



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: MEJORAS FARMACOTÉCNICAS
EN FORMULACIONES DE ANTIFÚNGICOS**

Autor: Yaiza Cuerva Gárgoles
Tutor: Santiago Torrado Durán
Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	4
1. POLIENOS.....	4
1.1 FORMULACIONES CONVENCIONALES.....	4
1.2 FORMULACIONES LIPÍDICAS.....	5
2. DERIVADOS AZÓLICOS.....	6
2.1 Fluconazol.....	7
2.2 Itraconazol.....	8
2.3 Voriconazol.....	8
2.4 Posaconazol.....	9
2.5 Isavuconazol.....	10
3. EQUINOCANDINAS.....	11
3.1 Anidulafungina.....	11
3.2 Micafungina.....	11
3.3 Caspofungina.....	11
4. ANTIFÚNGICOS EN DESARROLLO	12
5. RECURSOS FARMACOTÉCNICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD.....	13
5.1 Incorporación de surfactantes.....	14
5.2 Complejos fosfolípidicos y liposomas	14
5.3 Ciclodextrinas.....	15
5.4 Conversión a su estado amorfo en sistemas farmacéuticos tipo pellet.....	16
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

Las infecciones fúngicas invasivas suponen un grave problema de salud pública en la actualidad, debido a sus elevadas tasas de mortalidad. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son dos de los hongos patógenos productores de infecciones fúngicas invasivas más frecuentes, aunque otros patógenos, como los Mucorales, deben ser considerados.

Tradicionalmente, el arsenal terapéutico era limitado. Fungizona[®] fue, en 1968, el primer antifúngico comercializado en nuestro país, conteniendo Anfotericina B como principio activo. A este fármaco poliénico le siguieron otros antifúngicos, como los azoles y las equinocandinas, siendo estos tres grupos de moléculas los más utilizados en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. El gran progreso fármaco-tecnológico ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que superan las limitaciones de los antifúngicos tradicionales, mejorando los datos de supervivencia en pacientes de riesgo elevado.

En esta revisión bibliográfica se exponen las diferentes opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de estas patologías invasivas, así como los avances tecnológicos que han permitido el desarrollo de nuevas formulaciones coste-eficaces, más seguras y con mejores propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas.

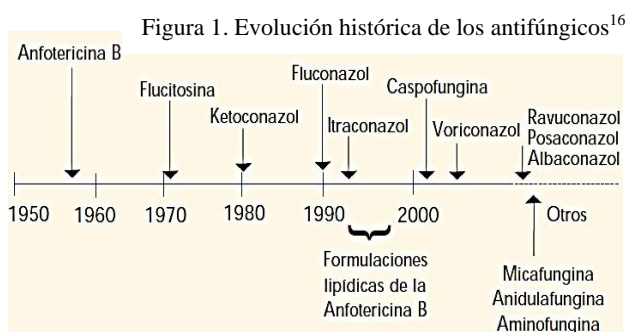
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los hongos son microorganismos eucarióticos, aerobios, no fotosintéticos e inmóviles. Presentan una pared celular que constituye el 90% del peso en seco del hongo y es responsable de su forma. Aporta rigidez y actúa como barrera osmótica. Podemos clasificar los hongos en filamentosos y levaduriformes¹. Las infecciones fúngicas pueden ser de varios tipos: superficiales, cutáneas, subcutáneas y sistémicas².

El tratamiento de las infecciones fúngicas se basa en la administración de agentes antifúngicos, sustancias capaces de alterar las estructuras de la célula fúngica, actuando como fungistáticos, impidiendo el crecimiento, o fungicidas, provocando la lisis celular^{2, 3}.

El desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas de antifúngicos que mejorasen la eficacia, se inició con la aparición de las formulaciones lipídicas de Anfotericina B, que limitaban la toxicidad de la formulación

convencional⁴. En las últimas décadas se han desarrollado nuevos fármacos y nuevas formulaciones de antifúngicos, más eficaces y menos tóxicas, mejorando el pronóstico de



enfermos con infecciones fúngicas invasivas (IFI)⁵. Los antifúngicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de IFI actúan principalmente sobre el ergosterol de la membrana fúngica. En los últimos años, ha aparecido un nuevo grupo de antifúngicos cuya diana de acción es un enzima que participa en la síntesis de glucano⁶.

El uso masivo de los antifúngicos, ha propiciado la aparición de resistencias⁵. Esto junto con la elevada toxicidad, interacciones medicamentosas y biodisponibilidad insuficiente ha contribuido al fracaso terapéutico⁷. En el futuro, la investigación en el terreno de los antifúngicos deberá ofrecer nuevas sustancias más seguras y más activas⁸.

Anfotericina B, Fluconazol e Itraconazol están disponibles a un coste asequible en todo el mundo. Sin embargo, los tratamientos con las formulaciones lipídicas o los nuevos triazoles, son más caros⁸. Todo ello hace necesaria una valoración económica de los antifúngicos para determinar cuál es, en cada caso, la opción terapéutica con mejor relación coste-beneficio⁹.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) se asocian a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, debidas en parte, a la dificultad de un diagnóstico precoz, ocasionando el retraso en el tratamiento apropiado¹⁰. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los agentes productores de micosis graves más frecuentes en pacientes críticos e inmunodeprimidos^{7,8,9,11}.

La mortalidad de las formas invasivas depende de la forma clínica y el tipo de huésped siendo superior al 50%¹². Las IFI por *Aspergillus* spp., ocasionan elevadas tasas de mortalidad (40-90%) pero los avances en su diagnóstico y la aparición de nuevos antifúngicos, ha mejorado el pronóstico y la supervivencia. Las IFI originadas por mohos distintos, como los Mucorales, son menos frecuentes pero más virulentas y difíciles de tratar. Así, la combinación de varios antifúngicos es el tratamiento más apropiado para estas micosis emergentes¹⁰. La mortalidad global de la candidiasis invasiva es elevada, alcanzando del 20 al 44% a los 30 días.

La profilaxis antifúngica es clave en la prevención de candidiasis invasiva y aspergilosis invasiva. La elección de la familia de antifúngicos depende de factores inherentes al huésped, características del fármaco, epidemiología, coste de los tratamientos y perfil de resistencias¹⁰.

