



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

*RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LA  
SOLUBILIDAD DE COMPRIMIDOS*

Autor: Alba María Jiménez Gracia

D.N.I.: 04229405-G

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Madrid, 19 de febrero de 2016

*"Un científico en su laboratorio no es sólo  
un técnico: es también un niño colocado  
ante fenómenos naturales que le  
impresionan como un cuento de hadas."*

***Marie Curie***

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>1</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	<b>3</b>
<b>V. CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	<b>4</b>
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>1. COMPLEJOS CON CICLODEXTRINAS</b> .....	<b>6</b>
1.1 <i>Ciclodextrinas con itraconazol</i> .....	7
1.2 <i>Ciclodextrinas con ketoconazol</i> .....	8
1.3 <i>Ciclodextrinas con analgésicos no esteroídicos</i> .....	9
1.4 <i>Ciclodextrinas con antibacterianos</i> .....	10
1.5 <i>Ciclodextrinas con otros fármacos</i> .....	10
<b>2. CAMBIOS EN LA CRISTALINIDAD</b> .....	<b>12</b>
2.1 <i>Polimorfos / Amorfos / Solvatos</i> .....	12
2.2 <i>Cocristales</i> .....	14
2.2.1 <i>Itraconazol</i> .....	14
2.2.2 <i>Meloxicam</i> .....	15
2.2.3 <i>Norfloxacin</i> .....	15
2.2.4 <i>Carbamazepina</i> .....	15
<b>VII. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>17</b>
<b>IX. ANEXOS</b> .....	<b>20</b>

## **I. RESUMEN**

Los comprimidos son una de las formas farmacéuticas de mayor elección en la actualidad, sin embargo, su velocidad de disolución por vía oral es crítica. En fármacos poco solubles, esta situación ha supuesto un gran problema, ya que al disminuir la velocidad de disolución, disminuye también la biodisponibilidad del fármaco.

En este trabajo, se proponen una serie de recursos para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles y, por consiguiente, su biodisponibilidad una vez disueltos en el torrente sanguíneo. Estas mejoras se consiguen a través de la utilización de ciclodextrinas, principalmente la beta-ciclodextrina, y la recristalización al estado amorfo.

Algunos de los fármacos estudiados han sido el itraconazol, el naproxeno, algunos antibacterianos y la carbamazepina, entre otros. Gracias a ellos, se ha podido observar, un gran desarrollo de nuevas formas recristalizadas, que cada vez van adquiriendo mayor impacto dentro del sector farmacéutico.

## **II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, que se obtienen por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas y se administran de forma oral. Existen distintos tipos de comprimidos según la vía de administración y sus características farmacotécnicas y biofarmacéuticas (Vila Jato J.L., 2001).

Desde la antigüedad, se han elaborado formas farmacéuticas análogas a los comprimidos, que sin emplear un proceso de compresión, presentan una compactación de las sustancias activas. Inicialmente, se emplearon las píldoras, forma farmacéutica que se ha ido evolucionando hasta los actuales pelets. Los cuáles, por sus características multiparticulares aseguran su dosificación y mejoran sus propiedades farmacocinéticas (Aulton M.E., 2004; Vila Jato J.L., 2001).

Diversas circunstancias favorecen el desarrollo de comprimidos y pelets como formas farmacéuticas de administración oral, así como el uso de la vía oral y sus características al estado sólido, hacen que estas formas farmacéuticas sean las de mayor elección.

En estas formas farmacéuticas sólidas, como cápsulas y comprimidos, la velocidad de disolución es crítica. Para que los fármacos sean absorbidos, deben estar previamente disueltos. De esta forma, una vez disueltos se produce su paso al sistema sanguíneo. Por lo tanto, si la velocidad de disolución es menor, disminuye su biodisponibilidad. Esto sucede especialmente con fármacos poco solubles. De ahí, que la velocidad de disolución repercuta directamente en la biodisponibilidad de dichos fármacos.

Las propiedades físico-químicas de un fármaco pueden producir (Adibkia K. et al., 2013):

- ❖ Aumento de la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos poco solubles, provocando una mejora en la biodisponibilidad.
- ❖ Disminución de la estabilidad de principios activos.

El objetivo terapéutico del fármaco debe cumplir con una biodisponibilidad aceptable, una actividad biológica y/o terapéutica óptima y los rangos de toxicidad se deben localizar en los parámetros adecuados.

Los componentes de una formulación de comprimidos se dividen en:

- Fármaco: Principios activos.
- Excipientes: Aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluyentes, absorbentes y excipientes mejoradores de las características organolépticas.

La utilización de ciclodextrinas mejora la velocidad de disolución aumentando la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Las ciclodextrinas se suelen incorporar a soluciones de la sustancia activa, con el fin de obtener complejos solubles del principio activo. Estos complejos con ciclodextrinas pueden someterse a procesos de secado en lecho fluido o atomización, para obtener un polvo seco que puede dosificarse en comprimidos o pelets, con el fin de aumentar la velocidad de disolución de estas sustancias poco solubles (Vila Jato J.L., 2001).

