 diferentes surfactantes formando diferentes sistemas micelares: SM-CS:LAR:SDS (1:1:0,05), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:K (1:1:0,05).

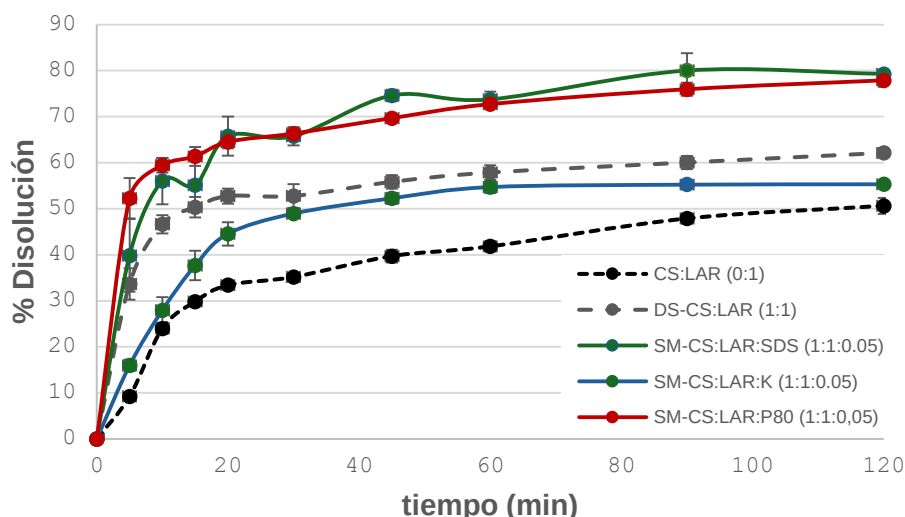


Figura 25. Perfiles de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1 N) de comprimidos sin chitosán CS:LAR (0:1), comprimidos de dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) y comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:SDS (1:1:0,05), SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:K (1:1:0,05).

La incorporación de surfactantes a las dispersiones sólidas (DS) permite obtener sistemas micelares (SM) que incrementan los porcentajes de disolución dependiendo de las interacciones que presenta cada surfactante con el medio de disolución. Los comprimidos conteniendo sodio dodecilsulfato DS-CS:LAR:SDS (1:1:0,05) presentan altos incrementos en los porcentajes de disolución a los 10 minutos con incrementos de 3,50 veces ($56,01 \pm 5,015 \%$) y de 1,52 veces ($56,01 \pm 5,015 \%$) cuando se comparan con la LAR materia prima y de 1,20 veces cuando se compara con comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1:1). Además, permite alcanzar incrementos significativos ($p < 0,05$) de 1,20 veces cuando se comparan con los comprimidos DS-CS:LAR (1:1). Igualmente, estas formulaciones alcanzan altos porcentajes de disolución a las 2 h, de 1,27 veces ($79,30 \pm 0,87 \%$) frente a la LAR materia prima y de 1,28 veces cuando se comparan con los comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1:1). Estos elevados incrementos en la velocidad de disolución probablemente estén relacionados con interacciones aniónicas del SDS y su elevada proporción de puentes de hidrógeno que incrementan la humectabilidad con el medio de disolución (Kwon y col., 2019). Sin embargo, la elevada desviación estándar que presentan durante los primeros tiempos de disolución (ver figura 25) indica un comportamiento errático que modifica el porcentaje de disolución antes de pasar al medio intestinal.

Surfactantes no iónicos como el polisorbato 80 o el Kolliphor RH40 presentan una importante interacción con las estructuras de la monacolina K dentro de la matriz de la levadura de arroz rojo (Fereig y col., 2021, Ahmed y col., 2020). La utilización de sistemas micelares con polisorbato 80, SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) o Kolliphor RH40, SM-CS:LAR:K (1:1:0,05) conlleva un comportamiento diferente. Mientras que con el polisorbato 80 SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) se obtienen los mayores incrementos en los

porcentajes de disolución a los 10 minutos con incrementos significativos ($p < 0,05$) de 3,72 veces ($59,43 \pm 1,553\%$) frente a la LAR materia prima, con los sistemas micelares con Kolliphor RH40 SM-CS:LAR:K (1:1:0,05) sus porcentajes de disolución son muy bajos ($31,60 \pm 4,453\%$). Los sistemas micelares con polisorbato 80 SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) alcanza altos porcentajes de disolución a las 2 h ($77,90 \pm 1,425\%$), sin embargo, con el surfactante Kolliphor RH40 DS-CS:LAR:K (1:1:0,05) se aprecian solo leves mejoras de 1,16 veces ($58,50 \pm 0,700\%$) frente a la LAR materia prima.

Estos sistemas micelares de Kolliphor RH40 SM-CS:LAR:K (1:1:0,05) alcanzan bajos porcentajes disueltos a las 2 h del $55,31 \pm 0,426\%$, que son solo ligeramente superiores a las formulaciones sin surfactante CS:LAR:P80 (0:1:0). Estos resultados indican que, en el caso de los sistemas micelares con polisorbato 80 MS-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) existe una alta interacción con el CS, mientras que en el caso del surfactante Kolliphor RH40 existe una baja interacción con la monacolina K dentro de la matriz del extracto de levadura de arroz rojo (Fereig y col., 2021, Ahmed y col., 2020). Los incrementos en los perfiles de disolución en los sistemas micelares con polisorbato 80 posiblemente estén relacionados con una elevada proporción de puentes de hidrogeno entre este surfactante y la monacolina K, lo que unido a su disposición en la superficie de la matriz del extracto de LAR mejora la humectabilidad con el medio de disolución. Similares mejoras se describen con simvastatina o atorvastatina en presencia de estos surfactantes no iónicos (López-Manzanara y col., 2023, y Torrado-Salmerón, y col., 2023).

4.6.3. Selección de la proporción de polisorbato 80 en comprimidos de sistemas micelares con proporciones bajas de chitosán

En la figura 26 se representan los perfiles de liberación de la monacolina K de comprimidos convencionales de CS y LAR CS:LAR (0:1), dispersiones sólidas con bajas proporciones de CS DS-CS:LAR (0,5:1) y sistemas micelares de polisorbato 80 con bajos porcentajes de CS: SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15).

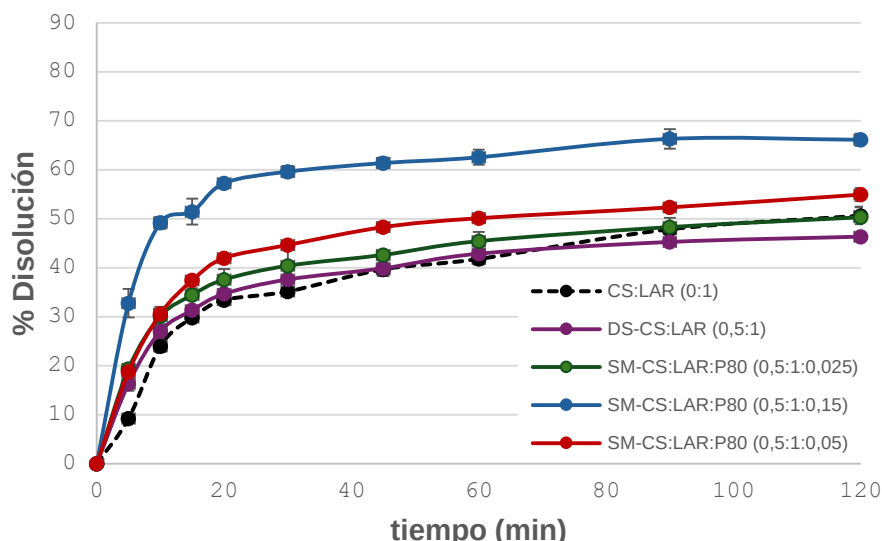


Figura 26. Perfiles de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1 N) de comprimidos CS:LAR (0,5:1), comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (0,5:1) y comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15).

La utilización de bajas proporciones de CS y bajos y medios porcentajes de polisorbato 80 en los comprimidos CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,025) y CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,05) supone ligeros incrementos en los perfiles de disolución de la LAR cuando se compara con los comprimidos sin polisorbato 80. Estas formulaciones incrementan los porcentajes de disolución a los 10 minutos en 1,88 y 1,91 veces, respectivamente, comparados con la formulación de LAR materia prima. Mejoras similares se aprecian en los porcentajes de disolución a las 2h con porcentajes de $50,34 \pm 0,400$ y $54,96 \pm 1,315$ % que suponen incrementos de 1,29 y 1,46 veces, respectivamente, frente a la formulación de LAR materia prima. La presencia de proporciones bajas y medias de polisorbato 80 permite mejorar la humectabilidad y los perfiles de disolución de estos comprimidos. Posiblemente la presencia del surfactante polisorbato 80 sobre la superficie de las partículas incrementa la humectabilidad, pero no mejora la solubilidad de fármacos escasamente solubles (Muniandy y col., 2021 y Wang y col., 2019).

La utilización de mayores proporciones de polisorbato 80 en la formulación CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15) produce un importante incremento en el perfil de liberación de la monacolina K, mostrando porcentajes de disolución a los 10 minutos con valores de $49,23 \pm 1,214$ %, incrementos de 3,08 veces comparado con la formulación de LAR. Además, la presencia de altas proporciones de surfactante conlleva incrementos significativos ($p < 0,05$) a las 2 h de disolución ($66,16 \pm 1,254$ %) comparados con los comprimidos de rápida disolución CS:LAR (0:1) ($50,64 \pm 1,737$ %). La presencia de altas proporciones de surfactante en estos comprimidos, junto con la presencia del polímero hidrofílico CS permiten mejorar la humectabilidad y la solubilidad de la monacolina K, mejorando sus perfiles de disolución. Distintos trabajos han relacionado la rápida disolución de la monacolina K en comprimidos con una importante mejora en la

biodisponibilidad del arroz rojo (Vitiello y col., 2023, Consumi y col., 2017 y Chen y col., 2013).

4.6.4. Selección de la proporción de polisorbato 80 en comprimidos de sistemas micelares con proporciones intermedias de chitosán

En la figura 27 se representan los perfiles de liberación de la monacolina K en comprimidos con proporciones intermedias de CS y con distintas cantidades de polisorbato 80, comprimido de disgregación rápida sin CS, comprimidos conteniendo dispersiones sólidas con proporciones intermedias de CS DS-CS:LAR (1:1) y comprimidos conteniendo sistemas micelares con proporciones intermedias de CS y cantidades crecientes de polisorbato 80: CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05), CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

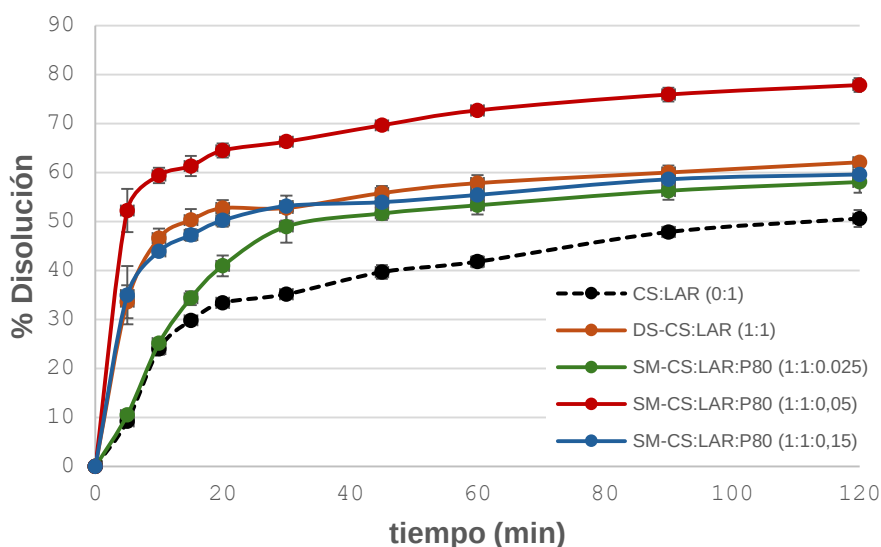


Figura 27. Perfiles de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1 N) de comprimidos sin chitosán CS:LAR (0:1), comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1:1) y comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15).

La presencia de porcentajes intermedios de CS junto con la presencia de surfactante en la formulación produce un importante incremento en la disolución de la monacolina K. En el caso de los comprimidos con sistemas micelares con bajos porcentajes de polisorbato 80 y proporciones intermedias de CS SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,025) el porcentaje de disolución a los 10 minutos es del $25,18 \pm 0,805$ %. Estos valores son 1,57 veces superiores a los observados en la LAR materia prima. Sin embargo, son similares a los que muestra la formulación de rápida disolución, sin CS ni surfactante CS:LAR (0:1) y con un descenso significativo respecto a la dispersión sólida sin surfactante DS-CS:LAR (1:1), mientras que, a las 2 h, estos sistemas micelares

presentan porcentajes de disolución similares a los de la dispersión sólida sin surfactante DS-CS:LAR (1:1).

Estos resultados indican que la presencia de bajas proporciones de polisorbato 80 no son suficientes para mejorar la humectabilidad y el perfil de liberación de la monacolina K llegando a retrasar los porcentajes iniciales de fármacos poco solubles como en este caso. Distintos estudios muestran que bajos porcentajes de surfactantes dificultan la disolución y pueden llegar a favorecer la precipitación de fármacos escasamente solubles como la monacolina K (Dwivedi y col., 2024 y Smith y col., 2018).

La presencia de porcentajes intermedios de polisorbato 80 en estas formulaciones SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) supone un incremento significativo ($p < 0,001$) de 2,48 veces en el porcentaje disuelto a los 10 minutos ($59,43 \pm 1,554$) comparados con la formulación de LAR. Además, la presencia de este surfactante en estas formulaciones incrementa el hinchamiento del CS mejorando su humectabilidad. Mientras que los porcentajes disueltos a las 2 h del $77,90 \pm 1,425$ % suponen un incremento de 2,07 veces frente al LAR materia prima y de 1,25 veces respecto a los porcentajes disueltos en las dispersiones sólidas sin surfactante DS-CS:LAR (1:1). La importante mejora en el perfil de disolución en esta formulación se debe al incremento de la humectabilidad que produce el polisorbato 80 sobre la superficie del CS, permitiendo un rápido hinchamiento de las cadenas polímero y una mejora de la disolución de la monacolina K. Importantes incrementos en los perfiles de disolución de monacolina K han sido observados al incorporar surfactantes al medio de disolución (Muniandy y col., 2021)

Finalmente, la presencia de mayores proporciones de polisorbato sobre las cadenas de CS puede llegar a producir un efecto negativo, retrasando la humectabilidad de las cadenas hidrofílicas del CS. Así, la presencia de altos porcentajes de polisorbato 80 en la formulación DS-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) produce porcentajes de disolución a los 10 min 2,75 veces ($43,94 \pm 0,525$) comparadas con el LAR materia prima y solo ligeramente inferiores si se comparan con los comprimidos con dispersiones sólidas sin tensioactivo DS-CS:LAR (1:1). Este retraso en la disolución de la monacolina K puede deberse a que la elevada proporción de surfactante produce una película de un elevado grosor, observada en los estudios de microscopía electrónica de barrido, que dificulta la humectabilidad y retrasa la liberación de los fármacos escasamente solubles que se encuentran en el interior (Torrado-Salmerón, y col., 2023 y García-Herrero y col., 2017).

4.6.5. Influencia de las proporciones de polisorbato 80 en los comprimidos de levadura de arroz rojo con proporciones altas de chitosán

En la figura 28 se representan los perfiles de liberación de la monacolina K de comprimidos sin CS, comprimido de dispersiones sólidas sin polisorbato 80 DS-CS:LAR (1,5:1) y de comprimidos conteniendo sistemas micelares con proporciones elevadas de chitosán y cantidades crecientes de polisorbato 80: CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025), CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05), CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

La combinación de altos porcentajes de CS junto con la utilización de bajos porcentajes de polisorbato 80 en los comprimidos con sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05) exhibe un ligero incremento en sus perfiles de disolución comparado con los que contienen dispersiones sólidas con altas proporciones de CS sin surfactante DS-CS:LAR (1,5:1). Estas formulaciones presentan porcentajes de disolución a los 10 minutos de $13,60 \pm 3,751$ y $18,08 \pm 3,832$ % respectivamente, valores similares a los que presenta el LAR materia prima y solo ligeramente inferiores a los $19,50 \pm 0,904$ % que presenta a los comprimidos de DS-CS:LAR (1,5:1). Estos similares valores al LAR materia prima, indican que el elevado porcentaje del polímero hidrofílico CS no influye en la entrada del medio de disolución.

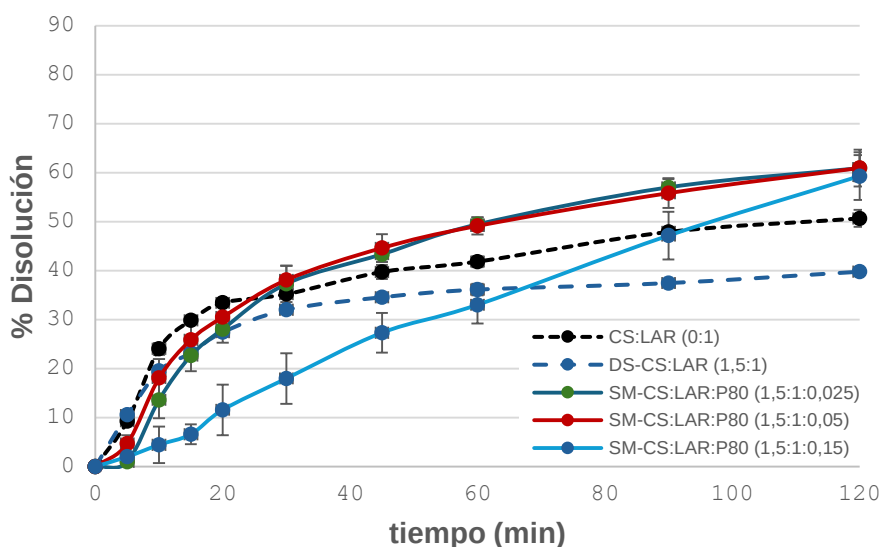


Figura 28. Perfiles de disolución en medio gástrico simulado (HCl 0,1 N) de comprimidos sin chitosán CS:LAR (0:1), comprimidos de dispersiones sólidas DS-CS:LAR (1,5:1) y comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,025), SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

Sin embargo, la presencia de bajos porcentajes de polisorbato 80 en las formulaciones producen mejoras significativas ($p < 0,001$), alcanzando incrementos de 1,62 veces en ambos sistemas micelares comparados con el LAR materia prima y de 1,53 veces en ambos sistemas micelares a las 2 h respecto a las dispersiones sólidas sin surfactante (ver figura 28). Posiblemente, la presencia de surfactante en la formulación incrementa la separación de las cadenas de CS y favorece el hinchamiento y la entrada del medio de disolución (Bagheri y col., 2021 y Ahmed y col., 2020).

Finalmente, la utilización de altas proporciones de CS con altos porcentajes de polisorbato 80 en los comprimidos CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15) mostraron un perfil de disolución más sostenido (ver figura 28). Durante el proceso de disolución los comprimidos muestran un proceso de hinchamiento en el medio gástrico que dura las 2 h del estudio de disolución y que se ajusta a una cinética de liberación cercana al orden cero. Esta formulación presentó un muy bajo porcentaje de disolución a los 10 minutos

($4,43 \pm 3,712$ %) muy inferior al obtenido para el LAR materia prima. Posiblemente, la interacción del polisorbato 80 sobre la superficie de las cadenas de CS produce una liberación sostenida desde la estructura polimérica, en los primeros tiempos de disolución, pero incrementa la solubilidad de la monacolina K, alcanzando porcentajes de disolución a las 2 h del $59,29 \pm 4,843$ %, porcentaje que suponen un incremento de 1,58 veces los porcentajes alcanzados en el LAR materia prima y de 1,49 veces los porcentajes de disolución de los comprimidos con dispersiones sólidas sin surfactante DS-CS:LAR (1,5:1), siguiendo una cinética de liberación sostenida que se aproxima a un orden cero. El comportamiento de estos comprimidos posiblemente esté relacionado con una fuerte interacción del surfactante con las cadenas de CS (Fereig y col., 2021 y Ahmed y col., 2020).

CAPÍTULO 5

MEJORAS FARMACOTÉCNICAS EN FORMULACIONES DE SIMVASTATINA

5. MEJORAS FARMACOTÉCNICAS EN FORMULACIONES DE SIMVASTATINA

5.1. INTRODUCCIÓN

La dislipidemia es un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), ya que el aumento de lípidos en sangre provoca la formación de placas de ateroma, causando enfermedades como la enfermedad arterial coronaria (EAC). En los últimos años, la simvastatina se ha utilizado como tratamiento de primera línea para prevenir diferentes trastornos de la EAC (Herdiana y col., 2025; Cai y col., 2020 y Torrado-Salmerón y col., 2019). En diversos tratamientos de la dislipidemia en ratas, se muestra que el empleo de distintos recursos tecnológicos puede incrementar la cantidad liberada de fármacos hipolipemiantes como la ezetimiba o simvastatina a dosis bajas, mostraron resultados de eficacia similares a los obtenidos con dosis más altas (Abo-Zalam y col., 2021 y Torrado-Salmerón 2019).

La simvastatina (SIM) es un agente hipolipemiante, generalmente utilizado para el tratamiento de la dislipidemia. Esta estatina se clasifica como un fármaco tipo II en el sistema de clasificación biofarmacéutica, con una baja solubilidad en agua (0,26 mg/L), una liberación sostenida en medio gástrico y una liberación más rápida en medio intestinal (pH 6,8) (Abo-Zalam y col., 2021). Estas diferencias en los perfiles de disolución están relacionadas con el anillo de lactona de la SIM, que presenta un proceso de hidrólisis en condiciones ácidas (Kersani y col., 2020). La preparación de distintos recursos tecnológicos como las nanopartículas, nanocompuestos, granulados y complejos poliiónicos (CP) es adecuada para alcanzar perfiles de disolución sostenida de distintas estatinas, ya que permiten mejorar la biodisponibilidad de fármacos escasamente solubles (Jindal y col., 2021 y Aslmaid y col., 2020).

Los CP son estructuras macromoleculares formadas por una red entre moléculas poliméricas con carga opuesta (Shah y col., 2023; Zhu y col., 2023 y Nghiem y col., 2020). Para su preparación se emplean polímeros naturales con reticulación iónica relativamente fácil, como el quitosán (CS) con carga positiva, combinados con distintos polímeros aniónicos, como la carboximetil celulosa (CMC), el alginato, o la goma xantana, dando lugar a complejos del tipo CS:CMC, CS: alginato o CS: goma xantana (Zhu y col., 2023 y Sun y col., 2019). La tabla 18 muestra distintos complejos poliiónicos de CS que con diversos polímeros aniónicos naturales producen diferentes interacciones iónicas dentro de la red poliiónica (Alsmadi y col., 2020; Ćirić y col., 2020 e Ibrahim y col., 2016). La variación de proporciones de CS dentro del complejo polielectrolítico modifica sus interacciones iónicas y produce diferentes cinéticas de liberación en los distintos medios gastrointestinales (pH 2,0 - 7,4) (Bagheri y col., 2021; Thai y col., 2020 y Sun y col., 2019).

Tabla 18. Estudio de distintos complejos poliónicos de quitosán: tipo de interacciones, condiciones de sus estudios de disolución y ajustes cinéticos observados.

CS: Polímero aniónico y fármaco	Tipo de interacción (FTIR)	Estudio de disolución	Cinética	Referencia
CS:CMC (1,5:1) 5-Fluoruracilo (5-FU)	-5-FU/CMC -CS/CMC -Puentes de hidrógeno	SGF pH 2.0 and SIF (pH 6.8) -pH 1.2 < 20% 2 h -pH 6.8 ~ 60% 3 h	Cinética 1 ^{er} orden (pH 6.8)	(Sun y col., 2019)
CS:Alginato (2:1) Cisplatino	-No se observan interacciones	Tampón fosfato pH 7.4 ~ 60% 2 h	Cinética 1 ^{er} orden (pH 6.8)	(Ibrahim y col., 2016)
CS:CMC (3:1) Vancomicina	CS/CMC	Tampón ácido pH 2.0 ~ 30% 2 h	Pseudo-orden cero	(Cerchiara y col., 2016)
CS:CMC (1:1) CS:CMC (1:9) Clorhexidina (CLX)	-CLX/CMC -CS/CMC	Tampón fosfato pH 4.5 CS:CMC (1.1) ~ 70% 1 h CS:CMC (0.1:0.9) < 20% 6 h	No presenta ajuste cinéticos	(Bigucci y col., 2015)
CS:Goma xantana (1:1) Ibuprofeno	-CS/Goma xantana -Puentes de hidrógeno	Tampón fosfato pH 7.2 >90% 60 min	Difusión de Fickian n = 0.406; r ² = 0.9697	(Ćirić y col., 2020)
CS:Alginato (0,1:0,1) Lovastatina (LOV)	- LOV/complejo -CS/Alginato -Puentes de hidrógeno	SIF (pH 7.4) >60% 3 h	Difusión de Fickian (n < 0.38; r ² > 0.9825)	(Nghiem y col., 2020)
CS:Alginato (1:2) Lovastatin (LOV)	- LOV/complejo -CS/Alginato -Puentes de hidrógeno	SIF (pH 4.5; 6.5; 7.4) pH 7.4 >60% 3 h	pH 7.4 Orden 0 (r ² = 0.985) pH 6.5 1 ^{er} orden (r ² = 0.987) pH 4.5 1 ^{er} orden (r ² = 0.989)	(Thai y col., 2020)
CS:CMC (1:1) Atorvastatina (AT)	-AT/complejo -CS/CMC -Puentes de hidrógeno	SIF pH 5.0 and pH 7.0 pH 5.0 >15% 4 h pH 7.0 >25% 4 h	Rápido efecto inicial -No ajuste cinético (pH 5.0 y pH 7.0)	(Bagheri y col., 2021)
CS:Xanthana (1:1) Rosuvastatina (ROS)	-CS/Goma xantana bajas interacciones	Tampón fosfato pH 7.4 >60% 2 h	-No presenta ajuste cinético	(Shah y col., 2023)
CS:CMC (2:2) Rojo Congo Azul Metileno	-CS/CMC -Puentes de hidrógeno	Tampón fosfato pH 4.0 >60% 1 h	-Cinética de pseudo 2 ^o orden (r ² > 0.9620) -Pseudo 1 ^{er} orden (r ² > 0.9620)	(Zhu y col., 2023)

En los últimos años, el desarrollo de CP de CS/polímero aniónico ha despertado un creciente interés en el control y la modulación de la liberación de fármacos (Thai y col., 2020 y Sun y col., 2019). Las atracciones electrostáticas entre el grupo amino ionizado del CS (NH₃⁺) y los grupos carboxílicos (COO⁻) de los polímeros aniónicos son las principales interacciones para la formación de complejos de polielectrolitos y se

utilizan ampliamente para la liberación controlada de fármacos (Bagheri y col., 2021, Nghiem y col. 2020 y Thai y col., 2020). Estudios recientes exponen que los CP de CS a un pH cercano a su pKa (4,6) o superior exhiben un gran número de protones intramoleculares (H^+), lo que provoca un aumento de la captación de agua y una mejora en la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (Ćirić y col., 2020 y Thai y col., 2020).

En este capítulo se evalúa el comportamiento que presentan los distintos complejos en diferentes ambientes gastrointestinales (Tabla 18). A pH gástricos y en la primera porción del intestino ($pH < 4,5$) se observan perfiles de disolución bajos (Bagheri y col., 2021, Sun y col., 2019 y Cerchiara y col., 2016). A estos valores de pH, las cadenas de CS están protonadas (NH_3^+) y las cadenas de CMC (pKa alrededor de 3,5) presentan una carga aniónica (COO^-) formando una estructura de red de dispersión lenta (Zhu y col., 2023 y Bigucci y col., 2015). En este medio ácido, la mayoría de las cadenas de CS se emplean para producir las interacciones de polímeros CS/CMC, dejando pocos grupos catiónicos libres (NH_3^+), lo cual se relaciona con bajas repulsiones iónicas entre los grupos catiónicos de CS dentro de la estructura molecular (Cerchiara y col., 2016). Sin embargo, a pH 4,5 los complejos de CS/polímero aniónico muestran perfiles de disolución más altos con diferente cinética (Bagheri y col., 2021, Thai y col., 2020 y Sun y col., 2019). La presencia de altas proporciones de CS indica un alto número de grupos catiónicos libres (NH_3^+) dentro del complejo, lo que incrementa la separación de las cadenas interpoliméricas y los enlaces de hidrógeno intramoleculares (Nghiem y col., 2020 y Cerchiara y col., 2016). La alta repulsión entre las cadenas protonadas (NH_3^+) de las cadenas de CS y los enlaces de hidrógeno intramoleculares favorece la humectabilidad y mejora la velocidad de disolución del fármaco (Wang y col., 2019). Finalmente, los complejos de CS/polímero aniónico en medios alcalinos (a pH 6,8 y 7,4) exhiben una red no protonada que se relaciona con velocidades de disolución rápidas (Shah y col., 2023 y Ibrahim y col., 2016).

Las diferentes interacciones polímero/polímero y fármaco/polímero observadas en la tabla 18 indican un buen ajuste a la cinética de primer orden o de orden cero en el rango de pH entre 4,5 y 7,4 (Nghiem y col., 2020 y Thai y col., 2020). Además, los fármacos aniónicos, como la SIM, presentan un mayor grado de interacción a bajas proporciones de (1:1) en comparación con porcentajes más elevados de CMC, como (1:9), que se atribuye a una mayor presencia de cargas negativas libres en la CMC (Bigucci y col., 2015).

La elaboración de CP de CS/CMC se utiliza para mejorar el tratamiento de las hiperlipidemias (Shah y col., 2023; Nghiem y col., 2020 y Thai y col., 2020). Estos complejos basados en CS/CMC son sistemas farmacéuticos fáciles de preparar a escala industrial (Ćirić y col., 2020 y Nghiem y col., 2020), mientras que la preparación de nanopartículas, nanofibras y nanopartículas lipídicas presenta mayores dificultades para su trasposición a escala industrial (Herdiana y col., 2025; Abo-Zalam y col., 2021 y Kersani y col., 2020). Además, diferentes estudios de toxicidad subcrónica en CP de

CS/alginato y CS/CMC los consideran como prácticamente no tóxicos (Aslmaid y col., 2020 y Thai y col., 2020).

En este capítulo de la tesis se estudia la elaboración de CP con diferentes porcentajes de CMC. Asimismo, mediante los estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) se pueden conocer los cambios en la morfología de los complejos al incrementar las proporciones de CS o CMC en las formulaciones. Los estudios de caracterización por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X de polvos (PXRD) son adecuados para evaluar las interacciones SIM/polímero y polímero/polímero que aparecen en los distintos complejos y la posible inclusión de las partículas de SIM dentro de los mismos. Por otro lado, se describe cómo influye la proporción de CMC en los perfiles de disolución de la SIM a pH 4,5 y se evalúa cómo cambia el porcentaje de liberación de fármaco y los distintos ajustes cinéticos según las proporciones de CS y CMC que presenten los CP.

5.2. MATERIAL Y MÉTODOS

5.2.1. Materiales

Chitosán (CS) de alto peso molecular (PM 310-375 kDa o g/mol, grado de desacetilación 90,7% y viscosidad 0,188 PaS) suministrado por Guinama® S.L.U. (Valencia, España). Carboximetilcelulosa (CMC) de alta viscosidad (PM 1500-2500 Da y grado de sustitución del 70%, equivalente a 0,7 grupos carboximetilo por unidad de anhidroglucosa) suministrado por Sigma-Aldrich (Saint Louis, Misuri, EEUU.). Simvastatina (SIM) adquirida de Laboratorios Normon (Madrid, España). Lauril sulfato sódico (SDS) obtenida de PanReac S.L.U. (Barcelona, España). Ácido acético glacial, riqueza 99,9% grado Ph Eur. suministrado por Fagron Ibérica S.A.U. (Barcelona, España). Ácido clorhídrico 37% ACS, ISO, adquirida de PanReac S.L.U. (Barcelona, España). Agua destilada, obtenida de un sistema de purificación Milli-Q Millipore (Billerica, Massachusetts, EEUU.). Todos los demás reactivos y productos químicos utilizados fueron de grado analítico o superior.

5.2.2. Métodos

Elaboración de formulaciones

Las formulaciones utilizadas para los diferentes estudios y su procedimiento de elaboración se describen a continuación:

Materias primas: las formulaciones con un único componente simvastatina (SIM), chitosán (CS) o carboximetilcelulosa (CMC) se utilizan como referencia en los métodos de caracterización en microscopia electrónica de barrido (SEM), infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencia de barrido (DSC), difracción de rayos X (PXRD) y en los ensayos de velocidad de disolución.

Mezclas físicas: las mezclas físicas (MF) utilizadas en este trabajo se preparan mezclando manualmente distintas cantidades de SIM, CS y CMC en un mortero de cerámica con la ayuda de una espátula, previamente pesadas en una balanza Mettler® AG 104. Las distintas proporciones de los componentes de las formulaciones estudiadas se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 19. Composición de las distintas mezclas físicas.

CÓDIGO FORMULACIÓN	SIM (mg)	CS (mg)	CMC (mg)
MF-SIM:CS:CMC (1:1:1)	1000	1000	1000
MF- SIM:CS:CMC (1:1:3)	1000	1000	3000

Formulaciones de complejos poliónicos con distintas proporciones de chitosán: se preparan empleando diferentes proporciones de CS/CMC: CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) y CP-SIM:CS:CMC

(1:2:1) (p/p). Para elaborar los CP se pesa el CS y se humecta con una solución de 0,66 ml de ácido acético en un mortero de cerámica durante 15 min. A esta mezcla se añade la CMC y se homogeniza con distintos volúmenes de agua hasta formar un gel homogéneo.

Por otro lado, una cantidad exactamente pesada de SIM se disuelve en un tubo de ensayo con 4,5 ml de etanol mediante agitación en un agitador Vortex® a 2500 rpm durante 2 minutos. Esta disolución se añade al gel anterior y se mezcla con la mano del mortero hasta formar un gel espeso que se deja secar a 40° C durante 24h. Las partículas secas se pulverizan en un mortero y se tamizan hasta obtener una fracción con diámetros entre 0,5 y 0,125 mm. Las muestras se mantienen protegidas de la luz y la humedad en un desecador hasta su utilización. Las distintas formulaciones se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Componentes utilizados en cada formulación de complejo poliónico con distintas proporciones de chitosán.

CÓDIGO FORMULACIÓN	SIM (mg)	CS (mg)	CMC (mg)	Ácido acético (ml)	Agua (ml)
CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66)	1000	666,66	666,66	0,66	15,34
CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66)	1000	1000	666,66	0,66	15,34
CP- SIM:CS:CMC (1:1:1)	1000	1000	1000	0,66	15,34
CP- SIM:CS:CMC (1:2:1)	1000	2000	1000	0,66	15,34

Formulaciones de complejos poliónicos con distintas proporciones de CMC: para este estudio se desarrollan los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) (p/p). Para elaborar los distintos complejos se pesa el CS y se coloca en un mortero y se humecta con una solución de 0,66 ml de ácido acético en mortero de cerámica durante 15 minutos. A esta mezcla se añade la CMC y se homogeniza con agua hasta formar un gel.

Por otro lado, se pesa la SIM y se disuelve en un tubo de ensayo con 4,5 ml de etanol mediante agitación a 2500 rpm durante 2 minutos. Esta solución se añade al gel anterior, mezclándose con la mano del mortero hasta formar un gel espeso. Este gel se seca a 40° C durante 24h. Las partículas secas se pulverizan en un mortero y se tamizan para obtener una fracción con diámetros entre 0,5 y 0,125 mm. y las muestras se mantienen protegidas de la luz y la humedad en un desecador hasta su utilización. En la tabla 21 se describen las formulaciones.

Tabla 21. Componentes utilizados en cada formulación de complejo poliiónico con cantidades crecientes de carboximetilcelulosa.

CÓDIGO FORMULACIÓN	SIM (mg)	CS (mg)	CMC (mg)	Ácido acético (ml)	Agua (ml)
CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66)	1000	666,66	666,66	0,66	15,34
CP- SIM:CS:CMC (1:1:1)	1000	1000	1000	0,66	15,34
CP- SIM:CS:CMC (1:1:2)	1000	1000	2000	0,66	15,34
CP- SIM:CS:CMC (1:1:3)	1000	1000	3000	0,66	15,34

Formulaciones de complejos poliiónicos con distintas proporciones de ácido acético: las formulaciones estudiadas se elaboran a partir del CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) con diferentes volúmenes de ácido acético (AcAc): CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-0,66; CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-1,50 y CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-2,00 (p/v). Para elaborar estos complejos se pesa el CS y se coloca en un mortero, humectándose con distintos volúmenes de ácido acético y se homogeniza mediante agitación con la mano de mortero durante 15 minutos. A esta mezcla se añaden distintas cantidades de CMC y cantidades crecientes de agua mientras se agita constantemente con la mano del mortero hasta formar un gel homogéneo.

De la misma manera, se pesa la SIM y se disuelve en un tubo de ensayo con 4,5 ml de etanol mediante agitación a 2500 rpm durante 2 minutos. Se añade la disolución al gel anterior, mezclándose con la mano del mortero hasta formar un gel espeso que se deja secar a 40° C durante 24h. Las partículas secas se pulverizan en un mortero y se tamizan para obtener una fracción con diámetros entre 0,5 y 0,125 mm. Las muestras se mantienen protegidas de la luz y la humedad en un desecador hasta su utilización.

Las proporciones de los diferentes componentes utilizados en cada formulación de CP se muestra en la tabla 22.

Tabla 22. Componentes utilizados en cada formulación de complejo poliiónico con cantidades crecientes de ácido acético.

CÓDIGO FORMULACIÓN	SIM (mg)	CS (mg)	CMC (mg)	Ácido acético (ml)	Agua (ml)
CP-(SIM:CS:CMC)- AcAc (1:1:3)-0,66	1000	1000	3000	0,66	15,34
CP-(SIM:CS:CMC)- AcAc (1:1:3)-1,50	1000	1000	3000	1,50	14,50
CP-(SIM:CS:CMC)- AcAc (1:1:3)-2,00	1000	1000	3000	2,00	13,00

Estudio de velocidad de disolución

Para evaluar la velocidad de disolución de la SIM se realizan estudios de velocidad de disolución en condiciones SINK. Los ensayos se llevan a cabo en un equipo de disolución ERWEKA® DT 80 con un sistema de agitación de paletas (tipo 2), en vasos con 500 ml de un medio de disolución a pH 4,5 (ácido acético diluido/buffer acetato 0,05 M), a una velocidad de 50 r.p.m. y con una temperatura del medio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Se toman muestras de 5 mL, reponiéndose el volumen extraído de medio de disolución, a intervalos de tiempo de 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 minutos y 24h. Las muestras se filtran a través de un filtro Millipore de $0,45 \mu\text{m}$. Las cantidades disueltas de SIM a los distintos tiempos se determinan a una longitud de onda de 238 nm en un espectrofotómetro Jasco V-730. Todos los ensayos se realizan por triplicado para cada formulación y cada tiempo de muestra.

Mediante este método se estudian las estructuras de los diferentes enlaces a escala molecular de la SIM, CS y CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejo poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), realizándose un último estudio de la influencia de la proporción de ácido acético en el que se seleccionan los siguientes complejos: CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-0,66; CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-1,50 y CP-(SIM:CS:CMC)-AcAc (1:1:3)-2,00.

Caracterización de las formulaciones

Las diferentes formulaciones son sometidas a estudios de caracterización fisicoquímicos y farmacotécnicos como microscopia electrónica de barrido (SEM), caracterización por barrido del infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y estudios de difracción de rayos X de polvos (PXRD).

Microscopía electrónica de barrido (SEM): este método permite conocer la morfología de la superficie las formulaciones. Para preparar las muestras para este estudio las distintas formulaciones se fijan en un portaobjetos con cinta adhesiva de doble cara. Sobre la muestra se fija una fina capa de oro utilizando un metalizador a vacío Q150RS Quorum® technologies y un segundo recubrimiento con hilo de carbono a vacío con un evaporador Q150TE Quorum® technologies. Las muestras se analizan con un microscopio electrónico de barrido Jeol® JSM-6400, operando a una tensión de aceleración de 20 kV. Todas las micrografías se hicieron con un aumento de x800 y x2500. Mediante este método se estudian las estructuras de las materias primas SIM, CS y CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Se realiza un segundo estudio para evaluar el cambio en la morfología de la superficie de distintas formulaciones después de 15 minutos en el medio de disolución. Tras retirar las muestras del medio de disolución, se congelan con nitrógeno líquido y se liofilizan durante 24h antes de su metalización y observación en el microscopio de barrido. Después de 15 minutos de disolución se realiza el estudio morfológico de las siguientes formulaciones: CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR): estos estudios permiten evaluar las interacciones SIM-polímero y polímero-polímero. Las diferentes muestras se preparan pesando cantidades equivalentes a 40 mg de SIM y mezclando con 800 mg de bromuro potásico. Las muestras se someten a presiones de 10 T en una prensa hidráulica Carver® y los espectros infrarrojos se miden con un espectrofotómetro Perkin Elmer® 1600 FTIR. Se realiza el análisis espectral infrarrojo por transformada de Fourier en un rango entre 400–4000 cm^{-1} . Este ensayo se efectúa en modo absorbancia, realizándose la media de 64 barridos con una resolución de 2 cm^{-1} . Mediante este método se estudian las estructuras de los diferentes enlaces a escala molecular de las SIM, CS y CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC): con este método se analiza el descenso en la cristalinidad de la SIM y la formación de CP por interacciones entre los polímeros.