OBJETIVOS

Describir las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones fúngicas y conocer los diferentes recursos tecnológicos empleados en la actualidad para la realización de nuevas formulaciones de antifúngicos evaluando cómo afectan a sus características farmacológicas y biofarmacéuticas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en diversas bases de datos: PubMed (NCBI), Science Direct y Google académico, utilizando las palabras claves “amphotericin b”, “liposomal amphotericin b”, “azol antifungal”, “isavuconazole”, “posaconazole”, “voriconazole”, “itraconazole”, “fluconazole”, “echinocandins” o “antifungals”. Así mismo, se consultaron las páginas webs de diferentes organismos oficiales: EMA y AEMPS (CIMA).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Actualmente, existen tres grupos de moléculas que engloban los antifúngicos más utilizados en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas: polienos, azoles y equinocandinas.

1. POLIENOS.

Se trata de moléculas macrólidas, heterocíclicas y anfipáticas, formadas por cadenas insaturadas^{3,5}. Actúan integrándose en la bicapa lipídica. Se unen a los esteroides de la membrana fúngica y se agregan formando canales o poros por los que el hongo pierde iones y moléculas esenciales, alterando la permeabilidad celular^{3, 5, 7, 9, 13, 14, 15, 16}.

Aunque la aparición de resistencias es poco frecuente, se han detectado mecanismos de resistencia asociados a mutaciones en ERG2, reduciendo la interacción fármaco-esterol⁵.

1.1 FORMULACIONES CONVENCIONALES

En 1955, el instituto Squidd desarrolla la Anfotericina B, a partir de cultivos de un aislado de *Streptomyces* spp, obtenido en el suelo del río Orinoco en Venezuela.

Anfotericina B (AMB) es un polieno clásico con actividad *in vitro* frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y mucorales¹⁷. Presenta baja biodisponibilidad, baja solubilidad en agua y elevada toxicidad. Dadas estas características, no es posible su administración vía oral y es complicado obtener formulaciones intravenosas⁵.

En su formulación convencional, conocida como Fungizona[®], AMB se mezcla con desoxicolato de sodio acuoso, surfactante aniónico. Se logra así una solución estable y homogénea, pero de alta toxicidad. Contiene además fosfato disódico y fosfato sódico monobásico. Esta formulación es registrada en España en 1968, siendo el primer antifúngico comercializado en nuestro país¹⁷.

Su forma farmacéutica es la de polvo liofilizado estéril para reconstitución. Sólo es compatible con soluciones de glucosa en infusión intravenosa lenta, precipitando en presencia

de otros fármacos, soluciones y luz. La restricción a las soluciones glucosadas es importante dado la gran cantidad de pacientes con vías centrales de cloruro sódico al 0,9%^{3, 5, 9, 13, 14, 17}.

Se trata de un fármaco fungicida. Tiene una semivida plasmática prolongada dada su elevada unión a proteínas plasmáticas y fijación a células del organismo. Se elimina por vía hepática. La eliminación renal es muy lenta, por lo que no es dializable^{5, 9, 13, 14}.

Su principal inconveniente es la toxicidad que genera, pues es afín al colesterol presente en las células mamíferas. Puede generar efectos relacionados con la infusión, nefrotoxicidad, toxicidad local en el punto de inyección y toxicidad hematológica entre otras^{5,9,13,14}. Su elevada toxicidad y la aparición de nuevos recursos tecnológicos hacen que en 2012, España revoque la comercialización de Fungizona[®] y sus genéricos.

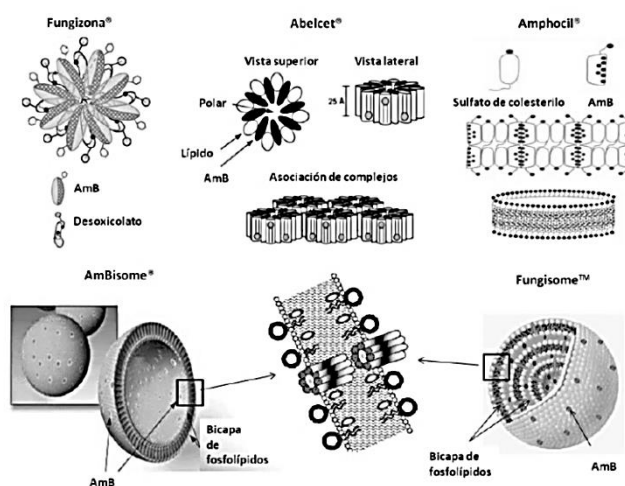


Figura 2. Estructura de las formulaciones de AMB¹⁵

1.2 FORMULACIONES LIPÍDICAS

Se han desarrollado y comercializado varias formulaciones lipídicas de AMB con el objetivo de reducir la toxicidad in vivo: AmBisome[®], Abelcet[®] y Amphocil^{®19}.

Respecto a la formulación convencional, permiten administrar dosis mayores y reducen la nefrotoxicidad. Además mejoran la solubilidad, protegen al fármaco y mejoran su eficacia, dirigiéndose selectivamente al sitio de acción^{5, 9, 17}.

Se diferencian en su cubierta, tamaño, aclaramiento, C_{máx}, ABC y difusión tisular. Son menos tóxicas que AMB-desoxicolato y han demostrado su eficacia en infecciones fúngicas invasivas⁴. Aun así, no han superado la eficacia de AMB y su precio es muy elevado²⁰. Se administran por vía intravenosa lenta en una solución de glucosa al 5%¹³.

Ambisome[®] o Anfotericina B liposómica. Las moléculas de Anfotericina B (AMB) se localizan en liposomas esféricos con un diámetro de <100nm¹⁹. Su composición regula la farmacocinética (maximizan la actividad y minimizan su toxicidad)¹⁶. Estos complejos, se comercializaron en España en 1996. Con este recurso tecnológico se consigue una estructura muy estable que no se degrada a la temperatura interna del cuerpo, lo cual explica que apenas aparezca AMB en forma libre, reduciéndose los efectos adversos relacionados con la infusión y la nefrotoxicidad^{13, 16}.