En los últimos años, procesos tecnológicos como la micronización o atomización permiten obtener partículas de pequeño tamaño, nanopartículas o micropartículas, que mejoran la velocidad de disolución. Además, estos procesos tecnológicos se

caracterizan por presentar porcentajes elevados de partículas al estado amorfo. Este estado más desordenado es utilizado como un recurso tecnológico para favorecer la disolución de fármacos poco solubles (Aulton M.E., 2004; Vila Jato J.L., 2001).

La solubilización de ciertos fármacos es uno de los retos más importantes en la farmacotecnia de una formulación. Un estudio de preformulación empleando recursos farmacotécnicos como la utilización de complejos con ciclodextrinas o la utilización de procesos tecnológicos como la micronización o atomización nos ayudarán a mejorar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles (Moreno J.M., 2004).

### **III. OBJETIVOS**

Empleo de ciclodextrinas y recristalización al estado amorfo como recursos tecnológicos para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles.

Las ciclodextrinas son componentes de la formulación que mejoran la velocidad de disolución al cambiar las características fisicoquímicas del fármaco. Mientras que, los cambios en la naturaleza del estado sólido mediante la aparición de distintas formas amorfas o cambios en el estado cristalino tienen una gran influencia sobre su solubilidad y son un factor decisivo sobre la velocidad de disolución del fármaco.

### **IV. METODOLOGÍA**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica consultando distintas fuentes como revistas de divulgación y artículos científicos, así como libros de Tecnología Farmacéutica.

Por otro lado, también se han utilizado bases de datos científicas online, como PubMed® y Google Académico® obteniendo resultados para palabras claves como: “amorphous”, “polymorphs”, “solvates”, “API”, “cyclodextrin”, “polymers”, “crystallinity”, “oral drug”, “solubility”, “bioavailability”, “itraconazole”, “ketoconazole”, “naproxen”, “piroxicam”, “sulfamethizole”, “dicloxacillin”, “diosgenin”, “buspirone”, “dexametasone”, “bromonoscapine” and “midazolam”.

A través de un cribado y lectura previa del “Abstract” de los diferentes artículos, se han ido descartando aquellos que no se relacionaban con el objetivo del trabajo.

## **V. CONSIDERACIONES GENERALES**

### **+ Ciclodextrinas**

Uno de los avances dentro de la industria química ha sido el empleo de ciclodextrinas como agentes mejoradores de la solubilidad del fármaco. Estas mejoras son debidas a que las ciclodextrinas pueden formar mezclas o complejos de gran estabilidad química con mayor solubilidad en el agua. Las ciclodextrinas son moléculas cilíndricas huecas formadas por unidades de glucosa en una disposición cíclica. Estos compuestos tienen numerosos usos farmacéuticos, desde intensificadores de la solubilidad a enmascaradores del sabor, debido a su capacidad de formar complejos de inclusión (Aulton M.E., 2004). Tanto una parte como toda la molécula del fármaco se inserta en la cavidad hueca de la molécula de ciclodextrina. El complejo formado entre esta molécula y el fármaco adquiere algunas de las propiedades fisicoquímicas de la molécula de ciclodextrina (Aulton M.E., 2004).

Las ciclodextrinas son capaces de aumentar la solubilidad de los compuestos lipofílicos por el aumento de su solubilidad acuosa. Así, fármacos lipofílicos como la benzocaína forman complejos de inclusión con mayor solubilidad con ciclodextrinas, como la hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- $\beta$ -ciclodextrina), que con la beta ciclodextrina (Maestrelli F. et al., 2010).

Existen datos que muestran como el aumento de la absorción no solo se produce en compuestos lipídicos, sino también en fármacos hidrofílicos como la insulina (Uehata K. et al., 2011). El mecanismo de absorción de un fármaco hidrofílico por las ciclodextrinas todavía no ha sido aclarado completamente, pero probablemente es consecuencia de una acción directa sobre la zona de absorción, más que de una modificación de sus propiedades fisicoquímicas.

### **+ Cambios en la cristalinidad**

Existe una clara relación entre la estructura cristalina y la solubilidad. Así, es frecuente, que distintos polimorfos de las moléculas de un fármaco posean distinta solubilidad o velocidad de disolución.

Una sustancia puede presentarse en diferentes estados de organización interna (grados de cristalinidad), dependiendo de las condiciones en su proceso de obtención. Las estructuras cristalinas se caracterizan por una disposición espacial ordenada. El tipo de red condiciona la velocidad de disolución, que es consecuencia de la superficie y del tamaño de las caras del cristal. El sistema regular o cúbico es el más parecido a una esfera, y es el que presenta una mayor velocidad de disolución (Vila Jato J.L., 2001).

La formación de aductos moleculares de tipo solvatados (hidratados) o compuestos de inclusión no estequiométricos, pueden producir alteraciones en la red, dislocaciones, fracturas o defectos, que constituyen puntos débiles, donde comienzan o se aceleran los procesos de disolución. La existencia de poliformos, en algunos excipientes, explica las diferencias de comportamiento de un excipiente frente a la compresión. El comportamiento de una sustancia constituida por distintos morfos, viene determinado por el porcentaje de cada uno, el grado de cristalización y, en menor medida, el porcentaje de agua de cristalización y las propiedades de fragmentación. Todas las propiedades físicas pueden modificarse durante el proceso de almacenamiento, lo que se traduce en cambios en su velocidad de disolución.