Para estos estudios se realiza una calibración del equipo usando indio como estándar de referencia de calibración (156,60 °C). Todas las muestras se pesan en cápsulas de aluminio herméticamente selladas. Las muestras se someten a un calentamiento entre 0 a 250 °C a una velocidad de 10 °C/min, con una purga de nitrógeno a 30 mL/min y se usa una cápsula vacía de aluminio sellada como blanco en las mismas condiciones. Mediante este método se estudia la estructura de la SIM, CS y CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Difracción de rayos X de polvos (Powder X-ray diffraction, PXRD): estos estudios evalúan el carácter semicristalino o amorfo de las diferentes muestras.

Los estudios de difracción de rayos X se realizan en el Centro de Asistencia a la Investigación de la Universidad Complutense de Madrid en un equipo Philips® X'Pert-MPD X-ray diffractometer. Las muestras se pulverizan sobre un portaobjetos y se fijan por presión, posteriormente se radian usando una radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$) y se analizan entre 5 y 40° (2θ), con un tamaño de paso de $0,04^\circ$ y una velocidad de 1 s por paso. Mediante este método se estudian los difractogramas de la SIM, CS, CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejo poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Estudio cinético

Estos estudios permiten conocer los mecanismos que predominan en la liberación de la SIM de los diferentes CP.

Las cinéticas de liberación del fármaco se ajustan a los modelos de liberación estándar de orden cero, Higuchi y de primer orden (Khushbu y col., 2021 y Kilicarlan y col., 2018).

$$M_t/M_\infty = K_0 t \text{ Modelo de orden cero (1)}$$

$$M_t/M_\infty = K_H t^{0.5} \text{ Modelo Higuchi (2)}$$

$$\ln [100 - (M_t/M_\infty)] = -K_1 t \text{ Modelo de primer orden (3)}$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción del fármaco liberada en el tiempo t (min) de la cantidad total liberada. K_0 , K_H y K_1 (min^{-1}) son las constantes de las cinéticas de disolución para los modelos cinéticos de orden cero, Higuchi y de primer orden, respectivamente, que caracterizan la liberación en función del tiempo t .

Además, el efecto de la formación de CP sobre la liberación de SIM se analiza según la ecuación de Korsmeyer-Peppas para $M_t / M_\infty < 0,6$, que se puede expresar como la siguiente ecuación (Khushbu y col., 2021):

$$M_t/M_\infty = k_d t^n \text{ (4)}$$

Donde M_t/M_∞ es la fracción del fármaco liberada en el tiempo t (min), K_d (min^{-1}) es la constante de la cinética de disolución y n es el exponente de difusión característico de la liberación en función del tiempo t . En la liberación del fármaco el exponente n es la constante de difusión que caracteriza el mecanismo de transporte de liberación del fármaco. Debido a la forma esférica de los complejos poliónicos, se evalúa la liberación del fármaco en $0,43 < n < 0,85$ utilizado para formas esféricas. Cuando $n = 0,43$, se

observa un proceso de difusión Fickiano, el mecanismo de liberación dominante es la difusión del fármaco desde la red polimérica. Cuando n presenta valores entre $0,43 < n < 1$, se produce una difusión de fármaco de transporte anómalo (no Fickiano). La difusión anómala asume que el mecanismo de liberación de la SIM era una combinación de hinchamiento, erosión y difusión. Cuando $n = 1$, se observa una cinética de transporte de Caso II o de liberación de orden cero. El valor de n de aproximadamente 1,0 indica que la relajación del polímero, la disolución del polímero o la erosión son los mecanismos dominantes (Khushbu y col., 2021 y Kilicarlan y col., 2018).

Estudio estadístico

Las diferencias entre los valores obtenidos se determinan mediante las desviaciones estándar para un número de tres determinaciones en los estudios de velocidad de disolución. Las diferencias entre los diferentes CP desarrollados se evalúan mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguido de una prueba post hoc apropiada en el caso de la presencia de una diferencia significativa. Un valor de $p \leq 0,05$ se considera un criterio para una diferencia estadísticamente significativa (Statgraphics® Plus, versión 5.1).

5.3. ESTUDIO DE MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Los estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) permiten conocer la morfología superficial de las materias primas simvastatina (SIM), chitosán (CS) y carboximetil celulosa (CMC), de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y de los complejos poliónico (CP) CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3). En estos estudios se determina cómo cambia la morfología de los diferentes CP al variar las proporciones de CS y CMC. Todas las micrografías se toman con un microscopio electrónico de barrido a 800 y 2500 aumentos.

5.3.1. Estudio de microscopía electrónica de las diferentes materias primas

Mediante el estudio de microscopia electrónica se procede a evaluar la morfología de la SIM, el CS y la CMC.

La SIM muestra en las figuras 29 y 30 una estructura cristalina ortorrómbica con tamaños de cristales entre 5-20 μm y una importante fracción de partículas de menor tamaño (0,5-5 μm). Trabajos previos refieren una estructura cristalina similar para la SIM, con tamaños de partícula comprendidos entre 10 -1000 μm (Yasavini y col., 2017). La presencia de una gran cantidad de estructuras cristalinas de pequeño tamaño se atribuye a un proceso de micronización para mejorar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (Torrado-Salmerón, y col., 2021 y Gallego-Arranz, y col., 2020).

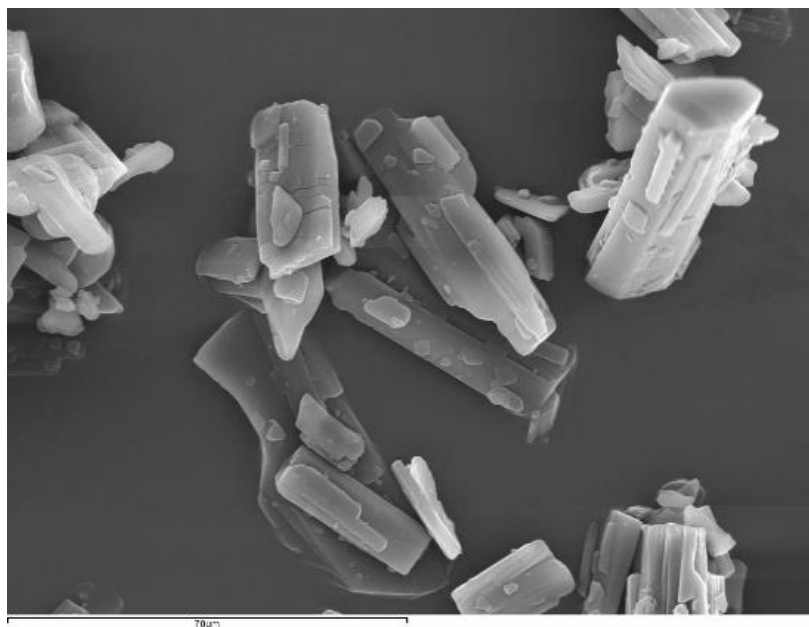


Figura 29. Microscopía electrónica de barrido de simvastatina X800.

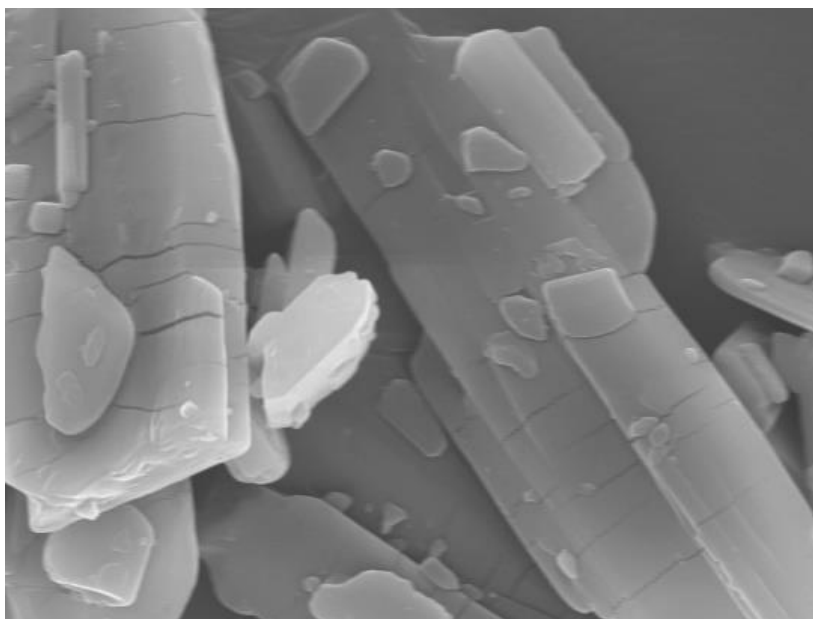


Figura 30. Microscopía electrónica de barrido de simvastatina X2500.

El CS presenta en la figura 31 una estructura en forma de escama con una superficie rugosa relacionada con la pérdida de agua durante su proceso de secado. La aparición de esta morfología es característica de complejos de CS sometidos a diferentes procesos de secado (Ćirić y col., 2020; Sun y col., 2019 y Mahdavinia y col., 2017).

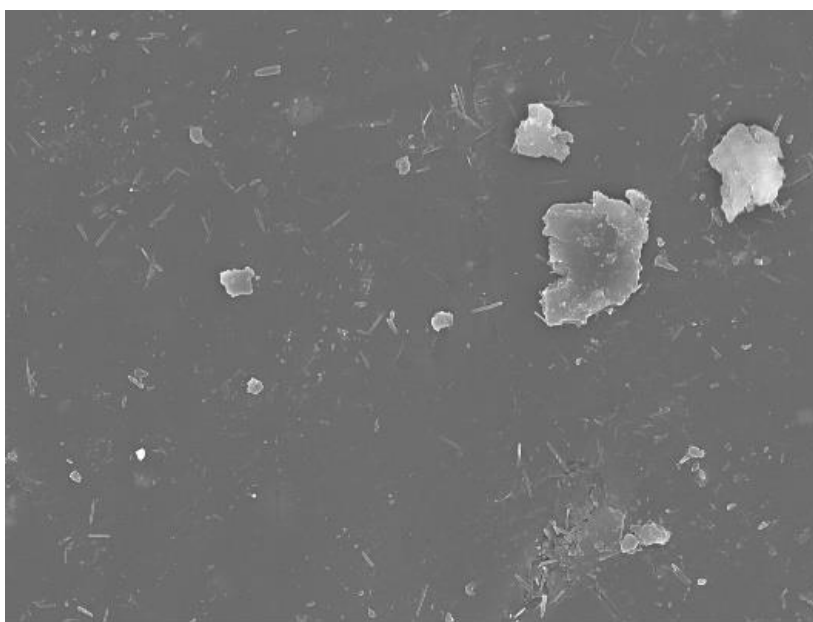


Figura 31. Microscopía electrónica de barrido de chitosán X800.

La CMC se muestra en las figuras 32 y 33, observándose una superficie reticular propia de las estructuras semicristalinas que presentan los derivados celulósicos con

poros de diferentes tamaños. En estudios previos se muestran morfologías reticulares semicristalinas similares para la CMC (Sun y col., 2019 y García-Herrero y col., 2017).

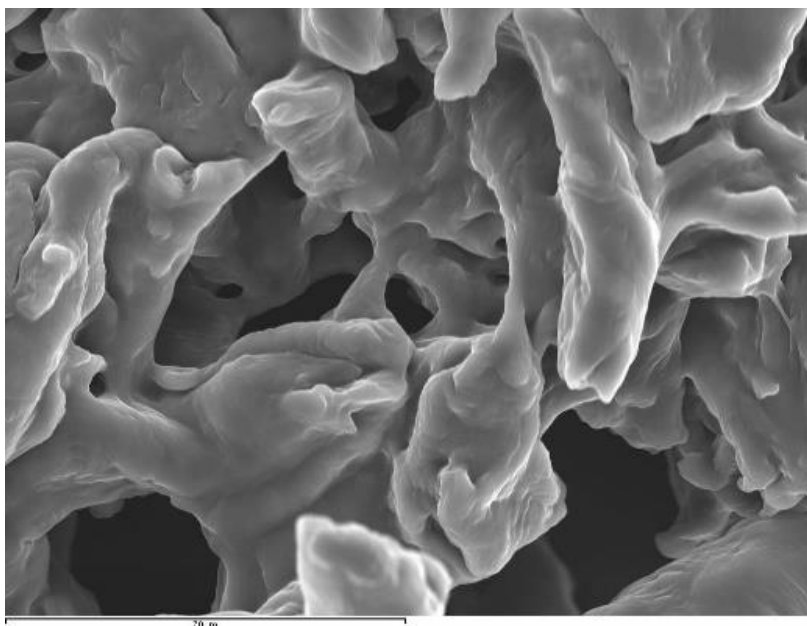


Figura 32. Microscopía electrónica de barrido de carboximetilcelulosa X800.

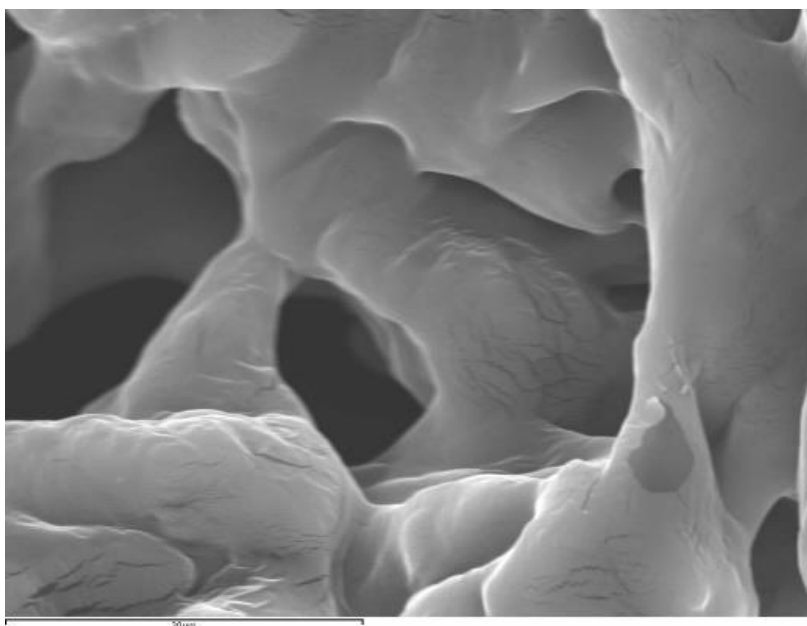


Figura 33. Microscopía electrónica de barrido de carboximetilcelulosa X2500.

La presencia de poros en la superficie reticular de estos derivados celulósicos está relacionada con la temperatura utilizada durante el proceso de secado y la adición de agentes plastificantes como el polietilenglicol, lo que incrementan el número de poros (Kajdič y col., 2020).

5.3.2. Estudio de microscopía electrónica de mezclas físicas con diferentes proporciones de chitosán y carboximetil celulosa

En las mezclas físicas (MF) es posible observar la morfología de cada uno de los componentes presentes en las formulaciones. La morfología de la MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) se muestra en las figuras 34 y 35.

En la figura 34 se aprecia una estructura fibrosa que es la CMC, unas escamas planas características del CS y la presencia de pequeños cristales ortorrómbicos de distinto tamaño que se relacionan con la SIM (Malviya y col., 2021 y Ćirić y col., 2020). No se aprecia la aparición de aglomerados de SIM durante este proceso de mezclado debido a la presencia de estos polímeros (Kong y col., 2017).

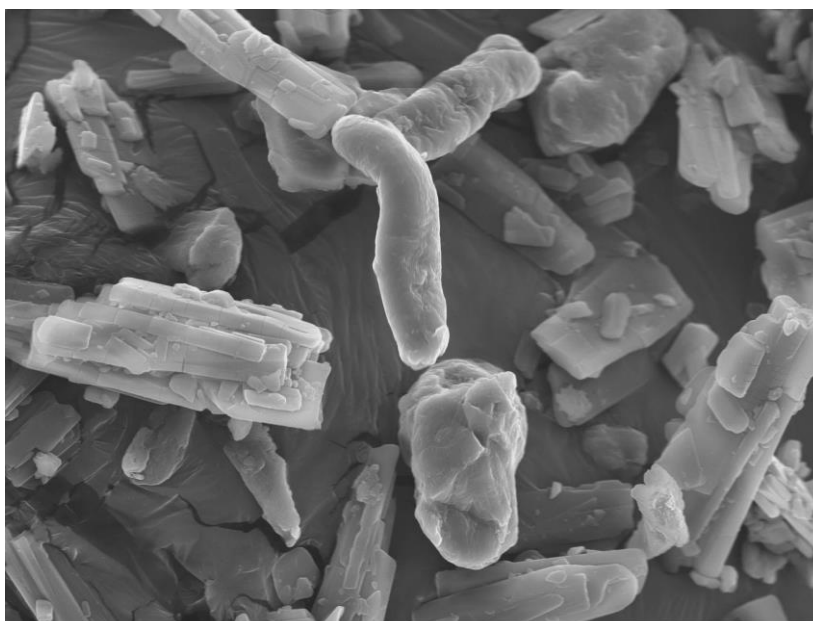


Figura 34. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) X2500.

Al ampliar la resolución a 2500 aumentos, en la figura 35 es posible observar sobre la estructura de la CMC la presencia de las escamas características del CS, así como los cristales de distinto tamaño de la SIM en la superficie (Yasavini y col., 2017).

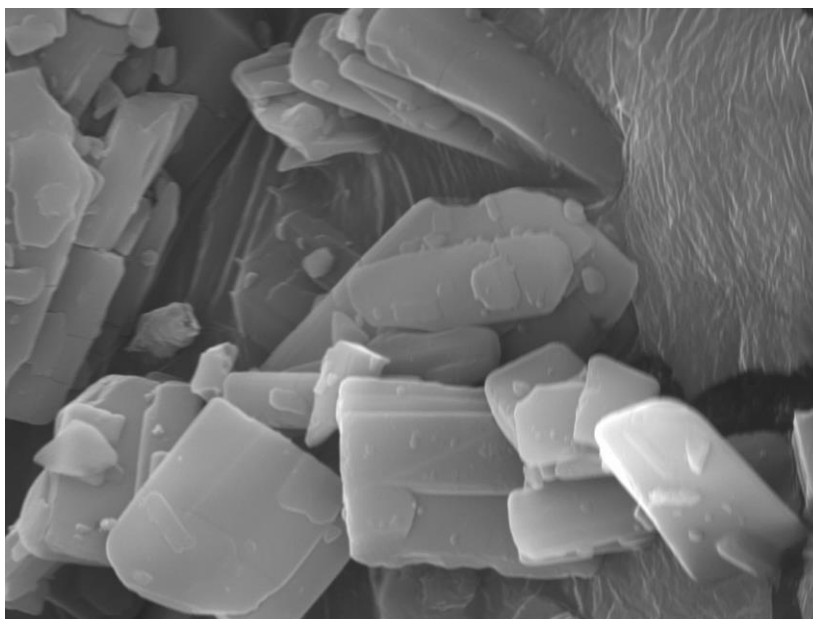


Figura 35. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física
MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) X2500.

Al aumentar la proporción de CMC en las MF se produce un cambio en la distribución de las diferentes partículas. Así, en la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3), las figuras 36 y 37 muestran un aumento importante en el número de fibras de celulosa, siendo más difícil observar las estructuras características del CS (Ćirić y col., 2020).

En la figura 36, aunque la observación se realiza a pocos aumentos (x800), el gran tamaño de algunas de las fibras de CMC hace que no se puedan ver en su totalidad, pero permite apreciar que poseen una estructura semicristalina, característica de los derivados de celulosa. Diferentes publicaciones refieren estructuras similares de derivados de celulosa en MF con distintas sustancias activas cristalinas (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Gallego-Arranz y col., 2020). En los estudios con mayores aumentos (figura 37) es posible observar cómo los pequeños cristales ortorrómbicos de la SIM tienden a situarse sobre la superficie de las fibras de CMC evitando su aglomeración (Malviya y col., 2021). Esta distribución posiblemente mejore la humectación de estos fármacos poco solubles y permita incrementar la velocidad de disolución de la SIM. En diferentes estudios previos se refiere una distribución similar de partículas cristalinas de pequeño tamaño sobre las fibras de distintos derivados de celulosa (Torrado-Salmerón y col., 2021 y Garcia-Herrero y col., 2017). La presencia de estos polímeros durante las operaciones de mezclado evita los fenómenos de aglomeración que pueden producirse en la SIM en mezcladoras planetarias (Kong y col., 2017).

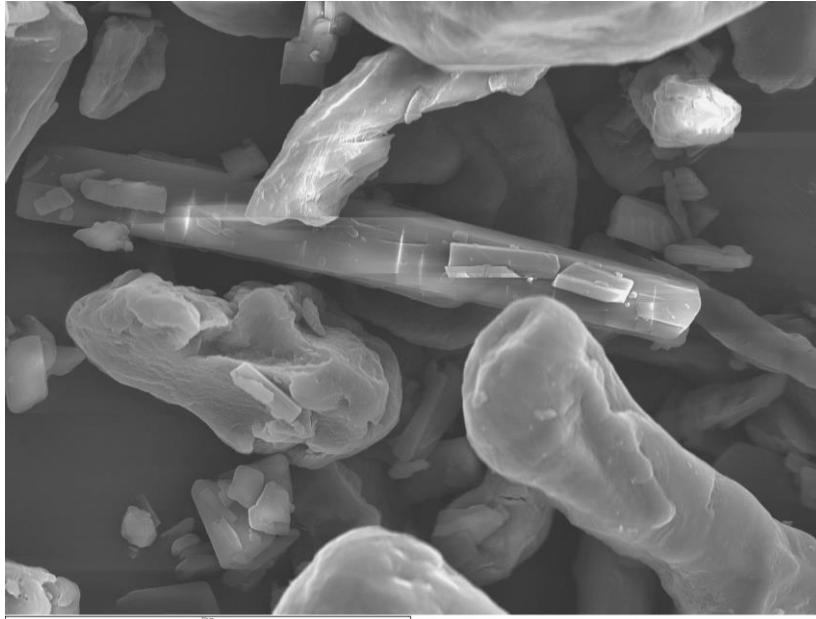


Figura 36. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física
MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) X800.

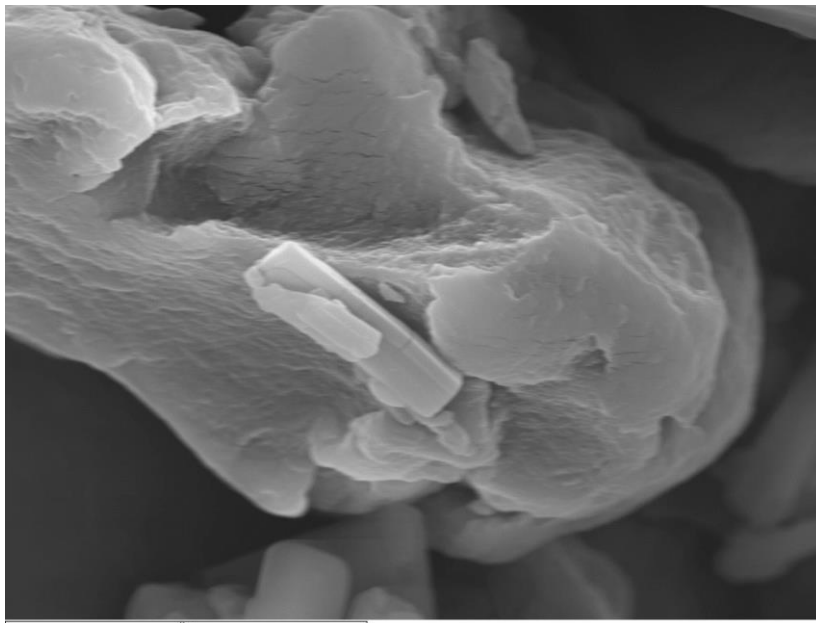


Figura 37. Microscopía electrónica de barrido de la mezcla física
MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) X2500.

5.3.3. Estudio de microscopía electrónica de complejos poliiónicos con diferentes proporciones de chitosán

Los CP presentan un cambio importante en la morfología respecto a las MF que puede ser atribuido a las uniones entre los grupos catiónicos del CS y los grupos aniónicos de la CMC que dan lugar al complejo. La densidad de la estructura de las formulaciones dependerá de las proporciones de los polímeros de CS y CMC en las diferentes formulaciones.

Complejos poliiónicos con proporciones bajas de chitosán

A continuación se evalúa la morfología de los complejos con bajas proporciones de CS: CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:1). Se aprecian importantes cambios debido a interacciones iónicas y a una gran cantidad de puentes de hidrogeno.

El complejo CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) muestra la formación de una estructura amorfa producida por la interpenetración de los polímeros de CS y CMC (figura 38). Presenta una superficie lisa donde es posible observar la presencia de uniones iónicas entre las cadenas aniónicas de la CMC y las estructuras catiónicas del CS (Hu y col., 2020; Alsmadi y col., 2019 y Cerchiara y col., 2016). En esta estructura (figura 38) es posible ver una película lisa por la presencia de puentes de hidrógeno (Costa y col., 2016). La baja proporción de los polímeros en la formulación permite observar la presencia de pequeños cristales de SIM sobre la superficie de estas estructuras (Malviya y col., 2021).

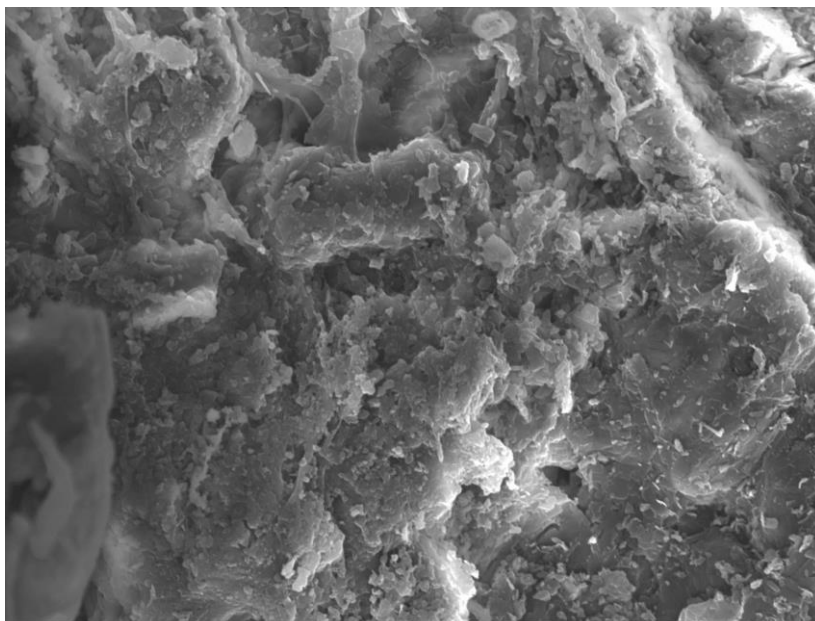


Figura 38. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico
CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) X800.

Con un mayor número de aumentos (figura 39) se puede apreciar los cambios en la morfología de la superficie de los complejos, sin la presencia de las estructuras fibrosas características de la CMC. Sin embargo, la observación detallada de la superficie lisa permite detectar cristales de SIM incluidos en el interior de estos complejos y la presencia de una gran cantidad de cristales de pequeño tamaño de SIM sobre la superficie de las estructuras poliónicas (López-Manzanara y col., 2023 y Costa y col., 2016). La temperatura de secado de 40 °C es adecuada para formar complejos peliculares con una superficie lisa (Altam y col., 2022).

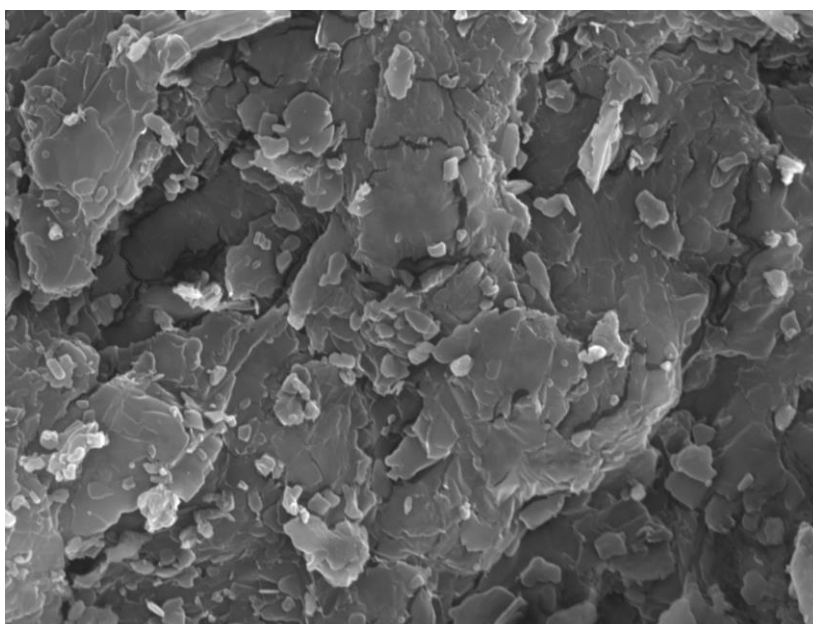


Figura 39. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico
CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) X2500.

Las figuras 40 y 41 muestran la morfología de la superficie de la formulación CP-SIM:CS:CMC (1:1:1). La presencia de cantidades de CS y CMC similares a las de SIM produce ligeros cambios en la estructura las formulaciones.

En la figura 40 se aprecia cómo el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) presenta una estructura con mayor profundidad, observándose la formación de un complejo de CS y CMC donde es difícil observar los cristales de SIM bajo su superficie con estructura en forma de escamas características del CS. Posiblemente la baja proporción de CMC en la formulación hace que exista un exceso de CS que no está contribuyendo a la formación del CP y que interaccionan formando estructuras en forma de escamas (Chaiwarit y col., 2022; Ortiz y col., 2022 y Alsmadi y col., 2019).

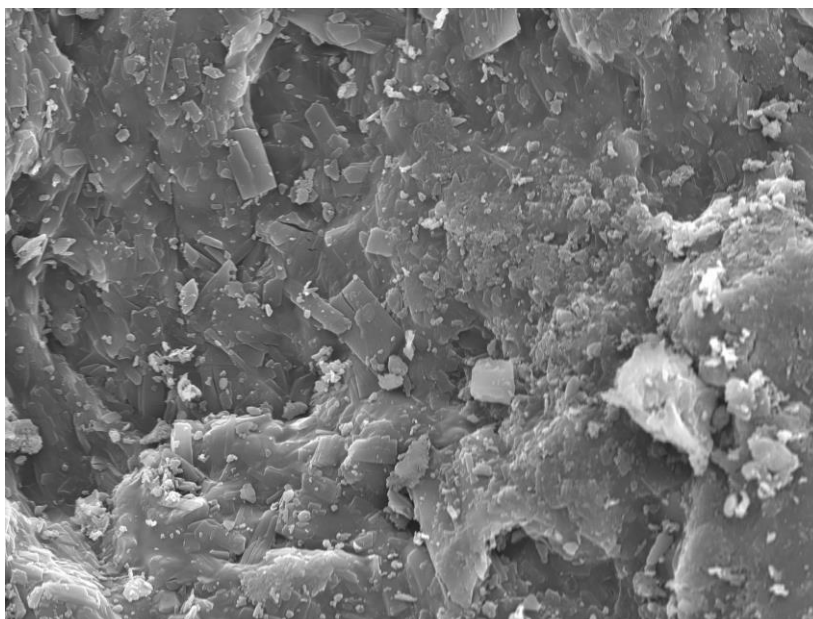


Figura 40. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) X800.

Al incrementar el número de aumentos (figura 41) se aprecia la ausencia de los cristales de SIM dentro del complejo. La mayor proporción de ambos polímeros permite un atrapamiento uniforme de las moléculas de SIM dentro de la formulación, lo que disminuye la aparición de ésta como cristales. El descenso uniforme de cristales durante el proceso de secado ha sido previamente observado por diferentes autores al incrementar la proporción de los polímeros en los complejos (López-Manzanara y col., 2023; Ortiz y col., 2022 y Leonida y col., 2018).

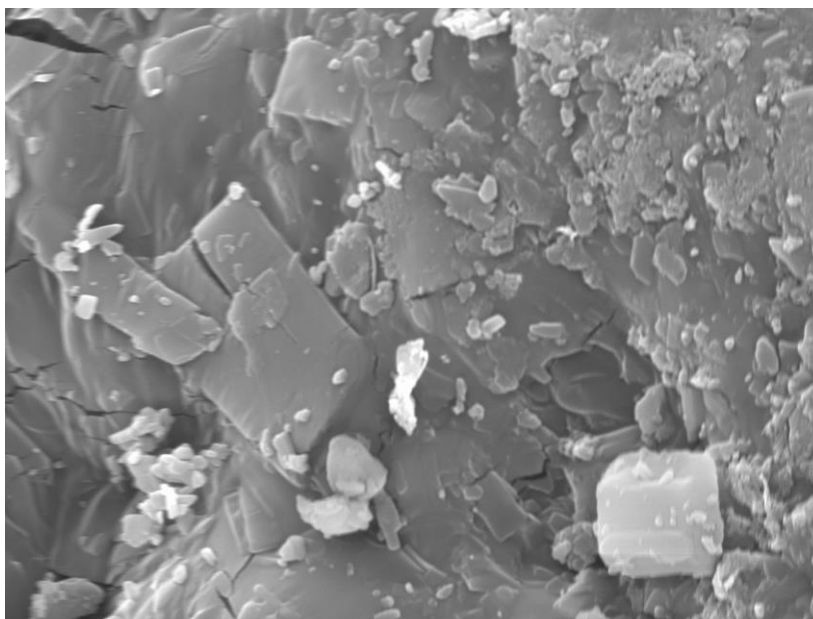


Figura 41. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) X2500.

Complejos poliónicos con proporciones altas de chitosán

Al incrementar la cantidad de CS en el interior de la formulación CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) se observa un importante cambio en la morfología de las partículas (figuras 42 y 43). Posiblemente la mayor proporción de cadenas de CS produce una mayor repulsión de las cadenas catiónicas del mismo y la aparición de estructuras rugosas interconectadas mediante el film de CMC (figura 42). Se ha visto que el exceso de CS puede contribuir a estos cambios en la morfología, ya que favorece la formación de nuevos CP que durante el proceso de secado forman estructuras rugosas características de mayores proporciones de este polímero (Kilicarslan y col., 2018, Leonida y col., 2018, Costa y col., 2016).

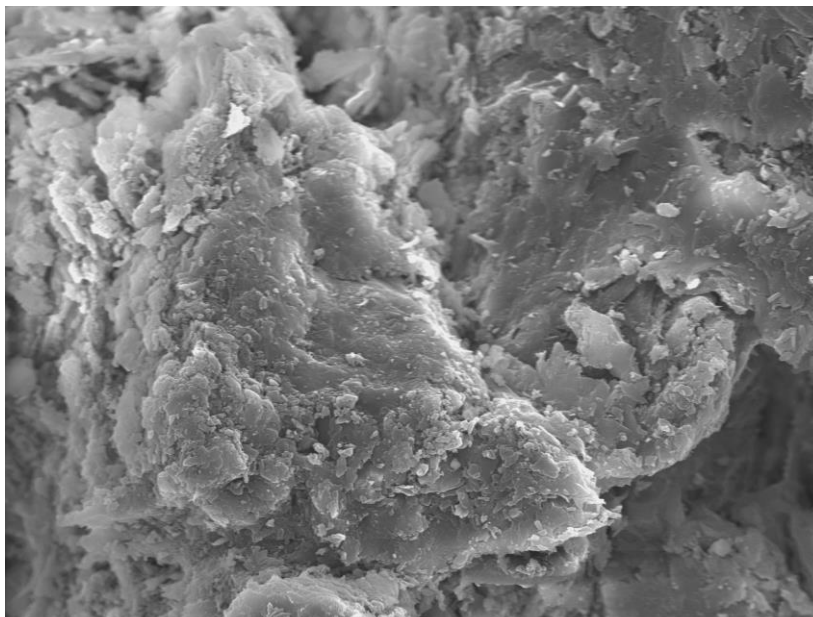


Figura 42. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico
CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) X800.

Al incrementar el número de aumentos (figura 43) se aprecia una estructura más compacta del CP, con un crecimiento de estructuras amorfas globulares donde es más difícil observar la presencia de pequeños cristales de SIM debajo de la superficie. La mayor proporción de los polímeros en estos complejos atrapa las moléculas de SIM durante el proceso de secado, por lo que se forma un CP más denso que evita la recristalización de la SIM en el interior del complejo (Nghiem y col., 2020). Una disminución similar en la proporción de cristales de fármacos es observada al incrementar la proporción de los polímeros utilizados para la formación de CP (Zhu y col., 2023 y Ortiz y col., 2022).

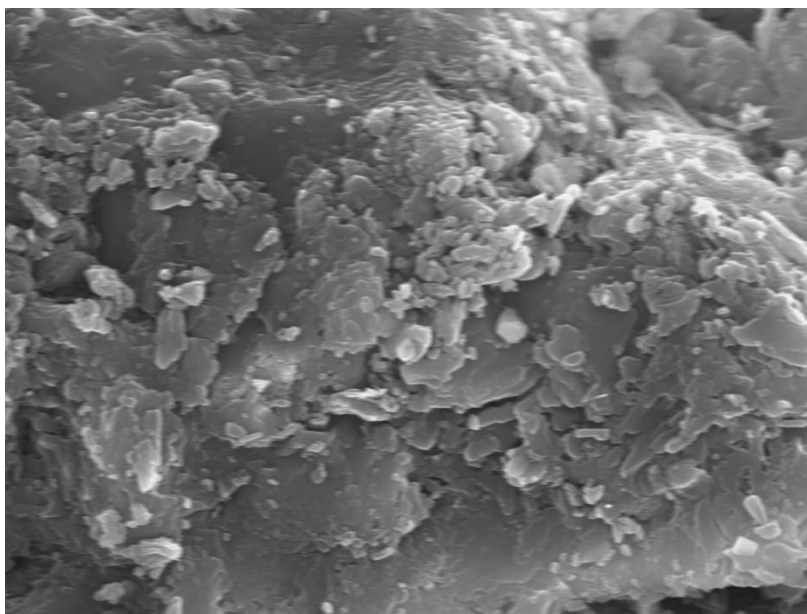


Figura 43. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico
CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) X2500.

5.3.4. Estudio de microscopía electrónica de complejos poliiónicos con proporciones altas de carboximetil celulosa

A continuación, se evalúa la morfología de los CP con altas proporciones de CMC: CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3). Los cambios en estas figuras están relacionados con una mayor cantidad de interacciones iónicas entre las cadenas catiónicas de CS y las cadenas aniónicas de CMC y a una gran cantidad de interacciones poliiónicas por puentes de hidrógeno. Esto da lugar a la formación de nuevas estructuras con forma de película atribuidas al aumento de la proporción de CMC en estas formulaciones.

El complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) muestra un cambio importante en la morfología. La figura 44 refiere una estructura pelicular densa que recubre todo el complejo con una elevada interacción iónica de las cadenas aniónicas de CMC que atrapan las cadenas catiónicas de CS (Ortiz y col., 2022). Sobre esta película no es posible observar la presencia de los cristales característicos de SIM al encontrarse ésta atrapada dentro de los complejos poliiónicos evitando la precipitación y formación de cristales de fármaco durante el proceso de secado (Ortiz y col., 2022, Nghiem y col., 2020 y Leonida y col., 2018). Las temperaturas de secado inferiores a 55 °C han mostrado ser importantes para formar complejos con superficie pelicular lisa entre las cadenas catiónicas de CS y las cadenas aniónicas de CMC (Altam y col., 2022).

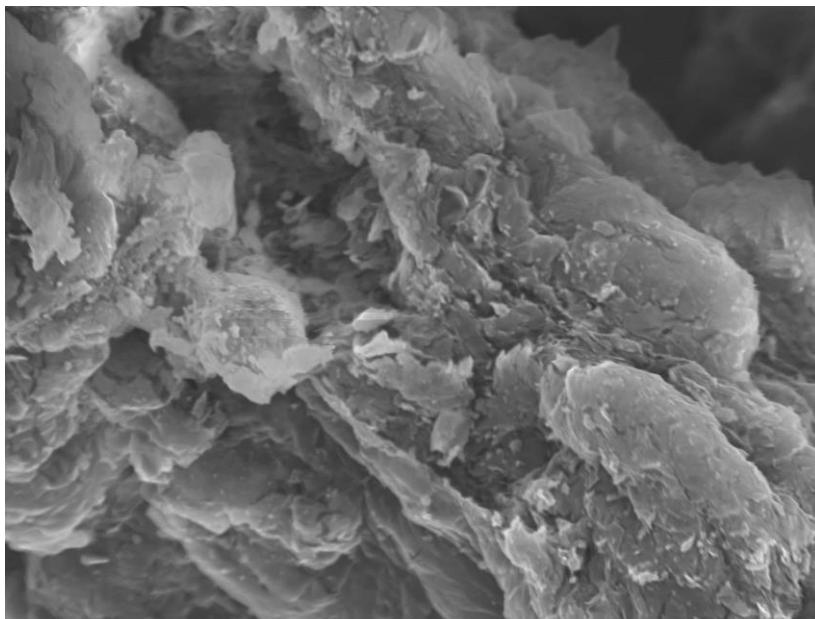


Figura 44. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) X800.

Al incrementar el número de aumentos (x2500 aumentos) se aprecia que este complejo presenta una estructura superficial en forma de película lisa atribuible a la mayor proporción de CMC que interacciona con el CS (figura 45).