Tiene una vida media larga y se retiene en los tejidos, permitiendo regímenes de dosificación intermitentes¹⁶. Existen evidencias que señalan que sólo tras el contacto liposoma-membrana fúngica se produciría la liberación del antifúngico²¹.

Estos liposomas, a diferencia del resto de las formulaciones, presentan un menor efecto tóxico intrínseco sobre células sanguíneas. Presenta mayor biodisponibilidad y un volumen de distribución y aclaramiento reducido debido a la capacidad del liposoma para ser secuestrado por las células del torrente sanguíneo y transportado a compartimentos profundos²¹.

Sus ventajas respecto a otras formulaciones lipídicas son: seguridad y efectividad, menor nefrotoxicidad, retención de AMB y efectividad frente a *Leishmania spp*¹⁶.

Abelcet[®] o Anfotericina B en complejo lipídico (ABCL). Se trata de una lactona macrocilia de estructura poliénica que proporciona una cantidad disminuida de droga libre, explicando su baja toxicidad^{2,16,17,19}.

Su forma farmacéutica es concentrado para suspensión y administración intravenosa. Es estable a 23°C pero podría ser inestable a la temperatura corporal, aumentando el riesgo de AMB libre²¹. Es la de mayor volumen de distribución y aclaramiento¹⁶. Tiene una vida media elevada y es la formulación lipídica de mayor envergadura. Por ello es rápidamente englobada por macrófagos y secuestrada en hígado y bazo, disminuyendo su concentración sérica¹⁷. Presenta menos toxicidad renal pero aparecen efectos tóxicos relacionados con la infusión.

Amphocil[®] o Amphotec[®], Anfotericina B en dispersión coloidal. Se trata de un complejo fosfolipídico. Este recurso tecnológico presenta menos toxicidad renal, pero mantiene los efectos en relación con la infusión. Se trata de un liofilizado para administración intravenosa que se elimina rápidamente de la circulación por el sistema retículo-endotelial. No llegan a comercializarse en España^{13,16,17,19}.

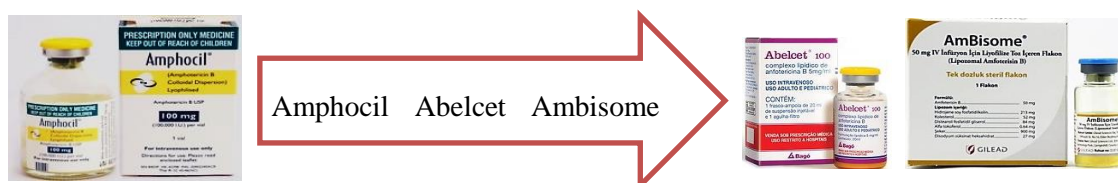


Figura 3. Orden eficacia/seguridad de las formulaciones lipídicas.

2. DERIVADOS AZÓLICOS.

Se trata de un grupo de moléculas sintéticas con un anillo azólico central de 5C unido a una cadena alifática con un grupo fenilo. Se distinguen dos familias: imidazoles y triazoles atendiendo al número de nitrógenos de su anillo, dos o tres respectivamente^{1,13, 22, 23}.

Los imidazoles se administran sólo por vía tópica para tratar infecciones superficiales. Los triazoles, se emplean en el tratamiento de micosis sistémicas vía oral o intravenosa⁸. Tienen menor inhibición hormonal, mejor distribución y menor hepatotoxicidad²⁴.

Actúan sobre la enzima 14- α -desmetilasa, bloqueando la síntesis de ergosterol. Se acumulan precursores tóxicos (metilesteroles) y se inhibe el crecimiento de la célula fúngica^{2,3,5,7,20,23}.

La creciente utilización de los azoles en profilaxis y en tratamientos empíricos, ha aumentado las resistencias, siendo la más frecuente la reducción de la concentración intracelular de los azoles por disminución de la captación del fármaco o aumento de su expulsión^{5,8,20}. Los derivados azólicos no están exentos de toxicidad, sobretodo hepática. Los nuevos derivados han mejorado el perfil tóxico al incrementar la afinidad por diferentes enzimas fúngicas, pudiendo administrarse en dosis más elevadas⁵.

Tienen características farmacocinéticas diferentes, que repercuten en su utilización clínica. Todos presentan una distribución tisular elevada, que se manifiesta en concentraciones plasmáticas muy reducidas e intracelulares elevadas²². La eliminación es por metabolismo hepático mediante CYP-450³⁸. Los triazoles, presentan una vida media más prolongada lo cual permite desarrollar estrategias preventivas⁸.

Las dosis y métodos de administración son diferentes en cada caso. Existe un riesgo potencial de muerte por sobredosis al confundirlos, ya que no son intercambiables. La acción sobre el citocromo P450 es responsable de las numerosas interacciones medicamentosas, destacando fármacos utilizados en pacientes con SIDA o trasplantados, dos poblaciones de alto riesgo. Esto hace que no sigan una farmacocinética lineal, aumentando las concentraciones según progresa el tratamiento²².

2.1 Fluconazol. Fármaco soluble en agua. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino².

Fue el primer antifúngico de administración oral, comercializándose en España en 1990 en forma de cápsulas como Diflucan[®]. Esta forma farmacéutica, se caracteriza por incluir un surfactante aniónico en su composición. Posteriormente, en 1991, se comercializa para vía parenteral en bolsas de perfusión sin surfactantes. Finalmente, en 1992, se completa la vía oral con la aparición de la forma farmacéutica de polvo para suspensión sin surfactantes en su composición. Esto obliga a realizar ajustes de dosis entre ambas formulaciones orales.

Dada esta variedad de formas farmacéuticas, se convierte en una alternativa ideal para tratamientos posthospitalarios. A partir de 2002, surgen grandes cantidades de presentaciones genéricas de cápsulas de Fluconazol, incluyendo todas ellas un tensioactivo aniónico para alcanzar perfiles similares de disolución a las cápsulas del fármaco de referencia²⁵.