Los sólidos amorfos se caracterizan por poseer un mayor contenido energético, y por tanto, tienen una mayor velocidad de disolución cuando se comparan con sus formas cristalinas, sin embargo, durante el almacenamiento, estas formas tienden a pasar a una forma cristalina con la consiguiente modificación de su velocidad de disolución, y con ello de su biodisponibilidad (Vila Jato J.L., 2001).

Por ejemplo, el empleo de antifúngicos como el **itraconazol** (Flogio Bonda A. et al., 2015) o el **voriconazol**, cuando son sometidos a un proceso de pulverización sobre distintos excipientes (Kumar S. et al., 2015) o a procesos de recristalización brusca, presentan un elevado porcentaje de formas en estado amorfo, que son capaces de aumentar la velocidad de disolución de estos principios activos, y con ello su biodisponibilidad (Yin X. et al., 2015).

## **VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las mejoras de la solubilidad en fármacos poco solubles se pueden realizar siguiendo distintos procesos como:

- ✓ Mejoras de la solubilidad mediante la incorporación de diferentes excipientes como las ciclodextrinas, tensoactivos como el laurilsulfato sódico o azúcares como la lactosa, que aumentan la solubilidad de fármacos poco solubles. La formación de complejos por interacción intermolecular del fármaco con otra sustancia, presenta una estequiometría definida y provoca cambios en algunas de sus propiedades físico-químicas, como sería la solubilidad.
- ✓ Procesos tecnológicos, que disminuyan el tamaño de partícula, para aumentar la solubilidad del fármaco. La utilización de formas solvatadas o hidratadas puede mejorar la velocidad de disolución de fármacos. El proceso más extremo sería la disminución de la cristalinidad o incluso su transformación al estado amorfo, permitiendo aumentar la velocidad de disolución y la solubilidad.

### **1. Complejos con ciclodextrinas**

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos constituidos por anillos de seis a doce unidades de glucosa, ligadas por enlaces  $\alpha$  (1-4). Desde su descubrimiento, se han puesto a punto nuevas técnicas de producción, purificación y numerosos métodos de preparación de distintos derivados de ciclodextrinas, permitiendo incrementar sus aplicaciones en el campo farmacéutico. La  $\beta$ -CD se disuelve en agua con dificultad debido a su tendencia a formar puentes de hidrógeno intramoleculares. La sustitución de algunos grupos hidroxilo por otros grupos hidrofílicos o hidrofóbicos, conduce a la formación de derivados más hidrosolubles. La solubilidad y otras propiedades de interés práctico dependen de la naturaleza del sustituyente y del grado de sustitución. La  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD y los derivados 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD), la sulfobutil- $\beta$ -CD y la metil- $\beta$ -CD (M- $\beta$ -CD) cuentan con la aprobación de las agencias reguladoras para ser utilizadas como excipientes farmacéuticos (Santos J.F. et al., 2016).

En estas moléculas, la cara externa de la cavidad es hidrofílica, mientras que la cara interna es hidrofóbica. Las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con moléculas poco polares capaces de penetrar total o parcialmente en su cavidad, produciéndose la complejación por sustitución de las moléculas de agua, que inicialmente, se encontraban en el interior de las ciclodextrinas.

La formación de complejos con ciclodextrinas puede ser útil para corregir las propiedades organolépticas, incrementar la solubilidad y mejorar la estabilidad de los fármacos. Por su elevado tamaño e hidrofilia, las ciclodextrinas y los complejos CD-fármaco no atraviesan las membranas biológicas. No obstante, los complejos pueden actuar en la proximidad de la membrana como reservorios que proporcionan elevadas concentraciones aparentes de fármaco, lo que facilita el paso del fármaco libre por difusión.

### **1.1 Ciclodextrinas con itraconazol**

El itraconazol, antifúngico de elección en multitud de micosis, fue inicialmente introducido en una presentación oral en cápsulas, con baja biodisponibilidad y que sólo permitía lograr concentraciones plasmáticas de equilibrio a los 14 días de administración. Por este motivo, y para mejorar su absorción, altamente dependiente de un pH ácido en el estómago, las cápsulas deben ser ingeridas después de las comidas y en ausencia de antiácidos o inhibidores de la producción de ácido, como el omeprazol o la ranitidina.

Este compuesto ha resurgido por el diseño de formulaciones mejoradas, que permiten mejorar la absorción oral o su administración endovenosa. Para lograr este objetivo, se ha combinado la molécula de itraconazol, el cuál es un compuesto altamente lipofílico, con un anillo de ciclodextrina. Esto permite su aplicación endovenosa o aumentar la absorción de itraconazol y mejorar su biodisponibilidad oral.

La nueva presentación oral viene como suspensión oral (SO) y a diferencia de los preparados en cápsulas, debe ser ingerida sin alimentos para optimizar su absorción.

La SO de itraconazol mejora el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) en comparación a la preparación en cápsulas.