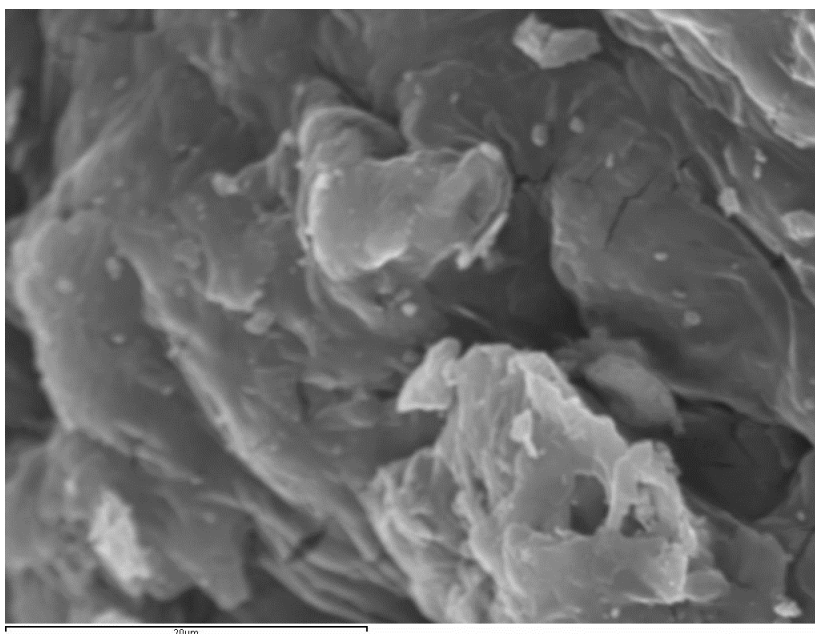


Figura 45. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) X2500.

Estructuras similares han sido previamente observadas con diferentes derivados celulósicos (Altam y col., 2022 y García-Herrero y col., 2017). En este caso sí es posible adivinar la presencia de algunos pequeños cristales de SIM en la superficie de la película. En trabajos previos se confirma que elevadas proporciones de derivados celulósicos en los CP producen la aparición de películas similares (Wang y col., 2019 y Leonida y col., 2018). Con proporciones más elevadas de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), se produce un complejo más denso (figuras 46 y 47) por la interacción aniónica de las cadenas de CMC que atrapan en su interior a las cadenas catiónicas de CS. En esta estructura las diferencias en la morfología se atribuyen a la mayor proporción de CMC en la formulación (Ortiz y col., 2022 y Kilicarslan y col., 2018).

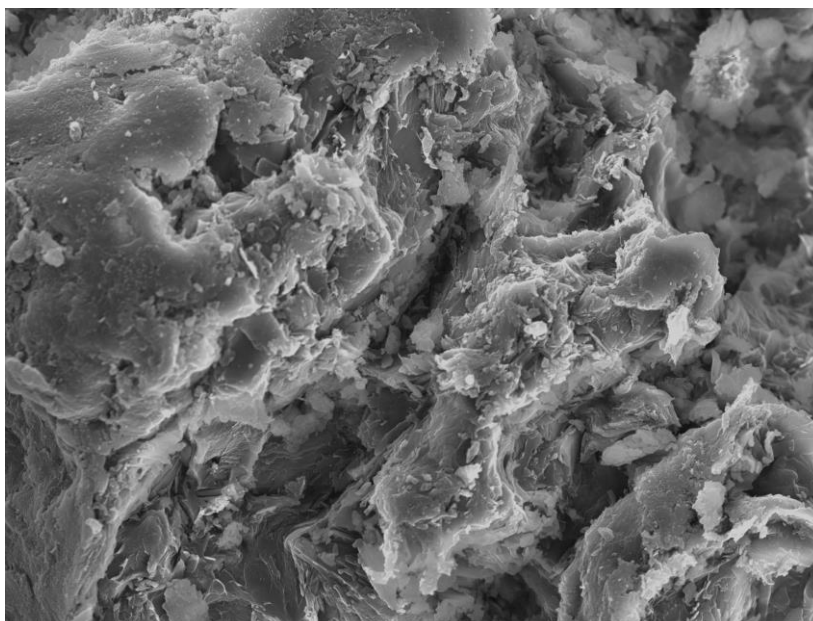


Figura 46. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) X800.

En la superficie de esta formulación (x2500 aumentos) se observa que la mayor proporción de las cadenas de CMC atrapa a las cadenas catiónicas de CS produciendo la estructura pelicular característica en la superficie de los compuestos (Ćirić y col., 2020 y Fara y col., 2019). Las mayores proporciones de CS y CMC en estos complejos producirá una elevada interacción iónica (Cerchiara y col., 2016 y Bigucci y col., 2015).

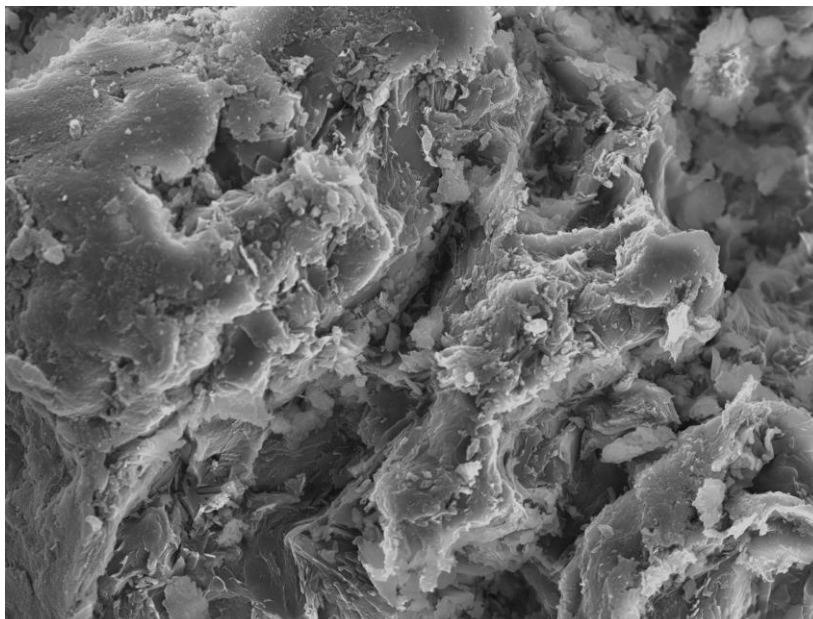


Figura 47. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico
CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) X2500.

5.3.5. Estudio de microscopía electrónica de hidrogel en el medio de disolución

Se emplea la microscopía electrónica de barrido (SEM) con el objeto de realizar un estudio morfológico de distintos hidrogel. Tras seleccionar las formulaciones, se recogen muestras del medio de disolución a un tiempo determinado (1h) y posteriormente se elimina el exceso de agua mediante un proceso de congelación y secado a vacío que evite los cambios en su morfología. El estudio se realiza en los hidrogel de las distintas materias primas por separado SIM, CS y CMC, de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y de los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3). Estos estudios permiten evaluar cómo cambia la morfología de los hidrogel formados a partir de complejos poliónicos (CP) con diferentes proporciones de CS y CMC. Todas las microfotografías se tomaron a 800 y 2500 aumentos.

Hidrogel de quitosán y carboximetilcelulosa en el medio de disolución

Mediante el estudio de microscopía electrónica de barrido se evalúa la morfología de los hidrogel de CS y de CMC.

El CS muestra una estructura lisa (figura 48) debido a un proceso de hidratación en el medio de disolución (tampón acetato pH 4.5). La aparición de esta morfología lisa se aprecia en estudios previos con hidrogel de CS sometidos a un proceso de congelación y secado a vacío (Hu y col., 2020 y Costa y col., 2016).

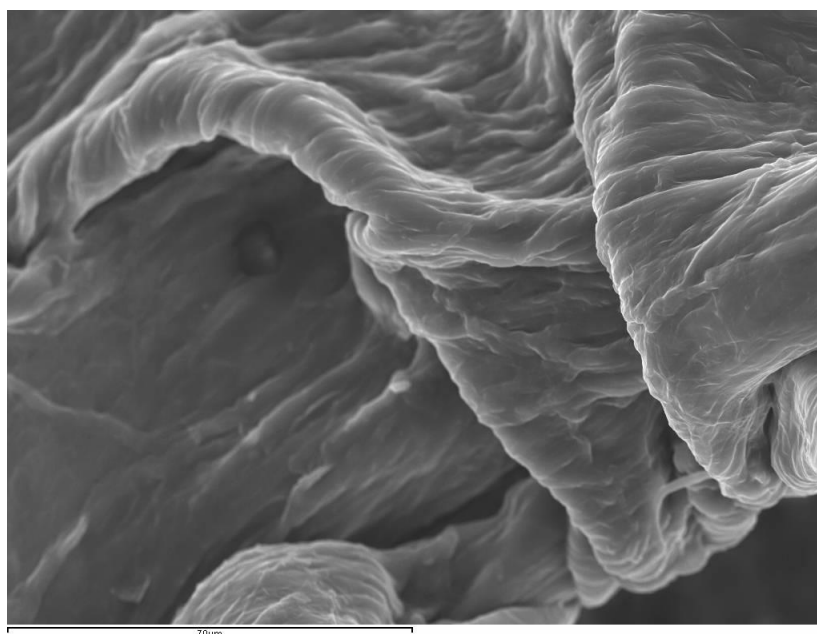


Figura 48. Microscopía electrónica de barrido del hidrogel de quitosán X800.

Con un mayor número de aumentos (x2500 aumentos) se puede observar la presencia de poros en el interior de la estructura que modulan la liberación en el medio de disolución (figura 49). En geles de CS después de un secado a vacío ya se aprecian estructuras lisas similares con un gran número de poros interconectados (Hu y col., 2020).

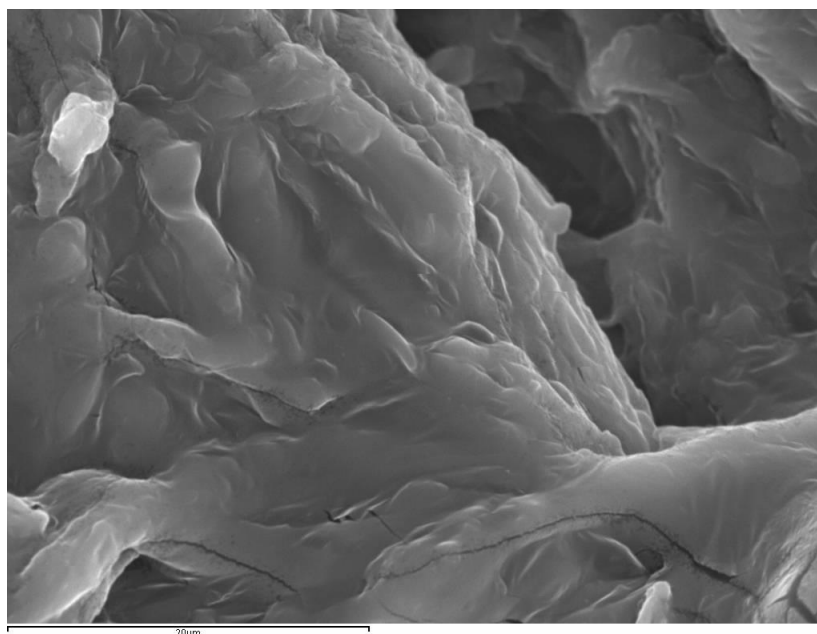


Figura 49. Microscopía electrónica de barrido del hidrogel de quitosán X2500.

Los hidrogeles de CMC después de un proceso de hidratación en el mismo medio de disolución se muestran en las figuras 50 y 51.

En la figura 50 se aprecia una película lisa con una gran cantidad de poros atribuible a la pérdida de agua atrapada en el hidrogel de CMC durante el proceso de secado a vacío. Este tipo de estructuras han sido ya observadas diferentes hidrogeles de CMC donde el mayor grado de entrecruzamiento iónico disminuye el tamaño del poro. Las estructuras con altas proporciones de CMC y elevado entrecruzamiento iónico presentan poros muy pequeños ($0,1 - 0,2 \mu\text{m}$) que producen liberaciones sostenidas del principio activo (Uyanga y col., 2021 y Akalin y col., 2018).

Al aumentar la resolución (figura 51) se observa que estas estructuras celulósicas muestran una morfología superficial lisa con orificios de pequeño tamaño ($5-10 \mu\text{m}$) que las atraviesan. Este tipo de estructuras se han descrito con derivados celulósicos similares que presentan procesos de entrecruzamiento iónico con diferentes sales (Uyanga y col., 2021 y Akalin y col., 2018).

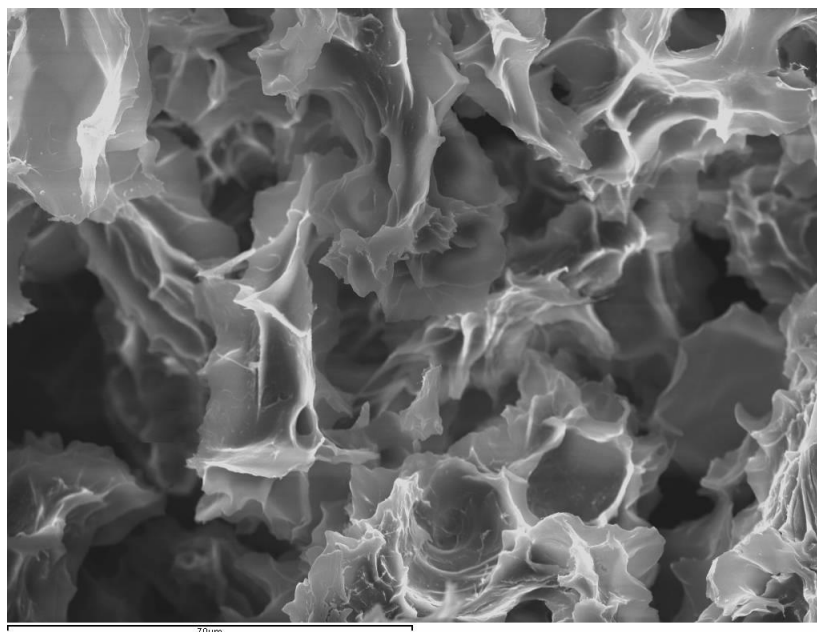


Figura 50. Microscopía electrónica de barrido de carboximetilcelulosa X800.

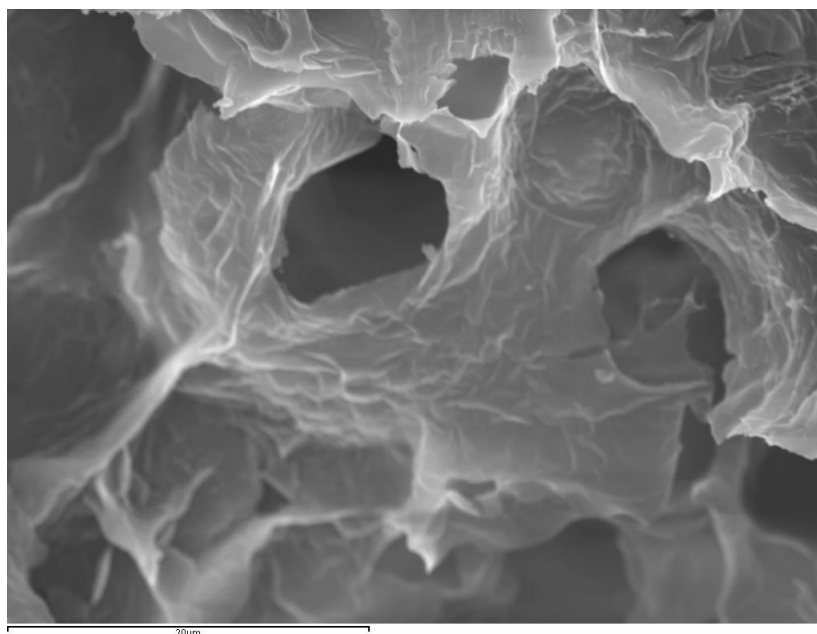


Figura 51. Microscopía electrónica de barrido de carboximetilcelulosa X2500.

Hidrogeles de complejos poliiónicos en el medio de disolución

Para evaluar los diferentes cambios morfológicos se estudian los hidrogeles formados en el medio de disolución de los siguientes complejos: hidrogel del complejo formado con bajas proporciones de polímeros CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), hidrogel con altas proporciones de CS en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) e hidrogel con altas proporciones de CMC en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:2).

El CP con bajas proporciones de polímeros CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), representado en la figura 52, muestran una estructura en forma de escamas interconectadas por estructuras peliculares. La apariencia de una gran cantidad de huecos se debe a la gran porción de agua que es capaz de atrapar este CP en el medio de disolución y que deja estos huecos después de un proceso de secado a vacío. La formación escamas ha sido observada en complejos polielectrolíticos de CS con distintos derivados aniónicos (Alsmadi y col., 2019 y Ehterami y col., 2019).

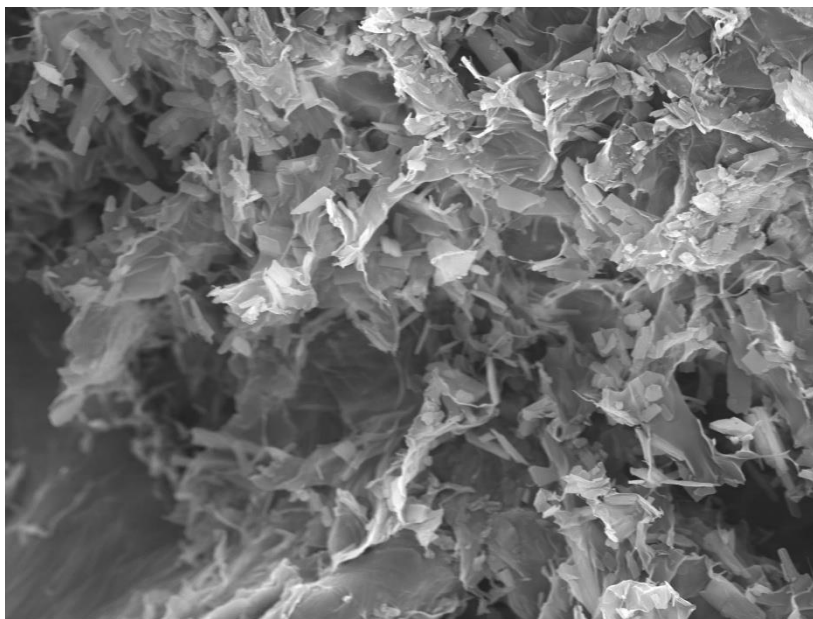


Figura 52. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) en un medio de disolución de pH 4,5 X800.

En la figura 53 se aprecia que con un mayor número de los aumentos (x2500 aumentos) es posible observar entre estas estructuras planas de CS una fina película de CMC que facilita su unión dentro del complejo. En las partes internas se contemplan cristales ortorrómbicos de SIM que todavía no han sido afectados por el frente de disolución. Este tipo de estructuras escamosas porosas son características de complejos de CS con polímeros aniónicos que permiten modular la disolución de fármacos poco solubles (Ortiz y col., 2022; Alsmadi y col., 2019 y Cerchiara y col., 2016).

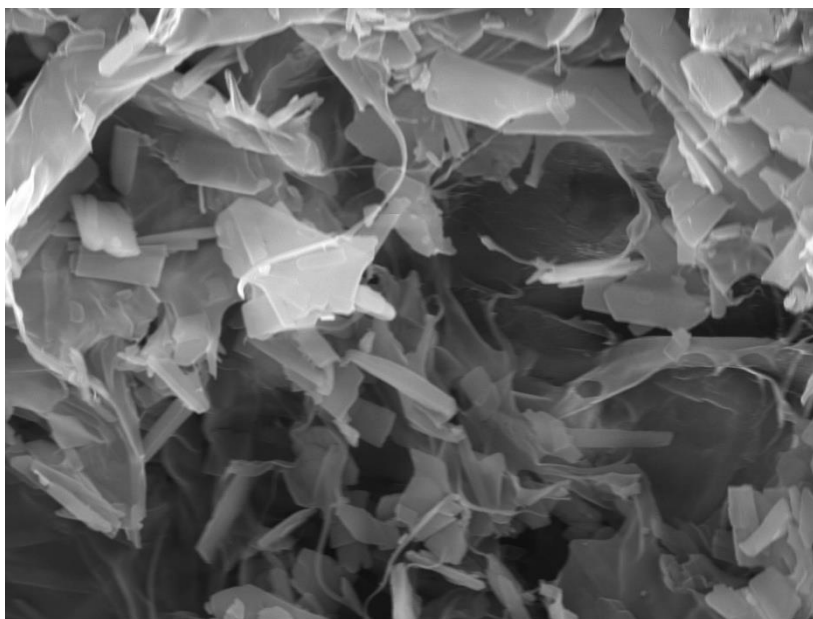


Figura 53. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliiónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) en medio de disolución a pH 4,5 X2500.

En el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) representado en la figura 54, la mayor proporción de CS hace que la estructura poliiónica se vuelva más compacta. Las estructuras de CS están interconectadas mediante una película de CMC que permite formar una estructura más densa en forma de celdillas con grandes poros visibles que facilitan la entrada del medio de disolución. Estas estructuras iónicas más compactas podrían explicar el retraso inicial observado en los estudios de disolución, mientras que la gran cantidad de poros sería la causa de la alta penetración del medio y su rápida disolución. La presencia de estructuras compactas con una elevada capacidad de hinchamiento son características de los CP con mayores proporciones de CS (Ghiorgita y col., 2023 y Malviya y col., 2021).

Al incrementar el número de aumentos, la figura 55 permite observar que estos complejos forman películas finas mediante la unión de los polímeros de CS y CMC, con huecos de elevado tamaño, 20-40 μm , por donde entra el medio de disolución. En las estructuras más internas están presentes pequeños cristales que pueden atribuirse a la SIM, confirmando los resultados de disolución observados para estos compuestos. Diversos autores han descrito previamente estructuras porosas similares en complejos de CS con CMC (Ghiorgita y col., 2023 y Zhu y col., 2023).

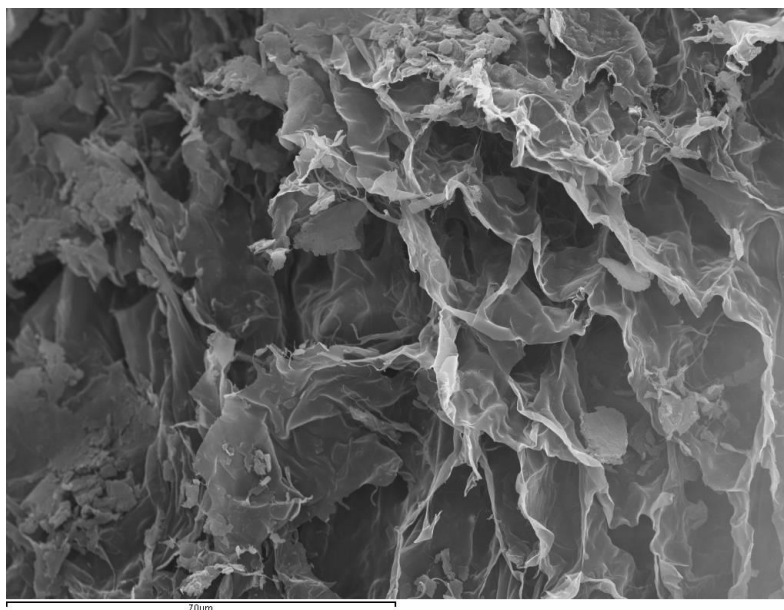


Figura 54. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) en medio de disolución a pH 4,5 X800.

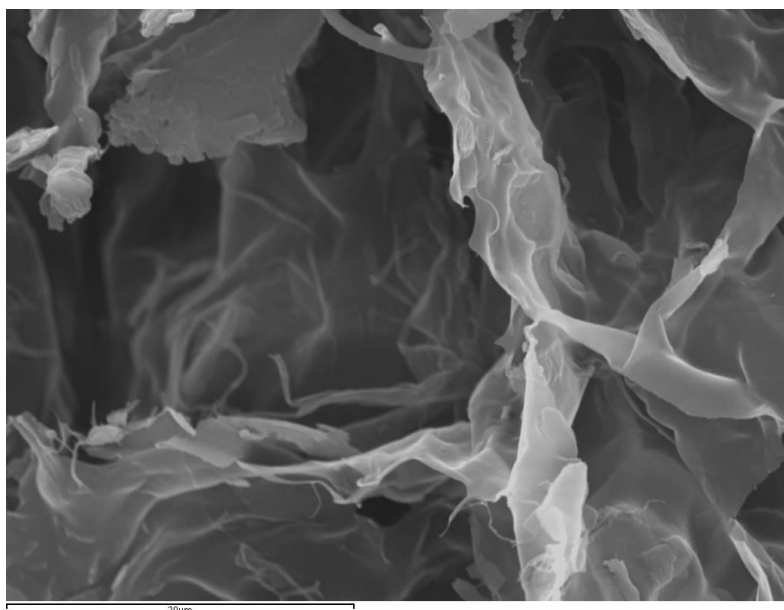


Figura 55. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) en medio de disolución a pH 4,5 X2500.

El CP con altas proporciones de polímeros aniónicos, CP-SIM:CS:CMC (1:1:2), forma una estructura de hidrogel en el medio de disolución a pH 4,5 con cambios importante de su morfología (figura 56). Estos cambios pueden atribuirse a la elevada proporción de CMC en el medio de disolución. Este hidrogel muestra una estructura pelicular mucho más densa, donde se distinguen pequeños orificios con tamaños entre 20-40 μm que contienen a su vez nuevas estructuras en el interior. En CP de CS y

alginate (1:2) se apreciaron estructuras altamente porosas similares, con tamaños de poros entre 75-125 μm (Ehterami y col., 2019).

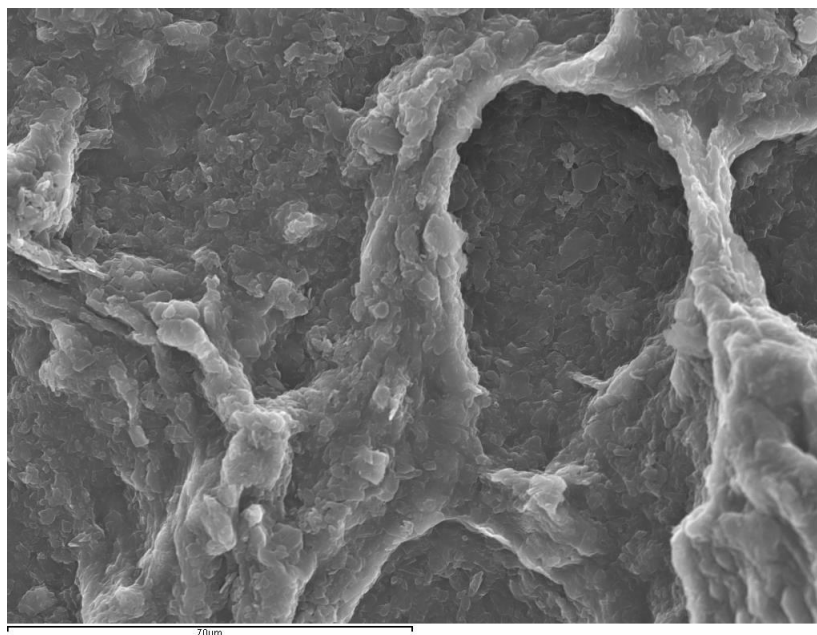


Figura 56. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) en medio de disolución a pH 4,5 X800.

En la figura 57 (x2500 aumentos) se identifican escamas de CS cubiertas por una película densa de CS y CMC. La aparición de estas estructuras regulares son características de complejos con CS como polímero catiónico y con altas proporciones de polímeros aniónicos (Ehterami y col., 2019 y Nalini y col., 2019). Estas proporciones de CS y CMC dan lugar a la presencia de los pequeños cristales de SIM en este hidrogel, mientras que mayores proporciones de polímeros aniónicos provocan la aparición de estructuras más densas donde se observa peor los cristales de SIM y muestras un menor tamaño de poros, siendo la posible causa del retraso observado en la disolución de la SIM de estos complejos. Se han descrito descensos similares en la porosidad de la estructura de los hidrogeles poliónicos de CS al aumentar la proporción del polímero aniónico (Ghiorgita y col., 2023 y Hu y col., 2013).

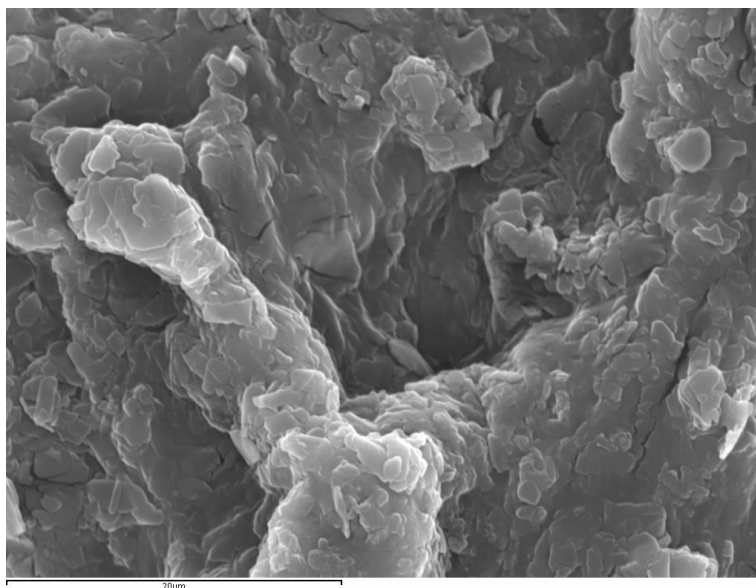


Figura 57. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) en medio de disolución a pH 4,5 X2500.

El hidrogel CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) muestra estructuras compactas con un menor número de poros interconectados por las películas del complejo de CS/CMC (figura 58). La presencia de mayores proporciones de polímeros aniónicos (CMC) disminuye el número y el tamaño de los poros en los hidrogeles. Estos resultados podrían explicar los retrasos en disolución de SIM desde estos CP (Ortiz y col., 2022 y Jing y col., 2021). Asimismo, se asocia una menor porosidad de los hidrogeles poliónicos con un menor proceso de hinchamiento y con sistemas de liberación más sostenidos (Jing y col., 2021 y Hu y col., 2013).

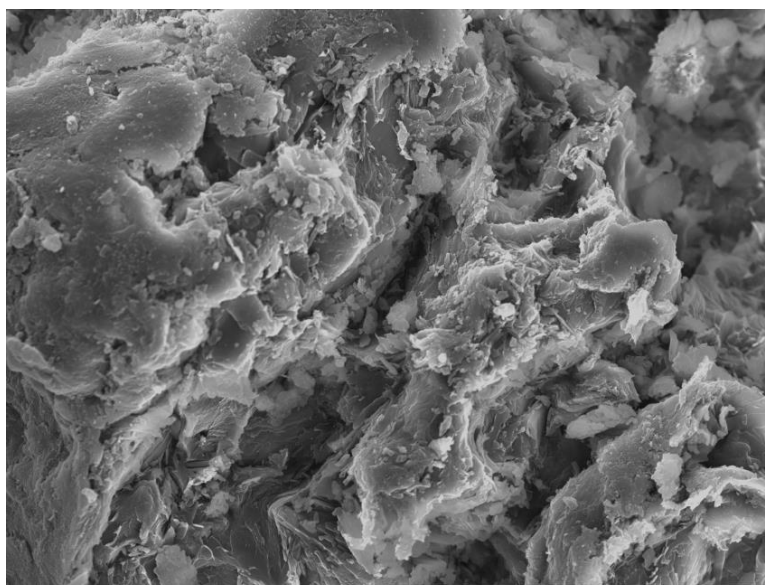


Figura 58. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) en medio de disolución a pH 4,5 X800.

La mayor proporción de CMC en los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) produce una morfología más densa, con pequeñas partículas en la superficie (figuras 30 y 31). El incremento de los aumentos en la figura 59 permite observar una estructura densa sin poros donde es posible apreciar una película de CMC que rodea las estructuras del CP. La formación de hidrogeles más densos ha sido relacionada con el incremento en la proporción de CMC en los complejos (Jing y col., 2021 y Ehterami y col., 2019). Los cambios observados en la morfología de los hidrogeles con elevadas proporciones de polímeros aniónicos producen un incremento de las interacciones iónicas (Nalini y col., 2019). Esta mayor interacción iónica en los hidrogeles podría explicar los perfiles de liberación más sostenida que muestran estos complejos con mayores proporciones de polímeros aniónicos (Ortiz y col., 2022 y Jing y col., 2021).

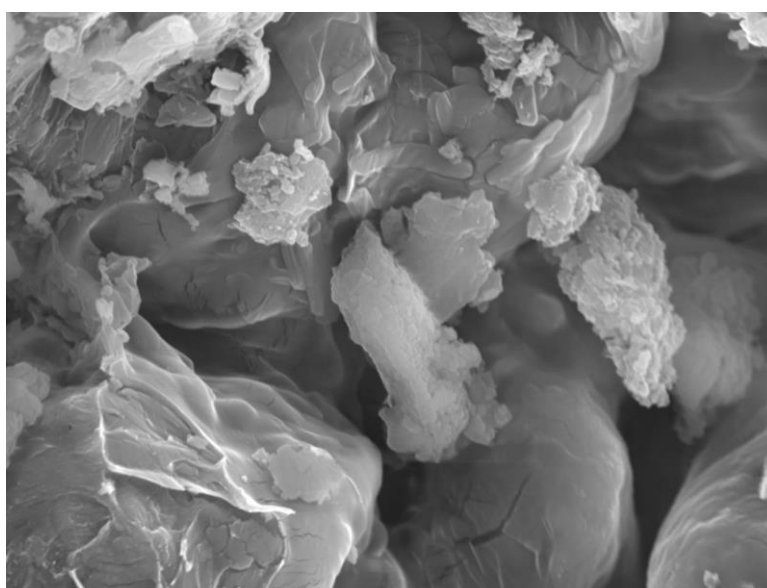


Figura 59. Microscopía electrónica de barrido del complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) en medio de disolución a pH 4,5 X2500.

5.4. ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN “IN VITRO”

En este capítulo se muestran los perfiles de disolución de la simvastatina (SIM) en complejos poliiónicos (CP) de quitosán (CS) con carboximetil celulosa (CMC) a pH 4,5 y se estudia cómo mejora la velocidad de disolución de la SIM al incrementar la proporción de CS en las formulaciones de complejos. Asimismo, se evalúa cómo influye la variación en la cantidad de CMC en la liberación sostenida de SIM y el posible efecto de distintos porcentajes de ácido acético sobre la velocidad de liberación de la SIM en CP.

5.4.1. Influencia de la proporción de quitosán en la liberación de simvastatina en los complejos poliiónicos

En la figura 60 se representan la disolución de la SIM, de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) y de los complejos poliiónicos de CS:CMC con cantidades crecientes de CS, CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1).

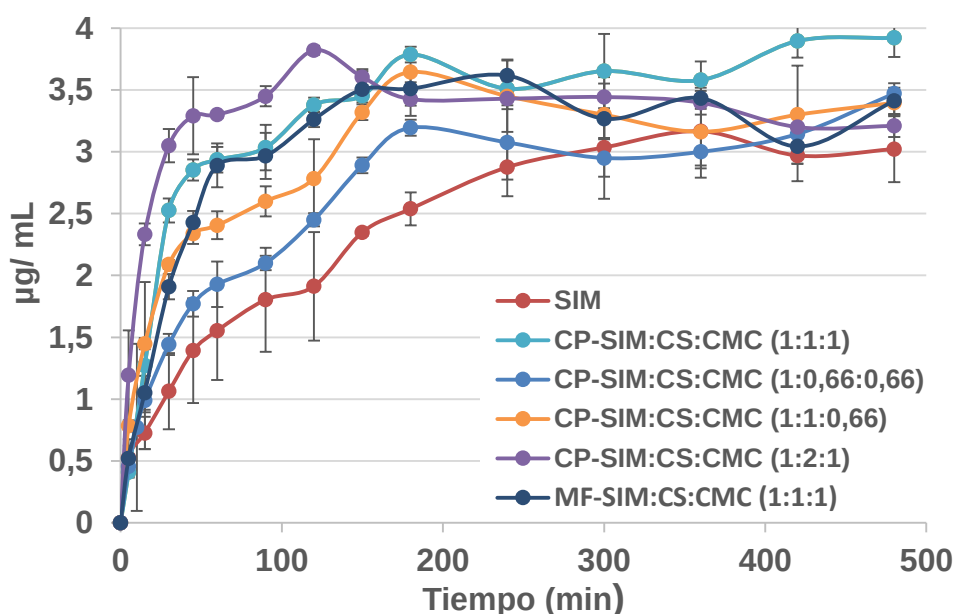


Figura 60. Perfiles de disolución a pH 4,5 de SIM, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) y complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1).

La SIM muestra un perfil de disolución sostenida con una lenta liberación inicial ($1,55 \pm 0,399$ µg/mL a los 60 min) y una liberación sostenida hasta las 6 horas ($3,17 \pm 0,375$ µg/mL). Se han descrito liberaciones sostenida de la SIM similares por diferentes autores en distintos medios gastro-intestinales (Ahmed y col., 2020; Rizvi y col., 2019 y Yasavini y col., 2017).

La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:1) presentan un perfil de liberación inicial más rápida, con valores de $2,89 \pm 0,177 \mu\text{g/mL}$ a los 60 min y perfiles más sostenidos hasta las 3h ($3,51 \pm 0,137 \mu\text{g/mL}$). Esta mejora en la disolución puede estar relacionada con la menor aglomeración de los microcristales de SIM observados en los estudios de microscopía electrónica para las MF (Kong y col., 2017) y con el fuerte carácter hidrofílico que presenta el CS (Ćirić y col., 2020 y Wang y col., 2019).

Los complejos poliiónicos con bajas proporciones de CS y CMC exponen un fuerte incremento en los perfiles de liberación iniciales de SIM. Así, el CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) y la CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66) manifiestan incrementos de las concentraciones de SIM a los 60 min de $1,93 \pm 0,375$ y $2,41 \pm 0,112 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, mientras que a las 3 horas las formulaciones de estos CP muestran incrementos de $3,19 \pm 0,125$ y $3,65 \pm 0,130 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. La baja proporción de cadenas aniónicas de la CMC en el interior de estos CP permiten un rápido hinchamiento de las cadenas de CS en el medio de disolución (Hu y col., 2020). Este aumento de la humectabilidad incrementa en 1,25 y 1,55 veces la solubilidad a los 60 min para los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:0,66:0,66) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66) comparada con la SIM. Mientras que en el CP con proporciones más elevadas de CS, CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), se favorece una rápida humectación del sistema que produce elevados perfiles iniciales de disolución y una liberación sostenida durante 3 horas. Se ha observado que diferentes sistemas matriciales de CS producen una liberación sostenida de fármacos con escasa solubilidad (Hu y col., 2020 y Mumuni y col., 2020).

Los complejos con altas proporciones de CS CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) muestran los mayores perfiles de liberación iniciales de SIM con concentraciones a los 60 min de $2,94 \pm 0,103 \text{ mg/mL}$ y $3,32 \pm 0,026 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Sin embargo, se aprecia un comportamiento diferente en estos complejos. Así, el CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) presenta la mayor concentración a las 3 horas ($3,79 \pm 0,036 \mu\text{g/mL}$), mientras que la formulación con proporciones más altas de CS en CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) lo hace a las 2h ($3,82 \pm 0,036 \mu\text{g/mL}$) y alcanza una meseta a las 3 h ($3,42 \pm 0,136 \mu\text{g/mL}$) que mantienen durante el resto del estudio de disolución. La presencia de mayores proporciones de CS en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) favorece la humectabilidad, con incrementos de 2,41 veces a los 60 min para dicho complejo. Se han descrito mejoras similares en la velocidad de disolución en diferentes complejos poliiónicos de CS (Wang y col., 2019). Además, la mayor proporción de CS en estas formulaciones produce un aumento de las interacciones con la CMC, alcanzando las mayores concentraciones de liberación a las 2h (2,54-veces), mientras que la mayor cantidad de cadenas de CS favorece la formación de un mayor número de interacciones de CS/CMC responsables de una liberación sostenida (Hu y col., 2020 y Mumuni y col., 2020).

5.4.2 Influencia de la proporción de carboximetil celulosa en la liberación de simvastatina en los complejos poliiónicos

La figura 61 muestra los cambios en los perfiles de disolución de SIM al aumentar las proporciones de CMC en los complejos poliiónicos de CS y CMC. En esta figura se representan la SIM, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejos poliiónicos con bajas proporciones de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) y proporciones elevadas de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

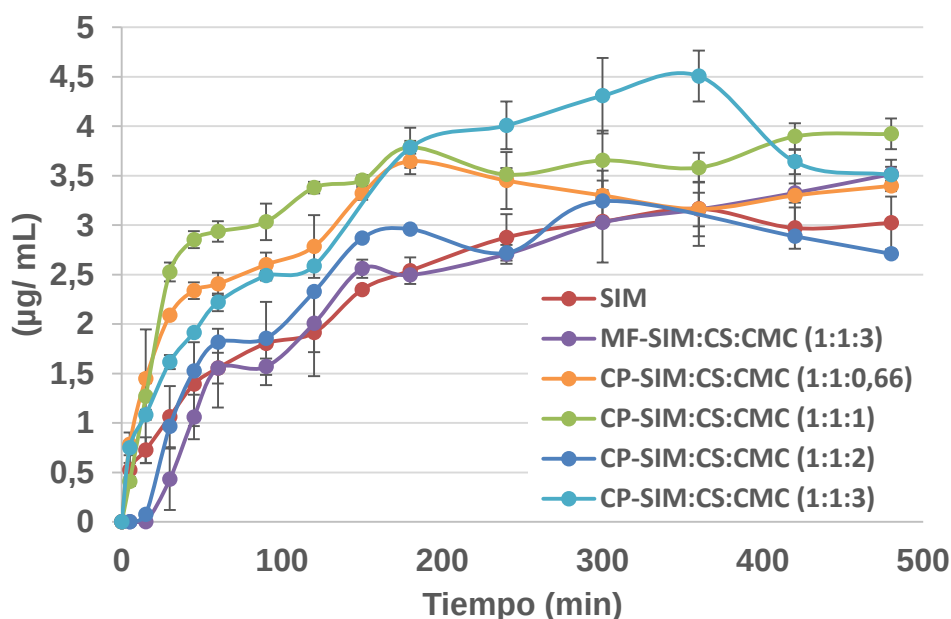


Figura 61. Perfiles de disolución a pH 4,5 de SIM, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66), CPSIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

La MF con elevadas proporciones de CMC, MF-SIM:CS:CMC (1:1:3), presenta un incremento en las cantidades disueltas de SIM con concentraciones a los 60 min y a las 3h de $1,55 \pm 0,155$ y $2,930 \pm 0,191$ µg/mL, respectivamente. Los perfiles de disolución de la MF con elevadas cantidades de CMC son similares a los que muestra la SIM. Este resultado indica que la presencia del polímero hidrofílico CMC en la MF no influye sobre la disolución de la SIM (Malviya y col., 2021 y Sun y col., 2019).