Fluconazol, es un fármaco de elevada biodisponibilidad oral (92%) y su absorción no se afecta por alimentos, pH gástrico o enfermedad. Baja unión a proteínas plasmáticas, amplia difusión a LCR y bajo metabolismo hepático. Se excreta vía renal, requiriendo ajuste de dosis en insuficiencia renal. Es bien tolerado en general siendo los efectos adversos más comunes: alteraciones gastrointestinales, elevación de transaminasas y reacciones cutáneas^{22,24}. La aparición de resistencia intrínseca y secundaria es frecuente en tratamientos prolongados⁵.

A pesar de su espectro de acción reducido sigue siendo fármaco de primera línea en candidemia y candidiasis diseminada en pacientes sin neutropenia⁵. No tiene acción frente a *Aspergillus spp.*, pero es útil para en ciertas micosis superficiales y profundas¹³.

2.2 Itraconazol. Se trata de un fármaco no soluble en agua. Existen cápsulas orales, solución oral y presentación parenteral²⁷. Su biodisponibilidad en solución es del 70%, siendo inferior en las cápsulas (55%)²². La solución oral se absorbe mejor en ayunas pero las cápsulas requieren alimentos para disminuir sus efectos adversos gastrointestinales. Presentan una alta unión a proteínas plasmáticas y es un fármaco muy lipofílico, con amplia distribución a tejidos. Presenta una baja penetración a LCR (<10%)²⁴. Su moderada biodisponibilidad oral y el elevado volumen de distribución, hacen que la concentración plasmática sea reducida inicialmente, recomendándose administrar una dosis de carga sólo por vía intravenosa (iv), seguida de las dosis orales²². Presenta metabolismo y eliminación hepática. La presentación oral no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal pero la iv sí ya que la ciclodextrina de la formulación se elimina por vía renal^{22,24}.

Es bien tolerado pero pueden aparecer alteraciones gastrointestinales y elevación leve y transitoria de transaminasas²⁴.

Está indicado en el tratamiento de micosis superficiales y profundas. Es activo frente a *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *A. niger* y *Penicillium marneffeii*. No es activo frente a *Zygomycetes* ni *Fusarium* pero tiene excelente actividad en *Candida spp.*, incluyendo cepas resistentes a Fluconazol. La solución oral se emplea en profilaxis de pacientes onco-hematológicos. La forma iv se emplea en infecciones fúngicas invasivas graves¹³.

Su baja solubilidad hace que, para la presentación oral, se desarrolle un proceso de precipitación en forma amorfa sobre esferas de azúcar llamadas “pellets”. Además, en 2003, aparece la primera patente europea de Itraconazol con ciclodextrinas²⁶.

2.3 Voriconazol. Derivado sintético del Fluconazol insoluble en agua. Disponible en comprimidos para vía oral y polvo para solución en perfusión²⁷. Combina el espectro de acción de Itraconazol con la biodisponibilidad del Fluconazol^{22,24}.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 96%, debiendo consumirse en ayunas^{22, 24}. Tiene buen volumen de distribución y penetra muy bien a LCR. La concentración plasmática es reducida inicialmente por lo que se recomienda administrar una dosis de carga tanto por vía oral como por vía intravenosa²². Al igual que el Itraconazol, la presentación intravenosa está formulada con un vehículo de ciclodextrina que se acumula en pacientes con insuficiencia renal, existiendo riesgo de nefrotoxicidad^{22, 24, 28}.

Es bien tolerado en general. Los efectos adversos más comunes son leves pero puede aparecer hepatotoxicidad, siendo causa principal de suspensión del tratamiento^{17,18,20}. Presenta resistencia cruzada con Fluconazol y se asocia a más interacciones y diferencias farmacocinéticas que hacen necesaria la monitorización de sus concentraciones¹¹.

Es más activo que Fluconazol y más potente que Itraconazol⁹. Presenta actividad frente a *Aspergillus spp* y *Candida spp*, pero es inactivo frente a *Zygomycetes*¹³.

Está indicado para tratar la candidemia diseminada en pacientes neutropénicos y candidiasis invasiva resistente a Fluconazol, en aspergilosis invasora, infecciones fúngicas invasivas (IFI) por *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*.^{13, 23, 27}. Dada su difusión a LCR es importante para tratar IFI a dicho nivel, no siendo así en el resto de azoles o en la Anfotericina B.

Su primer registro es en 2002 como Vfend® en solución para perfusión. En 2015, se registran diferentes genéricos de Voriconazol. Como recurso tecnológico para mejorar la solubilidad, se utilizan diferentes ciclodextrinas. Las formas orales de Voriconazol, se registran en España en 2002 como comprimidos y en 2004 en forma de polvo para suspensión oral²⁵.

2.4 Posaconazol. Fármaco de escasa solubilidad. Comercializado como Noxafil®, está disponible en suspensión oral, comprimidos y concentrado para perfusión^{22, 23}.

Presenta una biodisponibilidad oral del 60%. La absorción de los comprimidos mejora con alimentos ricos en grasas. Su escasa solubilidad se reduce más cuanto mayor es la cantidad administrada por dosis por lo que se recomienda utilizar dosis más espaciadas y repartidas^{22,23}. Se elimina lentamente siendo su semivida prolongada (35h). Presenta elevada unión a proteínas plasmáticas (>98%). No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal. Es sustrato de la P-glicoproteína metabolizándose por glucuronidación²³. Las formulaciones orales no deben usarse indistintamente, pues presentan diferencias en la frecuencia de dosis, administración con alimentos y concentración plasmática alcanzada.

Estas diferencias se relacionan con los distintos recursos tecnológicos empleados. Así, la suspensión oral (registrada en España en 2005) emplea como mejorador de la velocidad de disolución un surfactante no iónico, mientras que los comprimidos (registrados en 2014)

carecen de recurso tecnológico, presentando perfiles de disolución más lentos. Finalmente, los preparados para infusión (registrados en 2014), utilizan una ciclodextrina para aumentar su solubilidad. El cambio de una forma farmacéutica a otra requiere un ajuste de dosis²⁵.

Se ha convertido en un fármaco de primera elección en la profilaxis primaria con antifúngicos^{5,29}. Es el único azol activo frente a *Zhygomycetos*^{9,24}, y Mucorales¹³. Además es activo frente a *Aspergillus spp.*, y *Fusarium*²⁹. Está indicado en micosis graves con mala respuesta a AMB o Itraconazol e infecciones del SNC¹³. Además, Posaconazol en suspensión oral, está indicado para tratar candidiasis orofaríngea²³.