Se ha postulado, que concentraciones plasmáticas de itraconazol de 250-500 µg/mL son necesarias para asegurar una eficacia profiláctica y terapéutica, respectivamente. Itraconazol en SO permite mejorar la limitada absorción, observada con las cápsulas, obtener niveles plasmáticos adecuados en pacientes con SIDA, y hacerla independiente de la acidez gástrica. Con la SO se obtienen concentraciones mínimas adecuadas después de cuatro días. Esta formulación ha permitido programar esquemas profilácticos en pacientes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos.

La SO es bien tolerada. Las moléculas de ciclodextrina no son absorbidas y son metabolizadas en glucosa por bacterias intestinales, para ser absorbida posteriormente. Sin embargo, la sobrecarga de carbohidratos puede favorecer molestias gastrointestinales como náuseas, diarrea leve, vómitos o dolor abdominal. La SO mantiene el amplio espectro antifúngico del itraconazol y soluciona los problemas de absorción errática del itraconazol en cápsulas, observados en estudios realizados previamente.

### **1.2 Ciclodextrinas con ketoconazol**

El ketoconazol es un fármaco antifúngico, cuya solubilidad acuosa es muy reducida, especialmente en medio de pH ácido. La formación de complejos de inclusión de ketoconazol con β-ciclodextrina (β-CD) y un derivado hidroxipropilado de la β-CD, la 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina con un grado medio de sustitución de 2,7 (HP-β-CD), se ha comprobado que es un procedimiento adecuado para mejorar su solubilidad. El mayor efecto se muestra con los sistemas elaborados con HP-β-CD.

Estos complejos de inclusión se utilizan para la administración del ketoconazol en diferentes formas farmacéuticas: Así, se desarrollan soluciones de ciclodextrinas con ketoconazol para su administración en gotas intraoculares (Zhang J. et al., 2008), mientras que, por otro lado, se emplean estas ciclodextrinas para elaborar comprimidos con una mayor velocidad de disolución, que mejora la biodisponibilidad oral de este antifúngico (Taneri F. et al., 2010).

La mejora de la solubilidad de ciclodextrinas con ketoconazol sobre la biodisponibilidad se ha demostrado mediante un estudio in vivo en conejos. En este estudio, se observa como los comprimidos de ketoconazol con ciclodextrina presentan una mayor biodisponibilidad que los comprimidos solos (Taneri F. et al., 2010).

### **1.3 Ciclodextrinas con analgésicos no esteroídicos**

El **naproxeno** es un antiinflamatorio no esteroídico, que recientemente se ha combinado con determinados tipos de beta-ciclodextrinas amorfas, tanto solubles como insolubles, en proporciones establecidas, para conseguir un rápido efecto analgésico-antiinflamatorio, sin tener que recurrir a formas dispersables. En estos estudios, se ha visto que estas beta-ciclodextrinas han mejorado las propiedades de disolución del naproxeno, ya que se conseguiría una elevada solubilidad en agua, lo que ayuda a mejorar la biodisponibilidad de este principio activo.

La mezcla del naproxeno, tanto con la beta-ciclodextrina soluble, como con la beta-ciclodextrina-epiclorhidrina insoluble, produce una reducción de la cristalinidad con distintos porcentajes de forma amorfa. Esta reducción, observada mediante técnicas de DSC y rayos X, se ve más acentuada a lo largo del tiempo y disminuye aún más si añadimos mayor concentración del polímero (Mura P. et al., 2002).

De todo esto se puede deducir, que el aumento de la disolución del principio activo se atribuye al efecto hidrofílico de la ciclodextrina, ya que puede reducir la tensión interfacial entre el principio activo con baja solubilidad y la propia disolución. Las dos ciclodextrinas que se analizan, tanto la soluble como la insoluble, son buenas transportadoras del principio activo para mejorar las propiedades de disolución del naproxeno (Mura P. et al., 2002).

A pesar de que los AINES son fármacos muy eficaces, su uso se encuentra ampliamente relacionado con diversas reacciones adversas y efectos secundarios, principalmente a nivel gastrointestinal, hígado, riñón o sistema cardiovascular.

Una manera de desarrollar los AINES con una mejor tolerancia gastrointestinal, sería, por ejemplo, su complejación con beta-ciclodextrinas.

En el caso del **piroxicam**, se ha demostrado una mejor absorción del complejo respecto al fármaco libre, gracias a un aumento de la solubilidad del mismo. Esto se traduce en una mayor tolerabilidad gastrointestinal, conservando todas las propiedades analgésicas y antiinflamatorias, por lo que el perfil farmacocinético del complejo piroxicam-ciclodextrina, lo convierte en una alternativa mucho más segura (Scarpignato C., 2013).

#### *1.4 Ciclodextrinas con antibacterianos*

El **sulfametizol**, es una sulfamida utilizada en el tratamiento de infecciones urinarias sola o en combinación con otros antibióticos. Una mejora en su solubilidad se obtiene mediante la adición a la formulación de ciclodextrinas como la beta-ciclodextrina o la hidroxipropil-beta-ciclodextrinas. En estos estudios se refleja como la solubilidad del sulfametizol aumenta en función de la cantidad añadida de ciclodextrina (Pose-Vilarnovo B. et al., 2001).