Las formulaciones con bajas concentraciones de CMC en los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:0,66) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) muestran incrementos en las concentraciones de SIM con $2,41 \pm 0,112$ y $2,94 \pm 0,130$ µg/mL a los 60 min y alcanzan las mayores concentraciones a las 3h, con valores de $3,65 \pm 0,130$ y $3,79 \pm 0,036$ µg/mL, respectivamente. La presencia de bajas proporciones de CMC en los CP produce escasas interacciones interpoliméricas (Bagheri y col., 2021; Thai y col., 2020 y Bigucci y col., 2015). En estas formulaciones la ausencia de interacciones poliiónicas incrementa el número de repulsiones iónicas, produciendo un aumento de la

humectabilidad y mejoran las concentraciones de simvastatina a 1 y 3h. Se han estudiado en complejos poliónicos de CS incrementos semejantes en las concentraciones de fármacos poco solubles, con importantes incrementos de hinchamiento y una elevada liberación inicial de principio activo (Bagheri y col., 2021 y Bigucci y col., 2015).

Las elevadas proporciones de CMC en los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), producen liberaciones sostenidas de SIM (Sun y col., 2019; Cerchiara y col., 2016 y Bigucci y col., 2015). A los 60 min las concentraciones de SIM son inferiores a los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), con valores de $1,82 \pm 0,03$ y $2,22 \pm 0,090$ $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Sin embargo, el CP con las mayores proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), exhibe importantes incrementos en las concentraciones de SIM a partir de las 3 h y las mayores concentraciones de SIM a las 6h ($4,51 \pm 0,257$ mg/mL). Estas concentraciones suponen incrementos de 1,42 veces respecto a las concentraciones de la SIM. Esto puede ser atribuidos a la mayor cantidad de puentes de hidrogeno por las cadenas de CMC capaz de incrementar las concentraciones de SIM y retrasar el proceso de precipitación de SIM en el medio gástrico. Similares retrasos en la precipitación del fármaco en medios gastrointestinales han sido previamente descritos con distintos polímeros hidrofílicos de naturaleza celulósica (Basivi y col., 2022 y Kwong y col., 2019).

5.4.3 influencia de los distintos volúmenes de ácido acético en la liberación de simvastatina en los complejos poliónicos

La figura 62 muestra la velocidad de disolución de la SIM, de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y de los complejos poliónicos con cantidades crecientes de ácido acético CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-0,66, CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-1,50 y CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-2,00.

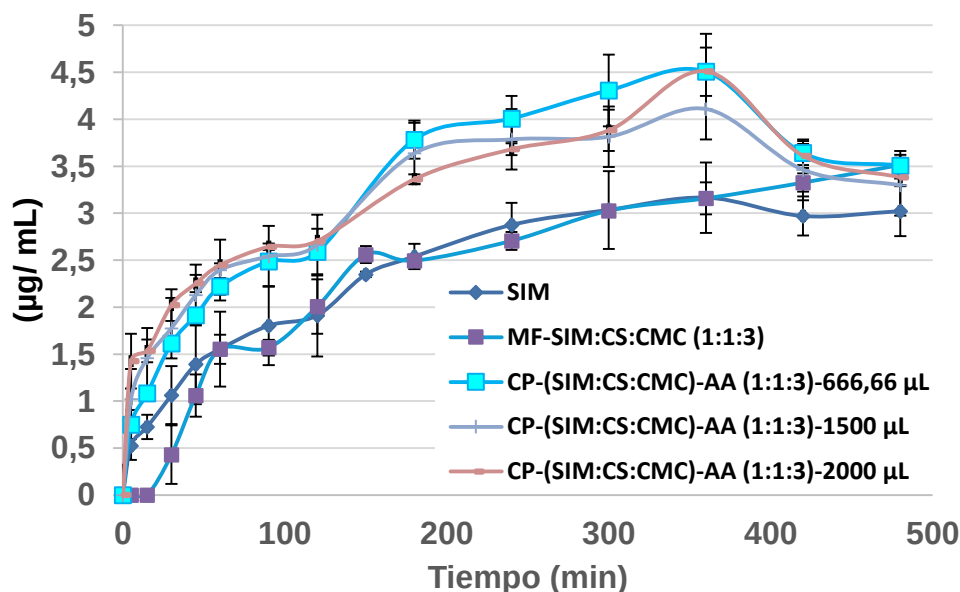


Figura 62. Perfiles de disolución a pH 4,5 de SIM, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y complejos poliónicos con ácido acético CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-0,66 mL, CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-1,50 mL y CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-2,00 mL.

La disolución de la SIM presenta una liberación sostenida durante 6h ($3,17 \pm 0,380$ µg/mL). Otros autores han referido liberaciones sostenidas de SIM semejantes en distintos medios gastrointestinales (Ahmed y col., 2020; Rizvi y col., 2019 y Yasavini y col., 2017)

La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) expone un retraso en la disolución al comienzo del estudio durante los 30 minutos iniciales ($2,89 \pm 0,177$ µg/mL), posiblemente relacionado con la lenta entrada del frente de disolución a través de la matriz interpolimérica, lo que se atribuye a la alta proporción de CMC en la estructura. En distintas publicaciones se describe este proceso de hinchamiento en mezclas con altas proporciones de CMC (Bagheri y col., 2021 y Bigucci y col., 2015). Una vez alcanzado el hinchamiento de la MF se aprecia un perfil de liberación bimodal, con una primera fase de liberación rápida entre los 30 – 60 minutos que permite alcanzar concentraciones a los 60 minutos similares a las observadas en la SIM. A partir de los 60 minutos se produce la segunda fase de liberación que se mantiene entre 1 – 8h. En esta fase se produce una liberación lenta de la SIM alcanzando concentraciones máximas de $3,51 \pm 0,147$ µg/mL a las 8h. El ligero incremento en la concentración disuelta de SIM a las 8h (1,17 veces la de la SIM) se relaciona con la menor aglomeración de los microcristales de SIM observados en los estudios de microscopía electrónica para las mezclas físicas (Kong y col., 2017) y con el fuerte carácter hidrofílico que presentan los polímeros de CS y CMC (Ćirić y col., 2020 y Wang y col., 2019).

El complejo CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-0,66, que presenta los volúmenes más bajos de ácido acético (0,66 ml), revela valores de SIM a los 60 min de $2,22 \pm 0,089$

µg/mL, el cual representa un aumento de 1,43 veces frente a los valores de la SIM. Al incrementar la cantidad de ácido acético en los complejos CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-1,50 y CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-2,00 se aprecia una ligera mejora, con valores de SIM a los 60 min de $2,40 \pm 0,254$ y $2,45 \pm 0,018$ µg/mL, respectivamente, lo que supone 1,55 y 1,58 veces más respecto a la SIM. Finalmente, los complejos con los diferentes volúmenes de ácido acético, presentan una liberación sostenida entre 1 – 6h, con incrementos similares en la liberación de la SIM a las 6 h, de 1,30 veces para el CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-1,50 y de 1,42 veces para los complejos CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-0,66 y CP-(SIM:CS:CMC)-AA (1:1:3)-2,0. Estos resultados indican que una vez alcanzada una determinada cantidad de ácido acético es suficiente para conseguir activar los grupos catiónicos del CS y los grupos aniónicos de la CMC, favoreciendo las interacciones fármaco-polímero y polímero-polímero (Hu y col., 2020 y Mumuni y col., 2020). Estos resultados indican que cantidades de ácido acético bajas (0,66 mL) son suficientes para conseguir la activación de los complejos poliiónicos. Distintos autores han observado resultados similares en la activación de complejos poliiónicos (Ćirić, y col., 2020 y Melro y col., 2020).

5.5. ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS POLIIÓNICOS MEDIANTE ESTUDIOS DE FTIR, DSC Y PXRD

En los estudios de espectrofotometría en el infrarrojo con transformada de Fourier se evalúan las distintas interacciones polímero/polímero (CS/CMC) y las interacciones fármaco/polímero que consiguen disminuir la cristalinidad de los fármacos pobremente solubles y mejorar la humectabilidad en los medios de disolución por la presencia de interacciones que mejoran el contacto entre el fármaco y el medio de disolución.

A continuación, se describen los principales resultados observados en cada uno de los estudios.

5.5.1. Estudio de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) de los diferentes complejos poliónicos

Los estudios de espectrofotometría en el infrarrojo proporcionan información útil sobre los grupos funcionales del fármaco y de los polímeros utilizados en las formulaciones y sobre las posibles interacciones fármaco/polímero tanto en las mezclas físicas como en los distintos complejos poliónicos (CP).

La figura 63 muestra la caracterización infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) para la detección de las materias primas simvastatina (SIM), chitosán (CS) y carboximetil celulosa (CMC), mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y el complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

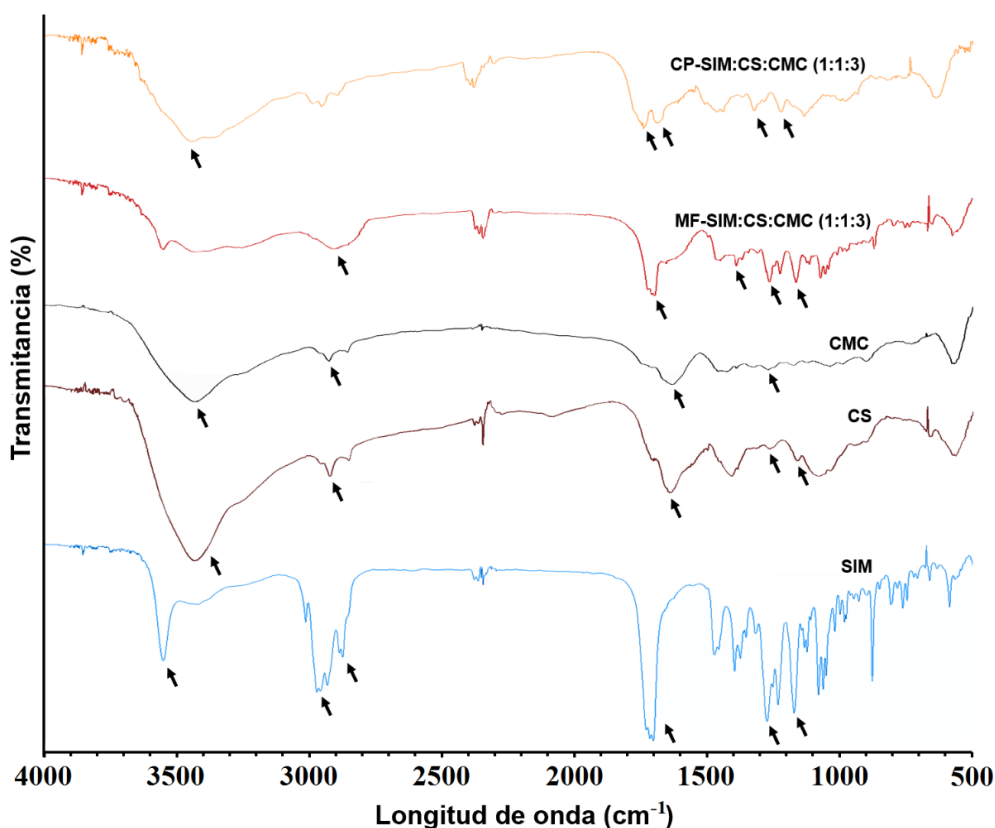


Figura 63. Estudios de espectroscopía infrarroja de SIM, CS, CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y el complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

En el espectro de la SIM se aprecian bandas características en 3551 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los grupos O–H, las bandas a 2970 y 2831 cm^{-1} de las vibraciones asimétrica y simétrica de los enlaces C–H pertenecientes a los grupos –CH₂. Las bandas a 1698 cm^{-1} se atribuyen a los grupos éster –C=O y las bandas a 1268 y 1166 cm^{-1} corresponden a los grupos lactona –C–O (Nandi y col., 2021; Ahmed y col., 2020 y Kersani y col., 2020).

El polímero CS exhibe una banda ancha a 3440 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de los grupos O–H y N–H, la banda a 2926 cm^{-1} se atribuye a las vibraciones de los enlaces C–H, mientras que las vibraciones a 1641 cm^{-1} se relacionan con los grupos carbonilo –C=O de las amidas y las bandas a 1263 y 1159 cm^{-1} con la vibración de los grupos lactona (–C–O). Estas bandas han sido previamente observadas en estudios de interacción en el infrarrojo con distintos complejos de CS (Hu y col., 2020 y Kersani y col., 2020).

El espectro de la CMC también muestra una banda en 3433 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de estiramiento O–H, mientras que la banda a 2923 cm^{-1} se debe a las vibraciones de estiramiento C–H de los grupos –CH₂ y las bandas a 1625 y 1263 cm^{-1} a las vibraciones de estiramiento de los grupos éster –C=O y grupos –C–O (Figura 2A) (Li y col., 2020; Melilli y col., 2020 y Roy y col., 2018).

La presencia de SIM en la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) se observa en la figura 63 mediante una banda ancha alrededor de 2952 y 2830 cm^{-1} correspondiente a las bandas C–H asimétricas y simétricas. Las bandas de 1698 y 1392 cm^{-1} se deben a grupos éster –C=O, y las bandas a 1267 y 1164 cm^{-1} se atribuyen a las vibraciones de los grupos lactona –C–O. Estos resultados muestran que no existen cambios en las bandas de vibración que se corresponden con la SIM y con los grupos funcionales de los polímeros CS y CMC. Los datos espectroscópicos anteriores sugieren que no existe incompatibilidad entre el fármaco y los polímeros utilizados para la preparación de CP (Mumuni y col., 2020).

El espectro de los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) exhiben cambios, apareciendo bandas superpuestas a 3432 y 3418 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los grupos funcionales O–H y N–H presentes en la SIM y el CS. Además, se observan desplazamientos en las bandas a 1702 y 1655 cm^{-1} debidos a los grupos éster (–C=O) de la SIM y de la amida I del CS respectivamente, mientras que las bandas intensas a 1266 y 1165 cm^{-1} se atribuyen a la interacción de los grupos lactona (–C–O) de la SIM. Estos desplazamientos posiblemente estén relacionados con la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares entre los grupos funcionales de la SIM y los CP (Kersani y col., 2020) y con la aparición de interacciones iónicas entre los grupos carboxilo aniónicos (–COO[–]) y los grupos amino catiónicos (–NH₃⁺) durante el proceso de formación de los CP de CS/CMC (Zhu y col., 2023 y Yasavini y col., 2017). Como ya se ha indicado, durante los estudios de disolución “in vitro” a pH 4,5, la presencia de CS se relaciona con una gran cantidad de grupos catiónicos libres (NH₃⁺) dentro del complejo, aumentando la separación de cadenas interpoliméricas y enlaces de hidrógeno intramoleculares (Nghiem y col., 2020 y Cerchiara y col., 2016).

La figura 64 muestra los cambios en la caracterización de FTIR para los CP con mayores proporciones de CS CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y los CP con mayores proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), empleando la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) como referencia para medir las interacciones interpoliméricas.

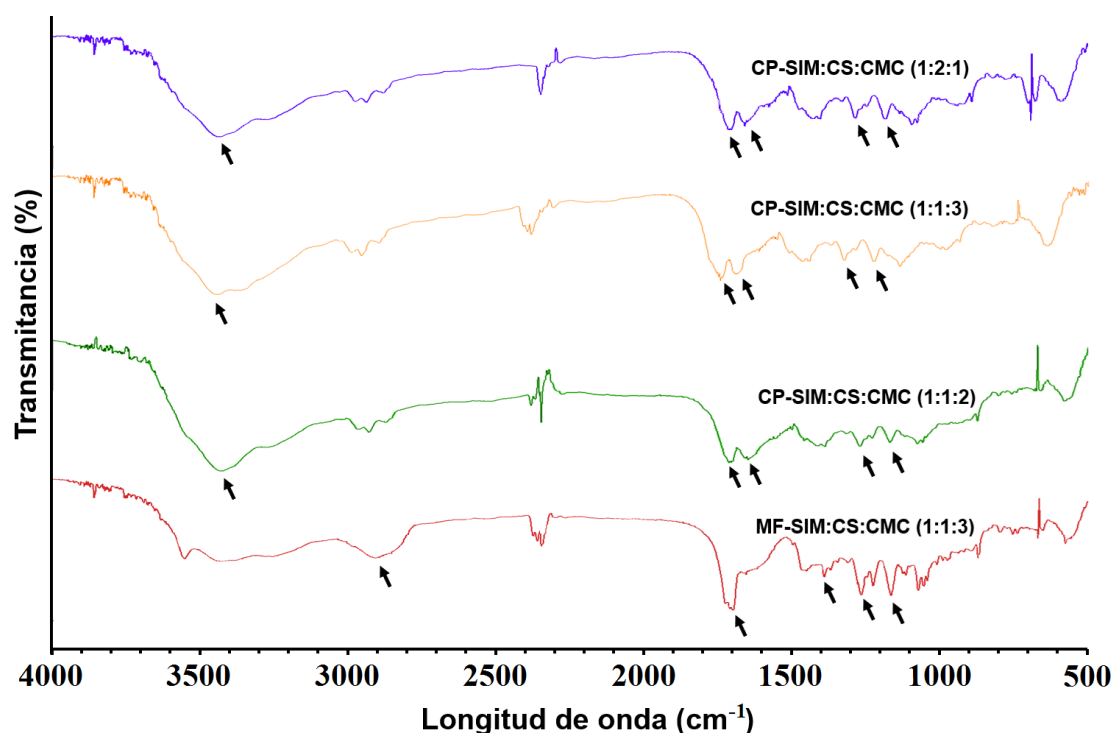


Figura 64. Estudios de espectroscopía infrarroja de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:2:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

Los espectros del CP con proporciones más altas de CS CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) muestran ligeros desplazamientos con bandas más intensas a 3424 cm^{-1} , las cuales se relacionan con un mayor número de puentes de hidrógeno intramoleculares con los grupos O–H y N–H del CS (Hu y col., 2020). El ligero desplazamiento en las bandas a 1659 cm^{-1} se corresponde con el mayor número de grupos éster (C=O) de los grupos amida I del CS. Además, se observa un aumento de intensidad y el desplazamiento en las bandas de vibración a 1257 y 1154 cm^{-1} cuando se comparan con las MF-SIM:CS:CMC (1:1:3). El mayor porcentaje de los grupos catiónicos presentes en la formulación CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) produce una mayor interacción de los puentes de hidrógeno intramoleculares entre la SIM y las cadenas de CS (Kersani y col., 2020). Además, se atribuye un alto número de uniones por enlaces iónicos entre las cadenas de CS y CMC a la existencia de interacciones entre ambas cadenas poliméricas (Kersani y col., 2020 y Yasavini y col., 2020). En el medio de disolución (pH 4,5) posiblemente estos complejos con altas proporciones de CS se caracterizan por presentar altas repulsiones entre las cadenas protonadas (NH_3^+) de CS y la presencia de un número elevado de bandas de hidrógeno intramoleculares que favorezcan la humectabilidad y mejoren la disolución del fármaco (Zhu y col., 2023 y Wang y col., 2019).

Sin embargo, en los espectros de complejos polielectrolitos con mayores proporciones de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) (ver figura 64) se observan importantes desplazamientos al incrementar la proporción de CMC en el complejo poliónico. Estos complejos presentan intensas bandas de vibración a 3432 y 3418 cm^{-1} que son atribuidas a un incremento de los puentes de hidrógeno

intramoleculares al aumentar la proporción de cadenas de CMC en los CP. Además, el incremento de intensidad en las bandas de vibración a 1702 y 1655 cm^{-1} se relaciona con una mayor interacción de los grupos éster ($-\text{C}=\text{O}$) de las amidas I del CS y un mayor número de grupos aniónicos de las cadenas de CMC. La mayor proporción de CMC en el complejo produce un aumento de intensidad y el desplazamiento en las bandas de vibración a 1258 y 1162 cm^{-1} cuando se comparan con las MF-SIM:CS:CMC (1:1:3). Se han descrito anteriormente interacciones similares entre los grupos catiónicos de CS y los grupos aniónicos de diferentes polímeros (Zhu y col., 2023; Hu y col., 2020; Wang y col., 2019 y Yasasvini y col., 2017). Debido a la existencia de estas interacciones entre las cadenas de CS y CMC es posible que en el medio de disolución a pH 4,5 la alta proporción de grupos aniónicos de las cadenas de CMC produzca una red interpolimérica que retrase el hinchamiento y la liberación de la SIM (Zhu y col., 2023; Alsmadi y col., 2020 y Ibrahim y col., 2016).

5.5.2. Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (PXRD) de los diferentes complejos poliiónicos

Los estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) permiten conocer el descenso en la cristalinidad de la simvastatina (SIM) que se produce en los diferentes complejos poliiónicos (CP), evaluando la influencia de los polímeros semicristalinos chitosán (CS) y carboximetil celulosa (CMC) sobre la cristalinidad del fármaco. Por su parte, los estudios de difracción de rayos X (XRDP) se emplean para caracterizar formas cristalinas de las materias primas y su variación dentro de las formulaciones por la interacción entre los diferentes compuestos poliméricos.

La figura 65 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para las materias primas de SIM, CS, CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliiónicos con elevas proporciones de CS y CMC: SIM:CS:CMC (1:2:1) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:2).

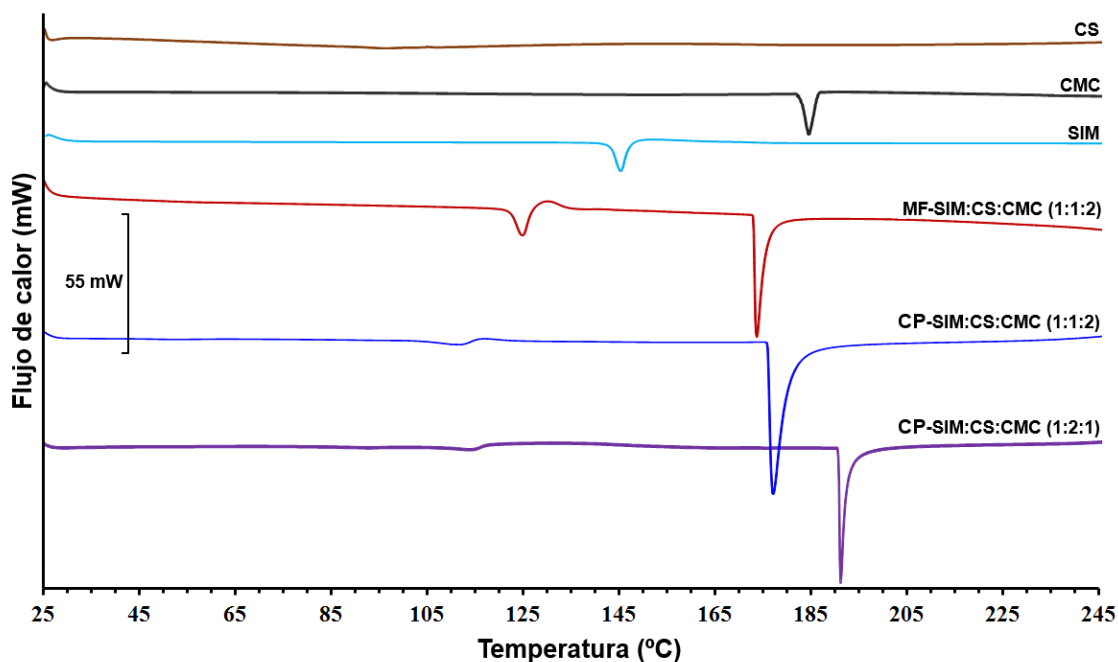


Figura 65. Calorimetría diferencial de barrido de SIM, CS, CMC, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1).

El barrido termográfico de la SIM presenta un pico endotérmico a 146,77 °C con una entalpía de fusión de -54,63 J/g; estos valores bajos de entalpías de fusión son característicos de formas microcristalinas, existiendo distintos trabajos que reflejan valores similares de temperatura y de entalpía de fusión para la SIM, que se identifica con una forma microcristalina ortorrómbica (Delan y col., 2022 y Rizvi y col., 2019). Sin embargo, el barrido calorimétrico del CS no presenta un pico endotérmico, como es habitual en una sustancia amorfa (Ćirić y col., 2020).

La CMC exhibe un pico endotérmico amplio a 184,24 °C. Estos picos anchos son característicos de sustancias semicristalinas, habiéndose descrito picos similares con distintos derivados celulósicos semicristalinos (Vasconcelos y col., 2019). Los estudios de las temperaturas de transición vítrea (T_g) son específicos de los distintos polímeros, observándose que para el CS la T_g se encuentra entre 115 y 120 °C. Previamente diferentes autores han referido valores similares (Barroso y col., 2019 y Ehterami y col., 2019). Por el contrario, no fue posible observar la T_g de la CMC, posiblemente por la alta presencia de enlaces intermoleculares entre las cadenas de celulosa, como ya se había descrito en estudios anteriores (Vasconcelos y col., 2019).

Al realizar el barrido calorimétrico de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) se observa la existencia de un ligero desplazamiento del pico endotérmico correspondiente a la SIM a valores de 124,97 °C, mostrándose la aparición de un desplazamiento a menores temperaturas del pico endotérmico a 174,10 °C que se corresponde con la CMC. Los desplazamientos a menores temperaturas de fusión tanto para la SIM como

para la CMC posiblemente estén relacionados con la pérdida de agua atrapada en los polímeros CS y CMC durante el barrido de calentamiento producido en el método de DSC (Cerchiara y col., 2016). Estos desplazamientos a temperaturas más bajas y la ausencia de interacciones entre los picos endotérmicos de la SIM y la CMC indica una buena compatibilidad entre las cadenas poliméricas SIM y los polímeros CS/CMC (Nandi y col., 2021 y Sun y col., 2019).

Los termogramas de los complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) presentan un primer pico endotérmico a 112,51 y 115,92° C, respectivamente, que podemos relacionar con el pico endotérmico de la SIM. Estos descensos en las temperaturas de fusión de la SIM están relacionados con las elevadas cantidades de agua que queda atrapada en el interior de la matriz de los CP durante su formación. Durante la rampa de calentamiento en el método seleccionado se produce la pérdida del agua atrapada en el interior del complejo, favoreciendo el desplazamiento a menores temperaturas del pico de la SIM (Zhu y col., 2023, Sun y col., 2019 y Cerchiara y col., 2016). El pequeño tamaño del pico característico de la SIM en ambos complejos interpoliméricos indica un atrapamiento de la SIM dentro de la red CS/CMC (Alsmadi y col., 2020 y Ćirić y col., 2020).

La presencia de un segundo pico endotérmico a temperaturas de 174,27 °C para CP-SIM:CS:CMC (1:1:2), indica una morfología similar al que presenta su mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2). Estos resultados refieren que la inclusión de SIM dentro del complejo no produce cambios dentro de la red interpolimérica CS/CMC y que el desplazamiento a mayores temperaturas del pico endotérmico de la CMC se debe a la compatibilidad interpolimérica CS/CMC y la compatibilidad fármaco-polímero (SIM/CMC) (Sun y col., 2019 y Bigucci y col., 2015).

Sin embargo, el cambio a temperaturas más altas (191,92 °C) para los complejos CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) se relaciona con interacciones entre los grupos carboxilo (-) del polímero CMC y los grupos amino (+) del polímero CS, y también con una alta movilidad de los grupos amino protonados (NH_3^+) de las cadenas catiónicas de CS (Sun y col., 2019). Este resultado se corrobora con las diferentes interacciones iónicas observadas en los estudios FTIR.

La figura 66 expone la difracción de rayos X (PXRD) para materias primas SIM, CS, CMC, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliiónicos con elevadas proporciones de CS, CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y elevadas proporciones de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:2:1).

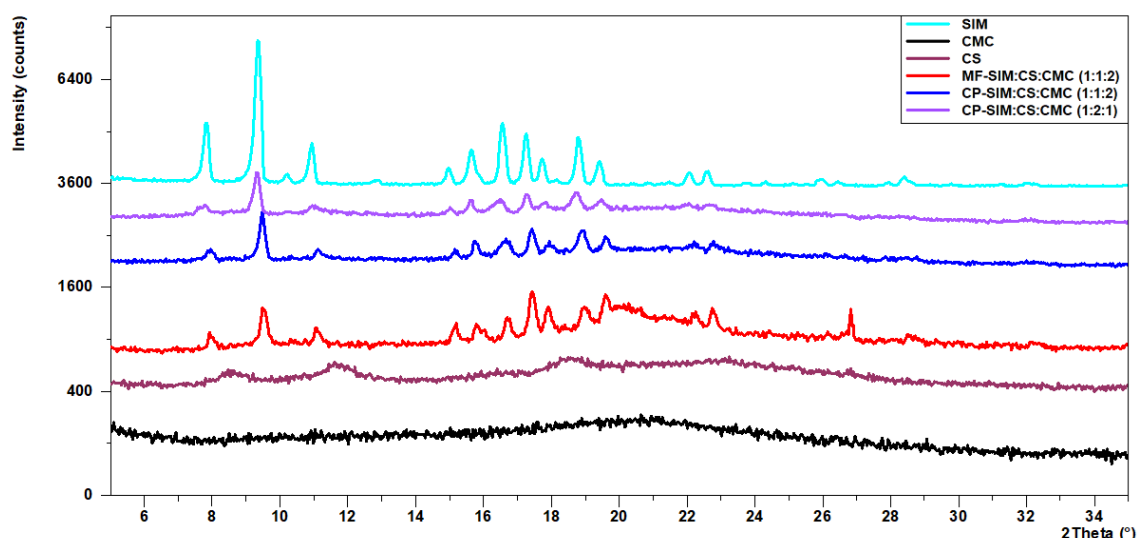


Figura 66. Difracción de rayos X de SIM, CS, CMC, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1).

La SIM muestra una estructura cristalina con picos representativos a 8,14; 9,22; 11,09; 16,71; 17,22 y 18,80 °2θ. Este barrido de PXRD y la baja intensidad relativa de sus picos son característicos de las formas semicristalinas ortorómbicas de la SIM (Abo-Zalam y col., 2021, Nandi y col., 2021 y Rizvi y col., 2019). En el barrido de PXRD del polímero CS se observan dos amplios halos semicristalinos entre 8,0-9,8 2θ y 18-22,5 °2θ, que han sido descritos por diferentes autores (Chen y col., 2019 y Sumaila y col., 2019). La baja intensidad relativa de los halos característicos del CS podría explicar la ausencia de picos endotérmicos en el estudio de DSC. El proceso de hinchamiento del CS en una solución de ácido acético y el posterior proceso de secado producen disminuciones en las regiones semicristalinas atribuibles a las interacciones entre los grupos hidroxilo y amino del CS observados en los estudios de FTIR (Delan y col., 2022 y Hu y col., 2020). La CMC exhibe un halo semicristalino entre 18-26,5 °2θ, típico de los polímeros celulósicos (Barroso y col., 2019). La alta intensidad relativa del halo de la CMC explica el amplio pico endotérmico que muestra la CMC en los estudios de DSC.

La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) muestra los picos de difracción característicos de la SIM y un amplio halo semicristalino entre 18,5-26,5 °2θ correspondiente a los polímeros CMC (mayoritario) y CS (minoritario). La disminución en la intensidad de los picos de SIM en la MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) se relaciona con un efecto de dilución característico en MF que emplean distintos excipientes amorfos (Nandi y col., 2021).

Los espectros de PXRD de las formulaciones CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) revelan disminuciones en la intensidad relativa que presentan los halos semicristalinos de CS y CMC (8.0-9.8 y 18-26,5 °2θ, respectivamente). Estos descensos en los valores de intensidad se atribuyen a la formación de interacciones iónicas entre las cadenas de CS y CMC durante el desarrollo de los complejos

poliiónicos de CS/CMC, ya que las uniones interpoliméricas disminuyen el número de regiones cristalinas en los polímeros semicristalinos (Chen y col., 2019). Estos cambios en la cristalinidad se relacionan con interacciones electrostáticas observadas entre las cadenas de CS y CMC y que han sido previamente referidas en los estudios de FTIR. Los estudios de FTIR, DSC y PXRD indican que durante la formación de los CP se produce la destrucción de la estructura semicristalina de ambos polímeros dentro de la estructura del complejo. Otros autores han descrito descensos similares de la cristalinidad durante la formación de CP de CS (Alsmadi y col., 2020; Sumaila y col., 2019 y Costa y col., 2016). Además, el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) muestra una disminución en la intensidad para los diferentes picos de difracción de SIM en comparación con el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:2). Estos resultados confirman la inclusión de los cristales de SIM dentro del CP, como se observa en los estudios SEM, FTIR y DSC. Las diferencias referidas en la inclusión de los distintos fármacos dentro de la red interpolimérica de los complejos de CS/CMC produce cambios en los perfiles de disolución con la variación de porcentajes de CS/CMC en los CP (Abo-Zalam y col., 2021).

5.6. ESTUDIO CINÉTICO

Se realiza un estudio cinético de las distintas formulaciones con el fin de evaluar cómo afectan los diferentes complejos poliónicos (CP) a las cinéticas de liberación de la simvastatina (SIM). La cinética de liberación del fármaco para la SIM, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y tres complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) se representan en las tablas 23 y 24 y en la figura 67.

La SIM presenta buenos ajustes a modelos de primer orden y a una cinética de Higuchi con valores de r^2 de 0,9980 y 0,9944, respectivamente, y se puede relacionar con un proceso de difusión de la SIM. Por su parte, el bajo valor de K_1 ($-0,0076 \text{ min}^{-1}$) se asocia a su escasa solubilidad. En el modelo de Korsmeyer–Peppas (tabla 24), el mecanismo de liberación de SIM (n de 0,4597) indica que se trata de un transporte anómalo (no fickiano). Valores similares de n se observaron previamente con otros fármacos escasamente solubles (Ćirić y col., 2022 y Delan y col., 2022). Sin embargo, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) exhibe un mejor ajuste a un modelo de orden cero (K_0 0.4361 min^{-1}), mientras que, en el modelo de Higuchi, esta mezcla física presenta un ligero aumento en el valor de K_H ($7,1215 \text{ min}^{-1/2}$) en comparación con la SIM. Estos aumentos en los valores de K_H posiblemente estén relacionados con el efecto hidrofílico de las cadenas poliméricas del quitosán (CS) (Ćirić y col., 2022 y Khushbu y col., 2021). El modelo de Korsmeyer–Peppas presenta para la mezcla física un valor de n (1.0395) que se atribuye a una combinación de varios eventos: relajación del hidrogel hinchado y mecanismos de erosión y difusión (Delan y col., 2022; Martín-Illana y col., 2022 y Khushbu y col., 2021). Estos resultados podrían estar relacionados con un lento proceso de hinchamiento inicial (15 min) que modula esta cinética inicial de orden cero (tabla 23). Además, las cadenas poliméricas del CS en las MF contribuyen con un importante efecto hidrofílico a favorecer la cinética de difusión de la SIM (Ćirić y col., 2022 y Khushbu y col., 2021).

Tabla 23. Modelos cinéticos de orden cero, primer orden e Higuchi para SIM, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1). Representando su constante de velocidad de liberación de orden cero K_0 (min^{-1}), primer orden K_1 (min^{-1}), constante de difusión de Higuchi K_H ($\text{min}^{-1/2}$) y sus coeficientes de correlación (r^2).

Formulaciones	Modelos cinéticos	K	r^2
SIM	Order-Cero	0.4361	0.9842
	Primer-Orden	-0.0076	0.9980
	Modeo-Higuchil	5.9106	0.9944
MF-SIM:CS:CMC (1:1:2)	Order-Cero	0.7725	0.9799
	Primer-Orden	-0.0094	0.9656
	Modeo-Higuchil	7.1215	0.9761
CP-SIM:CS:CMC (1:1:1)	Order-Cero	1.5143	0.8948
	Primer-Orden	-0.0300	0.9686
	Modeo-Higuchil	14.165	0.9655
CP-SIM:CS:CMC (1:1:2)	Order-Cero	1.3013	0.9832
	Primer-Orden	-0.0145	0.9803
	Modeo-Higuchil	12.276	0.9835
CP-SIM:CS:CMC (1:2:1)	Order-Cero	1.6181	0.9637
	Primer-Orden	-0.0400	0.9976
	Modeo-Higuchil	12.766	0.9950

La formulación CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) favorece la inclusión de moléculas de SIM dentro de los complejos formados a través de la interacción entre las cadenas poliméricas catiónicas (NH_3^+) del CS y las cadenas poliméricas aniónicas (COO^-) de la carboximetilcelulosa (CMC). Las cinéticas de primer orden y de Higuchi no muestran buenos ajustes a estos modelos cinéticos (r^2 de 0,9686) en comparación con la SIM y la MF-SIM:CS:CMC (1:1:2). El modelo Korsmeyer–Peppas para el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:1) refiere un valor de $n=0,8584$, lo que indica un ajuste a un transporte anómalo (tabla 24). Estos aumentos en los valores de n en comparación con la SIM se relacionan con un rápido hinchamiento y la desaparición de la estructura de red interpolimérica (Khushbu y col., 2021 y Kilicarslan y col., 2018). El complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) presenta un retraso en la liberación inicial del fármaco, seguido de una liberación sostenida con buenos ajustes a los modelos cinéticos de orden cero (K_0 1,3013 min^{-1}) e Higuchi (K_H 12,276 $\text{min}^{-1/2}$). Esta notable liberación sostenida de disolución se atribuye a un alto número de cadenas aniónicas (COO^-) de CMC dentro del CP (Bagheri y col., 2021 y Hu y col., 2020).

Tabla 24. Modelo cinético de Korsmeyer–Peppas aplicado para la liberación de simvastatina a partir de SIM, la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) y los complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:2:1). Representando el exponente de difusión (n) y su coeficiente de correlación (r^2).

Formulaciones	n	r^2
SIM	0.4597	0.9955
MF-SIM:CS:CMC (1:1:2)	1.0395	0.9712
CP-SIM:CS:CMC (1:1:1)	1.0399	0.9709
CP-SIM:CS:CMC (1:1:2)	0.5921	0.9153
CP-SIM:CS:CMC (1:2:1)	0.4023	0.9860

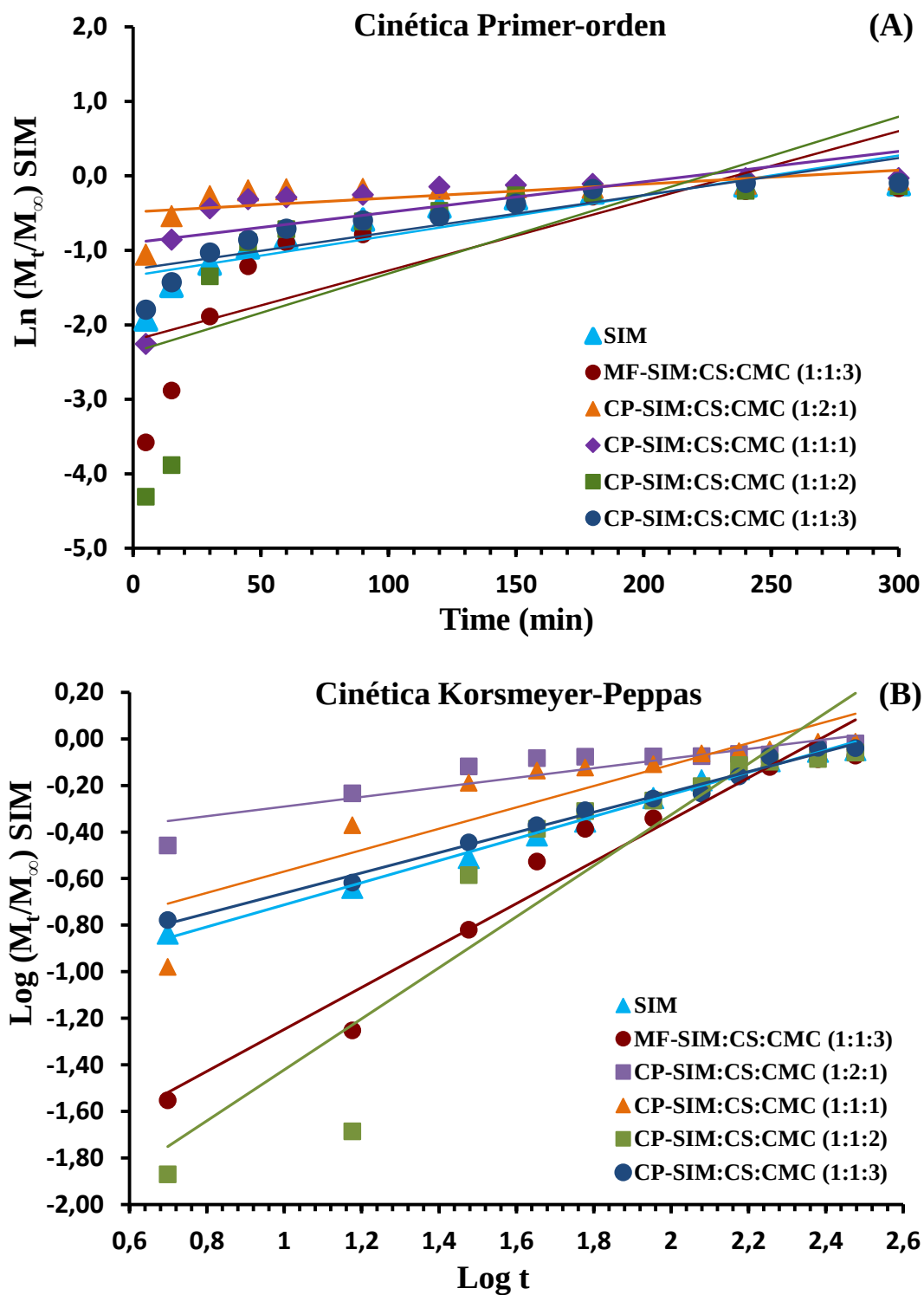


Figura 67. Modelos cinéticos de primer orden (A) y de Korsmeyer–Peppas (B) aplicados para simvastatina, mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y complejos poliiónicos CP-SIM:CS:CMC (1:2:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:1), CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

La cinética de Korsmeyer-Peppas exhibe altos valores de n (0,5921), atribuidos a una densa capa de iones entre los grupos cargados catiónicos y aniónicos. En el medio de disolución, la expansión de las cadenas de CS se ve favorecida por la repulsión entre cargas catiónicas y aniónicas, que forman una capa de hidrogel alrededor del CP (Delan y col., 2022 y Martin-Illana y col., 2022).