2.5 Isavuconazol. Comercializado como Cresemba®, es un profármaco hidrosoluble (sulfato de isavuconazonio) que consiste en una sal de triazonio unida al isavuconazol^{29,30}.

Disponible en formulaciones oral e intravenosa intercambiables entre sí²⁹. Las cápsulas de Isavuconazol contienen 186g del profármaco (100g de Isavuconazol). La formulación intravenosa consiste en un vial de dosis única que contiene 372mg de profármaco. La inyección debe reconstituirse con un diluyente compatible 0,9% NaCl o 5% dextrosa³⁰. Se administran en dosis de 372mg/8h en 6 dosis y una dosis de mantenimiento de 372mg/24h³¹.

No precisa ciclodextrina para aumentar su solubilidad. Por tanto puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal sin ajuste de dosis^{8,30}. Isavuconazol es rápidamente liberado a plasma por hidrólisis rápida por esterasas plasmáticas⁸. Tiene una farmacocinética lineal y dosis-dependiente. Su biodisponibilidad oral es del 98%. Su absorción no se afecta por los alimentos. Tiene gran volumen de distribución (450L), alta unión a proteínas plasmáticas (>99%) y vida media larga (110-130 h). Además su farmacocinética no se afecta por edad, raza, género o enfermedad renal^{29, 31}. Se metaboliza por vía hepática y presenta mayor afinidad por el grupo hemo del hongo que el resto de azoles^{8, 28, 29, 30, 31}.

Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en dos estudios internacionales en fase III, VITAL y SECURE^{29, 32}. Es bien tolerado en general y su perfil de seguridad es más favorable que Voriconazol y similar a Fluconazol. No ha mostrado alteraciones en el intervalo QT³⁰. Presenta bajo % de interacciones medicamentosas^{28,30,31} y, aunque puede sufrir resistencias, diversos estudios han demostrado que fueron minoritarias³⁰.

Isavuconazol presenta amplio espectro fungistático frente a *Candida spp.*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y Mucorales^{8, 28, 30}. Es activo frente a *Zhygomycetos* pero no frente a *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp*³¹. Está indicado en el tratamiento de aspergilosis y mucormicosis invasivas, predominantes en inmunosuprimidos^{28, 29, 30, 32}.

3. EQUINOCANDINAS.

Se trata de lipopéptidos cíclicos semisintéticos de gran tamaño y absorción oral nula. Tan sólo existen presentaciones parenterales^{1,3,5,9,13}. Inhiben la 1,3-β-Dglucanosintetasa (ausente en células humanas), responsable de la formación de polímeros de 1,3-β-glucano, esencial para la estructura de la pared fúngica. Su inhibición hace que disminuya la síntesis de glucano y que la célula entre en fase de inestabilidad osmótica^{1, 2, 5, 6, 13, 23}.

Son activas frente a *Aspergillus* spp. (fungistático) y *Candida* spp. (fungicida), incluyendo cepas resistentes a polienos y azoles. Sin embargo, frente a *Cryptococcus* spp, otros Basidiomicetos y Mucorales no son activas, debido a su escasa o nula síntesis de glucano. Son inactivos frente a *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp^{2, 5, 6, 7, 9}.

Estos fármacos presentan buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos. Se eliminan a través del hígado pero no afectan a enzimas metabólicas, disminuyendo el riesgo de interacciones⁶. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal pero sí en insuficiencia hepática (IH) moderada, de hecho, el uso de Caspofungina no está recomendado en IH grave. Exentas de nefrotoxicidad^{5, 6, 23}. No son fármacos dializables. Tienen una semivida prolongada que permite dosificar a diario⁶.

Se usan en candidiasis invasivas refractarias a otros antifúngicos. La elección de una u otra, debe basarse en las interacciones medicamentosas y el coste final del tratamiento²³.

3.1 Anidulafungina. Derivado semisintético del hongo *Aspergillus nidulans*. Insoluble en agua. Degradación química en sangre y tejidos. Tiene mayor vida media de eliminación y menor unión a proteínas plasmáticas (UPP)²³. Indicada en candidiasis invasora⁵.

3.2 Micafungina. Derivado semisintético del hongo *Coleophomaempetri*¹³. Se degrada vía hepática y sus metabolitos inactivos se excretan por bilis. Farmacocinética lineal, de fuerte UPP²³. Indicada en el tratamiento de la candidiasis sistémica en pacientes neutropénicos, población pediátrica y neonatos⁵.

3.3 Caspofungina. Derivado semisintético del hongo *Glarealozoyensis*⁵. Disponible como acetato de Caspofungina para su administración parenteral en diluyentes sin glucosa. Biodisponibilidad oral escasa, semivida prolongada y bajo volumen de distribución. Su posología es de una dosis de carga de 70g y mantenimiento con 50g^{6, 13}.

Tiene amplio espectro y eficacia similar a Anfotericina B (AMB). Aun así, tiene menor efecto en hongos dimórficos y efecto limitado en *T. beigelii*, *Fusarium* y *Rhizopusarrhizus*^{6, 13}.

Los resultados presentados por *Manavathuet et al.*, demuestran que es sinérgica con AMB y aditiva con Voriconazol. Aprobada para tratar aspergilosis invasora que no responde al

tratamiento convencional y candidiasis invasora en adultos no neutropénicos⁶. Su uso se recomienda sólo en pacientes con resistencia a Fluconazol.

También está indicada en neutropenia febril y profilaxis antifúngica en pacientes de riesgo^{5,13}.

4. ANTIFÚNGICOS EN DESARROLLO

Mycrograb®. Efungumab, es un anticuerpo monoclonal recombinante específico dirigido a la proteína de shock térmico Hsp90, chaperona molecular presente en muchas especies de *Candida* y *Aspergillus*^{5,13,23}. Ha demostrado efecto aditivo *in vitro* e *in vivo* con AMB, pero no con equinocandinas ni azoles. Ha mejorado la evolución de candidiasis invasoras tratadas con AMB y está siendo estudiado en criptococosis¹³.