Otra línea de trabajo, sería la influencia de la gamma-ciclodextrina en la solubilidad y estabilidad de la **dicloxacilina sódica**. Se trata de una penicilina semisintética, que a pH gástrico presenta problemas de solubilidad. Su formulación más extendida es en cápsulas de gelatina o en suspensión oral, ya que su absorción oral se encuentra limitada, principalmente en presencia de alimentos. Se ha observado, que los complejos de inclusión de gamma-ciclodextrina favorecen la solubilidad de la dicloxacilina en todos los casos, y mayoritariamente a pH 2. Por otro lado, su estabilidad también se ve mejorada, principalmente entre los pH 1-3, al combinar este fármaco con la gamma-ciclodextrina. Ambas mejoras, se ven favorecidas de una forma directamente proporcional a la concentración de ciclodextrina en el medio (Echezarreta López M.M., 1996).

#### *1.5 Ciclodextrinas con otros fármacos*

La **diosgenina**, administrada de forma oral, juega un papel importante en el tratamiento de la hiperlipidemia. Sin embargo, su absorción y biodisponibilidad oral se encuentran muy limitadas. Por este motivo, se ha combinado con una beta-ciclodextrina y algunos derivados de la misma, como la beta-hidroxietil-ciclodextrina y beta-hidroxipropil-ciclodextrina (Okawara M. et al., 2014).

Una combinación de **testosterona** y **buspirona**, se utilizaba para tratar la disfunción sexual en la mujer por un trastorno en la excitación. La testosterona se caracteriza por sus problemas de absorción oral y por su baja solubilidad. En este trabajo, se desarrolla una formulación en comprimidos de administración sublingual, que contiene la testosterona disuelta con una beta-hidroxiopropil-ciclodextrina y que es pulverizada sobre el núcleo del comprimido que contiene buspirona. Esta nueva formulación, se compara frente a una formulación de referencia de testosterona en solución mezclada con ciclodextrina pero sin formar este complejo de inclusión (Van Rooij K. et al., 2014).

Los comprimidos de testosterona con el complejo de inclusión de beta-hidroxiopropil-ciclodextrina presentan un incremento significativo en los valores plasmáticos tanto de la testosterona libre como de la testosterona total (Van Rooij K. et al., 2014).

Otro principio activo que también se ha visto favorecido por la presencia de ciclodextrinas, sería la **dexametasona**. Se realizaron varios estudios con el propósito de investigar la solubilidad y permeabilidad de fármacos liposolubles. Concretamente, se observó el comportamiento de la dexametasona junto con la beta-hidroxiopropil-ciclodextrina. El modelo permitió describir una clara correlación entre la permeabilidad y solubilidad, y la utilización de ciclodextrinas. En el caso de la dexametasona, la solubilidad se vio mejorada por la presencia de la beta-hidroxiopropil-ciclodextrina (Beig A. et al., 2013).

Por otro lado, se ha analizado la inclusión de la **bromonoscapiña** en forma reducida, que se emplea como un análogo de la noscapina en el tratamiento de cáncer colon. En estos estudios se procede a microencapsular la bromonoscapiña reducida en goma guar, empleando ciclodextrinas como agentes mejoradores de su solubilidad. En estos estudios, las mejoras más importantes se obtienen con beta-ciclodextrina y metil-beta-ciclodextrina, llegando a aumentar en un considerable porcentaje. Se observó un incremento elevado de la solubilidad con beta-ciclodextrinas y metil-beta-ciclodextrinas. Este aumento en la solubilidad permite disminuir las dosis administradas, disminuyendo su toxicidad, pero manteniendo similares eficacias en el tratamiento del cáncer de colon (Madan J. et al., 2014).

Finalmente, se han investigado distintos modos de unión del **midazolam** a la trimetil-beta-ciclodextrina, para conseguir una mayor solvatación del principio activo. Los datos obtenidos sugieren la formación de un complejo que mejora las aplicaciones clínicas de este anestésico, aumentando la solubilidad y el efecto anestésico del fármaco (Shityakov S. et al., 2014).

## **2. Cambios en la cristalinidad**

Existe una relación entre la estructura cristalina y la solubilidad, observándose, cómo distintos polimorfos de las moléculas de un mismo fármaco, poseen distinta solubilidad o velocidad de disolución.

Muchos principios activos farmacéuticos se caracterizan por presentar más de una forma cristalina al estado sólido. Las diferencias en la cristalinidad pueden producir cambios en la velocidad de disolución del principio activo.

Además, la utilización de distintos disolventes durante las etapas de síntesis de un principio activo, da lugar a la aparición de solvatos, mientras que, si el proceso de obtención de la forma sólida se produce mediante cambios bruscos, se producen descensos en la cristalinidad o incluso la formación de estados amorfos. La presencia de solvatos o de estructuras amorfas en una materia prima, al ser formas más desordenadas, suelen aumentar los perfiles de velocidad de disolución. Es aquí, donde la ingeniería de cristales ofrece una forma alternativa de presentación de las sustancias activas en estado cristalino.