La presencia de altas proporciones de CS en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) contribuye a ligeras mejoras para los modelos cinéticos de primer orden (r^2 de 0,9755) y de Higuchi (r^2 de 0,9950). El modelo de Korsmeyer-Peppas muestra valores de n (0,4023) para CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) con un mejor ajuste a un modelo de difusión fickiano para estos sistemas poliméricos (tabla 24) (Kilicarslan y col., 2018). El bajo valor de n en el modelo de Korsmeyer-Peppas podría atribuirse a una combinación de difusión y relajación entre los grupos NH_3^+ del CS y los grupos COO^- de las cadenas poliméricas de CMC (Hu y col., 2020). La presencia del polímero hidrófilo CS dentro del CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) aumenta el proceso de hinchamiento y produce una alta movilidad de los grupos amino protonados (NH_3^+) de las cadenas catiónicas CS, permitiendo una rápida liberación inicial de la SIM entre 0 - 45 min (Guarnizo-Herrero y col., 2021 y Khushbu y col., 2021).

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN FINAL

6.1. ESTUDIO DE LOS TRATAMIENTOS DE LA HIPERLIPIDEMIA Y SUS RECURSOS TECNOLÓGICOS

La dislipidemia recoge en su definición a las alteraciones plasmáticas por incremento en los niveles de colesterol, triglicéridos y lípidos como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o lipoproteínas de muy baja densidad (HDL) o descenso en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas alteraciones se relacionan con la formación de placas de ateromas y sus complicaciones, como el riesgo de infarto u otras enfermedades cardiovasculares. La incidencia de las dislipidemias se ve incrementada por cambios en los estilos de vida, caracterizados por un mayor sedentarismo y la ingesta de altos contenidos de grasas saturadas y azúcares en la dieta.

En los últimos años un mayor control de los niveles de colesterol ha permitido un descenso en la aparición de estas patologías, siendo la adopción de hábitos más saludables, como la realización de ejercicio físico y el control de la alimentación, obligatorio para el tratamiento o la prevención frente al riesgo cardiovascular.

Existen en el mercado distintos complementos alimenticios que han mostrado un descenso de los niveles de colesterol y lípidos, destacando la levadura de arroz rojo (LAR) por su riqueza en monacolina K, sustancia con un importante efecto hipolipemiante, pero no exenta de efectos adversos, lo que lleva a limitar legalmente la dosis de monacolina K (máximo de 3 mg/día) contenida en estos complementos alimenticios. Ante la escasa solubilidad de la monacolina K en los extractos de LAR, se investigan distintos recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad, la disolución y la biodisponibilidad de la monacolina K en formulaciones con extractos de LAR.

El descubrimiento de la monacolina K por Akira Endo en 1979 supuso el inicio del desarrollo de las estatinas, fármacos inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Actualmente la simvastatina y la atorvastatina son las estatinas de mayor consumo, encontrándose entre los diez fármacos más vendidos en el mundo al ser utilizadas en la prevención de posibles riesgos cardiovasculares asociados a hiperlipidemias (Cheshire y col., 2024).

Tanto la monacolina K como la simvastatina se caracterizan por ser fármacos de clase II dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) con una baja solubilidad y una elevada permeabilidad. Para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de la monacolina K y la simvastatina, se emplean recursos tecnológicos para desarrollar nuevas formas sólidas orales capaces de mejorar la solubilidad de estos principios activos, aumentando su biodisponibilidad y mejorando la eficacia de estos fármacos en la reducción de los niveles de colesterol y lípidos plasmáticos.

6.2. ELABORACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS DE CHITOSÁN Y SISTEMAS MICELARES DE CHITOSÁN Y POLISORBATO 80 PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD Y LA DISOLUCIÓN DE LA LEVADURA DE ARROZ ROJO

En los estudios de solubilidad, hinchamiento y tiempo de humectabilidad destaca que las dispersiones sólidas (DS) no mejoran solubilidad de la levadura de arroz rojo (LAR), mientras que solo algunos sistemas micelares (SM) con distintos porcentajes de chitosán (CS) presentan una mejora en la solubilidad de la monacolina K (ver figura 68).

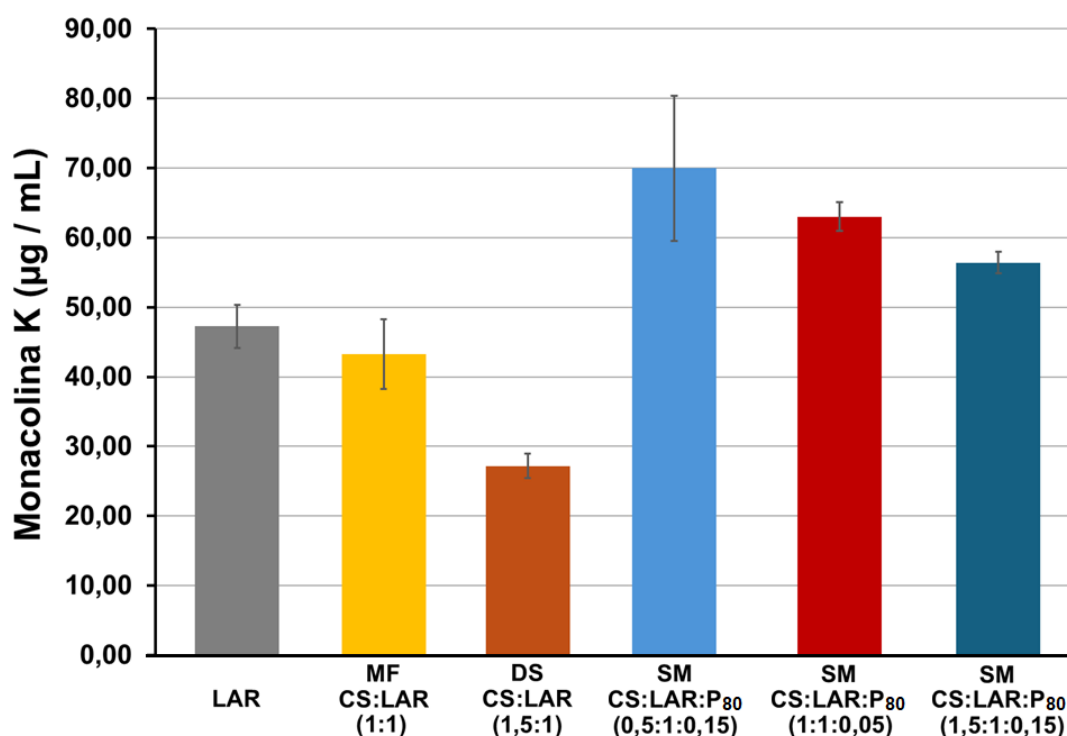


Figura 68. Estudio de solubilidad de la monacolina K en LAR, de la mezcla física MF-CS:LAR (1:1), la dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) y los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15), SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05), SM-CS:LAR:P80 (1,5:1:0,15).

Como se observa en la figura 68, en los estudios de solubilidad las DS con proporciones bajas y medias de CS no mejoran la solubilidad de la monacolina K, aunque este recurso tecnológico presenta un incremento significativo en los porcentajes de hinchamiento, aumentando en 5,68 y 5,52 veces el porcentaje de hinchamiento de la LAR y con tiempos de humectabilidad muy bajos (1,72 – 1,82 min). Sin embargo, la presencia de altas proporciones de CS produce un descenso significativo ($p < 0,001$) en los porcentajes de monacolina K ($27,18 \pm 1,76 \mu\text{g/mL}$) y estas formulaciones presentan una menor capacidad de hinchamiento, 4,37 veces superior a la LAR con los tiempos de humectación más bajos ($1,48 \pm 0,24$ min). La dispersión de las cadenas del polímero hidrofílico CS favorece la capacidad de hinchamiento en las DS. Sin embargo, la presencia de altas proporciones de CS en la formulación DS-CS:LAR (1,5:1) produce

un denso entramado que dificulta la solubilidad de los fármacos escasamente solubles (Zhu y col., 2023 y Bagheri y col., 2021).

Los sistemas micelares con bajos porcentajes de CS presentan un diferente comportamiento en cuanto a la solubilidad y la humectabilidad según la relación de polímero hidrofílico/surfactante. Las proporciones bajas y medias de surfactante polisorbato 80 no mejoran su solubilidad. Solo la presencia de altas proporciones de surfactante, SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15), produce incrementos de 1,48 y 2,57 veces frente a la LAR materia prima y la dispersión sólida, respectivamente. El rápido tiempo de humectabilidad observado en estos sistemas ($1,70 \pm 0,44$ min) indica la formación de un SM mediante las interacciones de las cadenas de CS con el surfactante polisorbato 80 que mejora la humectabilidad en el interior de estas formulaciones.

En los estudios de solubilidad, los SM con porcentajes intermedios de CS y proporciones intermedias de polisorbato 80, SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05), son capaces de alcanzar incrementos de solubilidad de $63,00 \pm 2,07$ µg/mL. Este resultado no está relacionado con su porcentaje de hinchamiento ya que todos los SM con proporciones intermedias de polisorbato 80 presentan porcentajes de hinchamiento similares (entre 200 – 232 %) y tiempos de humectabilidad cercanos a los 5 min.

Finalmente, los SM con altas proporciones de CS producen importantes aumentos en la solubilidad comparados con sus dispersiones solidas correspondientes, aunque no mejoran su solubilidad comparada con la LAR materia prima. La presencia de distintas proporciones del surfactante polisorbato 80 favorece el entrecruzamiento de las cadenas de CS que influye en mayores incrementos en los tiempos de humectación. Estos resultados indican que la presencia del surfactante favorece la separación las cadenas catiónicas del CS, atrapando los fármacos hidrofóbicos e incrementando su solubilidad (Hu y col., 2020 y Wang y col., 2019).

En los estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) se aprecia la morfología que presenta el extracto de LAR, observándose una estructura globulosa propia de una matriz amorfa, apreciando a mayores aumentos que estas estructuras incluyen la presencia de pequeños cristales ortorrómbicos que se pueden relacionar con las estructuras cristalinas de monacolina K (Jiang y col., 2024 y Luo y col., 2020). Por su parte, el CS presenta una morfología con una estructura matricial rugosa, sin poros en su superficie, que es característica de los materiales amorfos (Sun y col., 2019 y Mahdavinia y col., 2017). En los estudios de microscopía de las mezclas físicas se observa cómo el volumen elevado del polímero CS facilita la distribución de partículas cristalinas de pequeño tamaño de monacolina K dentro y sobre las matrices de CS y evita los fenómenos de aglomeración de las partículas de la LAR durante los procesos de mezclado de las formulaciones (García-Herrero y col., 2017 y Kong y col., 2017). En la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) se aprecia una estructura matricial amorfa propia del CS más densa, que mejora la inclusión de la LAR tanto en el interior como en la superficie del CS y donde no es posible apreciar los pequeños cristales de la monacolina K (Vo-An y col., 2021).

En los estudios de SEM de los sistemas micelares se evalúan los cambios en la morfología al aumentar las proporciones del surfactante polisorbato 80 dentro de la formulación. En los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,025), la incorporación de pequeñas proporciones de surfactante mejora la movilidad de las cadenas de CS, creando una estructura matricial densa de este polímero sin poros en su superficie, que mejora la inclusión de la LAR dentro de la estructura hidrofílica de CS y mejora su humectabilidad (Sohn y col., 2021 y Tran y col., 2021). La utilización de proporciones medias y altas de surfactante no iónico polisorbato 80, como en las formulaciones SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15), produce un menor número de interacciones iónicas comparado con los surfactantes iónicos. El menor número de interacciones iónicas y la elevada aparición de puentes de hidrógeno facilitan la movilidad de las cadenas de CS y la inclusión de la LAR en el interior de estas estructuras poliméricas hidrofílicas de CS, mejorando su dispersión molecular y su humectabilidad (Correa-Soto y col., 2022 y Torrado-Salmerón y col., 2021).

En los estudios en el infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) se examinan las interacciones entre la LAR y las cadenas de CS en presencia de distintas proporciones de polisorbato 80.

La mezcla física MF-CS:LAR (1:1) muestra descensos en los principales picos de vibración, pero sin apreciarse desplazamientos, resultado que confirma este efecto de dilución (Nandi y col., 2021 y Özdoğan y col., 2021). Sin embargo, en la dispersión sólida DS-CS:LAR (1:1) el descenso de la banda de vibración a 3357 y a 2870 cm⁻¹ característica de los grupos O–H de la LAR y C=O del CS respectivamente, se atribuyen a la inclusión de la LAR dentro de la estructura de CS y sugieren la presencia de puentes de hidrogeno intermoleculares entre estos grupos de la LAR y el CS que mejoran su humectabilidad.

Los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15) presentan los mayores cambios en las bandas de vibración entre 3570 – 3279 cm⁻¹, al incrementar la proporción de surfactante y se relacionan con la presencia de grupos O–H, N–H del CS y C–H de la LAR, respectivamente. Además, estos SM muestran nuevas interacciones intermoleculares con importantes cambios en las bandas de vibración a 1710 y 1641 cm⁻¹ que se corresponde con los grupos C=O de la LAR y los grupos carbonilo C=O NH de la amida I de CS. Estos SM confirman cómo la presencia del surfactante polisorbato 80 favorece la inclusión de la LAR dentro de la estructura de CS (Hu y col., 2020).

En los estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y los estudios de difracción de rayos X (PXRD), se evalúa una pérdida de cristalinidad de la monacolina K en el extracto de LAR y de los SM, lo que explica mejores resultados de solubilidad y velocidad de disolución.

En los estudios de caracterización por DSC, la LAR materia prima presenta un pequeño pico endotérmico a 173 °C que se corresponde con la monacolina K (Leoni y

col., 2016 y Chen y col., 2013). El importante efecto de dilución que presenta la LAR es el responsable de la baja cristalinidad de la monacolina K (Nandi y col., 2021). Los estudios de PXRD muestran picos de intensidad que se corresponden con la cristalinidad de la monacolina K en la LAR (Leoni y col., 2016 y Chen y col., 2013). El polímero hidrofílico CS exhibe en el DSC un amplio evento endotérmico cercano a los 100 °C, atribuido a la evaporación del agua sin nuevos eventos térmicos que es propio de una estructura amorfa. En los estudios de PXRD, el CS presentan dos amplios halos semicristalinos entre 8,0-12,0 y 18-22,5 °2 θ que se relacionan con su carácter semicristalino (Chen y col., 2019; Sumaila y col., 2019 y Kumara y col., 2017).

La mezcla física MF-CS:LAR (1:1) muestra en el barrido de DSC una amplia estructura endotérmica con temperaturas a 96 °C. Sin embargo, no es posible observar el pico endotérmico de la monacolina K, ya que posiblemente los cambios producidos en la muestra de LAR durante la rampa de calentamiento estén modificando la distribución molecular de la monacolina K y reduzcan su cristalinidad (Dedroog y col., 2020). Los estudios de PXRD confirman un descenso en la intensidad en los principales planos de difracción debido al efecto de dilución observado en los estudios FTIR.

Los sistemas micelares con bajos porcentajes de polisorbato 80 SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,025) en los estudios de DSC muestran un ligero desplazamiento a 98 °C del primer evento térmico y la ausencia de pico endotérmico a 173 °C, atribuido a la monacolina K, el cual podría deberse a la incorporación de la monacolina K dentro de las cadenas de CS durante la rampa de calentamiento del DSC (Xiong y col., 2023). Los espectros de PXRD de estos SM revelan descensos similares en los picos de difracción a 9,20; 17,32 y 18,28 °2 θ y dos halos semicristalino entre 8,8-12,0 y 18,5-26,5 °2 θ característicos de un descenso de la cristalinidad de la monacolina K y el carácter semicristalino del CS, respectivamente. Los descensos en la cristalinidad de la monacolina K observados en los estudios de DSC son confirmados por las interacciones intermoleculares y puentes de hidrógeno observados en los estudios de FTIR. La combinación de estas técnicas parece adecuada para evaluar las interacciones moleculares en presencia de bajas proporciones de surfactante (Dedroog y col., 2020).

Los sistemas micelares con mayores proporciones de surfactante, SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,15), presentan un importante desplazamiento en el pico endotérmico con temperaturas de 105 y 109 °C, respectivamente, y la ausencia del pico correspondiente a la monacolina K, siendo ese mayor porcentaje de surfactante responsable de incrementar las interacciones moleculares entre las cadenas de CS y LAR. Este importante desplazamiento posiblemente mejore la estabilidad de la LAR (Huang y col., 2023 y Long y col., 2023). La presencia de mayores proporciones de surfactante favorece las interacciones entre las cadenas de CS y LAR durante el proceso de calentamiento y enmascara el pico endotérmico de la monacolina K. Los estudios de PXRD permiten evaluar cómo la mayor proporción de surfactante disminuye la intensidad relativa de los picos de difracción la monacolina K (9,20; 17,32 y 18,28 °2 θ) y disminuye la intensidad de los halos

semicristalinos a $8,0-12,0$ y $18,5-26,5$ $^{\circ}2\theta$ del CS. La aparición de interacciones intermoleculares y la presencia de puentes de hidrógeno observados en los estudios de FTIR en los SM con mayores proporciones de polisorbato 80, confirma el descenso de la cristalinidad observado en los estudios de DSC y PXRD de los distintos sistemas (Melendez-Ortiz y col., 2025 y Chen y col., 2019). La combinación de varias técnicas como DSC, PXRD e FTIR son necesarias para poder conocer en profundidad cómo se incorpora los principios activos dentro de las dispersiones sólidas y de los sistemas micelares (Pang y col., 2022 y Dedroog y col., 2020).

En los estudios de disolución, el extracto de LAR materia prima muestra un lento perfil de disolución de la monacolina K en medio simulado gástrico, alcanzando solo un $39,49 \pm 2,313\%$ de disolución a las 2 h, mientras que los comprimidos con la utilización de superdisgregantes y altas proporciones de celulosa microcristalina permiten obtener comprimidos de rápida disolución con porcentajes de disolución del $50,64 \pm 1,74 \%$ a las 2h (ver figura 69). La presencia de excipientes altamente hidrófilos incrementa notablemente los niveles de monacolina K frente a los porcentajes de disolución de la LAR (Suram y col., 2022 y Chen y col., 2013). El desarrollo de dispersiones sólidas de CS y sistemas micelares con CS y surfactantes es un buen recurso tecnológico para mejorar la humectabilidad y mejorar la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles (Sohn y col., 2023 y Draksiene y col., 2021).

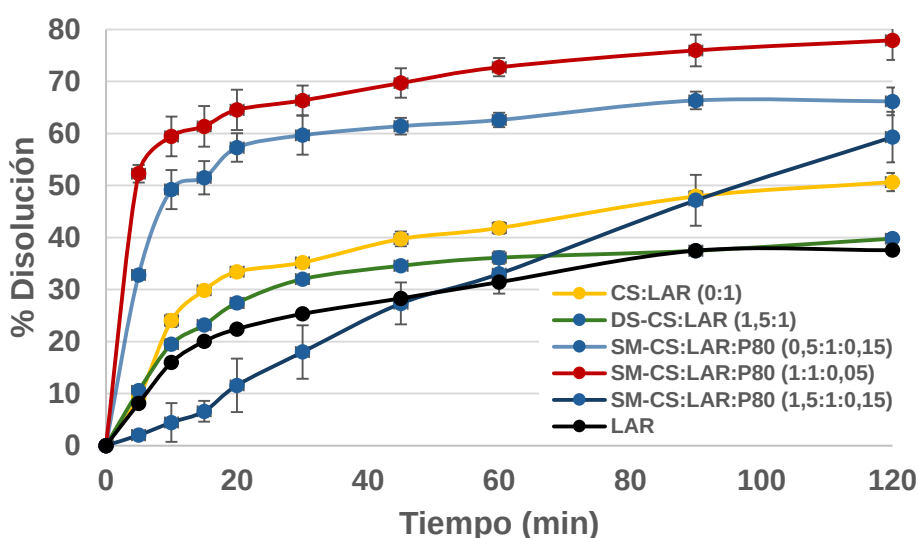


Figura 69. Estudio de disolución de LAR, comprimidos de LAR de rápida disolución CS:LAR (0:1), comprimidos de dispersión sólida DS-CS:LAR (1,5:1) y comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15), SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15).

Los estudios de disolución permiten conocer las distintas interacciones que se producen entre el polímero catiónico CS y el extracto de LAR. Los comprimidos de dispersiones sólidas con altos porcentajes de CS, DS-CS:LAR (1,5:1) presentan un perfil

de liberación más sostenido ($39,77 \pm 0,887$ % a las 2h) comparado con los comprimidos sin este polímero catiónico. Posiblemente el rápido hinchamiento de las cadenas de CS aumenta la humectabilidad y mejora la disolución de la monacolina K en los comprimidos que lo contienen (Sohn y col., 2023 y Muniandy y col., 2021).

Sin embargo, la combinación de bajos porcentajes de CS con altos porcentajes de polisorbato 80 o porcentajes intermedios de CS y polisorbato 80, en los sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15) y SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) exhiben incrementos importantes en los porcentajes de disolución a las 2 h ($66,16 \pm 1,254$ % y $77,90 \pm 1,425$ % respectivamente) con rápidos perfiles de disolución. El carácter catiónico del CS en presencia del surfactante polisorbato 80 favorece un rápido hinchamiento en medio gástrico e incrementa la humectabilidad y la disolución de la LAR (Torrado-Salmerón y col., 2023 y Kwon y col., 2019).

Finalmente, la utilización de altos porcentajes de CS con altos porcentajes de polisorbato 80 en los comprimidos de sistemas micelares SM-CS:LAR:P₈₀ (1,5:1:0,15) presentan un perfil de disolución más sostenido (ver figura 69) con un proceso de hinchamiento en el medio gástrico que dura más de 60 min y que se ajusta a una cinética de liberación cercana al orden cero. El comportamiento de estos comprimidos posiblemente esté relacionado con una fuerte interacción del surfactante con las cadenas de CS (Fereig y col., 2021 y Ahmed y col., 2020).

En base a estos estudios se observa que la presencia de dispersiones sólidas, aunque permite la inclusión de sistemas amorfos de monacolina K, no mejora la solubilidad y los perfiles de disolución en medio gástrico.

El diseño de experimentos realizados con las distintas proporciones de CS y polisorbato 80 permite seleccionar los sistemas micelares con proporciones bajas o intermedias de CS y polisorbato 80: SM-CS:LAR:P₈₀ (0,5:1:0,15) o SM-CS:LAR:P₈₀ (1:1:0,05) por favorecer, debido a la presencia de surfactante, las interacciones entre las cadenas de CS. Estos sistemas facilitan la inclusión de una forma amorfa de monacolina K dentro de los sistemas micelares, que favorecen su disolución en medio gástrico, mejorando con ello su eficacia en el tratamiento de la hiperlipidemia (Torrado-Salmerón y col., 2023 y Kwon y col., 2019).

6.3. ELABORACIÓN DE COMPLEJOS POLIIÓNICOS DE SIMVASTATINA CON DISTINTAS PROPORCIONES DE CHITOSÁN Y CARBOXIMETIL CELULOSA

Se desarrolla un método de elaboración de complejos poliiónicos (CP) de chitosán (CS) y carboximetil celulosa (CMC) con simvastatina (SIM). La presencia de distintas proporciones de CS y CMC modifica la morfología y las características farmacotécnicas de los complejos poliiónicos modulando la velocidad de liberación de la SIM.

La morfología de las distintas mezclas físicas (MF) observadas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), permite identificar las fibras de CMC característica de los derivados de celulosa y las escamas propias del CS. En los estudios con mayores aumentos (x2500), se aprecia cómo los pequeños cristales ortorrómbicos de la SIM tienden a situarse sobre la superficie de las fibras de CMC evitando su aglomeración (Malviya y col., 2021). La presencia de estos polímeros en las MF evita los fenómenos de aglomeración de la SIM durante las operaciones de mezclado (Kong y col., 2017).

Los cambios en la morfología de los CP con proporciones crecientes de CS CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) se observan en la figura 70 izquierda, apreciándose como la mayor proporción de cadenas de CS produce un incremento en la repulsión de las cadenas catiónicas, apareciendo estructuras matriciales rugosas interconectadas mediante el film de CMC (Kilicarslan y col., 2018, Leonida y col., 2018, Costa y col., 2016). Al incrementar el número de aumentos se aprecia como la mayor proporción de CS en estos complejos atrapa las moléculas de SIM durante el proceso de secado, formándose un CP más denso que evita la recrystalización de la SIM en el interior del complejo (Zhu y col., 2023 y Ortiz y col., 2022).

En los estudios de SEM de los complejos con proporciones crecientes de CMC, se muestra como las proporciones más elevadas de CMC en CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) producen complejos poliiónicos más densos debido a las interacciones aniónicas de las cadenas de CMC, que atrapan en su interior las cadenas catiónicas de CS (Ortiz y col., 2022 y Kilicarslan y col., 2018). La microfotografía con mayores aumentos (x2500 aumentos) expone cómo la mayor proporción de las cadenas de CMC atrapa a las cadenas catiónicas de CS (figura 70, derecha) produciendo esta estructura pelicular característica en la superficie de los compuestos (Ćirić y col., 2020, Fara y col., 2019). Las mayores proporciones de CS y CMC en estos complejos producen una elevada interacción iónica (Cerchiara y col., 2016 y Bigucci y col., 2015).

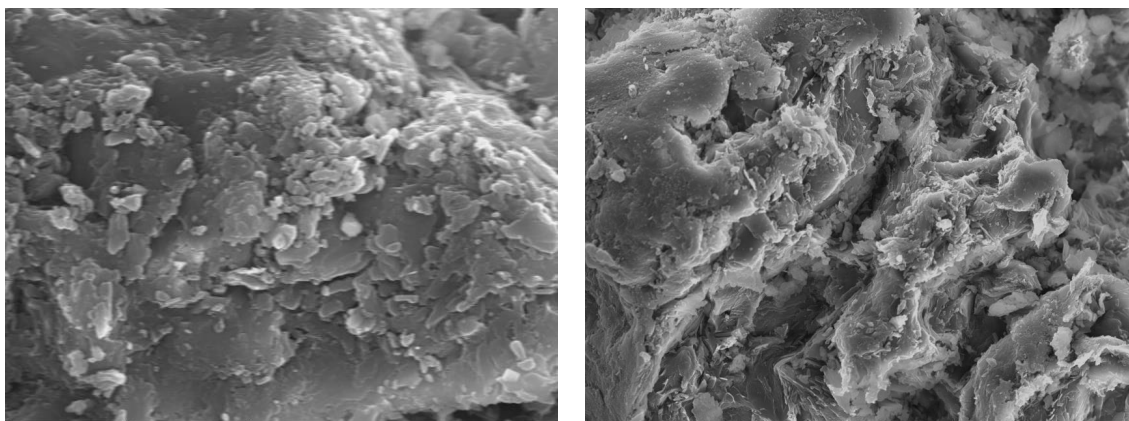


Figura 70. Microscopía electrónica de barrido de los complejos poliiónicos con elevadas proporciones de chitosán CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) X2500 (izquierda) y elevadas proporciones de carboximetil celulosa CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) X800 (derecha).

En los estudios de disolución (ver figura 71), la SIM presenta una liberación sostenida durante 6h ($3,17 \pm 0,380 \mu\text{g/mL}$). Se han descrito liberaciones sostenidas de SIM semejantes por otros autores en distintos medios gastrointestinales (Ahmed y col., 2020; Rizvi y col., 2019 y Yasavini y col., 2017). En la figura 71 se exhiben los perfiles de liberación de la SIM, la mezcla física y los complejos poliiónicos que permiten obtener mayores concentraciones en el medio de disolución.

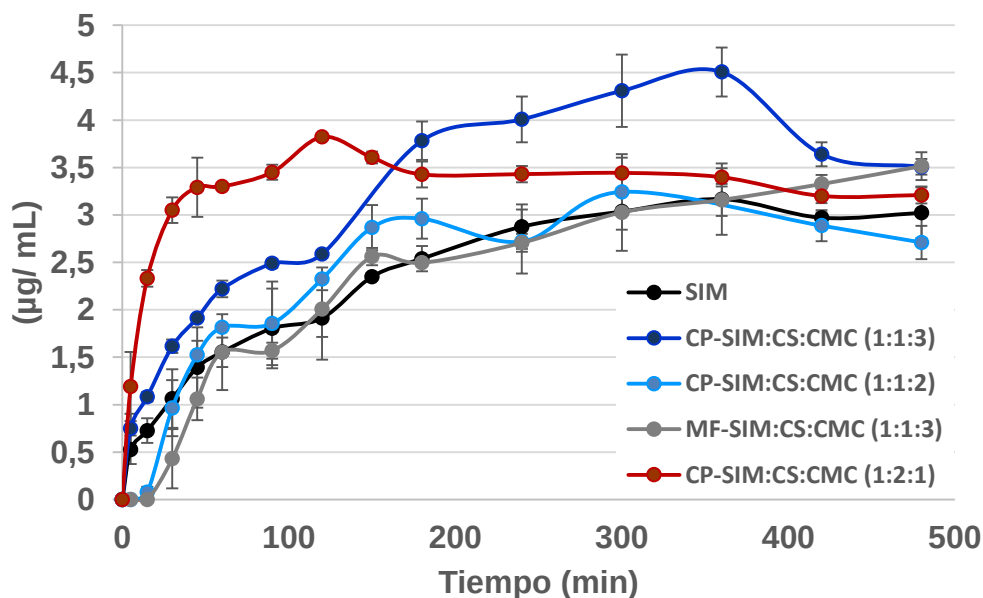


Figura 71. Concentraciones de simvastatina disueltas en un perfil de liberación de SIM, de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3), del complejo poliiónico con alta proporción de chitosán CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y de los complejos poliiónicos con altas proporciones de CMC: CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3).

La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) expone un retraso en la disolución al comienzo del estudio, durante los 30 minutos iniciales ($0,43 \pm 0,311 \mu\text{g/mL}$), seguida de una fase de liberación rápida entre los 30 – 60 minutos y una fase de liberación sostenida que se mantiene entre 1 - 8h con valores de $3,51 \pm 0,147 \mu\text{g/mL}$ a las 8h. El ligero incremento en la concentración disuelta de SIM a las 8h (1,17 veces la de la SIM) se relaciona con la menor aglomeración de los microcristales de este fármaco observados en los estudios de microscopía electrónica de barrido para las mezclas físicas (Kong y col., 2017) y con el fuerte carácter hidrofílico que presentan los polímeros de CS y CMC (Ćirić y col., 2020 y Wang y col., 2019).

Los estudios de las proporciones de CS en los complejos poliónicos, muestran cómo las mayores proporciones de CS en la formulación CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) exhiben los perfiles de liberación iniciales de SIM más altos con concentraciones a los 60 min de $3,32 \pm 0,026 \mu\text{g/mL}$ y alcanza una meseta a las 2 h ($3,82 \pm 0,036 \mu\text{g/mL}$) que mantienen durante el resto del estudio de disolución. La presencia de mayores proporciones de CS en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) produce incrementos de 2,14 y 2,00 veces en esos tiempos, respectivamente, comparada con la SIM materia prima. La mayor cantidad de cadenas de CS aumenta en el número de interacciones de CS/CMC responsables de una rápida liberación de SIM (Hu y col., 2020 y Mumuni y col., 2020).

Las elevadas proporciones de CMC en los complejos poliónicos CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y (1:1:3) producen una liberación sostenida de SIM. Los complejos con mayores proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) reflejan importantes incrementos en las concentraciones de SIM a partir de las 3 h y las mayores concentraciones de SIM a las 6h ($4,51 \pm 0,257 \mu\text{g/mL}$), lo que supone incrementos de 1,43 veces respecto a las concentraciones de la SIM. Estos altos valores de liberación se relacionan con un aumento del número de puentes de hidrogeno por las cadenas de CMC, el cual es capaz de incrementar las concentraciones de SIM y retrasar su precipitación en el medio gástrico (Basivi y col., 2022 y Kwong y col., 2019).

Finalmente, se realizan estudios con distintas cantidades de ácido acético en los complejos poliónicos, observando que las cantidades más bajas de ácido acético (0,66 mL) son suficientes para conseguir su activación. Resultados similares en la activación de complejos poliónicos han sido previamente observados por distintos autores (Ćirić, y col., 2020 y Melro y col., 2020).

Para completar los estudios de disolución se realiza un estudio de microscopía electrónica de barrido (SEM) de los distintos hidrogeles en el medio de disolución. En estos estudios, los hidrogeles del complejo CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) en el medio de disolución muestran estructuras más densas de CS interconectadas mediante una película de CMC con grandes poros visibles producidos por la entrada del medio de disolución. Estas estructuras iónicas más compactas podrían explicar el retraso inicial observado en los estudios de disolución, mientras que el mayor número de aumentos (x2500 aumentos) permite observar una gran cantidad de poros de elevado tamaño (20-

40 μm) responsables de una alta penetración del medio y de su rápida disolución, lo que es característico de los CP con mayores proporciones de CS (Ghiorgita y col., 2023 y Zhu y col., 2023). Se observa una morfología distinta en los hidrogeles con altas proporciones de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), con estructuras más compactas con un menor número de poros interconectados por las películas del complejo de CS/CMC. La presencia de mayores proporciones de polímeros aniónicos (CMC) produce una menor porosidad y una liberación más sostenida (Jing y col., 2021 y Hu y col., 2013).

Con el método del FTIR se estudian las interacciones polímero/polímero y fármaco/polímero que se producen en la MF y en los principales CP. La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) presenta las bandas características de la SIM, el CS y la CMC, mostrando una banda ancha alrededor de 2952 y 2830 cm^{-1} correspondiente a las bandas C–H asimétricas y simétricas. Las bandas de 1698 y 1392 cm^{-1} se deben a grupos éster –C=O y las bandas a 1267 y 1164 cm^{-1} a las vibraciones de los grupos lactona –C–O, no observándose cambios en las bandas de vibración que se corresponden con la SIM y con los grupos funcionales de los polímeros CS y CMC. Estos resultados muestran que no existe incompatibilidad entre el fármaco y los polímeros CS y CMC en la mezcla física (Mumuni y col., 2020).

Los espectros infrarrojos de los complejos poliiónicos con proporciones más altas de CS CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) exhiben ligeros desplazamientos con bandas más intensas a 3424 cm^{-1} , las cuales fueron relacionadas con un mayor número de puentes de hidrogeno intramoleculares con los grupos O–H y N–H del CS (Hu y col., 2020). Además, el ligero desplazamiento en las bandas a 1659 cm^{-1} se corresponde con el mayor número de grupos éster (–C=O) de los grupos amida I del CS (Kersani y col., 2020).

Sin embargo, en los espectros infrarrojos de complejos con mayores proporciones de CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) se observan los mayores desplazamientos al incrementar la proporción de CMC. Estos CP presentan una intensa banda de vibración a 3419 cm^{-1} que es atribuida a un aumento de los puentes de hidrogeno intramoleculares al aumentar la proporción de cadenas de CMC en los complejos. Además, la mayor intensidad en las bandas de vibración a 1702 y 1655 cm^{-1} se relaciona con una mayor interacción de los grupos éster (–C=O) de las amidas I del CS y un mayor número de grupos aniónicos de las cadenas de CMC. En estos CP la alta proporción de grupos aniónicos de las cadenas de CMC produce una red interpolimérica que retrasa el hinchamiento y la liberación de la SIM (Zhu y col., 2023; Alsmadi y col., 2020 y Ibrahim y col., 2016).

Los estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X de polvos (PXRD) muestran el descenso en la cristalinidad de la SIM que se produce en la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) y en los diferentes complejos poliiónicos según sus proporciones de CS y CMC.

La DSC de la mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) presenta ligeros desplazamientos de los picos endotérmicos a 124,97; 174,10 °C y 173,67°C que se corresponde con la SIM y la CMC. Estos cambios están relacionados con la pérdida de agua atrapada en los polímeros CS y CMC durante el barrido de calentamiento en el método de DSC (Cerchiara y col., 2016). La ausencia de interacciones entre los picos endotérmicos de la SIM y la CMC indica una buena compatibilidad entre las cadenas poliméricas SIM y los polímeros CS/CMC (Nandi y col., 2021 y Sun y col., 2019). Este resultado coincide con el estudio de PXRD que muestra los picos de difracción característicos de la SIM con una menor intensidad y un amplio halo semicristalino entre 18,5-26,5 °2 θ correspondiente a los polímeros CMC (mayoritario) y CS (minoritario). La disminución en la intensidad de los picos de SIM en la MF-SIM:CS:CMC (1:1:3) se explica por el efecto de dilución característico de la mezcla física con polímeros (Nandi y col., 2021).

En los complejos poliiónicos con elevadas proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:2), la DSC presenta unos picos endotérmicos a 112,51 y 174,27°C, que se relacionan con los picos endotérmicos de la SIM y la CMC. Este descenso en la temperatura de fusión de la SIM está relacionado con las elevadas cantidades de agua que queda atrapada en el interior del complejo, favoreciendo el desplazamiento a menores temperaturas que indican un atrapamiento de la SIM dentro de la red CS/CMC (Alsmadi y col., 2020 y Ćirić y col., 2020). En este complejo, los espectros de PXRD revelan la ausencia de los picos de difracción de la SIM y disminuciones en la intensidad relativa de los halos semicristalinos de CS y CMC (8,0-9,8 y 18-26,5 °2 θ , respectivamente). Las uniones interpoliméricas disminuyen el número de regiones cristalinas en los polímeros semicristalinos (Chen y col., 2019). Estos cambios en la cristalinidad se relacionan con interacciones electrostáticas previamente observadas en los estudios de infrarrojos. Los estudios de FTIR, DSC y PXRD indican que durante la formación de CP se produce la inclusión del fármaco dentro del complejo y la destrucción de la estructura semicristalina de ambos polímeros dentro del propio CP, modificando la liberación del fármaco (Alsmadi y col., 2020, Sumaila y col., 2019 y Costa y col., 2016).

Finalmente, se realizan los estudios cinéticos y ajustes al modelo de Korsmeyer–Peppas de los perfiles de liberación de las distintas formulaciones con el fin de evaluar cómo afectan los diferentes CP a las cinéticas de liberación de la SIM.

La mezcla física MF-SIM:CS:CMC (1:1:2) exhibe un lento proceso de hinchamiento inicial (15 min) con un mejor ajuste a un modelo de orden cero (K_0 0.4361 min⁻¹) en comparación con la SIM, mientras que el modelo de Korsmeyer–Peppas presenta un valor de n de 1,0395 atribuido a una combinación de varios eventos: relajación del hidrogel hinchado y mecanismos de erosión y difusión (Delan y col., 2022, Martín-Illana y col., 2022 y Khushbu y col., 2021). Estos resultados indican que las cadenas poliméricas del CS en las MF contribuyen con un importante efecto hidrofílico a favorecer la cinética de difusión de la SIM (Ćirić y col., 2022 y Khushbu y col., 2021).

Las proporciones crecientes de CS en los complejos poliiónicos contribuyen a un incremento en los perfiles de liberación. Los complejos con mayores cantidades de CS, CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) presentan los mayores valores en las pendientes en las cinéticas de orden cero, con valores de k_0 1,6181 min^{-1} , con los mejores ajustes a cinéticas de primer orden k_1 -0,0400 min^{-1} . El modelo de Korsmeyer–Peppas muestra valores de n de 0,4023 que supone un ajuste a un modelo de difusión fickiano. El bajo valor de n en el modelo de Korsmeyer–Peppas podría atribuirse a una combinación de difusión y relajación entre los grupos NH_3^+ del CS y los grupos COO^- de las cadenas poliméricas de CMC (Hu y col., 2020), permitiendo una rápida liberación inicial de la SIM entre 0 - 45 min (Guarnizo-Herrero y col., 2021 y Khushbu y col., 2021).