Aminocandina. Compuesto hidrosoluble y de potente actividad frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Su experiencia clínica es aún limitada¹¹.

Triazoles. Actualmente, existen en investigación clínica azoles prometedores en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Así, encontramos R126638 de alta capacidad selectiva, KP-103, de administración tópica, dioxan triazoles con una región fluorada y grupo ciano, Syn-2869, menos tóxico y TAK-456, candidato a profármaco, entre otros⁸.

SPK-843. Congéneres de AMB. Se trata de una sustancia soluble, menos tóxica que AMB y con potente actividad *in vitro*.

AMB cocleato. Formulación oral de AMB. Estas moléculas se forman a partir de bicapas de fosfolípidos que se enrollan en espiral cuando se añaden al medio cationes divalentes (Ca^{2+} o Zn^{2+}) que sirven de enlace entre las capas adyacentes^{15,33}. Estos sistemas muestran un potencial en la administración oral de fármacos insolubles, como la AMB, permitiendo su paso por el TGI y su absorción al torrente circulatorio³³.

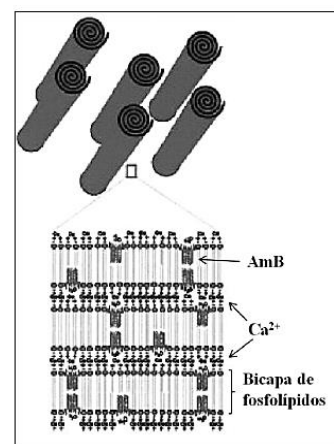


Figura 4. Estructura de AMB cocleato

Por tanto, frente a otros sistemas de transporte de fármacos, presentan una estabilidad superior a los liposomas dado su menor potencial de oxidación y una bicapa lipídica formada por lípidos no tóxicos. Además no se destruyen por liofilización, permitiendo largos periodos de almacén y permiten la liberación lenta del fármaco³³.

Icofungipen. Derivado sintético de cispentacina que puede administrarse vía oral, no interactúa con el CYP-450 y no presenta resistencia cruzada. Alternativa en VIH+ con candidiasis recurrente resistente a AMB y azoles. Buen perfil de seguridad¹³.

5. RECURSOS FARMACOTÉCNICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD.

Durante la búsqueda bibliográfica se ha observado como los motores de búsqueda, trabajan con distintas publicaciones científicas, así, Sciencedirect es más específico para la búsqueda de publicaciones empleadas en el campo de la Tecnología Farmacéutica y desarrollo de formulaciones, mientras que PubMed, trabaja con publicaciones más específicas del campo clínico y farmacológico.

Tabla 1. Número de trabajos científicos de distintos antifúngicos usando la palabra “formulation” hasta finales de 2016.

En la siguiente tabla puede observarse el número de trabajos científicos publicados en dos de los principales motores de búsqueda.

La gran cantidad de trabajos encontrados para Anfotericina B, se debe al mayor tiempo que lleva utilizándose, a sus problemas de solubilidad y a los problemas de eficacia/toxicidad que presenta. En los últimos años se observa un importante número de publicaciones destinadas a intentar desarrollar

Búsqueda	PubMed ³⁴	ScienceDirect ³⁵
Amphotericin formulation	663	6219
Fluconazole formulation	163	3343
Itraconazole formulation	294	3497
Voriconazole formulation	124	1812
Posaconazole formulation	70	1051
Isavuconazole formulation	10	103
Micafungin formulation	16	615
Caspogungin formulation	47	1087
Anidulafungin formulation	13	495

formulaciones que permitan la administración oral de este antifúngico, apareciendo también trabajos para su empleo en otras indicaciones como leishmaniosis.

Destaca la elevada investigación realizada sobre Fluconazol e Itraconazol, posiblemente debida a la finalización de la patente, que ha promovido la realización de estudios para desarrollar preparaciones con mejor solubilidad tanto intravenosa como oral. En los últimos años aparecen varias publicaciones que estudian como el empleo de formas amorfas de Itraconazol pueden mejorar la solubilidad de este antifúngico. En el caso del Voriconazol y Posaconazol el menor número de publicaciones posiblemente esté relacionado con que estos productos se encuentran todavía bajo patente pero su buena relación eficacia/toxicidad hace que exista ya un elevado interés para mejorar estas formulaciones.

Las Equinocandinas presentan un número bajo de trabajos científicos sobre mejoras de sus formulaciones. Su adecuada solubilidad y su empleo exclusivamente por vía intravenosa limitan el desarrollo de trabajos científicos de desarrollo de formulaciones.

A continuación se describen brevemente los distintos avances realizados para mejorar las diferentes formulaciones antifúngicas.

5.1 Incorporación de surfactantes

Se trata de un recurso fácil que no requiere de grandes equipos tecnológicos, siendo uno de los recursos más utilizados para mejorar la solubilidad oral de antifúngicos.

Surfactantes aniónicos: En fármacos anfóteros, como la Anfotericina B, los surfactantes aniónicos como el *desoxicolato de sodio*, permiten una dispersión molecular del fármaco, creando una estructura de cinta con agregados en dispersión coloidal¹⁷. Estas dispersiones permiten un pequeño tamaño de partícula facilitando su administración intravenosa. Los registros de formulaciones con desoxicolato de sodio han sido revocados al presentar ratios eficacia/toxicidad peores que los sistemas de fosfolípidos y liposomas.

Las cápsulas de Fluconazol, incorporan *Lauril sulfato sódico*. Se trata de un surfactante aniónico que mejora su velocidad de disolución y aumenta su absorción gastrointestinal.

Surfactantes no iónicos: Las suspensiones orales de Posaconazol mejoran su velocidad de disolución gracias a la incorporación de *Polisorbato 80*, mientras que los comprimidos de administración oral, al no presentar ningún recurso para mejorar su solubilidad, presentan perfiles de disolución más lentos.