### **2.1. Polimorfos / Amorfos / Solvatos**

Los polimorfos son estructuras cristalinas del mismo compuesto, que pueden organizarse al menos de dos formas diferentes; cada polimorfo puede presentar propiedades fisicoquímicas diferentes. La formación de sales de los IFA's (Ingrediente Farmacéutico Activo) constituye el principal método para mejorar la solubilidad de los mismos. Esto se logra haciendo reaccionar el IFA con un ácido o una base, lo que da como resultado el IFA en forma ionizada.

Los solvatos e hidratos se forman al quedar atrapadas moléculas del disolvente o de agua dentro de la red cristalina; esto puede representar un problema, si durante el periodo de almacenamiento, las moléculas de disolvente se liberan de la red cristalina,

ya que puede afectar a la estabilidad de la forma farmacéutica (Prohens R.; Puigjaner C., 2007).

Especial atención merecen los hidratos, puesto que es frecuente la presencia de agua en procesos de cristalización que hace que muchos principios activos se comercialicen en esta forma. El agua, al ser una molécula pequeña y con una gran capacidad de formación de puentes de hidrógeno, puede fácilmente formar parte de la estructura cristalina del principio activo, aportando incluso cierta estabilidad adicional (Prohens R.; Puigjaner C., 2007).

El estado amorfo se caracteriza por una solidificación de manera desordenada, de las moléculas que forman la estructura del sólido. Si bien los sólidos amorfos poseen propiedades interesantes, desde un punto de vista farmacéutico, como por ejemplo, una mayor solubilidad, no acostumbran a ser comercializados debido a su inferior estabilidad química, su mayor higroscopicidad y su tendencia a cristalizar. La disminución del tamaño de partícula mediante procesos de micronización o atomización, produce la presencia de sustancias parcialmente amorfas con mejores características de solubilidad. Estos procesos tecnológicos tienen un enorme interés para la industria farmacéutica.

Estas formas parcialmente amorfas consiguen una importante mejora en la solubilidad que se relaciona con una mayor biodisponibilidad. Tal es el caso de la **Novobiocina**, que en su forma cristalina, esta sustancia es poco absorbida por el organismo y llega a alcanzar niveles en sangre insuficientes, en claro contraste con la elevada velocidad de absorción de la forma amorfa (Prohens R.; Puigjaner C., 2007).

La biodisponibilidad del **Naproxeno** por vía oral se encuentra limitada debido a su baja solubilidad en los fluidos biológicos. Por este motivo, se han preparado distintas dispersiones sólidas con diferentes polímeros, que simulan los fluidos gástricos e intestinales. Por otro lado, se han investigado excipientes hidrofílicos que puedan mejorar las características de biodisponibilidad o baja solubilidad del principio activo. Algunos de estos excipientes serían polietilenglicoles, polivinilpirrolidina, hidroxilpropilmetil celulosa, goma arábiga, y azúcares que mejoran su velocidad de disolución (Adibkia K. et al., 2013).

A través de diferentes estudios, se ha observado, que la mayor parte del naproxeno cristalino se transforma en estado amorfo en la dispersión sólida preparada por un método de atomización. Lo mismo ocurriría en la técnica de los rayos X, ya que se confirmaría la disminución de cristalinidad en las formulaciones del spray preparadas con polímeros. Es decir, tras la introducción de excipientes hidrofílicos en dicha técnica de atomización, se ve mejorada la aplicación final de fármacos con baja solubilidad en agua, como el naproxeno en este caso. (Adibkia K. et al., 2013).

## **2.2 Cocristales**

Los cocristales ofrecen la oportunidad de modificar la composición de la materia y sus propiedades físicas y/o químicas, sin alterar los enlaces covalentes ya existentes. Estas estructuras se presentan como un nuevo campo de la química, donde se obtienen sustancias activas al estado sólido que presentan distintas formas cristalinas (Blagden et al., 2007).

### **2.2.1 Itraconazol**

El objetivo de estos cambios en la cristalinidad de esta sustancia activa, es proporcionar al itraconazol, una solubilidad mejorada reduciendo el tamaño de las partículas y cambiando la cristalinidad del mismo; pasando por lo tanto, de cristalino a amorfo. Estas mejoras en la solubilidad consiguen incrementar su biodisponibilidad.

La difracción de rayos X de monocristal (XRD) es la técnica más utilizada para conocer la estructura molecular de un cocrystal farmacéutico, sin embargo, como no todos los cocristales forman monocristales, se recurre a la difracción de rayos X de polvos (PXRD), en la cual, se obtienen los difractogramas de la materia prima de partida, y posteriormente, se comparan con el difractograma del cocrystal en busca de nuevas fases cristalinas.

Existen distintos trabajos que estudian la síntesis de distintas formas cristalinas de itraconazol con el fin de mejorar la absorción de la sustancia activa manteniendo su estabilidad (Shevchenko et al., 2013). Así la síntesis de distintas formas cristalinas de itraconazol exhibe un perfil de disolución similar a la de la formulación comercializada Sporanox®, con valores de estabilidad similares (Yadav et al., 2009).