Finalmente, los estudios cinéticos con proporciones crecientes de CMC en el complejo CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) muestran un retraso en la liberación inicial del fármaco, seguido de una liberación sostenida con buenos ajustes a los modelos cinéticos de orden cero con mayores valores de K_0 1,3013 min^{-1} , mientras que en la cinética de Korsmeyer-Peppas presenta un incremento en sus valores de n (0,5921). Sin embargo, los CP con altos porcentajes de carboximetil celulosa CP-SIM:CS:CMC (1:1:3), mejoran la concentración de SIM disuelta, pero sin alcanzar buenos ajustes en sus perfiles de disolución. Estos complejos presentan una densa capa de iones entre los grupos cargados catiónicos y aniónicos, favoreciendo un perfil de liberación sostenido con un alto número de cadenas aniónicas (COO^-) de CMC dentro del CP (Bagheri y col., 2021 y Hu y col., 2020).

Como conclusión de este apartado, se observa cómo los complejos poliiónicos de SIM son capaces de formar interacciones polímero/polímero que atrapan a las moléculas de SIM en su interior. Los estudios de microscopía electrónica permiten observar los cambios morfológicos entre el complejo poliiónico con más CS, CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) y los complejos poliiónicos con más CMC, CP-SIM:CS:CMC (1:1:2) y CP-SIM:CS:CMC (1:1:3). El perfil de liberación de la SIM en la formulación con elevadas proporciones de CS CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) exhibe una rápida liberación con incrementos de 2,41 veces frente a la SIM materia prima, mientras que el complejo con mayores proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) muestra las mayores concentraciones disueltas a las 6h ($4,51 \pm 0,257 \mu\text{g/mL}$), lo que supone un incremento de 1,52 veces frente a los valores de SIM materia prima. Estas interacciones CS/CMC son confirmadas por los estudios de FTIR, donde se observa cómo los complejos con mayores proporciones de CMC presentan más interacciones iónicas entre los grupos catiónicos del CS y los grupos aniónicos de la CMC y la mayor proporción de puentes de hidrógeno intermoleculares. Mientras que los estudios de DSC y PXRD reflejan el carácter amorfo de la SIM y los importantes descensos en la estructura semicristalina del polímero CS, por la formación de los complejos poliiónicos amorfos de CS/CMC. Finalmente, los estudios cinéticos de los complejos poliiónicos con distintas proporciones de CS y CMC muestran adecuados ajustes a cinéticas de orden cero. Los complejos poliiónicos con mayores proporciones de CS presentan un rápido proceso de liberación, mostrando el CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) los mayores valores de K_0 con un

ajuste a una cinética de orden 0 (K_0 1,6181 min^{-1}), mientras que en el modelo de Korsmeyer–Peppas revela un modelo de difusión fickiano con valores de n (0,4023). Sin embargo, el complejo con mayores proporciones de CMC CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) presenta peores ajustes a los diferentes modelos cinéticos, pero con una notable liberación de SIM a las 6h, la cual se relaciona con un elevado número de cadenas catiónicas (NH_3^+) de CS y aniónicas (COO^-) de CMC dentro del CP (Bagheri y col., 2021 y Hu y col., 2020).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La levadura de arroz rojo estandarizada en monacolina K y la simvastatina se utilizan para el tratamiento de las dislipidemias. Las dispersiones sólidas, sistemas micelares o complejos poliónicos demuestran ser recursos tecnológicos que mejoran su solubilidad y velocidad de disolución.

2.- Las dispersiones sólidas con chitosán no incrementan la solubilidad de la monacolina K de la levadura de arroz rojo, mientras que los sistemas micelares con chitosán y polisorbato 80 como surfactante en proporciones SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15) y SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) presentan importantes mejoras en sus valores de solubilidad.

3.- En los estudios de caracterización de las dispersiones sólidas y los sistemas micelares la combinación de técnicas de espectroscopia en el infrarrojo, calorimetría diferencial de barrido y difracción de rayos X permiten observar importantes descensos en la cristalinidad de la levadura de arroz rojo y la presencia de interacciones y puentes de hidrógeno con las cadenas de chitosán, lo que incrementa su humectabilidad.

4.- En las dispersiones sólidas, las distintas proporciones de chitosán modifican los perfiles de disolución de la monacolina K. Las formulaciones con chitosán en proporciones DS-CS:LAR (1:1) muestran mejoras de 1,57 veces en su disolución a las 2 horas, comparado con la levadura de arroz rojo, lo que se atribuye a un entramado de las cadenas de chitosán menos denso, que facilita la entrada del medio de disolución.

5.- Solo los sistemas micelares SM-CS:LAR:P80 (0,5:1:0,15) y SM-CS:LAR:P80 (1:1:0,05) logran perfiles de disolución con incrementos a las 2 horas de 1,67 y 1,97 veces, respectivamente, comparados con la levadura de arroz rojo. La presencia del surfactante en estos sistemas aumenta la humectabilidad y la movilidad de las cadenas de chitosán, mejorando el perfil de liberación de la monacolina K.

6.- Se desarrollan complejos poliónicos con diferentes proporciones de chitosán y carboximetil celulosa que, debido a las variaciones en su morfología, atrapan de forma distinta a las moléculas de simvastatina en su interior.

7.- El complejo poliónico con elevadas proporciones de chitosán CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) presenta una rápida liberación de la simvastatina con incrementos a los 30 y 60 min, alcanzando mejoras de 2,88 y 2,14 veces frente a la disolución de la simvastatina.

8.- La elevada cantidad de chitosán en el complejo poliónico CP-SIM:CS:CMC (1:2:1) incrementa la formación de puentes de hidrógeno y la repulsión de los grupos NH_3^+ entre las cadenas de chitosán, favoreciendo la rápida disolución de la simvastatina atrapada en este complejo.

9.- El complejo poliónico con elevadas proporciones de carboximetil celulosa CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) muestra una liberación sostenida con la mayor concentración de simvastatina disueltas a las 6h ($4,51 \pm 0,257 \mu\text{g/mL}$), valor que supone un incremento de 1,52 veces frente a los valores de la simvastatina materia prima.

10.- Las mayores proporciones de carboximetil celulosa en la formulación CP-SIM:CS:CMC (1:1:3) producen un aumento de las interacciones iónicas entre los grupos catiónicos del chitosán (NH_3^+) y los grupos aniónicos (COO^-) de la carboximetil celulosa, formando un complejo que retrasa la liberación inicial de la simvastatina pero que, una vez hinchado, facilita la humectación y la disolución de la forma amorfa de la simvastatina.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abo-Zalam, H.B.; El-Denshary, E.S.; Abdelsalam, R.M.; Khalil, I.A.; Khattab, M.M.; Hamzawy, M.A. 2021. Therapeutic advancement of simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles (SV-SLNs) in treatment of hyperlipidemia and attenuating hepatotoxicity, myopathy and apoptosis: Comprehensive study. *Biomed. Pharmacother.* 139, 111494. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111494>

Agarwala, A., Petersen, K. S., Jafari, F., and Kris-Etherton, P. M. 2022. Dietary management of dyslipidemia and the impact of dietary patterns on lipid disorders. *Prog Cardiovasc Dis.* 75, 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.003>

Ahmed, T. A.; Bawazir, A. O.; Alharbi, W. S.; and Safo, M. K. 2020. Enhancement of simvastatin ex vivo permeation from mucoadhesive buccal films loaded with dual drug release carriers. *Int. J. Nanomed.* 15, 4001-4020. <https://doi.org/10.2147/IJN.S256925>

Akalin, G. O., and Pulat, M. 2018. Preparation and characterization of nanoporous sodium carboxymethyl cellulose hydrogel beads. *J Nanomater.* <https://doi.org/10.1155/2018/9676949>.

Alsmadi, M. T. M., Obaidat, R. M., Alnaief, M., Albiss, B. A., and Hailat, N. 2020. Development, in vitro characterization, and in vivo toxicity evaluation of chitosan-alginate nanoporous carriers loaded with cisplatin for lung cancer treatment. *AAPS PharmSciTech.* 21(5), 191. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01735-8>

Altam, A. A., Zhu, L., Wang, W., Yagoub, H., and Yang, S. 2022. Stability improvement of carboxymethyl cellulose/chitosan complex beads by thermal treatment. *Int J Biol Macromol.* 223, 1278-1286. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.089>

Althanoon, Z., Faisal, I. M., Ahmad, A. A., Merkhan, M. M., and Merkhan, M. M. 2020. Pharmacological aspects of statins are relevant to their structural and physicochemical properties. *Sys Rev Pharm.* 11(7), 167-71. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.7.27>

Anagnostis, P., Vaitis, K., Kleitsioti, P., Mantsiou, C., Pavlogiannis, K., Athyros, V. G., Mikhailidis, D. P., and Goulis, D. G. 2020. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine.* 69, 249-261. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02302-8>

Antoniazzi, L., Arroyo-Olivares, R., Bittencourt, M. S., Tada, M. T., Lima, I., Jannes, C. E., Krieger, J. E., Pereira, A. C., Quintana-Navarro, G., Muniz-Grijalvo, O., Diaz-Diaz, J. L., Alonso, R., Mata, P. and Santos, R. D. 2021. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 31 (7), 2014-2022. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.006>

Back, H. M., Song, B., Pradhan, S., Chae, J. W., Han, N., Kang, W., Chang, M. J., Zheng, J., Kwon, K., Karlsson, M. and Yun, H. Y. 2018. A mechanism-based pharmacokinetic model of fenofibrate for explaining increased drug absorption after food

consumption. *BMC Pharmacol Toxicol.* 19, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0194-5>

Bagheri, F., Darakhshan, S., Mazloomi, S., Shiri Varnamkhasti, B., and Tahvilian, R. 2021. Dual loading of Nigella sativa oil-atorvastatin in chitosan–carboxymethyl cellulose nanogel as a transdermal delivery system. *Drug Dev Ind Pharm.* 47(4), 569-578. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1892742>

Bakhatwar, M., Ruksana, S., Aleti, R., and Kola, M. 2024. Fenofibrate Nanosuspension: A Novel Strategy to Enhance its Bioavailability for the Management of Hyperlipidemia. *J Clin Pharm Res.* 4(4): 1-4. <https://doi.org/10.61427/jcpr.v4.i4.2024.132>

Bakhle, S., Biswas, R., Upadhye, K., Dixit, G., Mangrulkar, S., and Shah, P. 2023. Rosuvastatin-loaded solid SMEDDS: an innovative approach for solubility augmentation and improved pharmacodynamic profile. *J Disper Sci Technol.* 1-15. <https://doi.org/10.1080/01932691.2023.2299750>

Banik, S., Sato, H., and Onoue, 2022. S. Self-micellizing solid dispersion of atorvastatin with improved physicochemical stability and oral absorption. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 68, 103065. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.103065>

Bardhan, P., Eldiehy, K. S., Daimary, N., Gohain, M., Goud, V. V., Deka, D., and Mandal, M. 2022. Structural characterization of mixed rice straw and deoiled algal cake-based substrate as a potential bioenergy feedstock for microbial lipids and carotenoid production. *Waste Biomass Valorization.* 13(1), 195-212. <https://doi.org/10.1007/s12649-021-01512-z>

Barroso, N., Guaresti, O., Perez-Alvarez, L., Ruiz-Rubio, L., Gabilondo, N. and Vilas-Vilela, J.L. 2019. Self-healable hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complex hydrogels and multilayers. *Eur. Polym. J.* 120, 109268. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109268>

Bartłomiejczyk, M. A., Penson, P., and Banach, M. 2019. Worldwide dyslipidemia guidelines. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 13, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12170-019-0597-x>

Basivi, P. K., Pasupuleti, V. R., and Hamieh, T. 2022. Surface thermodynamic properties of sodium carboxymethyl cellulose by inverse gas chromatography. *Chem Eng J Adv.* 9, 100207. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.100207>

Berisha, H., Hattab, R., Comi, L., Giglione, C., Migliaccio, S., and Magni, P. 2025. Nutrition and lifestyle interventions in managing dyslipidemia and cardiometabolic risk. *Nutrients.* 17(5), 776. <https://doi.org/10.3390/nu17050776>

Bigucci, F., Abruzzo, A., Vitali, B., Saladini, B., Cerchiara, T., Gallucci, M.C., Luppi, B. 2015. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: Preparation, characterization and antimicrobial activity. *Int. J. Pharm.* 478, 456–463. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.008>

Braga, S. S., El-Saleh, F., Oliveira, C., Barbosa, J. S., and Paz, F. 2023. A. Co-milling of β -cyclodextrin with simvastatin: Solid state studies and dissolution profile. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 89, 105077. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105077>

Budiman, A., Ivana, H., Huang, K. A., Huang, S. A., Nadhira, M. S., Rusdin, A., and Aulifa, D. L. 2025. Biocompatible Natural Polymer-Based Amorphous Solid Dispersion System Improving Drug Physicochemical Properties, Stability, and Efficacy. *Polymers*. 17 (15), 2059. <https://doi.org/10.3390/polym17152059>

Cai, J.; Zhang, X.J.; Ji, Y.X.; Zhang, P.; She, Z.G.; Li, H. 2020. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2020, 126, 679–704. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.31633>

Cerchiara, T.; Abruzzo, A.; Parolin, C.; Vitali, B.; Bigucci, F.; Gallucci, M.C.; Nicoletta, F.P.; Luppi, B. 2016. Microparticles based on chitosan/carboxymethylcellulose polyelectrolyte complexes for colon delivery of vancomycin. *Carbohydr. Polym.* 143, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.020>

Chaiwarit, T., Sommano, S. R., Rachtanapun, P., Kantrong, N., Ruksiriwanich, W., Kumpugdee-Vollrath, M., and Jantrawut, P. 2022. Development of Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles Prepared by Ultrasound-Assisted Technique for a Clindamycin HCl Carrier. *Polymers*, 14(9), 1736. <https://doi.org/10.3390/polym14091736>

Chaudhary, R., Garg, J., Shah, N., and Sumner, A. 2017. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World j. Cardiol.* 9 (2), 76. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.76>

Chen, C. H., Uang, Y. S., Wang, S. T., Yang, J. C., and Lin, C. J. 2012. Interaction between Red Yeast Rice and CYP450 Enzymes/P-Glycoprotein and Its Implication for the Clinical Pharmacokinetics of Lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012 (1), 127043. <https://doi.org/10.1155/2012/127043>

Chen, C. H., Yang, J. C., Uang, Y. S., and Lin, C. J. 2013. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int. J. Pharm.* 444 (1-2), 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.028>

Chen, G., Chen, W., Xu, J., Ma, G., Hu, X., and Chen, G. 2023. The current trend and challenges of developing red yeast rice-based food supplements for hypercholesterolemia. *J Future Foods*. 3(4), 312-329. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2023.03.003>

Chen, L., Zheng, Y., Feng, L., Liu, Z., Guo, R., and Zhang, Y. 2019. Novel hyaluronic acid coated hydrophobically modified chitosan polyelectrolyte complex for the delivery of doxorubicin. *Int J Biol Macromol.* 126, 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.215>

Chiappisi, L., and Gradzielski, M. 2015. Co-assembly in chitosan–surfactant mixtures: thermodynamics, structures, interfacial properties and applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 92-107. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.03.003>

Cicero, A. F., Bove, M., Cincione, R. I., Fogacci, F., and Veronesi, M. 2021. Effect of combined lipid-lowering and antioxidant nutraceutical on plasma lipids, endothelial function, and estimated cardiovascular disease risk in moderately hypercholesterolemic patients: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 6(1), 145-151. <https://doi.org/10.5114/amsad.2021.107843>

Čirić, A., Medarević, Đ., Čalija, B., Dobričić, V., Mitrić, M., and Djekic, L. 2020. Study of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes formation, solid state and influence on ibuprofen release kinetics. *Int J Biol Macromol.* 148, 942-955. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.138>

Colletti, A., Fratter, A., Pellizzato, M., and Cravotto, G. 2022. Nutraceutical Approaches to Dyslipidaemia: The Main Formulative Issues Preventing Efficacy. *Nutrients*, 14(22), 4769. <https://doi.org/10.3390/nu14224769>

Consumi, M., Leone, G., Pepi, S., Tamasi, G., Lamponi, S., Donati, A., Bonechi, C., Rossi, C., and Magnani, A. 2018. Xanthan Gum–Chitosan: Delayed, prolonged, and burst-release tablets using same components in different ratio. *Adv Polym Technol.* 37 (8), 2936-2945. <https://doi.org/10.1002/adv.21965>

Correa-Soto, C. E., Gao, Y., Indulkar, A. S., Zhang, G. G., and Taylor, L. S. 2022. Role of surfactants in improving release from higher drug loading amorphous solid dispersions. *Int J Pharmaceut.* 625, 122120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122120>

Cortés, N. M., Califano, A. N., and Lorenzo, G. 2019. Physical and chemical stability under environmental stress of microemulsions formulated with fish oil. *Food Res Int.* 119, 283-290. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.01.067>

Costa, M. P. M., Mello Ferreira, I. L., and Macedo Cruz, M. T. 2016. New polyelectrolyte complex from pectin/chitosan and montmorillonite clay. *Carbohydr Polym.* 146, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.025>

De Mohac, L. M., Raimi-Abraham, B., Caruana, R., Gaetano, G., Licciardi, M. 2020. Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 57, 101750, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101750>

Dedroog, S., Pas, T., Vergauwen, B., Huygens, C., and Van den Mooter, G. 2020. Solid-state analysis of amorphous solid dispersions: Why DSC and XRPD may not be regarded as stand-alone techniques. *J Pharm Biomed Anal.* 178, 112937. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112937>

Delan, W.K., Ali, I.H., Zakaria, M., Elsaadany, B., Fares, A.R., ElMeshad, A.N. and Mamdouh, W. 2022. Investigating the bone regeneration activity of PVA nanofibers scaffolds loaded with simvastatin/chitosan nanoparticles in an induced bone defect rabbit model. *Int. J. Biol. Macromol.* 222, 2399–2413. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.026>

Draksiene, G., Venclovaite, B., Pudziuvelyte, L., Ivanauskas, L., Marksa, M., and Bernatoniene, J. 2021. Natural polymer chitosan as super disintegrant in fast orally disintegrating meloxicam tablets: Formulation and evaluation. *Pharmaceutics*. 13(6), 879. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060879>

Dwivedi, P., Khatik, R., Khandelwal, K., Taneja, I., Raju, K. S. R., Paliwal, S. K., Dwivedi, A. K., and Mishra, P. R. 2014. Pharmacokinetics study of arteether loaded solid lipid nanoparticles: an improved oral bioavailability in rats. *Int J Pharmaceut*. 466(1-2), 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.036>

Ehterami, A., Salehi, M., Farzamfar, S., Samadian, H., Vaez, A., Ghorbani, S., QAI, J., and Sahrapeyma, H. 2019. Chitosan/alginate hydrogels containing Alpha-tocopherol for wound healing in rat model. *J Drug Delv Sci Tec*. 51, 204-213. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.032>

Elkanayati, R. M., Karnik, I., Uttreja, P., Narala, N., Vemula, S. K., Karry, K., and Repka, M. A. 2024. Twin Screw Melt Granulation of Simvastatin: Drug Solubility and Dissolution Rate Enhancement Using Polymer Blends. *Pharmaceutics*. 16 (12), 1630. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121630>

Estébanez, B. C., Mieras, M. P., Román, C. R., Ramírez, J. C. V., Salán, M. E., Castro, M. J. C., Rodríguez, G. E., Arrobas V. T., Calmarza P. y Foncillas, J. P. 2019. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Revista del Laboratorio Clínico, 12(4), e21-e33. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.03.001>

Fara, D. A., Dadou, S. M., Rashid, I., Al-Obeidi, R., Antonijevic, M. D., Chowdhry, B. Z., and Badwan, A. 2019. A direct compression matrix made from xanthan gum and low molecular weight chitosan designed to improve compressibility in controlled release tablets. *Pharmaceutics*. 11(11), 603. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110603>

Faustino, M., Durão, J., Pereira, C. F., Oliveira, A. S., Pereira, J. O., Pereira, A. M., Ferreira, C. Pintado, M. E. and Carvalho, A. P. 2022. Comparative analysis of mannans extraction processes from spent yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Foods*, 11(23), 3753. <https://doi.org/10.3390/foods11233753>

Fereig, S. A., El-Zaafarany, G. M., Arafa, M. G., and Abdel-Mottaleb, M. M. 2021. Self-assembled tacrolimus-loaded lecithin-chitosan hybrid nanoparticles for in vivo management of psoriasis. *Int J Pharmaceut*. 608, 121114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121114>

Fiore, V., Barucca, A., Barraco, S., Triggiani, D., Tragni, D., Piazzolla, G., Triggiani, V., Giovanni, C., and Lisco, G. 2023. Dyslipidemia and cardiovascular prevention in the elderly: a balance between benefits and risks of statin treatment in a specific population. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 23 (11), 1371-1379. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230428092828>

Gaber, D. A. Nanoparticles of lovastatin: design, optimization and in vivo evaluation. *Int J Nanomed*. 2020, 4225-4236. <https://doi.org/10.2147/IJN.S241120>

Gallego-Arranz, T., Pérez-Cantero, A., Torrado-Salmerón, C., Guarnizo-Herrero, V., Capilla, J., and Torrado-Durán, S. 2020. Improvement of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole. Reduced drug toxicity through novel rapid release formulations. *Colloids Surface B*. 193, 111119. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111119>

García-Fernández-Bravo, I., Torres-Do-Rego, A., López-Farré, A., Galeano-Valle, F., Demelo-Rodriguez, P., and Alvarez-Sala-Walther, L. A. 2022. Undertreatment or overtreatment with statins: where are we?. *Front. Cardiovasc. Med.* 9, 808712. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808712>

García-Herrero, V., Torrado, C., García-Rodríguez, J. J., López-Sánchez, A., Torrado, S., and Torrado-Santiago, S. 2017. Improvement of the surface hydrophilic properties of naproxen particles with addition of hydroxypropylmethyl cellulose and sodium dodecyl sulphate: In vitro and in vivo studies. *Int J Pharmaceut.* 529(1-2), 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.028>

Ge, H., Sun, H., Wang, T., Liu, X., Li, X., Yu, F., Han, H., Wang, J., and Li, W. 2017. The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and serum lipids in the rural population of China. *Lipids Health Dis* 16, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0603-6>

Ghiorghita, C. A., Lazar, M. M., Ghimici, L., and Dinu, M. V. 2023. Self-Assembled Chitosan/Dialdehyde Carboxymethyl Cellulose Hydrogels: Preparation and Application in the Removal of Complex Fungicide Formulations from Aqueous Media. *Polymers*, 15(17), 3496. <https://doi.org/10.3390/polym15173496>

Guan, J., Liu, Q., Jin, L., Xu, H., Wu, H., Zhang, X., and Mao, S. (2019). Synergistic effect of Soluplus and hyaluronic acid on the supersaturation maintenance of lovastatin: The facilitated in vitro-in vivo performance and improved physical stability. *Carbohydr Polym.* 222, 114978. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.114978>

Guarnizo-Herrero, V.; Torrado-Salmerón, C.; Pabón, N.S.T.; Durán, G.T.; Morales, J.; Torrado-Santiago, S. 2021. Study of different chitosan/sodium carboxymethyl cellulose proportions in the development of polyelectrolyte complexes for the sustained release of clarithromycin from matrix tablets. *Polymers*. 13, 2813. <https://doi.org/10.3390/polym13162813>

Hachem, R., Assemet, G., Balayssac, S., Martins-Froment, N., Gilard, V., Martino, R., and Malet-Martino, M. 2020. Comparative chemical profiling and monacolins quantification in red yeast rice dietary supplements by ¹H-NMR and UHPLC-DAD-MS. *Molecules*, 25(2), 317. <https://doi.org/10.3390/molecules25020317>

Hakim, A. F. A., Mohamed, N. A., and Ali, H. R. 2021. FTIR spectroscopic study of two isostructural statins: simvastatin and Lovastatin as authentic and in pharmaceuticals. *Spectrochim Acta A*. 261, 120045. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120045>

Hamdy, A., El-Badry, M., Fathy, M., and El-Sayed, A. M. 2024. Impact of oil type on the development and oral bioavailability of self-nanoemulsifying drug delivery systems containing simvastatin. *Sci Rep.* 14(1), 22584. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71980-5>

Herdiana, Y., Levita, J., and Jiranusornkul, S. 2025. Chitosan-Based Nanoparticles Targeted Delivery System: In Treatment Approach for Dyslipidemia. *Int J Nanomed.* 6611-6636. <https://doi.org/10.2147/IJN.S517492>

Hu, X., Wang, Y., Zhang, L., and Xu, M. 2020. Formation of self-assembled polyelectrolyte complex hydrogel derived from salecan and chitosan for sustained release of Vitamin C. *Carbohydr Polym.* 234, 115920. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115920>

Huang, C. S., Yu, X., Fordstrom, P., Choi, K., Chung, B. C., Roh, S. H., Chiu, W., Zhou, M., and Wang, Z. 2020. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition. *Sci Adv.* 6 (25), eabb1989. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb1989>

Huang, R., Han, J., Wang, R., Zhao, X., Qiao, H., Chen, L., Li, W., Di, L., Zhang, W. and Li, J. 2019. Surfactant-free solid dispersion of BCS class IV drug in an amorphous chitosan oligosaccharide matrix for concomitant dissolution in vitro-permeability increase. *Eur J Pharm Sci.* 130, 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.031>

Huang, Z., Xie, H., Hu, T., Zeng, J., Tian, X., and Wu, Z. 2023. Preparing bright Monascus yellow pigments by loading quercetin-Sn (II)-albumin-chitosan: Enhanced stability and bioactivity. *Food Hydrocolloid.* 142, 108776. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.108776>

Ibarretxe, D., and Masana, L. 2021. Triglyceride metabolism and classification of hypertriglyceridemias. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis.* 33, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>

Ibrahim, H. K., and Fahmy, R. H. 2016. Localized rosuvastatin via implantable bioerodible sponge and its potential role in augmenting bone healing and regeneration. *Drug Deliv.*, 2016, 23(9), 3181-3192. doi.org/10.3109/10717544.2016.1160458. <https://doi.org/10.3109/10717544.2016.1160458>

Islam, M. S., Sharif, A., Kwan, N., and Tam, K. C. 2022. Bile acid sequestrants for hypercholesterolemia treatment using sustainable biopolymers: Recent advances and future perspectives. *Mol pharmaceut.* 19(5), 1248-1272. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00007>

Jahangiri, A., Barzegar-Jalali, M., Garjani, A., Javadzadeh, Y., Hamishehkar, H., Asadpour-Zeynali, K., and Adibkia, K. 2016. Evaluation of physicochemical properties and in vivo efficiency of atorvastatin calcium/ezetimibe solid dispersions. *Eur J Pharm Sci.* 82, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.007>

Jamadade, P., Nupur, N., Maharana, K. C., and Singh, S. 2024. Therapeutic Monoclonal Antibodies for Metabolic Disorders: Major Advancements and Future Perspectives. *Curr Atheroscler Rep.* 26 (10), 549-571. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01228-0>

Jhila, A., Jadhav, K., Sharma, R., Singh, R., Negi, S., Sharma, N., Singh, A. K., and Verma, R. K. 2025. Host-Directed Therapy with Inhalable Lovastatin Microspheres for Matrix Metalloproteinase Inhibition in Tuberculosis. *ACS Applied Bio Materials.* 8(2), 1533-1546. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01723>

Ji, H., Gulati, M., Huang, T. Y., Kwan, A. C., Ouyang, D., Ebinger, J. E., Casaletto, K., Moreau, K. L., Skali, H., and Cheng, S. 2024. Sex differences in association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol.* 83 (8), 783-793. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Jiang, Z., Duan, Y., Yin, Q., Zhang, J., Chen, J., Lan, J., Xiao, Ch., Tang, X., Wang, X., and Zuo, Y. 2024. Study on the effect of ascorbic acid on the biosynthesis of pigment and citrinin in red yeast rice based on comparative transcriptomics. *Front Microbiol.* 15, 1460690. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1460690>

Jing, H., Du, X., Mo, L., and Wang, H. 2021. Self-coacervation of carboxymethyl chitosan as a pH-responsive encapsulation and delivery strategy. *Int J Biol Macromol.* 192, 1169-1177. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.072>

Kajdič, S., Zupančič, Š., Roškar, R., and Kocbek, P. 2020. The potential of nanofibers to increase solubility and dissolution rate of the poorly soluble and chemically unstable drug lovastatin. *Int J Pharm.* 573, 118809. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118809>

Karolewicz, B., Gajda, M., Pluta, J., and Górniak, A. 2016. The effect of Pluronic F127 on the physicochemical properties and dissolution profile of lovastatin solid dispersions. *J Therm Anal Calorim.* 123 (3), 2283-2290. <http://doi.org/10.1007/s10973-015-4935-z>

Kersani, D.; Mougin, J.; Lopez, M.; Degoutin, S.; Tabary, N.; Cazaux, F.; Janus, L.; Maton, M.; Chai, F. and Sobocinski, J. 2020. Stent coating by electrospinning with chitosan/poly-cyclodextrin based nanofibers loaded with simvastatin for restenosis prevention. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2020, 150, 156–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.12.017>

Khushbu J. and Jindal, R. 2021. RSM-CCD optimized microwave assisted synthesis of chitosan and sodium alginate based nanocomposite containing inclusion complexes of β -cyclodextrin and amlodipine besylate for sustained drug delivery systems. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 61, 102325. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102325>

Kilicarslan, M.; Ilhan, M.; Inal, O.; Orhan, K. 2018. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 123, 441–451. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.007>

Klingelhöfer, I., and Morlock, G. E. 2019. Lovastatin in lactone and hydroxy acid forms and citrinin in red yeast rice powders analyzed by HPTLC-UV/FLD. *Anal Bioanal Chem.* 411(25), 6655-6665. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02039-y>

Kong, R., Zhu, X., Meteleva, E. S., Chistyachenko, Y. S., Suntsova, L. P., Polyakov, N. E., Khvostov, M. V., Baes, D. S., Tolstikova, T. G., Yu, J., and Su, W. 2017. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes. *Int J Pharmaceut.* 534(1-2), 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.011>

Koskinas, K. C., Catapano, A. L., Baigent, C., Tokgozoglu, L., and Mach, F. 2021. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey. *Eur J Prev Cardiol.* 28(18), 2030-2037. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa156>

Krittanawong, C., Isath, A., Rosenson, R. S., Khawaja, M., Wang, Z., Fogg, S. E., Virani, S. S., Qi, L., Cao, Y., Long, M. T., Tangney, C. C., and Lavie, C. J. 2022. Alcohol consumption and cardiovascular health. *Am J Med.* 135(10), 1213-1230. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.021>

Kumara, JB. V., Ramakrishna, S., and Madhusudhan, B. 2017. Preparation and characterisation of atorvastatin and curcumin-loaded chitosan nanoformulations for oral delivery in atherosclerosis. *IET nanobiotechnol.* 11(1), 96-103. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2016.0062>

Kwon, J., Giri, B.R., Song, E.S., Bae, J., Lee, J., Kim, D.W. 2019. Spray-dried amorphous solid dispersions of atorvastatin calcium for improved supersaturation and oral bioavailability. *Pharmaceutics.* 11 (9), 461. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics1109046>

Law, M. R., Wald, N. J., and Rudnicka, A. R. 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 326(7404), 1423. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>

Leone, G., Consumi, M., Pepi, S., Lamponi, S., Bonechi, C., Tamasi, G., Donati, A., Rossi, C., and Magnani, A. 2016. New formulations to enhance lovastatin release from red yeast rice (RYR). *J Drug Deliv Sci Tec.* 36, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.10.001>

Leone, G., Consumi, M., Pepi, S., Lamponi, S., Bonechi, C., Tamasi, G., Donati, A., Rossi, C., and Magnani, A. 2017. Alginate–gelatin formulation to modify lovastatin release profile from red yeast rice for hypercholesterolemia therapy. *Ther Deliv.* 8 (10), 843-854. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0025>

Leonida, M., Ispas-Szabo, P., and Mateescu, M. A. 2018. Self-stabilized chitosan and its complexes with carboxymethyl starch as excipients in drug delivery. *Bioact Mater.* 3(3), 334-340. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.04.001>

Li, B., Li, Y., Peng, W. Z., Liu, Y. Q., Xu, Z. S., and Wen, J. K. 2023. Effect of Ezetimibe combined with Simvastatin in the treatment of coronary heart disease: a retrospective

analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 27(17).
https://doi.org/10.26355/eurev_202309_33581

Li, Z.; Kuang, H.; Yang, J.; Hu, J.; Ding, B.; Sun, W.; Luo, Y. 2020. Improving emulsion stability based on ovalbumin-carboxymethylcellulose complexes with thermal treatment near ovalbumin isoelectric point. *Sci. Rep.* 10, 3456. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60455-y>

Lin, C. P., Wu, Y. C., Lin, Z. W., and Tsai, S. Y. 2021. Assessment of the thermal and oxidative stability of *Antrodia salmonea* extract in dripping pills via DSC and TAM air analyses. *J Therm Anal Calorim.* 144 (2), 493-501. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10397-4>

Liu, K., Xie, L., Gu, H., Luo, J., and Li, X. 2022. Ultrasonic extraction, structural characterization, and antioxidant activity of oligosaccharides from red yeast rice. *Food Sci Nutr.* 10 (1), 204-217. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2660>

Loloei, Y. H., Mehdikhani, M., Askari, V., and Kharazi, A. Z. 2024. Electrospun core-shell polycaprolactone/chitosan nanofibrous composite with enhanced curcumin loading capacity for wound healing applications. *Mater Today Chem.* 36, 101956. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2024.101956>

Long, M., Cai, Y., Zheng, N., Lu, Z., Cao, W., Li, Y., Pei, X., Talbert, O., and Xia, X. 2023. Clean monascus pigments production from chinese rice wine wastes through submerged fermentation. *Food Biosci.* 52, 102451. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102451>

López-Manzanara Pérez, C., Torres-Pabón, N. S., Laguna, A., Torrado, G., de la Torre-Iglesias, P. M., Torrado-Santiago, S., & Torrado-Salmerón, C. 2023. Development of chitosan/sodium carboxymethylcellulose complexes to improve the simvastatin release rate: polymer/polymer and drug/polymer interactions. Effects on kinetic models. *Polymers.* 15(20), 4184. <https://doi.org/10.3390/polym15204184>

López-Sendón, J., Castro, A., y Dalmau, R. 2017. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol.* 17, 10-15. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(19\)30011-1](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(19)30011-1)

Lucio, D., Zornoza, A., and Martínez-Ohárriz, M. C. 2022. Role of microstructure in drug release from chitosan amorphous solid dispersions. *Int J Mol Sci.* 23 (23), 15367. <https://doi.org/10.3390/ijms232315367>

Luo, J., Sun, Q., Ma, Z., Song, J., Wu, C., and Li, X. 2020. Ultrasonic extraction, structural characterization, and bioactivities of nonstarch polysaccharides from red yeast rice. *Biotechnol Appl Bioc.* 67(2), 273-286. <https://doi.org/10.1002/bab.1844>

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccard, G., Richter, D. M., Sabatine, M. S., Taskinen, M., Tokozoglu, L., and Wiklund, O. 2020. Guía ESC/EAS 2019 sobre el

tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 73(5), 403-403.
<https://doi.org/10.106/j.recesp2019.11.009>

Mahboobian, M. M., Dadashzadeh, S., Rezaei, M., Mohammadi, M., and Bolourchian, N. 2022. Simvastatin in ternary solid dispersion formulations: Improved In vitro dissolution and anti-hyperlipidemia efficiency. *J Drug Deliv Sci Tec.* 74, 103571.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103571>

Mahdavinia, G. R., Mosallanezhad, A., Soleymani, M., and Sabzi, M. 2017. Magnetic- and pH-responsive κ-carrageenan/chitosan complexes for controlled release of methotrexate anticancer drug. *Int J Biol Macromol.* 97, 209-217.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.01.012>

Malviya, R., Raj, S., Fuloria, S., Subramaniyan, V., Sathasivam, K., Kumari, U., Meenakshi, D. U., Kumar, D. H., Chakravarthi, S., and Fuloria, N. K. 2021. Evaluation of antitumor efficacy of chitosan-tamarind gum polysaccharide polyelectrolyte complex stabilized nanoparticles of simvastatin. *Int J Nanomed.* 2533-2553.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S300991>

Martín-Illana, A., Cazorla-Luna, R., Notario-Pérez, F., Ruiz-Caro, R., Rubio, J.; Tamayo, A. and Veiga, M.D. 2022. Silicon Oxycarbide Porous Particles and Film Coating as Strategies for Tenofovir Controlled Release in Vaginal Tablets for HIV Prevention. *Pharmaceutics.* 14, 1567. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081567>

Meléndez-Ortiz, H. I., Sánchez-Salazar, L., Sánchez-Orozco, J. L., Cortez-Mazatan, G., Puente-Urbina, B., and Peralta-Rodríguez, R. D. 2025. Preparation and characterization of surfactant-modified chitosan micelles loaded with curcumin for their use as drug delivery system. *Inter J Biol Macromol.* 143875.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143875>

Melilli, G., Carmagnola, I., Tonda-Turo, C., Pirri, F., Ciardelli, G., Sangermano, M., Hakkarainen, M., and Chiappone, A. 2020. DLP 3D printing meets lignocellulosic biopolymers: Carboxymethyl cellulose inks for 3D biocompatible hydrogels. *Polymers.* 12(8), 1655. <https://doi.org/10.3390/polym12081655>

Melro, E., Antunes, F. E., da Silva, G. J., Cruz, I., Ramos, P. E., Carvalho, F., and Alves, L. 2020. Chitosan films in food applications. Tuning film properties by changing acidic dissolution conditions. *Polymers.* 13(1), 1. <https://doi.org/10.3390/polym13010001>

Mohilyuk, V., Pauly, T., Dobrovolnyi, O., Scott, N., Jones, D. S., and Andrews, G. P. 2021. Effect of carrier type and Tween® 80 concentration on the release of silymarin from amorphous solid dispersions. *J Drug Deliv Sci Tec.* 63, 102416.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102416>

Montastruc, J. L. 2023. Rhabdomyolysis and statins: a pharmacovigilance comparative study between statins. *Brit J Clin Pharmacol.* 89 (8), 2636-2638.
<https://doi.org/10.1111/bcp.15757>

Mostaza, J. M., Pintó, X., Armario, P., Masana, L., Real, J. T., Valdivielso, P., Arrobas-Velilla, T., Baeza-Trinidad, R., Calmarza, P., Cebollada, J., Civera-Andres, M., Cuende, J. I., Diaz-Diaz, J. L., Fernández, J., Guijarro, C., Jerico, C., Laclaustra, M., Lahoz, C., López-Miranda, J., Martínez-Hervas, S., Muniz-Grijalvo, O., Paramo, J. A., Pascual, V., Pedro-Botet, J., Perez-Martinez, P., Plana, N., Puzo, J., Sanchez-Chaparro, M. A., y Vila, L. 2022. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clín Investig Arterioscler.* 34(3), 130-179. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>

Mumuni, M. A., Kenekwukwu, F. C., Ofokansi, K. C., Attama, A. A. and Díaz, D. D. 2020. Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment. *Carbohydr Polym.* 229, 115506. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115506>

Muniandy, A., Lee, C. S., Lim, W. H., and Pichika, M. R. 2021. Investigation of hyperbranched Poly (glycerol esteramide) as potential drug carrier in solid dispersion for solubility enhancement of lovastatin. *J Drug Deliv Sci Tec.* 61, 102237. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102237>

Nalini, T., Basha, S. K., Sadiq, A. M. M., Kumari, V. S., and Kaviyarasu, K. 2019. Development and characterization of alginate/chitosan nanoparticulate system for hydrophobic drug encapsulation. *J Drug Deliv Sci Tec.* 52, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.002>

Nandi, U., Ajiboye, A. L., Patel, P., Douroumis, D., and Trivedi, V. 2021. Preparation of solid dispersions of simvastatin and soluplus using a single-step organic solvent-free supercritical fluid process for the drug solubility and dissolution rate enhancement. *Pharmaceuticals.* 14 (9), 846. <https://doi.org/10.3390/ph14090846>

Ngheri, F.; Darakhshan, S.; Mazloomi, S.; Shiri Varnamkhasti, B.; Tahvilian, R. 2021. Dual loading of Nigella sativa oil-atorvastatin in chitosan–carboxymethyl cellulose nanogel as a transdermal delivery system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 47, 569–578. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1892742>

Nghiem, D.T.; Nguyen, T.C.; Do, M.T.; Nguyen, T.H.; Lam Tran, D.; Hoang, T.D.; Van-Quan, L.; Quoc-Trung, V.; Duy-Trinh, N.; Thai, H. 2020. Influence of the preparation method on some characteristics of alginate/chitosan/lovastatin composites. *Adv. Polym.* 2020. 7879368. <https://doi.org/10.1155/2020/7879368>

Nguyen, T. N., Tran, P., Choi, Y. E., and Park, J. S. 2023. Solid dispersion of mebendazole via surfactant carrier to improve oral bioavailability and in vitro anticancer efficacy. *J Pharm Invest.* 53(3), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s40005-023-00616-z>

Norata, G. D., and Banach, M. 2024. The Impact of Red Yeast Rice Extract Use on the Occurrence of Muscle Symptoms and Liver Dysfunction: An Update from the Adverse Event Reporting Systems and Available Meta-Analyses. *Nutrients*, 16 (3). <https://doi.org/10.3390/nu16030444>

Nordestgaard, B. G. 2016. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 118(4), 547-563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>

Ortiz, J. A., Sepúlveda, F. A., Panadero-Medianero, C., Murgas, P., Ahumada, M., Palza, H., Matsuhira, B., and Zapata, P. A. 2022. Cytocompatible drug delivery hydrogels based on carboxymethylagarose/chitosan pH-responsive polyelectrolyte complexes. *Int J Biol Macromol.* 199, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.093>

Özdoğan, A. I., Akca, G., and Şenel, S. 2021. Development and in vitro evaluation of gel formulation of atorvastatin solid dispersions. *J Drug Deliv Sci Tec.* 61, 102199. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102199>

Pang, Y., Buanz, A., Gaisford, S., Magdysyuk, O. V., and Williams, G. R. 2022. Monitoring polymorphic phase transitions in flufenamic acid amorphous solid dispersions using hyphenated X-ray diffraction–differential scanning calorimetry. *Mol Pharmaceut.* 19(5), 1477-1487. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00016>.