5.2 Complejos fosfolípidicos y liposomas

Los **complejos fosfolipídicos** rodean las moléculas de Anfotericina B, disminuyendo las cantidades de fármaco libre y reduciendo su toxicidad. Es el caso de Abelcet[®], complejo lipídico de mayor tamaño. Presenta estructura poliénica en forma de cintas aplanadas con estructuras multilaminares y partículas de tamaño entre 1,6 μ m y 11 μ m^{2,16,17,19}. Consta de dos fosfolípidos: 1- α -dimiristoilfosfatililcolina y 1- α -dimiristoilfosfatidilglicerol, en forma de sales de sodio y amonio. Amphocil[®], complejo lipídico de menor tamaño, presenta una estructura en forma de discos finos de sulfato sódico de colesterilo y trometamol^{13,16,17,19}. En su formación, dos moléculas de AMB se ligan a dos moléculas de colesteril sulfato, formando un tetrámero con una región hidrofílica e hidrofóbica que se agrega en una espiral.

Su menor tamaño consigue una menor toxicidad renal pero sigue presentando efectos relacionados con la zona de infusión.

Los **liposomas** son vesículas esféricas con una bicapa lipídica que engloba en su interior el fármaco. En 1996, se comercializan en España liposomas de AMB unilaminares con un diámetro de <100 nm¹⁹ en viales liofilizados para administración intravenosa. El liposoma está formado por fosfatidilcolina de soja hidrogenada, diestearoil fosfatidilglicerol y colesterol, promoviendo la retención de AMB. Los liposomas tienen una vida media larga y al

igual de los complejos de fosfolípidos se acumulan en distintos tejidos del sistema retículo endotelial, permitiendo regímenes de dosificación intermitentes¹⁶.

Tanto los complejos de fosfolípidos como los liposomas requieren un proceso de fabricación muy costoso necesitando varias etapas de disolución y evaporación de solventes para la formación de la bicapa de fosfolípidos. Además, en los sistemas de menor tamaño se requiere una etapa de extrusión con temperatura para controlar sus tamaños máximos. La gran inversión tecnológica que requieren estos procesos ha descartado el desarrollo de genéricos al necesitar estos sistemas de elevadas inversiones iniciales.

5.3 Ciclodextrinas. La unión de ingredientes activos con ciclodextrinas, mejora la solubilidad acuosa³⁶. Se trata de almidones modificados enzimáticamente formados por unidades de glucopiranosas. Estas sustancias se unen a fármacos poco solubles aumentando su solubilidad y su posterior absorción¹⁵. Se utilizan en la elaboración de formulaciones de azólicos como Itraconazol y Voriconazol⁴. La inclusión del fármaco en la ciclodextrina requiere de un proceso tecnológico con varias etapas: disolución del fármaco, incorporación de la ciclodextrina y eliminación del solvente. Se eliminan a través del riñón y requieren ajuste de dosis. La hemodiálisis será eficaz para eliminarlas³⁶.

Existe gran cantidad de bibliografía científica sobre la mejora de la solubilidad de Itraconazol con ciclodextrinas para su administración parenteral. En 2003, se registra el complejo **Hidroxiopropil- β -ciclodextrina**-Itraconazol para su administración parenteral en perfusión. En los últimos años (2014) se registran nuevas especialidades que emplean la **Hidroxiopropil- γ -ciclodextrina**. Esta nueva ciclodextrina parenteral lleva a la revocación de la especialidad con complejos de **Hidroxiopropil- β -ciclodextrina**-Itraconazol (Sporanox[®]) en 2016.

En los preparados para infusión de Voriconazol también emplean ciclodextrinas. Vfend[®] emplea complejos de **Sulfobutil éter- β -ciclodextrina** con Voriconazol. De entre todos los medicamentos genéricos de Voriconazol registrados en 2015, sólo Voriconazol para perfusión Sandoz, emplea dicha ciclodextrina. El resto utilizan la **Hidroxiopropil- β -ciclodextrina**. Al carecer los comprimidos orales de mejoradores de la velocidad de disolución, el paso de los tratamientos intravenosos a orales necesita de un ajuste posológico adecuado²⁵

En 2014, se registra en España Posaconazol para infusión, que emplea también **Sulfobutil éter- β -ciclodextrina**²⁵.

En general, las ciclodextrinas, mejoran la solubilidad de fármacos hidrofóbicos, los protegen y proporcionan formas físicas más convenientes. Además permiten formulaciones eficaces de fármacos poco solubles¹⁵. Sin embargo, el elevado costo de las ciclodextrinas y del proceso

tecnológico de complejación hace que en la fabricación de formas orales no puedan competir con los modernos procesos de pelletización.

5.4 Conversión a su estado amorfo en sistemas farmacéuticos tipo pellet.

La transformación de un compuesto cristalino en su estado amorfo incrementará la solubilidad acuosa del compuesto, aumentando su biodisponibilidad. Itraconazol, es uno de los fármacos sobre los cuales se aplica esta técnica. Se precipita en su estado amorfo sobre esferas de azúcar inerte conocidas como pellets. Estas esferas se elaboran mediante un proceso de secado en un lecho fluido o esferizador. En el caso de Itraconazol, los pellets presentan diámetros muy pequeños y por tanto con una mayor superficie. Los esferizadores, permiten la esferización de los pellets a la vez que los secan. Las gotas de solvente conteniendo Itraconazol y agentes estabilizantes se depositan en la superficie del pellet facilitando la precipitación del Itraconazol en estado amorfo³⁸. La presencia de esta forma amorfa aumenta la velocidad de disolución y su biodisponibilidad.

La pelletización, es un proceso tecnológico que requiere de maquinaria compleja y por tanto, de elevado costo. Esto hace que las empresas se especialicen en estos procesos de pelletización y fabriquen estas especialidades para los laboratorios genéricos, de hecho, en Guadalajara, se encuentra una de las empresas de mayor producción Europea. En 1992 se registra Sporanox[®] cápsulas, especialidad que presenta pellets sobre los cuales se ha pulverizado Itraconazol disuelto, que precipita en su forma amorfa durante el proceso de secado, aumentando su solubilidad.

El menor coste de este proceso tecnológico comparado con el coste de las ciclodextrinas ha desplazado las formulaciones orales de ciclodextrinas con Itraconazol por pellets.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas es complicado, ya que se trata de terapias costosas que emplean fármacos antifúngicos con problemas de toxicidad e interacciones farmacológicas. Además, el incremento de su empleo en los últimos años ha propiciado la aparición de resistencias.