Estos procesos tecnológicos como la micronización, atomización o combinaciones de atomización con peletización, permiten desarrollar pellets de itraconazol al estado amorfo a un coste inferior al que presentan otros procesos de solubilización al estado sólido, que tenían los complejos de itraconazol con ciclodextrinas. Como ejemplo de ello, se adjunta la patente de “Sporanox®”, solución oral de Itraconazol, así como sus correspondientes registros, en los cuáles, se ve que este medicamento fue revocado el 30-10-2012, ya que se observó, que su comercialización con ciclodextrinas no era rentable. Sin embargo, el 25-02-2013 fue dado de alta por el laboratorio Normon, un genérico de pellets que contienen el itraconazol en forma amorfa y que desplaza a las ciclodextrinas (Anexo 1).

### **2.2.2 Meloxicam**

Se informó de un cocrystal formado entre meloxicam y aspirina con una solubilidad cinética superior y, por tanto, tiene el potencial para alcanzar la concentración terapéutica humana en un tiempo mucho más corto que el meloxicam puro (Cheney et al., 2011). Se observaron diferencias de solubilidad mucho más significativas a pH 7,4, donde el cocrystal mostró una mejora de 44 veces en la solubilidad en comparación con la de meloxicam al mismo pH (Cheney et al., 2010).

### **2.2.3 Norfloxacin**

En un estudio realizado con norfloxacin, se hace un intento por mejorar la solubilidad acuosa del mismo. La cocrystalización fue investigada con los ácidos isonicotinamida, malónico, succínico y maleico como coformadores; se obtuvo un cocrystal con isonicotinamida y sales con los demás coformadores ácidos (Akuria et al., 2013). La solubilidad aparente de norfloxacin fue de 0,21 mg/ml y con el cocrystal se obtuvo 0,59 mg/ml, después de 72 horas, reveló una mejora de aproximadamente tres veces en la solubilidad del cocrystal (Akuria et al., 2013).

### **2.2.4 Carbamazepina**

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico con problemas de formulación asociados a la existencia de una variedad de formas polimórficas y una tendencia a formar solvatos e hidratos (Johnston et al., 2008). Debido a su escasa solubilidad (0,009 mg/mL) se requiere generalmente en dosis altas para lograr el efecto terapéutico (Porter et al., 2008).

Se estudiaron las concentraciones de transición y solubilidades de la carbamazepina con coformadores tales como nicotinamida, ácido malónico, ácido glutárico, sacarina, ácido oxálico, ácido succínico y ácido salicílico en una variedad de disolventes (agua, etanol, isopropanol y acetato de etilo); la solubilidad acuosa estimada de los siete cocristales de carbamazepina fue entre 2 y 152 veces mayor que la solubilidad de la forma de hidrato de carbamazepina estable (Good y Rodríguez-Hornedo, 2009).

## **VII. CONCLUSIÓN**

Tras el análisis de los diversos autores, finalmente se puede deducir, que la solubilización de ciertos fármacos es uno de los retos más importantes para la farmacotecnia de una formulación. Un estudio de preformulación adecuado y un desarrollo galénico correcto pueden solucionar en parte este importante problema.

En los últimos años, ha tenido una gran repercusión el fenómeno de la recristalización y pulverización en el sector farmacéutico, motivado por su enorme impacto económico. Esto se ha traducido en una incesante aparición de nuevas patentes, que reivindican nuevas formas recristalizadas, surgiendo además, centros y departamentos especializados en el estudio de la recristalización.

En el futuro, se espera un mayor desarrollo de las técnicas de cristalización, así como de los métodos de predicción y obtención de estructuras moleculares, a partir de difracción de rayos X y microscopía electrónica. Por todos estos motivos, los amorfos se están empezando a desarrollar cada vez más, puesto que se obtienen muy buenos resultados, a un coste más bajo que otros procesos de solubilización al estado sólido.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

Adibkia. K., Barzegar-Jalali. M., Maheri-Esfanjani. H., Ghanbarzadeh. S., Shokri.J., Sabzevari. A., & Javadzadeh. Y. (2013). Physicochemical Characterization of Naproxen Solid Dispersions Prepared Via Spray Drying Technology. *Powder Technology*, 246 (ELSERVIER), 448-455.

Alvarado. K. (2015). Uso de cocrisales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. *Revista Pensamiento Actual*, 15(25), 207-215.

Aulton. M.E. (2004). Farmacia. *La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. In (ELSERVIER. Ed). Barcelona.

Beig. A., Agbaria. R., & Dahan. A. (2013). Oral Delivery of Lipophilic Drugs: The Tradeoff between Solubility Increase and Permeability Decrease When Using Cyclodextrin-Based Formulations. *PLOS ONE*,8(7).

D'Oria. E., Capdevila-Cortada. M., & Novoa. J.J. (2014). *Polimorfismo cristalino: fundamentos y aplicaciones en fármacos*. Grupo de Estructura de Materiales Moleculares (GEM2), Departament de Química Física, IQTCUB, Facultat de Química, Universitat de Barcelona y Red de Referencia en Química Teórica y Computacional. Barcelona.