Pascual, V., Díaz, J. L., Nuñez-Cortés, J. M., y Pérez-Martínez, P. 2023. Recomendaciones nutricionales en la prevención y tratamiento de la dislipemia aterogénica. Grupo de Trabajo Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clín Investig Arterioscler.* 35(3), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.09.002>

Patel, K., Patil, J., Girase, T., Tatiya, A., y Patil, D. 2023. An overview of the applications of gemfibrozil Nano-formulation in hyperlipidemia. *Matr Proc.* 14(1), 45. <https://doi.org/10.3390/IOCN2023-14507>

Patel, M., Tekade, A., Gattani, S., and Surana, S. 2008. Solubility enhancement of lovastatin by modified locust bean gum using solid dispersion techniques. *AAPS PharmSciTech.* 9(4), 1262-1269. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9171-4>

Patiño-Rodríguez, O., Martínez-Medina, R. M., Torres-Roque, I., Martínez-Delgado, M., Mares-García, A. S., Escobedo-Moratilla, A., Covarrubias-Pinedo, A., Arzola-Paniagua, A., Herrera-Torres, J. L., y Pérez-Urizar, J. 2015. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between atorvastatin and fenofibrate: a randomized, crossover, study of a fixed-dose formulation in healthy Mexican subjects. *Front Pharmacol.* 6, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00004>

Pedro-Bonet, J., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, Á., Díaz, Á., Hernández-Mijares, A., Pinto, X., and Millán, J. 2020. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clín Investig Arterioscler.* 32 (5), 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2019.12.001>

Pérez-Jiménez, F., Pascual, V., Meco, J. F., Martínez, P. P., Lista, J. D., Domenech, M., Estruch, R., León-Acuña, A., López-Miranda, J., Sanchez-Ramos, A., Ferrer, C., Soler-Rivas, C., Alberich, R. M. S., Valdivielso, P., y Ros, E. 2018. Documento de

recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clín Investig Arterioscler.* 30 (6), 280-310. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.06.005>

Qiao, C., Ma, X., Zhang, J., and Yao, J. 2019. Effect of hydration on water state, glass transition dynamics and crystalline structure in chitosan films. *Carbohydr Polym.* 206, 602-608. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.045>

Quispe, R., Hendrani, A., Baradaran-Noveiry, B., Martin, S., Brown, E., Kulkarni, K., Banach, M., Toth, P. P., Brinton, E. A., Jones, S. R., and Joshi, P. 2019. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arc Med Sci.* 15 (5), 1195-1202. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.87207>

Raguzzini, A., Toti, E., Palmery, M., Abdel-Daim, M. M., and Peluso, I. 2021. Dietary habits and musculoskeletal pain in statin and red yeast rice users: A pilot study. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 11(4), 1156-1165. <https://doi.org/10.3390/ejihpe11040085>

Ranjitha, R., Elango, K., Damayanthi, D. R., and Niyaz, S. H. U. (2021). Formulation and Evaluation of Lovastatin Loaded Nanosponges for the treatment of Hyperlipidemia. *Research J Pharm Tech.*, 14 (11), 5653-5660. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00983>

Raschi, E., Casula, M., Cicero, A. F., Corsini, A., Borghi, C., y Catapano, A. 2023. Beyond statins: New pharmacological targets to decrease LDL-cholesterol and cardiovascular events. *Pharmacol Therapeut.* 108507. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108507>

Raygor, V., y Khera, A. 2020. New recommendations and revised concepts in recent guidelines on the management of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease: The 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS guidelines. *Curr Cardiol Rep.* 22, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01331-z>

Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE nº 244, de 9 de octubre de 2009.

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 177, de 25 de julio de 2015.

Real, J. T., y Ascaso, J. F. 2021. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 33, 3-9.

Reglamento (CE) nº 1048/2012 de la Comisión de 8 de noviembre de 2012, sobre la autorización de una declaración de propiedades saludables en los alimentos relativa a la reducción del riesgo de enfermedad.

Reglamento (CE) nº 1160/2011 de la Comisión de 14 de noviembre de 2011, sobre la autorización y la denegación de autorización de determinadas declaraciones de

propiedades saludables en los alimentos y relativas a la reducción del riesgo de enfermedad.

Reglamento (CE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor.

Reglamento (CE) nº 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos.

Reglamento (CE) nº 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos.

Reglamento (CE) nº 376/2010 de la Comisión de 3 de mayo de 2010, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 983/2009, sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.

Reglamento (CE) nº 686/2014 de la Comisión de 20 de junio de 2014, por el que se modifican los Reglamentos (CE) nº 983/2009 y (UE) nº 384/2010 en lo que se refiere a las condiciones de uso de determinadas declaraciones de propiedades saludables relativas al efecto de los fitoesteroles y fitoestanoles en la reducción del colesterol LDL en la sangre.

Reglamento (CE) nº 860/2022 de la Comisión de 1 de junio de 2022, por el que se modifica el anexo III del Reglamento (CE) nº 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las monacolininas procedentes del arroz fermentado con levadura roja (Texto pertinente a efectos del EEE).

Reglamento (CE) nº 915/2023. Reglamento (UE) 2023/915 de la Comisión de 25 de abril de 2023, relativo a los límites máximos de determinados contaminantes en los alimentos.

Reglamento (CE) nº 983/2009 de la Comisión de 21 de octubre de 2009, sobre la autorización o la denegación de autorización de determinadas declaraciones de propiedades saludables en los alimentos relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.

Rizvi, S. Z. H., Shah, F. A., Khan, N., Muhammad, I., Ali, K. H., Ansari, M. M., Din, F.U., Qureshi, O.S., Kim, K., Choe, Y., Kim, J., and Zeb, A. 2019. Simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced anti-hyperlipidemic activity in hyperlipidemia animal model. *Int. J. Pharm.* 2019, 560, 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.002>

Rodríguez, Á. D., y Morató, T. M. 2022. LDL como objetivo terapéutico. *Clín Investig Arterioscler.* 34(5), 271-284. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.004>

Rojas-Aboite, C. Y., Gutiérrez-Arce, K., Enríquez-Reyna, M. C., and Hernández-Cortés, P. L. 2022. Efectos del ejercicio físico en adultos con riesgo cardiovascular: Revisión sistemática. *Horiz Sanit.* 21 (3), 551-560. <https://doi.org/10.19136/hs.a21n3.4733>

Roy, J. C., Ferri, A., Giraud, S., Jinping, G., and Salaün, F. 2018. Chitosan-carboxymethylcellulose-based polyelectrolyte complexation and microcapsule shell formulation. *Int J Mol Sci.* 19(9), 2521. <https://doi.org/10.3390/ijms19092521>

Sánchez-Chaparro, M. Á., Pérez-Martínez, P., Ibarretxe, D., Suárez-Tembra, M., Valdivielso, P. 2019. Criteria for referring patients to Spanish Atherosclerosis Society lipid units. *Clí Investig Arterioscler.* 31 (1), 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2019.01.002>

Sarangi, B., Mishra, K., Mohanta, G. P., and Manna, P. K. In vitro-in vivo correlation (IVIVC) of solid lipid nanoparticles loaded with poorly water-soluble drug lovastatin. *Eur J Polym.* 2020, 122, 109366. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109366>

Sarkar, M. R., Sikdar, K. Y. K., Monjur-Al-Hossain, A. S. M., and Sharmin, N. 2021. Improving the drug dissolution profile of poorly aqueous soluble lovastatin using hydrophilic polymers by solid dispersion and physical mixing techniques. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 11 (2), 216-216. <https://doi.org/10.5455/njppp.2021.11.12347202022122020>

Shah, S.A.; Sohail, M.; Karperien, M.; Johnbosco, C.; Mahmood, A.; Kousar, M. 2023. Chitosan and carboxymethyl cellulose-based 3D multifunctional bioactive hydrogels loaded with nano-curcumin for synergistic diabetic wound repair. *Int. J. Biol. Macromol.* 227, 1203–1220. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.307>

Shaker, M. A., Elbadawy, H. M., and Shaker, M. A. 2020. Improved solubility, dissolution, and oral bioavailability for atorvastatin-Pluronic® solid dispersions. *Int J Pharm.* 574, 118891. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118891>

Smith, L., Serrano, D. R., Mauger, M., Bolás-Fernández, F., Dea-Ayuela, M. A., and Lalatsa, A. 2018. Orally bioavailable and effective buparvaquone lipid-based nanomedicines for visceral leishmaniasis. *Mol Pharmaceut.* 15(7), 2570-2583. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00097>

Sohn, J. S., and Choi, J. S. 2023. Febuxostat solubilization and stabilization approach using solid dispersion method: Synergistic effect of dicalcium phosphate dehydrate and chitosan. *Int J Biol Macromol.* 253, 127266. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127266>

Sohn, J. S., Kim, J. S., and Choi, J. S. 2021. Development of a naftopidil-chitosan-based fumaric acid solid dispersion to improve the dissolution rate and stability of naftopidil. *Int J Biol Macromol.* 176, 520-529. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.096>

Sperkowska, B., Murawska, J., Przybylska, A., Gackowski, M., Kruszewski, S., Durmowicz, M., and Rutkowska, D. 2021. Cardiovascular effects of chocolate and wine—narrative review. *Nutrients*, 13 (12), 4269. <https://doi.org/10.3390/nu13124269>

Sumaila, M., Ramburrun, P., Kumar, P., Choonara, Y.E. and Pillay, V. 2019. Lipopolysaccharide polyelectrolyte complex for oral delivery of an anti-tubercular drug. *AAPS PharmSciTech* 2019, 20, 1–16. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1310-6>

Sun, X.; Liu, C.; Omer, A.M.; Lu, W.; Zhang, S.; Jiang, X.; Ouyang, X.K. 2019. pH-sensitive ZnO/carboxymethyl cellulose/chitosan bio-nanocomposite beads for colon-specific release of 5-fluorouracil. *Int. J. Biol. Macromol.* 128, 468–479. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.140>

Suram, D., and Veerabrahma, K. 2022. Design and development of solid SMEDDS and liquisolid formulations of lovastatin, for improved drug dissolution and in vivo effects—a pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment. *AAPS PharmSciTech*. 23 (5), 123. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02272-2>

Thai, H., Thuy Nguyen, C., Thi Thach, L., Thi Tran, M., Duc Mai, H., Thi Thu Nguyen, T., Duc Le, G., Van Can, M., Dai Tran, L., Long Bach, G., Ramadass, K., Sathish, C. I. and Van Le, Q. 2020. Characterization of chitosan/alginate/lovastatin nanoparticles and investigation of their toxic effects in vitro and in vivo. *Sci. Rep.* 10, 909. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57666-8>

Torrado-Salmerón, C., Guarnizo-Herrero, V., Gallego-Arranz, T., del Val-Sabugo, Y., Torrado, G., Morales, J., y Torrado-Santiago, S. 2020. Improvement in the oral bioavailability and efficacy of new ezetimibe formulations-comparative study of a solid dispersion and different micellar systems. *Pharmaceutics*. 12(7), 617. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070617>

Torrado-Salmerón, C., Guarnizo-Herrero, V., Henriques, J., Seíça, R., Sena, C. M., and Torrado-Santiago, S. 2021. Multiparticulate systems of ezetimibe micellar system and atorvastatin solid dispersion efficacy of low-dose ezetimibe/atorvastatin on high-fat diet-induced hyperlipidemia and hepatic steatosis in diabetic rats. *Pharmaceutics*. 13 (3), 421. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030421>

Torrado-Salmerón, C., Guarnizo-Herrero, V., Torrado, G., Peña, M. Á., Torrado-Santiago, S., and de la Torre-Iglesias, P. M. 2023. Solid dispersions of atorvastatin with Kolliphor RH40: Enhanced supersaturation and improvement in a hyperlipidemic rat model. *Int J Pharm.* 631, 122520. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122520>

Torrado-Salmerón, C.; Guarnizo-Herrero, V.; Cerezo-Garreta, J.; Torrado Durán, G.; Torrado-Santiago, S. 2019. Self-micellizing technology improves the properties of ezetimibe and increases its effect on hyperlipidemic rats. *Pharmaceutics*. 11, 647. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120647>

Tran, P. H., Lee, B. J., and Tran, T. T. 2021. Recent studies on the processes and formulation impacts in the development of solid dispersions by hot-melt extrusion. *Eur J pharm Biopharm.* 164, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.04.009>

Tung, N. T., Tran, C. S., Nguyen, T. L., Pham, T. M. H., Chi, S. C., Nguyen, H. A., Bui, Q. D., Bui, D. N., and Tran, T. Q. 2021. Effect of surfactant on the in vitro dissolution and the oral bioavailability of a weakly basic drug from an amorphous solid dispersion. *Eur J Pharm Sci.* 162, 105836. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105836>

Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. 2019. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci.* 20:4716. <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>.

Usta, D. Y., and Incecayir, T. 2022. Modeling of in vitro dissolution profiles of carvedilol immediate-release tablets in different dissolution media. *AAPS PharmSciTech*, 23(6), 201. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02355-0>

Uyanga, K. A., Iamphaojeen, Y., and Daoud, W. A. 2021. Effect of zinc ion concentration on crosslinking of carboxymethyl cellulose sodium-fumaric acid composite hydrogel. *Polymer.* 225, 123788. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.123788>

Van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., and Hamman, J. 2020. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics.* 12(5), 393. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>

Vasconcelos, N.F., Feitosa, J.P.A., Andrade, F.K., Miranda, M.A.R., Sasaki, J.M., Morais, J.P.S., Alexandre e Silva, L.M., Marques Canuto, K. and Freitas Rosa, M. 2019. Chemically modified cellulose nanocrystals as polyanion for preparation of polyelectrolyte complex. *Cellulose* 2019, 26, 1725–1746. <https://doi.org/10.1007/s10570-018-2223-3>

Vitiello, A., Izzo, L., Castaldo, L., d'Angelo, I., Ungaro, F., Miro, A., Ritienic, A., and Quaglia, F. 2023. The Questionable Quality Profile of Food Supplements: The Case of Red Yeast Rice Marketed Products. *Foods*, 12(11), 2142. <https://doi.org/10.3390/foods12112142>

Vo-An, Q., Nguyen, T. C., Nguyen, Q. T., Vu, Q. T., Truong, C. D., Nguyen, T. L., Ly, H., and Thai, H. 2021. Novel nanoparticle biomaterial of alginate/chitosan loading simultaneously lovastatin and ginsenoside RB1: characteristics, morphology, and drug release study. *Int j Polym Sci.* 1, 5214510. <https://doi.org/10.1155/2021/5214510>

Wang, F.; Zhang, Q.; Li, X.; Huang, K.; Shao, W.; Yao, D.; Huang, C. 2019. Redox-responsive blend hydrogel films based on carboxymethyl cellulose/chitosan microspheres as dual delivery carrier. *Int. J. Biol. Macromol.* 134, 413–421. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.049>

Wiwattanapatapee, R., Yaoduang, T., Bairaham, M., Pumjan, S., Leelakanok, N., and Petchsomrit, A. 2024. The development of expandable films based on starch and chitosan for stomach-specific delivery of quercetin solid dispersions. *J Drug Deliv Sci Tec.* 95, 105631. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105631>

Wu, C., Sun, J., Jiang, H., Li, Y., and Pang, J. 2021. Construction of carboxymethyl konjac glucomannan/chitosan complex nanogels as potential delivery vehicles for curcumin. *Food Chem.* 362, 130242. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130242>

Xi, Z., Fei, Y., Wang, Y., Lin, Q., Ke, Q., Feng, G., and Xu, L. 2023. Solubility improvement of curcumin by crystallization inhibition from polymeric surfactants in amorphous solid dispersions. *J Drug Deliv Sci Tec.* 83, 104351. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104351>

Xiong, Y., Feng, Y. X., Chang, M., Wang, Q., Yin, S. N., Jian, L. Y., and Ren, D. F. 2023. Formulated chitosan-sodium tripolyphosphate nanoparticles for co-encapsulation of ellagic acid and anti-inflammatory peptide: characterization, stability and anti-inflammatory activity. *J Sci Food Agr.* 103(7), 3447-3456. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12521>

Xiong, Z., Cao, X., Wen, Q., Chen, Z., Cheng, Z., Huang, X., Zhang, Y., Long, Ch., Zhang, Y., y Huang, Z. 2019. An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin. *Food Chem Toxicol.* 131, 110585. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110585>.

Yang, R., Zhang, G. G., Zemlyanov, D. Y., Purohit, H. S., and Taylor, L. S. 2023. Drug release from surfactant-containing amorphous solid dispersions: mechanism and role of surfactant in release enhancement. *Pharm Res-Dordr.* 40(12), 2817-2845. <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03502-3>

Yang, W., Cai, X., Lin, C., Lv, F., Zhu, X., Han, X., and Ji, L. 2022. Reduction of C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, and its relationship with cardiovascular events of different lipid-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 101 (37), e30563. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000030563>

Yasasvini, S., Anusa, R. S., VedhaHari, B. N., Prabhu, P. C., & RamyaDevi, D. 2017. Topical hydrogel matrix loaded with Simvastatin microparticles for enhanced wound healing activity. *Mater Sci Eng C.* 72, 160-167. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.038>.

Yin, J., Zhu, Y., Malik, V., Li, X., Peng, X., Zhang, F. F., Shan, Z., and Liu, L. 2021. Intake of sugar-sweetened and low-calorie sweetened beverages and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Adv Nutr.* 12 (1), 89-101. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa084>

Zhu, H.; Chen, S.; Duan, H.; He, J.; Luo, Y. 2023. Removal of anionic and cationic dyes using porous chitosan/carboxymethyl cellulosePEG hydrogels: Optimization, adsorption kinetics, isotherm and thermodynamics studies. *Int. J. Biol. Macromol.* 231, 123213. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123213>

ANEXO

Article

Development of Chitosan/Sodium Carboxymethylcellulose Complexes to Improve the Simvastatin Release Rate: Polymer/Polymer and Drug/Polymer Interactions' Effects on Kinetic Models

Celia López-Manzanara Pérez ¹, Norma Sofía Torres-Pabón ², Almudena Laguna ¹, Guillermo Torrado ², Paloma M. de la Torre-Iglesias ^{1,3} , Santiago Torrado-Santiago ^{1,3,*}  and Carlos Torrado-Salmerón ^{1,3,*} 

¹ Department of Pharmaceutics and Food Technology, Faculty of Pharmacy, Complutense University of Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain; celiadlo@ucm.es (C.L.-M.P.); almulagu@ucm.es (A.L.); pmtorre@ucm.es (P.M.d.l.T.-I.)

² Department of Biomedical Science, Faculty of Pharmacy, University of Alcalá de Henares, Ctra Madrid-Barcelona Km 33600, 28805 Madrid, Spain; sofia.torres@uah.es (N.S.T.-P.); guillermo.torrado@uah.es (G.T.)

³ Instituto Universitario de Farmacia Industrial (IUPI), Complutense University of Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: torrado2@ucm.es (S.T.-S.); cttorrado@ucm.es (C.T.-S.)



Citation: López-Manzanara Pérez, C.; Torres-Pabón, N.S.; Laguna, A.; Torrado, G.; de la Torre-Iglesias, P.M.; Torrado-Santiago, S.; Torrado-Salmerón, C. Development of Chitosan/Sodium Carboxymethylcellulose Complexes to Improve the Simvastatin Release Rate: Polymer/Polymer and Drug/Polymer Interactions' Effects on Kinetic Models. *Polymers* **2023**, *15*, 4184. <https://doi.org/10.3390/polym15204184>

Academic Editor: George Z. Papageorgiou

Received: 28 September 2023

Revised: 19 October 2023

Accepted: 20 October 2023

Published: 22 October 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Simvastatin (SIM) is a potent lipid-lowering drug used to control hyper-cholesterolemia and prevent cardiovascular diseases. SIM presents low oral bioavailability (5%) because of its low aqueous solubility. In this work, polyelectrolyte complexes (PEC) are developed with different chitosan (CS) and carboxymethylcellulose (CMC) ratios that will allow for an increase in the SIM dissolution rate (2.54-fold) in simulated intestinal medium (pH 4.5). Scanning Electron Microscopy (SEM) images revealed highly porous structures. The changes between both complexes, PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and (1:2:1), were related to the relaxation of the polymer chains upon absorption of the dissolution medium. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC) and powder X-ray diffraction (XRPD) studies were used to evaluate the polymer/polymer and drug/polymer interactions on the different PEC-SIM:CS:CMC ratios. In addition, the PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) complex exhibited a high ratio of protonated amino groups (NH_3^+) and an increase in intramolecular hydrogen bonds, which were correlated with a high expansion of the interpolymer chains and an increase in the SIM dissolution rate. Different kinetic models such as zero-order, first-order, Higuchi and Korsmeyer–Peppas were studied to evaluate the influence of CS/CMC ionic interactions on the ability to improve the release rate of poorly soluble drugs.

Keywords: simvastatin; chitosan; carboxymethylcellulose; polyelectrolyte complexes; ionic interaction

1. Introduction

In recent years, the development of chitosan/polyelectrolyte anionic complexes (PECs) has attracted growing interest for the control and modulation of drug release. The electrostatic attractions between the ionized amino group from chitosan (NH_3^+) and the carboxylic groups (COO^-) from anionic polymers are the main interactions for the formation of polyelectrolyte complexes and are widely used for the drug's controlled release [1–3].

Simvastatin (SIM) is an antihyperlipidemic agent, generally used for the treatment of hyperlipidemia. SIM was categorized as class II in the biopharmaceutical classification system, with low solubility in water (0.26 mg/L). SIM showed a sustained release in the gastric environment (SGF pH 2.0) and a faster release in the intestinal environment (SIF pH 6.8) [4]. These different dissolution degrees are related to the lactone ring of SIM, which presents a hydrolyzed process under acidic or alkaline conditions [5]. Solid dispersions with

different hydrophilic carriers have proven to be a good technological means to improve the dissolution profiles of poorly soluble drugs [6,7]. Recent studies showed that chitosan (CS) polyelectrolyte complexes at pH close to its pKa (4.6) or higher exhibit a large number of intramolecular protons (H^+), which causes an increased water uptake and an improved poorly soluble drug dissolution rate [3,8].

Hyperlipidemia is an important risk factor for coronary artery disease (CAD). Recently, SIM has been used in the first line of treatment to prevent different CAD disorders [9,10]. Several studies have shown an association between CAD and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [10]. Different previous studies indicated that SIM treatments in animals were associated with hepatotoxicity, myopathy, and histological changes in the quadriceps muscles [4]. In the treatment of dyslipidemia in rats, rapid dissolution systems of poorly soluble drugs such as ezetimibe or SIM at low doses showed efficacy results similar to those obtained with higher doses of poorly soluble raw materials [4,9]. Different subchronic toxicities studies on CS/Alginate and CS/CMC complexes were considered practically nontoxic [3,11]. The improvement of SIM dissolution profiles by using CS/CMC complexes with lower drug doses could be suitable to reduce hepatotoxicity.

CS/carboxymethylcellulose (CMC) complexes have been shown to be suitable for increasing the dissolution profile of different poorly soluble statins [2] and have been used to improve the treatment of different liver disorders [3,12]. These polyelectrolyte complexes based on CS/anionic polymers are pharmaceutical systems that are easy to prepare on an industrial scale [2,8], while the preparation of nanoparticles, nanofibers and lipid nanoparticles [3–5] presents greater difficulties [3–5].

CS polyelectrolyte complexes with different natural anionic polymers such as xanthan, sodium carboxymethylcellulose or alginate exhibit different ionic interactions within the polyelectrolyte network (Table 1) [8,11,13]. The different ratios of CS within the ionic complex modify its ionic interactions and produce different release rates at pH 2.0, 4.5, 6.8 and 7.4 [1,3,14].

A diverse behavior of the polyelectrolyte complexes (PECs) was observed in different gastrointestinal environments (Table 1). Low dissolution profiles were reported at $pH < 4.5$ [1,14,15]. At these pH values, the CS chains are protonated (NH_3^+) and the CMC chains (pKa around 3.5) exhibit an anionic charge (COO^-) and form a slowly dispersible network structure [16,17]. In this acidic medium, most of the CS chains were used in CS/CMC polyelectrolyte interactions, leaving few free cationic groups (NH_3^+), which were related to low ionic repulsions between the CS cationic groups within the molecular structure [15]. However, at pH 4.5, the CS/anionic polymer complexes showed higher dissolution profiles with different kinetics [1,3,14]. The presence of high CS proportions indicated a high number of free cationic groups (NH_3^+) within the complex, increasing the separation of interpolymeric chains and intramolecular hydrogen bonds [2,15]. The high repulsion between the protonated chains (NH_3^+) of the CS chains and the intramolecular hydrogen bonds favored wettability and improved the drug dissolution rate [18]. Finally, the CS/anionic complexes in alkaline media (at pH 6.8 and 7.4) showed a non-protonated network, which was related to fast dissolution rates [8,12,13].

The different polymer/polymer and drug/polymer interactions observed in Table 1 indicate good fits to first-order or zero-order kinetics in the pH range between 4.5 and 7.4 [2,3]. In addition, anionic drugs, such as SIM, have a higher interaction degree with the ratio CS:CMC (1:1) compared to CS:CMC (1:9), as the interaction decreases with higher CMC proportions, and this has been attributed to a higher presence of free negative charges on CMC [16].

The objective of this work was to study the increase in the SIM dissolution rate at pH 4.5 from polyelectrolyte complexes with different CS:CMC ratios. Characterization techniques like scanning electron microscopy (SEM), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), powder X-ray diffraction (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC) will be used to study several CS/CMC and drug/polymer interactions within the different PEC-SIM:CS:CMC complexes. The release of SIM and its kinetic studies at pH 4.5 also will be

used to select the best ratio of CS within the CS/CMC complex for improving the drug dissolution rate.

Table 1. Composition of polyelectrolyte complexes, type of interaction (FTIR), dissolution studies and adjustments to different kinetic studies.

CS: Anionic Polymer Drug	FTIR (Interaction Type)	Dissolution Study	Kinetic Study	Reference
CS:CMC (1.5:1) 5-Fluorulacilo (5-FU)	5-FU/CMC interactions CS/CMC interactions Hydrogen bonds	SGF pH 2.0 and SIF (pH 6.8; pH 7.4) -pH 1.2 < 20% -pH 6.8 ~ 60% 2–3 h	First-order Kinetic at pH 6.8	[14]
CS:Alginate (2:1) Cisplatin	Non interactions were observed	Phosphate buffer pH 7.4 ~60% 2 h	First-order Kinetic	[13]
CS:CMC (3:1) Vancomycin	CS/CMC interactions	Acid buffer pH 2.0 30% 2 h	Pseudo-zero-order	[15]
CS:CMC (1:1) CS:CMC (1:9) Chlorhexidine (CLX)	CLX/CMC interactions CS/CMC interactions	Phosphate buffer pH 4.5 CS:CMC (1.1) ~ 70% 1 h CS:CMC (0.1:0.9) < 20% 6 h	Non-kinetic fit	[16]
CS:Xanthan (1:1) Ibuprofen	CS/Xanthan interaction Hydrogen bonds	Phosphate buffer pH 7.2 >90% 60 min	Modified Fickian diffusion mechanism $n = 0.406$; $r^2 = 0.9697$	[8]
CS: Alginate (0.1:0.1) Lovastatin (LOV)	LOV/complex interactions CS/CMC interactions Hydrogen bonds	SIF (pH 7.4) >60% 3 h	Fast stage Fickian diffusion ($n < 0.38$; $r^2 > 0.9825$)	[2]
CS: Alginate (1:2) Lovastatin (LOV)	LOV/complex interactions CS/CMC interactions Hydrogen bonds	SIF (pH 4.5; 6.5; 7.4) pH 7.4 >60% 3 h	pH 7.4 zero-order kinetics ($r^2 = 0.985$) pH 6.5 first-order kinetics ($r^2 = 0.987$) pH 4.5 first-order kinetics ($r^2 = 0.989$)	[3]
CS:CMC (1:1) Atorvastatin (AT)	AT/complex interactions CS/CMC interactions Hydrogen bonds	SIF pH 5.0 and pH 7.0 pH 5.0 >15% 4 h pH 7.0 >25% 4 h	Burst effect. Non-kinetic fit at both pH 5.0 and pH 7.0	[1]
CS:Xanthan (1:1) Rosuvastatin (ROS)	CS/Xanthan low interactions	Phosphate buffer pH 7.4 >60% 2 h	Non-kinetic fit	[12]
CS:CMC (2:2) Congo red (CR) Methylene blue (MB)	CS/CMC interactions Hydrogen bonds	Phosphate buffer pH 4.0 >60% 1 h	CR Pseudo-second-order ($r^2 > 0.9620$ – 0.9881) MB Pseudo-first-order ($r^2 > 0.9620$ – 0.9881)	[17]

2. Materials and Methods

2.1. Materials

Chitosan (CS) with a high molecular weight (Mw 310–375 kDa, and a deacetylation degree > 75%) and Carboxymethyl cellulose sodium salt (CMC) with high viscosity (Mw 1500–2500 Da and a substitution degree of 70%, equivalent to 0.7 carboxymethyl groups per anhydroglucose unit) were purchased from Sigma-Aldrich (Madrid, Spain). Simvastatin (SIM) was provided by Normon (Madrid, Spain). The water used in these studies was obtained from a Milli-Q water purification system (Billerica, MA, USA). All other chemicals were at least of pharmaceutical grade.

2.2. Methods

2.2.1. Preparation of Formulations

Simvastatin raw material (SIM-RM) was used as the reference for characterization (SEM, XPRD, and DSC) and dissolution studies. The physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) was prepared by mixing 100 mg of SIM with 100 mg of CS and 200 mg of CMC in a ceramic bowl. Polyelectrolyte complexes were prepared containing different CS/CMC ratios: PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2), and PEC-SIM:CS:CMC (1: 2:1) (*w/w*). For the preparation of the different polyelectrolyte complexes a CS gel was made by swelling 100 mg of CS in 2 mL of 10% acetic acid aqueous solution over 15 min in a ceramic bowl. Then, 100 mg of CMC was mixed for 2 h in a ceramic bowl.

The pH of hydrogel network was adjusted to 4.5 with a NaOH solution (1.25 mol/L). A SIM dissolution was prepared by adding 100 mg of SIM in 500 μ L of ethanol in a vortex (FisherbrandTM, Milan, Italy) at 2500 rpm for 2 min. The SIM solution was incorporated into the CS/CMC gel and mixed for 15 min in a ceramic bowl. The formulation was dried at 40 °C for 24 h and sieved between 0.850 and 0.297 mm.

2.2.2. Scanning Electron Microscopy (SEM) Studies

Samples were mounted on a double-faced adhesive tape and sputtered with a thin gold–palladium layer using a sputter coater Emitech K550X (Quorum Technologies; Lewes, UK). After coating, the hydrogel samples were analyzed with a Jeol JSM-6400 scanning electron microscope (Jeol Ltd., Peabody, MA, USA). All micrographs were the product of secondary electron imaging used for surface morphology identification at an accelerating voltage of 20 kV and a magnification of 800 $\times$.

2.2.3. In Vitro Drug Release

Drug release studies were performed with SIM raw material (SIM-RM), physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

These studies were performed using the United States Pharmacopeia (USP) paddle method (apparatus 2) in Erweka DT 80 (Erweka GmbH; Langen, Germany) dissolution equipment with a rotational speed of 50 rpm, at a temperature of 37.0 ± 0.5 °C, and 500 mL of dissolution medium (0.05 M sodium acetate buffer) adjusted to pH 4.5 (USP44-NF39, 2021).

A sample of 5 mL was withdrawn and filtered through a 0.45 μ m filter (Acrodisc[®] HPVL 0.45 μ m) at 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 and 480 min. The quantity of SIM was determined at 238 nm using a UV-VIS spectrophotometer (Jasco[®] Analitica S.L.; Madrid, Spain). The cumulative amount of SIM released from the system was determined from the following calibration curve, $y = 0.0604 \times (\mu\text{g/mL}) - 0.0143$ ($r^2 = 0.9950$) over the range of 0.25–15 $\mu\text{g/mL}$, with a limit of detection of 0.1 $\mu\text{g/mL}$ and a limit of quantification of 0.25 $\mu\text{g/mL}$. This method was validated according to ICH Q2 (R1) (CPMP/ICH/381/95). Each determination at each time was performed in triplicate and the error bars on the graphs represent the standard deviation. Finally, the kinetics parameters from the zero-order release kinetics, the first-order kinetics model, the Higuchi model, and the Korsmeyer–Peppas model were calculated with the DDSolver 1.0 software [19,20].

2.2.4. Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

The different samples were prepared by weighing different amounts of the different complexes (equivalent to 40 mg of SIM) and mixed with 800 mg of potassium bromide. The different samples were subjected to pressure at 10 T (Carver hydraulic press Model C-3912 (Wabash, IN, USA). The analysis was made using a Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) Perkin Elmer 1600 FTIR spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc., MA, USA). The spectra were obtained at a 2 cm^{-1} resolution with an average of 64 scans. The infrared region was analyzed in the range of 400–4000 cm^{-1} .

2.2.5. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC scans for the different formulations were obtained using an automated thermal analyzer system (Mettler Toledo TC 15, TA controller). Temperature calibration was performed using Indium Calibration Reference Standard (transition point 156.60 °C). All dried samples were accurately weighed into aluminum pans and hermetically sealed with aluminum lids and heated from 0 to 250 °C at a rate of 10 °C/min under constant purging of dry nitrogen at 30 mL/min. An empty pan was sealed and used as a reference with the same sample conditions.

2.2.6. X-ray Powder Diffractometry (XRPD)

The XRPD studies for the different formulations were performed on a Philips X'Pert-MPD X-ray diffractometer (Malvern Panalytical; Almelo, The Netherlands) at the CAI (Centro de Asistencia a la Investigación, Complutense University of Madrid, Spain). The samples were radiated using a monochromatized CuK α radiation ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$) and analyzed between the 5 and 40° (2 θ) range at a step size of 0.04° and a time of 1 s per step.

2.2.7. Drug Release Kinetics

The release kinetics were fitted using zero-order release kinetics, the first-order kinetics model, and the Higuchi model [19,20].

$$M_t/M_\infty = K_0 t \text{ Zero - order model} \quad (1)$$

$$M_t/M_\infty = K_H t^{0.5} \text{ Higuchi model} \quad (2)$$

$$\ln [100 - (M_t/M_\infty)] = -K_1 t \text{ First - order model} \quad (3)$$

where M_t/M_∞ is the fractional drug released at time t (min) from the total amount released K_0 (min^{-1}), and K_H ($\text{min}^{-1/2}$) and K_1 (min^{-1}) are the kinetic dissolution constant for the zero-order, Higuchi, and first-order kinetic models, respectively, which characterize release as a function of time t .

Furthermore, the effects of polyelectrolyte complex formation on the SIM release were analyzed according to the Korsmeyer–Peppas Equation for $M_t/M_\infty < 0.6$, which can be expressed as the following Equation [19]:

$$M_t/M_\infty = k_d t^n \text{ Korsmeyer - Peppas Equation} \quad (4)$$

where M_t/M_∞ is the fractional drug released at time t (min), K_d (min^{-n}) is the kinetic dissolution constant and n is a diffusional exponent characteristic of the release as a function of time t . In the drug release, the exponent n is the diffusional constant that characterizes the drug release transport mechanism. Due to the spherical shape of the polyelectrolyte complex, the drug release was evaluated for $0.43 < n < 0.85$, as used for spherical shapes. When $n = 0.43$, a Fickian diffusion process was observed; the drug diffuses through the polymeric network, which is the dominant release mechanism. When the n values are $0.43 < n < 1$, an anomalous transport (non-Fickian) drug diffusion occurs. Anomalous diffusion assumed that the mechanism of SIM release was a combination of swelling, erosion and diffusion. When $n = 1$, a Case II transport could be observed. The n value of about 1.0 indicates that polymer relaxation, polymer dissolution, or erosion are the dominant mechanisms [19,21]. The relationship of the different mathematical models with the different parameters calculated for the polyelectrolyte complexes is briefly described below.

The high r^2 values in the zero-order model indicate that polymer relaxation or erosion is the dominant mechanism and is related to Case II transport for the Korsmeyer–Peppas Equation. Different systems containing CS complexes present a good fit to zero order with a sustained release of >60% at 3 h [3].

The high r^2 values in the first-order model indicated swelling and erosion phenomena and could be related to non-Fickian (anomalous transport) for the Korsmeyer–Peppas equation. The CS complexes with good fits to the first-order model will show high percentages of dissolution at initial times [13,14].

The high r^2 values in the Higuchi model indicate the better fit of release data for diffusion kinetics, which are related to a Fickian diffusion process in the Korsmeyer–Peppas equation. The CS complexes with high ratios of this polymer will show good fits to the Higuchi model with high dissolution percentages at initial times [8,22].

2.2.8. Statistics Analysis

Differences between the obtained values (Mean $\pm$ SE) for the prepared formulae and the control formulae were explored using a one-way analysis of variance (ANOVA), followed by an appropriate post hoc test in the case of the presence of a significant difference. A p -value of less than 0.05 was considered a criterion for a statistically significant difference (Statgraphics® Plus, version 5.1).

3. Results

3.1. In Vitro Drug Release

Figure 1 shows the dissolution rate at pH 4.5 for the SIM-RM, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the polyelectrolyte complexes with different ratios of CS/CMC: PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2), and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

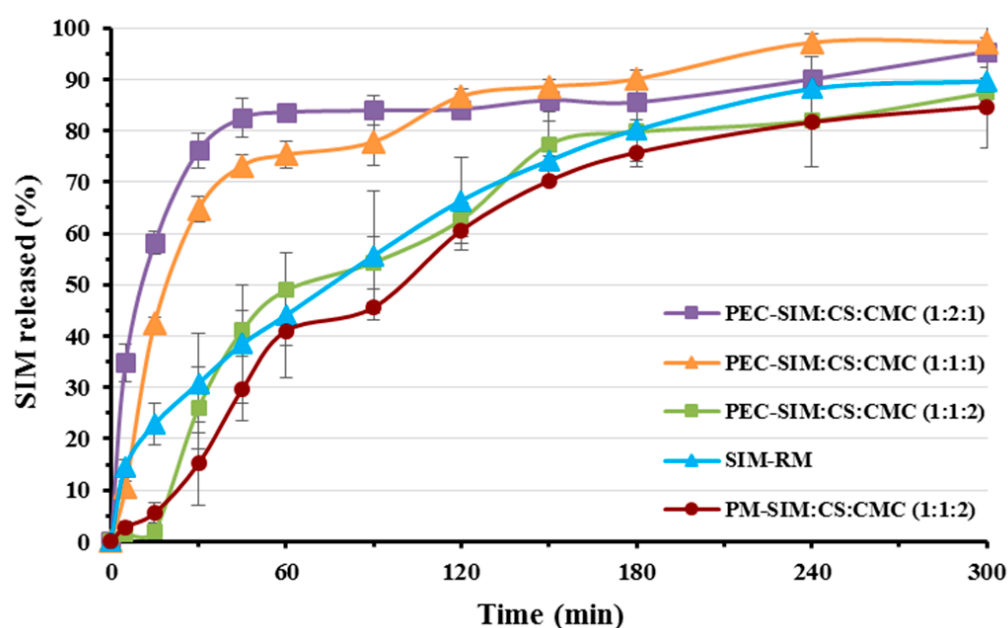


Figure 1. Release profiles at pH 4.5 for SIM-RM, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the following polyelectrolyte complexes with different ratios of CS/CMC: PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2), and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

The dissolution profile of the SIM-RM showed a slow initial release rate at 15 and 60 min ($22.92 \pm 4.11\%$ and $44.10 \pm 12.25\%$, respectively) and a sustained release rate up to 5 h. This dissolution rate was analogous to those observed for SIM raw material in similar dissolution media [23]. The physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) presented a significantly delayed drug release ($p < 0.05$) during the first stage of dissolution ($5.60 \pm 1.87\%$ at 15 min) and a second stage similar to SIM-RM (see Figure 1). In the physical mixture, the absence of ionic interactions between the CS and CMC chains produces a high presence of anionic charge (COO^-) from CMC, which promotes a hydrogel structure formation in the dissolution medium. This hydrogel is slowly dispersed during this initial stage of the

SIM dissolution rate [16,17]. After 15 min, the cationic groups (NH_3^+) from the CS favored the repulsion of the polymeric chains within the hydrogel structure [15], displaying SIM dissolution profiles similar to SIM-RM. During this second stage of the physical mixture's dissolution process, the high hydrophobic character of SIM and its low solubility were the limiting factors for its dissolution rate [6,24].

In weak acidic medium (acetate buffer pH 4.5), polymer/polymer ionic interactions from the CS and CMC complexes produced a dense interpenetration network which promoted the SIM molecules' inclusion inside its structure. The deprotonated carboxylic groups (COO^-) from CMC produced a greater number of hydrogen bonds with the protonated amino groups (NH_3^+) from CS polymeric chains, and interacted with the dissolution medium, favoring the presence of water molecules on the surface of these complexes. Furthermore, chitosan (CS) polyelectrolyte complexes at a pH close to their pKa (4.6) exhibited a large number of intramolecular protons (H^+), which caused higher water absorption and wettability and therefore a better dissolution rate of the poorly soluble drug (SIM) [3,8].