Los nuevos avances farmacotécnicos han permitido el desarrollo de nuevos compuestos con mayor espectro de acción, efectividad y menor toxicidad, que han permitido el establecimiento de terapias coste-efectivas y la mejora en las tasas de supervivencia. Así, encontramos varios recursos tecnológicos que han contribuido a la aparición de nuevos antifúngicos: sistemas lipídicos, liposomas, surfactantes, complejación con ciclodextrinas y

cristalización a estado amorfo y pelletización. Estas mejoras han permitido la obtención de antifúngicos orales que pueden intercambiarse con las formulaciones parenterales, facilitando el tratamiento post-hospitalario y reduciendo las estancias hospitalarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guarro, J. Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):33-39.
2. Gregori Valdés, B.S. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cubana Farm*. [Internet]. 2005 Ago [citado 01 Ene 2017]; 39(2):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200012&lng=es
3. Moreno Rodríguez A. C. Desarrollo farmacéutico de formulaciones de poliagregados de anfotericina B. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2011.
4. Quetglas García E. PK/PD y desarrollo de nuevas formulaciones en el campo de los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap*. 2005;18(1):65-69.
5. Cuenca Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quimioterap*. 2010;23(4):169-176.
6. Borrell Solé N. Nuevos antifúngicos: Equinocándidas. Control Calidad Seimc [Internet]. 2002. [citado 14 Oct 2016] Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/casporfun.pdf>
7. Pontón J., Quindós G. Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica. *Med Clin* 2006;126 Supl 1:56-60.
8. Carrillo Muñoz A.J., Giusiano G., Arechavala A., Negroni R., Tur-Tur C., Eraso E., et al. La utilidad clínica de los derivados triazólicos en el tratamiento de las infecciones fúngicas. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(4):169-182.
9. Fernández Alonso R., González García E., Fernández García J., Cepeda Piorno J. Fármacos antifúngicos. Situación actual y pautas para su administración. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(9):377-88.
10. Pemán, J., Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):328-341.
11. Fortún J. Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 (Supl 5):38-44.

12. Fortún J; Meije Y., Fresco, Gema y Moreno, Santiago. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201–208.
13. J. Allevato, M. A., Negroni R. y Galimberti R. Antifúngicos. Ayer, hoy y mañana. *Act Terap Dermatol*. 2007;30:8.
14. Azanza Perea J.R., Honorato Pérez J., Cuenca Boy R. Farmacología clínica de los antifúngicos en las micosis profundas. *Rev Med unav*. 1983;27(3).
15. Serrano López, D. R. Nuevas formulaciones orales, tópicas y parenterales de Anfotericina B con acción antifúngica y antiparasitaria. [Tesis doctoral] Universidad Complutense de Madrid: 2013.
16. Stone Neil B. T., Salim Rahuman H. W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs*. 2016;76(4):485-500.
17. J. Hamill R. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs*. 2013; 73(9): 919-934.
18. Carrillo Muñoz A. J., Brió S., Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev Iberoam Micol*. 2001;18:2-5.
19. Adler-Moore J. P., Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: what are the differences? *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(4):25-36.
20. L. Pérez, J., Guna R., Orta N, Gimeno C. Nuevos azoles: Voriconazol. [Internet] *Control Calidad Seimc*. 2003. [citado 14 Oct 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Neoazoles.pdf>
21. Arazanza J. R., Barberán J. Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(1):17-24.
22. Azanza J. R., García-Quetglas E., Sádaba B. Farmacología de los azoles. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24(3):223-227.
23. Pemán J., Almirante B. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos. *Control de calidad SEIMC*. 2007. [citado 14 Oct 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2007-micologia1.pdf>
24. Díaz A., Garcés C. Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. *Infectio*. 2012;16(Supl 3):82-93.
25. CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. España: AEMPS [citado 03 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

26. Oficina Española de Patentes y Marcas [Internet]. Madrid: Traducción de patente Europea. ES 2 185 238 T3. Jae Young, Jung; Kye Hyun, Kim; Sang Heon, Lee; Ji Woong; Hong, Jong Woo, Park y Kyu Hyun, Lee. Preparado oral de itraconazol y su procedimiento de preparación. Choongwe Pharma Corporation. 2003. [citado 3 Ene 2017]. Disponible en: http://www.espatentes.com/pdf/2185238_t3.pdf
27. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres: EMA 2012 [citado 25 Oct 2016]. Ficha técnica o resumen de las características de Vfend® [170 páginas]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
28. Murrell D., Bossaer J. B., Carico R., Harirforoosh S., Cluck D. Isavuconazonium sulfate: a triazole prodrug for invasive fungal infections. *Int J Pharm Pract.* 2016.
29. Shirley M., J. Scott L. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis. *Drugs.* 2016;76(17):1647-1657.
30. T Wilson, D., Dimondi V. P., M. Jones T., H. Drew R. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1197-1206.
31. L. McCormack P. Isavuconazonium: First Global Approval. *Drugs.* 2015;75:817-822.
32. Jalloh M. Isavuconazonium sulfate: A new azole for life-threatening fungal infections. *Pharmacy Today.* [Internet]. 2015[citado 3 Nov 2016]; 21(5):42. Disponible en: [http://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991\(15\)30337-6/pdf](http://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991(15)30337-6/pdf)
33. Ramasamy T., Khandasamy U. Hinabindhu R., Kona K. Nanocochleate - A New Drug Delivery System, *Fabad. J Pharm Sci.* 2009;34(2):91-101.
34. PubMed [Internet]. National Library of Medicine (NLM) [citado 02 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
35. ScienceDirect [Internet] Elsevier [citado 02 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/>
36. Oficina Española de Patentes y Marcas [Internet]. Madrid Traducción de patente Europea. ES 2 251 985 T3. Erkoboni, David F.; Vladyka, Ronald S. Jr.; Stergios, Pamela R. Partícula granulada para mejorar la solubilidad acuosa de fármacos, y su procedimiento de preparación. R.P. Scherer Technologies, Inc. 2006 [2001; citado 3 Nov 2016]. Disponible en: http://www.espatentes.com/pdf/2251985_t3.pdf