The polyelectrolyte complex with the lowest CS/CMC ratio, PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), showed a dissolution profile with significant increases ($p < 0.05$) at 15 and 60 min (1.86 and 1.71-fold, respectively) in comparison to SIM-RM. These results indicated that the presence of the low ratios of both hydrophilic polymers CS and CMC significantly ($p < 0.05$) increase the SIM-RM dissolution rate. However, high CMC amounts in polyelectrolyte complexes produced sustained dissolution profiles. Thus, the PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) showed an important decrease in the dissolution rate with values at 15 and 60 min of $26.00 \pm 7.96\%$ and $48.94 \pm 1.80\%$, respectively (Figure 1). This complex showed a dense ionized layer with a high ratio of CMC chains, which favored the sustained release profile (Figure 1). Similar delays in dissolution profiles have previously been observed with polyelectrolyte complexes with higher ratios of anionic chains [8]. Finally, the presence of high proportions of CS in the polyelectrolyte complex PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) showed an important burst effect at initial time points (0–30 min) and a rapid dissolution profile with a significant increase ($p < 0.05$) at 15 min and 60 min, respectively (2.54- and 1.90-fold, respectively) in comparison to SIM-RM. This important improvement in dissolution rate was attributed to a high swelling process observed for the high-proportion CS complex during the dissolution studies. The presence of higher proportions of CS for PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) increases the repulsion between the NH_3^+ cationic charges of the CS chains, which favors the disentanglement of the network. In addition, the increases in intramolecular hydrogen bonds favored surface wettability of hydrophobic drugs [18]. Similar anomalous behavior has been previously observed in other CS/CMC complexes, which showed increased dissolution rates with high CS proportions within the interpenetration network [17].

3.2. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Figure 2A,B displays scanning electron micrographs of PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) before the dissolution study. Figure 2D shows the polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) after 15 min at pH 4.5 in order to study the influence of different proportions of CS and CMC within the interpolymer network structure. All micrographs of these formulations were taken at a magnification of $800\times$.

The polyelectrolyte complex PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) (Figure 2A) showed small crystalline acicular SIM particles with sizes of $0.5\text{--}5.0\text{ }\mu\text{m}$ on the surface of both CS and CMC fibers [2]. This microcrystalline morphology is frequent in poorly soluble drugs such as SIM [22,23]. On the other hand, PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) polyelectrolyte complex (Figure 2B) exhibited an aggregated particle structure with a smooth surface characteristic of polyelectrolyte CS complexes [2,16]. A decrease in the number of crystalline particles of SIM was attributed to an entrapment of SIM molecules within the polyelectrolyte complexes during the manufacturing process [2].

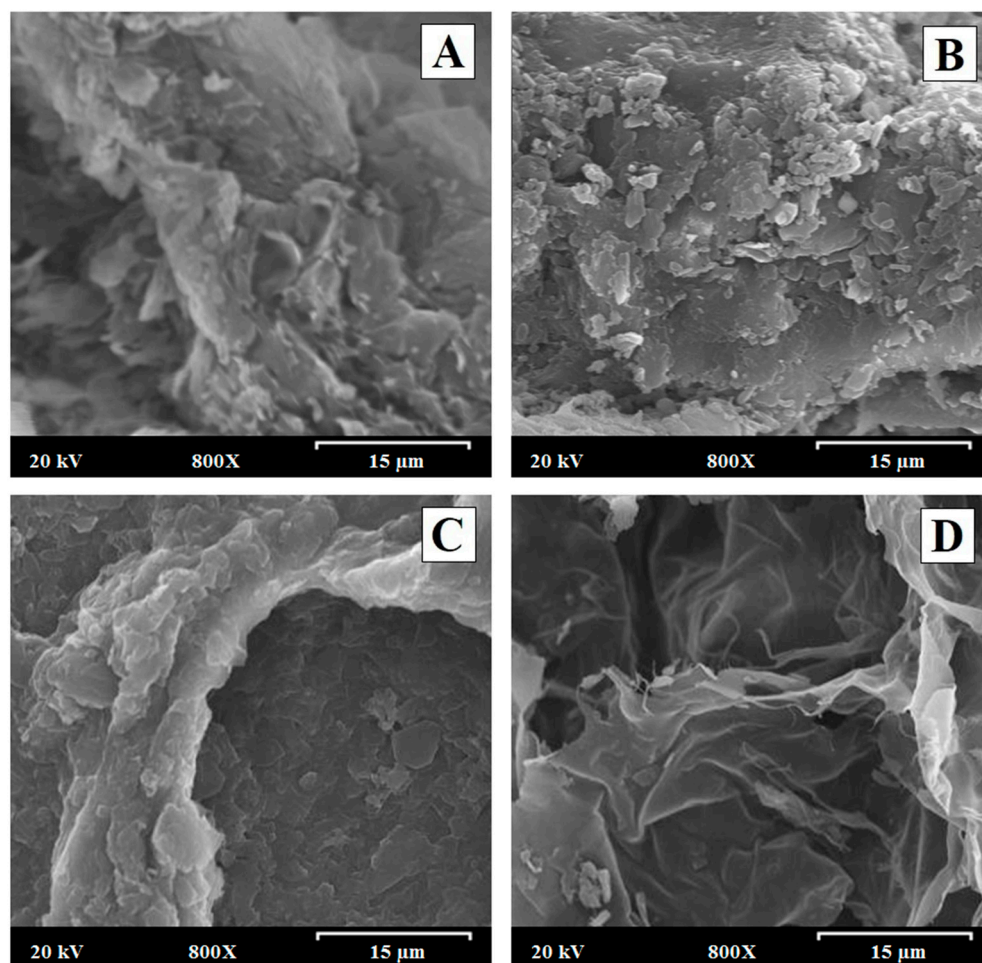


Figure 2. Scanning electron micrographs of (A) PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and (B) PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) before the dissolution study. Scanning electron micrographs of the polyelectrolyte complexes (C) PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and (D) PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) after 15 min at pH 4.5. Original magnification is 800 $\times$ and the scale bar is equal to 15 μ m.

After 15 min in the dissolution medium (acetate buffer pH 4.5), the different interpolymeric complexes showed a hydrogel interpolymer structure with interconnected pores which were created during the lyophilization process [25]. The PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) with a higher CMC amount (Figure 2C) displayed a dense interpolymer structure that reduces the presence of connections (channels) with pore sizes of 40–80 μ m. Similar dense interpolymeric structures have been previously described with high proportions of anionic polymers in CS/alginate complexes [20]. However, the PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) with a higher CS amount (Figure 2D) revealed a slight interpolymer structure with a large number of channels within the system [22,26]. These differences in the surfaces were related to a high repulsion between the cationic moieties present in the complexes with high proportions of chitosan [20,25].

The increase in polymeric channels with higher ratios of CS observed in Figure 2D reduces the thickness of the interpolymeric structures and improves the swelling process of the polyelectrolyte complexes, increasing the surface wettability of hydrophobic drugs such as SIM and enhancing dissolution rates with high CS proportions.

3.3. FTIR Spectroscopy Analysis

Figure 3 showed the FTIR characterization of SIM, CS, and CMC raw materials, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1). The spectrum of SIM raw material showed the

following characteristic bands: at 3551 cm^{-1} , corresponding to alcoholic O–H stretch vibrations; both bands at 2970 and 2831 cm^{-1} , corresponding to asymmetric and symmetric C–H stretching vibrations; the band at 1698 cm^{-1} , attributed to carbonyl groups (C=O); and the bands at 1268 cm^{-1} and 1166 cm^{-1} , corresponding to lactone groups (C–O) [5,7,26]. The CS polymer exhibited a broad band at 3440 cm^{-1} , corresponding to both O–H and N–H stretching vibrations; a band at 2926 cm^{-1} , attributed to C–H bands; a band at 1641 cm^{-1} , related to carbonyl groups C=O from N–H amide I group; and bands at 1263 and 1159 cm^{-1} (groups C–O) [5,21]. The CMC spectrum showed a band at 3433 cm^{-1} , corresponding to O–H stretching vibrations, while the band at 2923 cm^{-1} is due to C–H stretching vibrations of the CH_2 groups; the bands at 1625 and 1263 cm^{-1} correspond to the stretching vibrations of the both C=O carbonyl groups and C–O groups [27].

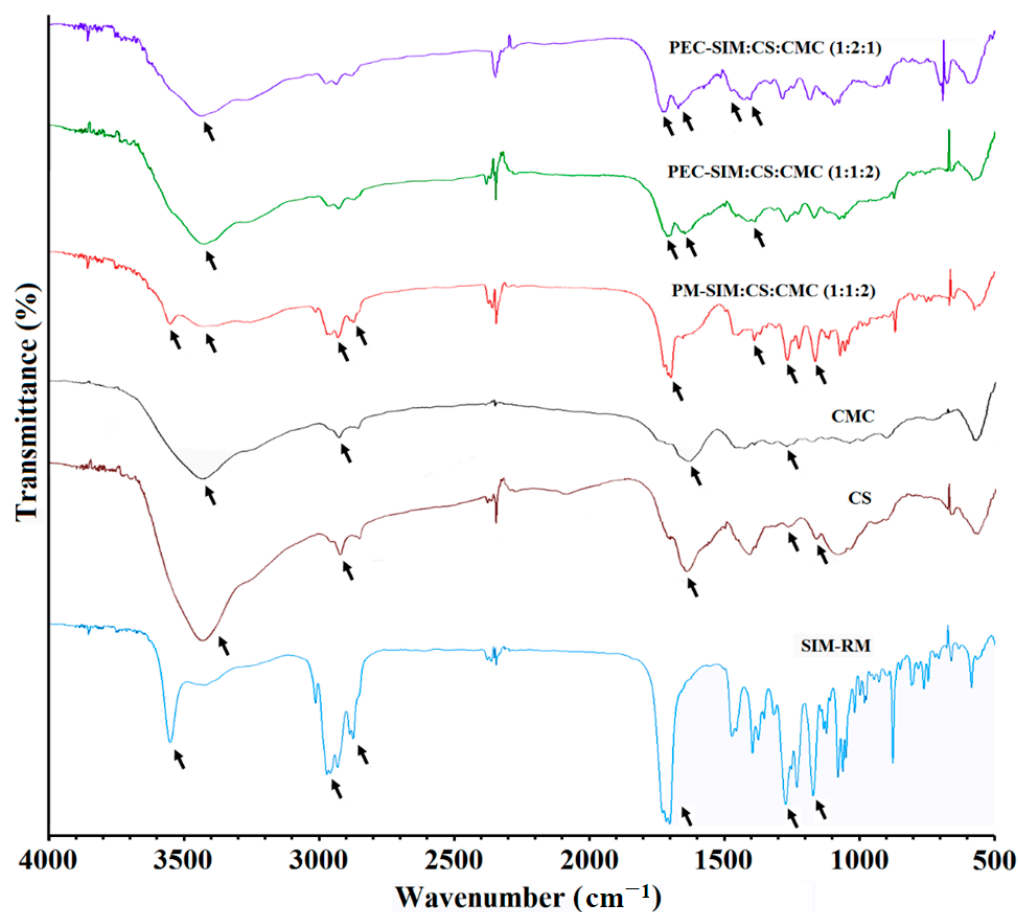


Figure 3. FTIR spectra of SIM-RM, CS and CMC raw materials, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

The presence of SIM in the physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:2:1) was observed in Figure 3 with a characteristic band at 3552 cm^{-1} , attributed to the O–H stretching vibration from hydroxyl groups; a broad band around 2952 and 2830 cm^{-1} , corresponding to the asymmetric and symmetrical vibrations for C–H bonds; both bands at 1698 and 1392 cm^{-1} , which were characteristic to lactone and carbonyl groups C=O ; and bands at 1267 and 1166 cm^{-1} , corresponding to the stretching vibrations of C–O bond for the lactone group. No changes were observed in the characteristic stretching vibrations bands for CS and CMC polymers. The foregoing spectroscopic data suggest that there is no drug/polymer or polymer/polymer incompatibility during the elaboration process of the physical mixtures [28].

The spectra of the polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) exhibited considerable changes. The absence of the vibration band at

3552 cm^{-1} was observed for both polyelectrolyte complexes and was attributed to the inclusion of SIM within the polyelectrolyte complex [21]. However, these complexes exhibited a higher intensity for the band at 3423 cm^{-1} , corresponding to the O–H and N–H stretching vibration from the functional groups present in CS and CMC. These bands were attributed to the presence of intramolecular hydrogen bonds and indicate mild interactions between the drug and chitosan [5]. In addition, PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) showed significant changes for the bands at 1710 and 1646 cm^{-1} corresponding to carboxylic groups of SIM and CMC and the carbonyl groups (C=O) of the amide I group of CS. The characteristic band at 1497 cm^{-1} was attributed to a high interaction between the protonated amine groups on CS and the anionic carboxyl groups on CMC during CS/CMC complexation [17,29]. Furthermore, PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) exhibited a slight shift in the vibration band at 1655 cm^{-1} , which could be related to the presence of free protonated amino groups (NH_3^+), which correlate with a significant expansion of the interpolymeric chains [17] and maintain the vibration band at 1497 cm^{-1} , characteristic of an ionic interaction during CS/CMC complexation [17,29].

3.4. DSC Studies

Figure 4 shows the DSC scans for SIM, CS, CMC raw materials, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2), and both polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

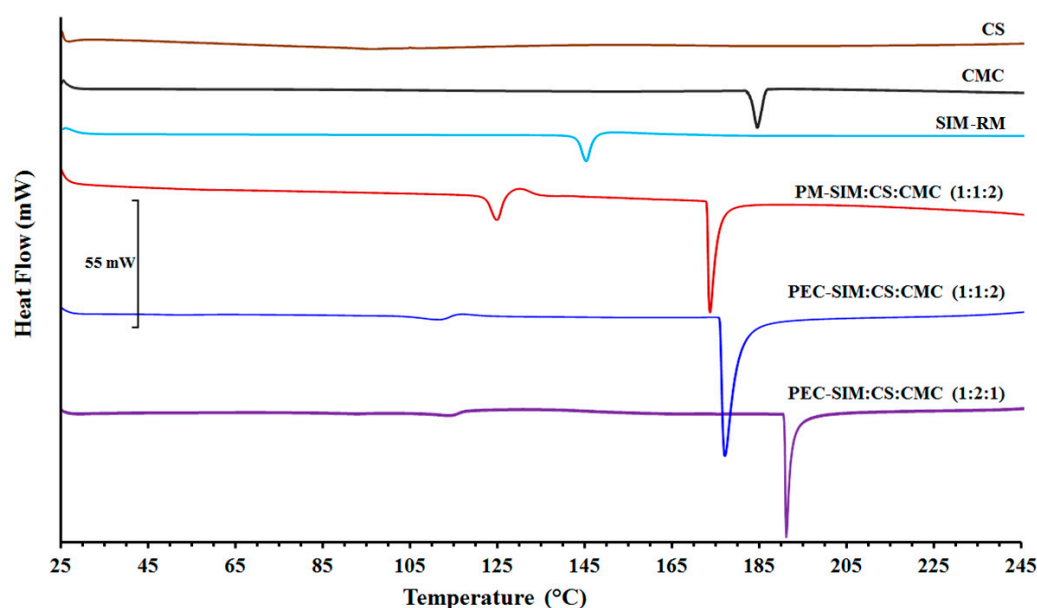


Figure 4. DSC thermograms of SIM-RM, CS and CMC raw materials, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and both polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

The SIM scan was characterized by an endothermic peak at $146.77\text{ }^{\circ}\text{C}$ with an endothermic value of -54.63 J/g , typical of an orthorhombic microcrystalline form [6,30]. However, CS showed the absence of an endothermic peak, which is characteristic of an amorphous substance [8], while CMC exhibited a broad endothermic peak at $184.24\text{ }^{\circ}\text{C}$, attributed to a semicrystalline substance [31]. The glass transition temperature (T_g) for CS was observed between 115 and $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ [22,27]. However, the T_g of CMC was not observed in the DSC curve due to a high presence of intermolecular bonds between the cellulose chains, which made its determination difficult [31]. The physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) exhibited a slight displacement of the endothermic peak at $124.97\text{ }^{\circ}\text{C}$ for SIM and a second endothermic peak at $174.10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for CMC. The shift at low temperatures of both SIM

and CMC could be due to displacements induced by the loss of water trapped in the CS during DSC exploration [15].

The displacement between both endothermic peaks indicated good compatibility among the SIM and CS/CMC polymer chains [7,14].

Both thermograms of PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) showed a first event at 112.51 and 115.92 °C, respectively. These results were attributed to the loss of water entrapped in the CS during the DSC exploration [14,15,17]. The absence of the characteristic SIM peak in both interpolymeric complexes indicated an entrapment of the SIM within the CS/CMC network [11,30]. The presence of high endothermic peaks at similar temperatures for PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) indicated that the inclusion of SIM within the complex did not produce changes inside the CS/CMC interpolymeric network [14,16]. However, the shift at higher temperatures (191.92 °C) for PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) was related to interactions between the carboxyl groups from the CMC polymer and the amino groups from CS polymer, and due to a high mobility of the protonated amino groups (NH_3^+) from cationic chains of CS [14]. This result is consistent with the different ionic interactions observed in the FTIR studies.

3.5. X-ray Powder Diffraction (XRPD)

In Figure 5, the X-ray diffraction patterns of SIM, CS and CMC raw materials, the physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the both polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) are shown. SIM-RM showed a crystalline structure with representative peaks at 8.14, 9.22, 11.09, 16.71, 17.22 and 18.80 °2 θ [4,6,7].

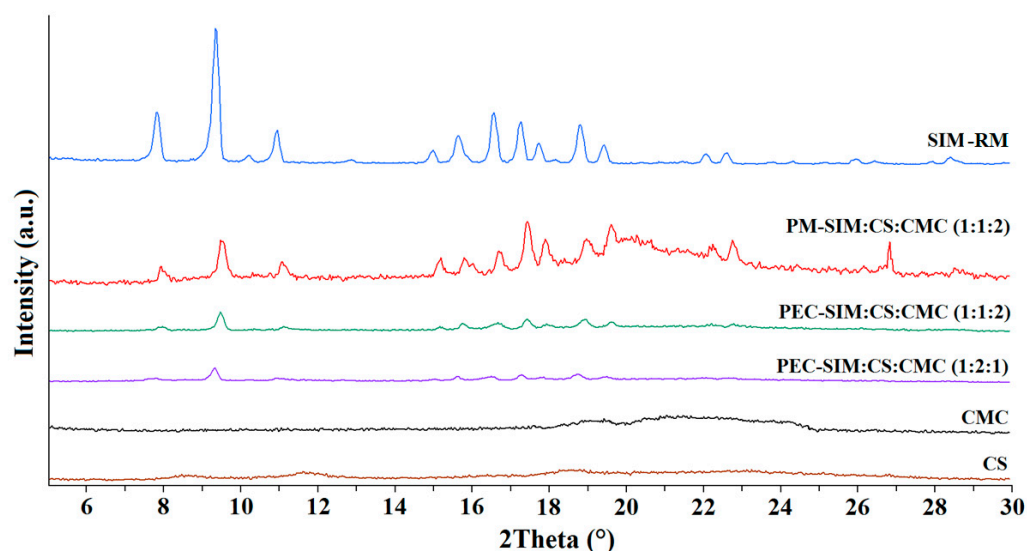


Figure 5. XRPD of SIM-RM, CS and CMC raw materials, the physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

The CS swelling process in acetic acid solution and the subsequent drying process produced decreases in the semi-crystalline regions that were attributed to the interactions between the hydroxyl and amino groups of the CS [8,21]. The CMC showed a semicrystalline halo between 18 and 26.5 °2 θ , characteristic of cellulosic polymers [26]. The physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) showed the characteristic peaks of the SIM-RM and a broad semicrystalline halo between 18.5 and 26.5 °2 θ corresponding to the CS and CMC polymers (Figure 5). The decrease in the intensity of SIM peaks in PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) was related to a dilution effect [7].

The X-ray spectra of both formulations, PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1), exhibited decreases in CS and CMC semicrystalline halos (8.0–9.8 and 18–26.5 °2 θ) due to the formation of CS/CMC complexes [32]. These changes in crystallinity indicate

that the electrostatic interactions between CS and CMC described in FTIR spectra resulted in the destruction of the semicrystalline structure of both polymers [11,33,34]. Furthermore, PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) and PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) showed a decrease in intensity for the different SIM diffraction peaks compared to PM-SIM:CS:CMC (1:1:2). This result confirms the inclusion of the SIM within the polyelectrolyte complex, as observed in the SEM, FTIR and DSC studies. In this approach, the interactions between the drug and the CS/CMC complex produce a significant decrease in the SIM crystallinity; therefore, its higher Gibbs free energy resulted in rapid drug dissolution [4].

3.6. Kinetic Studies

The drug release kinetics for SIM raw material, physical mixture and the different polyelectrolyte complexes are shown in Tables 2 and 3 and Figure 6. SIM-RM showed a good fit to the first-order and Higuchi models (r^2 of 0.9980 and 0.9944, respectively) related to a diffusion model. The low value of K_1 (-0.0076 min^{-1}) for SIM-RM has been related to the poor solubility of the pure drug alone. In the Korsmeyer–Peppas model (Table 3), the SIM release mechanism (n of 0.4597) exhibited anomalous (non-Fickian) transport. Similar values of n were previously observed with different poorly soluble drugs [8,30]. However, the PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) showed a better fit at zero order (K_0 0.4361 min^{-1}), and, in the Higuchi model, it was possible to observe a slight increase in the K_H value ($7.1215 \text{ min}^{-1/2}$) compared to SIM-RM. These results could be related to the hydrophilic effect of CS polymeric chains [19,30]. The Korsmeyer–Peppas model showed a value of n (1.0395) that was related to a combination of several events: relaxation of the swollen hydrogel and erosion and diffusion mechanisms [8,19,35]. These results could be related to a slow initial swelling process (15 min) which modulates this zero-order kinetics. Furthermore, the polymeric CS chains in these physical mixtures showed an important hydrophilic effect which favors the diffusion kinetics of the SIM [19,30].

Table 2. Zero-order, first-order, Higuchi, and Korsmeyer–Peppas kinetic models applied for SIM release from SIM-RM, the physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the three polyelectrolyte complexes (PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1)) with corresponding correlation coefficient (r^2), release rate constant of zero-order K_0 (min^{-1}), first-order K_1 (min^{-1}), Higuchi K_H ($\text{min}^{-1/2}$) and Korsmeyer–Peppas K_d (min^{-n}).

Formulations	Kinetic Models	K	r^2
SIM-RM	Zero-order	0.4361	0.9842
	First-order	-0.0076	0.9980
	Higuchi model	5.9106	0.9944
PM-SIM:CS:CMC (1:1:2)	Zero-order	0.7725	0.9799
	First-order	-0.0094	0.9656
	Higuchi model	7.1215	0.9761
PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1)	Zero-order	1.5143	0.8948
	First-order	-0.0300	0.9686
	Higuchi model	14.165	0.9655
PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2)	Zero-order	1.3013	0.9832
	First-order	-0.0145	0.9803
	Higuchi model	12.276	0.9835
PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1)	Zero-order	1.6181	0.9637
	First-order	-0.0400	0.9976
	Higuchi model	12.766	0.9950

The polyelectrolyte complex PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1) favors the inclusion of SIM molecules within the complexes formed via the interaction between the cationic polymeric chains (NH_3^+) from CS and the anionic polymeric chains (COO^-) from CMC. The first-order and the Higuchi models showed poor fits to the kinetic models (r^2 of 0.9686) compared

to SIM-RM and PM-SIM:CS:CMC (1:1:2), respectively. The Korsmeyer–Peppas model for PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1) showed a value of n (0.8584), indicating a fit to an anomalous transport. These increases in the n values compared to SIM-RM have been related to a rapid swelling and a disintegration of the interpolymeric network structure [19,20]. The polymeric complex PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) showed a delay in the initial drug release followed by a sustained release with good fits to the zero-order (K_0 1.3013 min^{-1}) and Higuchi models (K_H 12.276 $\text{min}^{-1/2}$). This remarkable sustained dissolution release was attributed to a high number of anionic chains (COO^-) from CMC within the polyelectrolyte complex.

Table 3. Korsmeyer–Peppas kinetic model applied for SIM release from SIM-RM, the physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and the three polyelectrolyte complexes (PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1)) with corresponding correlation coefficient (r^2), release rate constant of Korsmeyer–Peppas K_d (min^{-n}) and diffusion exponent (n).

Formulations	Korsmeyer–Peppas Kinetic Model		
	n	K_d	r^2
SIM-RM	0.4597	0.8284	0.9955
PM-SIM:CS:CMC (1:1:2)	1.0395	0.3344	0.9712
PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1)	0.8584	0.4834	0.9384
PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2)	0.5921	0.5912	0.9153
PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1)	0.4023	1.3057	0.9860

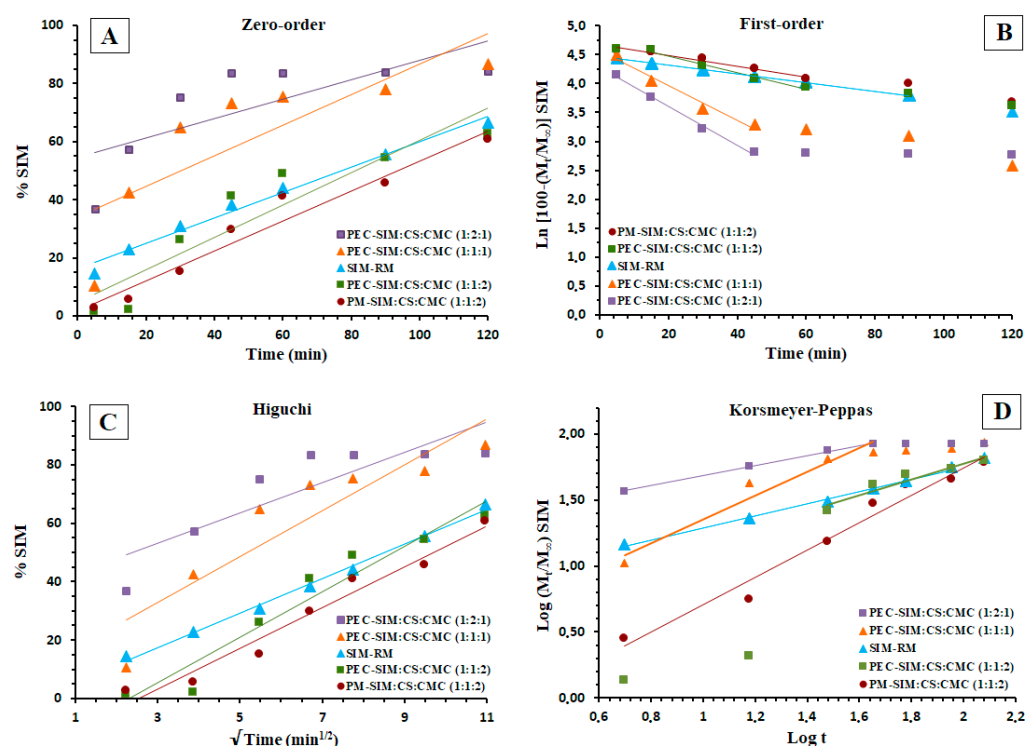


Figure 6. (A) Zero-order, (B) first-order, (C) Higuchi, and (D) Korsmeyer–Peppas kinetic models applied for SIM-RM, physical mixture PM-SIM:CS:CMC (1:1:2) and polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2), and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1).

The Korsmeyer–Peppas kinetics exhibited high values of n (0.5921), attributed to a dense layer of ions between the cationic and anionic charged groups. In the dissolution medium, the expansion of the CS chains was favored by the repulsion between cationic and anionic charges, which forms a hydrogel layer around the interpolymeric complex [8,35].

The presence of high CS ratios in the polyelectrolyte complexes PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) showed slight improvements for the first-order (r^2 of 0.9755) and Higuchi kinetic models (r^2 of 0.9950). The Korsmeyer–Peppas model showed values of n (0.4023) for PC-SIM:CS:CMC (1:2:1) with a better fit to a Fickian diffusion model for these polymeric systems (Figure 6, Tables 2 and 3) [20]. The low value of n in the Korsmeyer–Peppas model could be attributed to a combination of diffusion and relaxation between the NH_3^+ groups from CS and the COO^- groups from CMC polymeric chains [21]. The presence of the hydrophilic polymer CS within the PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) increased the swelling process and produced a high mobility of the protonated amino groups (NH_3^+) from the CS cationic chains, which enabled a rapid initial release rate of the SIM (in a time range of 0–45 min) [19,22].

4. Conclusions

The elaboration and characterization of different polyelectrolyte complexes, PEC-SIM:CS:CMC (1:1:1), PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) and PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1), were carried out. These complexes displayed different CS/CMC interactions that were correlated with different SIM release rates at pH 4.5. SEM studies showed different changes in the surface morphology of the interpolymeric network related to the CS amount within the CS/CMC interpolymeric complexes. These complexes exhibited a high swelling process within the CS/CMC, which was confirmed via FTIR, DSC and XRPD studies. The different polyelectrolyte complexes studied showed different interactions between the protonated amino groups (NH_3^+) from the CS chains and the anionic groups (COO^-) from the CMC chains. In addition, the presence of free amino groups (NH_3^+) was shown to be dependent on the CS and CMC ratios within the interpenetration network. High CMC ratios in PEC-SIM:CS:CMC (1:1:2) increase the number of anionic groups (COO^-), which produces a dense structure with high polymer/polymer interactions, resulting in a more sustained SIM release profile, avoiding side effects such as hepatotoxicity.

Dissolution studies (at pH 4.5) indicated that high CS proportions in PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) produced significant improvements ($p < 0.05$) at 15 and 60 min compared to SIM-RM. The expansion of the CS interpolymeric chains and the increase in intramolecular hydrogen bonds promote hydration and improve the SIM dissolution rate. Finally, the first-order and Korsmeyer–Peppas models were the best fitting models for PEC-SIM:CS:CMC (1:2:1) because of its fast release kinetics. These polyelectrolyte complexes with a large number of free protonated amino groups (NH_3^+) have great potential to improve the dissolution profiles of poorly soluble drugs. These polyelectrolyte complexes with high CS ratios could produce similar decreases in the crystallinity of other poorly soluble drugs and increase their wettability on the network surface due to their ionic interactions with the dissolution medium, resulting in improved drug dissolution.

Author Contributions: Conceptualization, S.T.-S. and C.T.-S.; Funding Acquisition, G.T. and C.T.-S.; Investigation, C.L.-M.P., N.S.T.-P., A.L., G.T., S.T.-S. and C.T.-S.; Methodology, C.L.-M.P., N.S.T.-P., A.L., G.T., S.T.-S. and C.T.-S.; Resources, G.T., P.M.d.I.T.-I., S.T.-S. and C.T.-S.; Supervision, S.T.-S. and C.T.-S.; Writing—Original Draft, C.L.-M.P., P.M.d.I.T.-I., S.T.-S. and C.T.-S.; Writing—Review and Editing, P.M.d.I.T.-I., S.T.-S. and C.T.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (PDC 2022-133269-100) and the University of Madrid (Research Group 910939).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bagheri, F.; Darakhshan, S.; Mazloomi, S.; Shiri Varnamkhasti, B.; Tahvilian, R. Dual loading of Nigella sativa oil-atorvastatin in chitosan-carboxymethyl cellulose nanogel as a transdermal delivery system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2021**, *47*, 569–578. [\[CrossRef\]](#)
2. Nghiem, D.T.; Nguyen, T.C.; Do, M.T.; Nguyen, T.H.; Lam Tran, D.; Hoang, T.D.; Van-Quan, L.; Quoc-Trung, V.; Duy-Trinh, N.; Thai, H. Influence of the preparation method on some characteristics of alginate/chitosan/lovastatin composites. *Adv. Polym.* **2020**, *2020*, 7879368. [\[CrossRef\]](#)
3. Thai, H.; Thuy Nguyen, C.; Thi Thach, L.; Thi Tran, M.; Duc Mai, H.; Thi Thu Nguyen, T.; Duc Le, G.; Van Can, M.; Dai Tran, L.; Long Bach, G.; et al. Characterization of chitosan/alginate/lovastatin nanoparticles and investigation of their toxic effects in vitro and in vivo. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 909. [\[CrossRef\]](#)
4. Abo-Zalam, H.B.; El-Denshary, E.S.; Abdelsalam, R.M.; Khalil, I.A.; Khattab, M.M.; Hamzawy, M.A. Therapeutic advancement of simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles (SV-SLNs) in treatment of hyperlipidemia and attenuating hepatotoxicity, myopathy and apoptosis: Comprehensive study. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *139*, 111494. [\[CrossRef\]](#)
5. Kersani, D.; Mougin, J.; Lopez, M.; Degoutin, S.; Tabary, N.; Cazaux, F.; Janus, L.; Maton, M.; Chai, F.; Sobocinski, J.; et al. Stent coating by electrospinning with chitosan/poly-cyclodextrin based nanofibers loaded with simvastatin for restenosis prevention. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2020**, *150*, 156–167. [\[CrossRef\]](#)
6. Rizvi, S.Z.H.; Shah, F.A.; Khan, N.; Muhammad, I.; Ali, K.H.; Ansari, M.M.; Din, F.U.; Qureshi, O.S.; Kim, K.; Choe, Y.; et al. Simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced anti-hyperlipidemic activity in hyperlipidemia animal model. *Int. J. Pharm.* **2019**, *560*, 136–143. [\[CrossRef\]](#)
7. Nandi, U.; Ajiboye, A.L.; Patel, P.; Douroumis, D.; Trivedi, V. Preparation of solid dispersions of simvastatin and soluplus using a single-step organic solvent-free supercritical fluid process for the drug solubility and dissolution rate enhancement. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 846. [\[CrossRef\]](#)
8. Ćirić, A.; Medarević, Đ.; Čalić, B.; Dobričić, V.; Mitrić, M.; Djekić, L. Study of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes formation, solid state and influence on ibuprofen release kinetics. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *148*, 942–955. [\[CrossRef\]](#)
9. Torrado-Salmerón, C.; Guarnizo-Herrero, V.; Cerezo-Garreta, J.; Torrado Durán, G.; Torrado-Santiago, S. Self-micellizing technology improves the properties of ezetimibe and increases its effect on hyperlipidemic rats. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 647. [\[CrossRef\]](#)
10. Cai, J.; Zhang, X.J.; Ji, Y.X.; Zhang, P.; She, Z.G.; Li, H. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circ. Res.* **2020**, *126*, 679–704. [\[CrossRef\]](#)
11. Alsmadi, M.T.M.; Obaidat, R.M.; Alnaief, M.; Albiss, B.A.; Hailat, N. Development, in vitro characterization, and in vivo toxicity evaluation of chitosan-alginate nanoporous carriers loaded with cisplatin for lung cancer treatment. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2020**, *21*, 191. [\[CrossRef\]](#)
12. Shah, S.A.; Sohail, M.; Karperien, M.; Johnbosco, C.; Mahmood, A.; Kousar, M. Chitosan and carboxymethyl cellulose-based 3D multifunctional bioactive hydrogels loaded with nano-curcumin for synergistic diabetic wound repair. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *227*, 1203–1220. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Ibrahim, H.K.; Fahmy, R.H. Localized rosuvastatin via implantable bioerodible sponge and its potential role in augmenting bone healing and regeneration. *Drug Deliv.* **2016**, *23*, 3181–3192. [\[CrossRef\]](#)
14. Sun, X.; Liu, C.; Omer, A.M.; Lu, W.; Zhang, S.; Jiang, X.; Ouyang, X.K. pH-sensitive ZnO/carboxymethyl cellulose/chitosan bio-nanocomposite beads for colon-specific release of 5-fluorouracil. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *128*, 468–479. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Cerchiara, T.; Abruzzo, A.; Parolin, C.; Vitali, B.; Bigucci, F.; Gallucci, M.C.; Nicoletta, F.P.; Luppi, B. Microparticles based on chitosan/carboxymethylcellulose polyelectrolyte complexes for colon delivery of vancomycin. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *143*, 124–130. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Bigucci, F.; Abruzzo, A.; Vitali, B.; Saladini, B.; Cerchiara, T.; Gallucci, M.C.; Luppi, B. Vaginal inserts based on chitosan and carboxymethylcellulose complexes for local delivery of chlorhexidine: Preparation, characterization and antimicrobial activity. *Int. J. Pharm.* **2015**, *478*, 456–463. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhu, H.; Chen, S.; Duan, H.; He, J.; Luo, Y. Removal of anionic and cationic dyes using porous chitosan/carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels: Optimization, adsorption kinetics, isotherm and thermodynamics studies. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *231*, 123213. [\[CrossRef\]](#)
18. Wang, F.; Zhang, Q.; Li, X.; Huang, K.; Shao, W.; Yao, D.; Huang, C. Redox-responsive blend hydrogel films based on carboxymethyl cellulose/chitosan microspheres as dual delivery carrier. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *134*, 413–421. [\[CrossRef\]](#)
19. Khushbu; Jindal, R. RSM-CCD optimized microwave assisted synthesis of chitosan and sodium alginate based nanocomposite containing inclusion complexes of β -cyclodextrin and amlodipine besylate for sustained drug delivery systems. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2021**, *61*, 102325. [\[CrossRef\]](#)
20. Kilicarslan, M.; Ilhan, M.; Inal, O.; Orhan, K. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *123*, 441–451. [\[CrossRef\]](#)
21. Hu, X.; Wang, Y.; Zhang, L.; Xu, M. Formation of self-assembled polyelectrolyte complex hydrogel derived from salecan and chitosan for sustained release of Vitamin C. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *234*, 115920. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

22. Guarnizo-Herrero, V.; Torrado-Salmerón, C.; Pabón, N.S.T.; Durán, G.T.; Morales, J.; Torrado-Santiago, S. Study of different chitosan/sodium carboxymethyl cellulose proportions in the development of polyelectrolyte complexes for the sustained release of clarithromycin from matrix tablets. *Polymers* **2021**, *13*, 2813. [[CrossRef](#)]
23. Kong, R.; Zhu, X.; Meteleva, E.S.; Chistyachenko, Y.S.; Suntsova, L.P.; Polyakov, N.E.; Khvostov, M.V.; Baev, D.S.; Tolstikova, T.G.; Yu, J.; et al. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes. *Int. J. Pharm.* **2017**, *534*, 108–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ahmed, T.A.; Bawazir, A.O.; Alharbi, W.S.; Safo, M.K. Enhancement of simvastatin ex vivo permeation from mucoadhesive buccal films loaded with dual drug release carriers. *Int. J. Nanomed.* **2020**, *15*, 4001–4020. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ehterami, A.; Salehi, M.; Farzamfar, S.; Samadian, H.; Vaez, A.; Ghorbani, S.; Sahrapeyma, H. Chitosan/alginate hydrogels containing Alpha-tocopherol for wound healing in rat model. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *51*, 204–213. [[CrossRef](#)]
26. Barroso, N.; Guaresti, O.; Perez-Alvarez, L.; Ruiz-Rubio, L.; Gabilondo, N.; Vilas-Vilela, J.L. Self-healable hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complex hydrogels and multilayers. *Eur. Polym. J.* **2019**, *120*, 109268. [[CrossRef](#)]
27. Melilli, G.; Carmagnola, I.; Tonda-Turo, C.; Pirri, F.; Ciardelli, G.; Sangermano, M.; Hakkarainen, M.; Chiappone, A. DLP 3D printing meets lignocellulosic biopolymers: Carboxymethyl cellulose inks for 3D biocompatible hydrogels. *Polymers* **2020**, *12*, 1655. [[CrossRef](#)]
28. Mumuni, M.A.; Kenechukwu, F.C.; Ofokansi, K.C.; Attama, A.A.; Díaz, D.D. Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *229*, 115506. [[CrossRef](#)]
29. Yasasvini, S.; Anusa, R.; VedhaHari, B.; Prabhu, P.; RamyaDevi, D. Topical hydrogel matrix loaded with Simvastatin microparticles for enhanced wound healing activity. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *72*, 160–167. [[CrossRef](#)]
30. Delan, W.K.; Ali, I.H.; Zakaria, M.; Elsaadany, B.; Fares, A.R.; ElMeshad, A.N.; Mamdouh, W. Investigating the bone regeneration activity of PVA nanofibers scaffolds loaded with simvastatin/chitosan nanoparticles in an induced bone defect rabbit model. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, *222*, 2399–2413. [[CrossRef](#)]
31. Vasconcelos, N.F.; Feitosa, J.P.A.; Andrade, F.K.; Miranda, M.A.R.; Sasaki, J.M.; Morais, J.P.S.; Alexandre e Silva, L.M.; Marques Canuto, K.; Freitas Rosa, M. Chemically modified cellulose nanocrystals as polyanion for preparation of polyelectrolyte complex. *Cellulose* **2019**, *26*, 1725–1746. [[CrossRef](#)]
32. Sumaila, M.; Ramburrun, P.; Kumar, P.; Choonara, Y.E.; Pillay, V. Lipopolysaccharide polyelectrolyte complex for oral delivery of an anti-tubercular drug. *AAPS PharmSciTech* **2019**, *20*, 1–16. [[CrossRef](#)]
33. Chen, L.; Zheng, Y.; Feng, L.; Liu, Z.; Guo, R.; Zhang, Y. Novel hyaluronic acid coated hydrophobically modified chitosan polyelectrolyte complex for the delivery of doxorubicin. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *126*, 254–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Costa, M.P.M.; de Mello Ferreira, I.L.; de Macedo Cruz, M.T. New polyelectrolyte complex from pectin/chitosan and montmorillonite clay. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *146*, 123–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Martín-Illana, A.; Cazorla-Luna, R.; Notario-Pérez, F.; Ruiz-Caro, R.; Rubio, J.; Tamayo, A.; Veiga, M.D. Silicon Oxycarbide Porous Particles and Film Coating as Strategies for Tenofovir Controlled Release in Vaginal Tablets for HIV Prevention. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1567. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.