Echezarreta. M., Otero. I., & Torres. J.J. (2003). *Influencia de la Gamma-Ciclodextrina de la Solubilidad y Estabilidad de la Dicloxacilina Sódica*. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). 3a Jornada de Tecnología Farmacéutica (AEFI). Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela. Campus Sur, E-15782.

Foglio Bonda. A., Rinaldi. M., Segale. L., Palugan. L., Cerea. M., Vecchio. C., Pattarino. F. (2015). Nanonized itraconazole powders for extemporaneous oral suspensions: Role of formulation components studied by a mixture design. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 0928-0987(15)30104-4.

Guerra Ponce. L. (2013). *Diseño y Evaluación in Vitro de Comprimidos de Liberación Sostenida de Ibuprofeno usando Matrices Hidrofílicas e Hidrofóbicas*. Universidad Autónoma de León. Facultad de Ciencias Químicas, León.

Kumar. S., Jog. R., Shen. J., Zolnik. B., Sadrieh. N., & Burgess. D. (2015). In Vitro and In Vivo Performance of Different Sized Spray-Dried Crystalline Itraconazole. *Journal of pharmaceutical sciences.*,104(9),3018-3028.

Madan. J., Gundala. S., Baruah. B., Nagaraju. M., Yates. C., Turner. T., Rangari. V., Hamelberg. V., Reid. M., & Aneja. R. (2014). Cyclodextrin Complexes of Reduced Bromonoscipine in Guar Gum Microspheres Enhance Colonic Drug Delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 11,4339-4349.

Madrigal. G., Vargas. R., Carazo. G., & Ramírez. N. (2014). Identificación de dos formas polimórficas cristalinas de clopidogrel bisulfato en materia prima farmacéutica. *Revista Cubana de Farmacia.*, 48(2),168-183.

Maestrelli. F., González-Rodríguez. M.L., Rabasco. A.M., Ghelardini. C., Mura. P. (2010). New "drug-in cyclodextrin-in deformable liposomes" formulations to improve the therapeutic efficacy of local anaesthetics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 395(1-2):222-31.

Matthaei. C., J. (2007). *Estudio de Compuestos de Inclusión de Ciclodextrinas con Flavonoides. Efecto sobre su Actividad Antioxidante*. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

Moreno. J.M. (2004). *Nuevos Diseños Galénicos de Comprimidos de Indometacina y Tetraciclina con Agentes Hidrotrópicos y de Inclusión para mejorar la Velocidad de Disolución y su Estabilidad*. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Madrid.

Mura. P., Faucci. M.T., Maestrelli. F., Furlanetto. S., & Pinzauti. S. (2002). Characterization of physicochemical properties of naproxen systems with amorphous beta-cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29 (ELSERVIER), 1015-1024.

Okawara. M., Tokudome. Y., Todo. H., Sugibayashi. K., & Hashimoto. F. (2014). Effect of Beta-cyclodextrin derivatives on the diosgenin absorption in Caco-2 cell monolayer and rats. *Biol. Pharm. Bull.*,37(1),54-59.

Pose. B. (2005). *Efectos de las Ciclodextrinas sobre la Cesión de Fármacos en Matrices de Hidroxipropilmetilcelulosa*. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. USC. España.

Prohens. R., & Puigjaner. C. (2007). Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El Farmacéutico*.,373, 58-68. Barcelona.

Román. P., Esclusa. T., Perdomo. I., Torres. J.J. (2003). *Efecto del Método de Elaboración de los Complejos de Inclusión de la Solubilidad de Ketoconazol*. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. Campus Universitario Sur. E-15782 Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Santiago de Compostela.

Román. R., Esclusa. T., Perdomo. I., & Torres. J.J. (2003). *Efecto del Método de Elaboración de los Complejos de Inclusión en la Solubilidad de Ketoconazol*. VI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). 3a Jornada de Tecnología Farmacéutica (AEFI). Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela. Campus Universitario Sur E-15782.Santiago de Compostela. España.

Rooij. K., Leede. L., Frijlink. H., Bloemers. J., Poels. S., Koppeschaar. H., Olivier. B., & Tuiten. A. (2014). Pharmacokinetics of a prototype formulation of sublingual testosterone and a buspirone tablet, versus an advanced combination tablet of testosterone and buspirone in healthy premenopausal women. *Journal Drug in R&D.*,14,125-132.

Santos. J.F., Torres. J.J., Alvarez. C., & Concheiro. A. (2016). *Hidrogeles de Ciclodextrinas para Administración de Fármacos*. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. USC. España.

Saucedo-Balderas. M., Zuñiga-Lemus. O., Ortegon-Reyna. D., & González-González. J. (2014). Los cocrystalos farmacéuticos: conceptos generales. *An. Real Acad. Farm.*, 80(2),265-273.15

Scarpignato. C. (2013). Piroxicam-Beta-Cyclodextrin: A GI Safer Piroxicam. *Current Medicinal Chemistry*,20,2415-2437.

Shityakov. S., Sohajda. T., Puskás. I., Roewer. N., Förster. C., & Broscheit. J.A. (2014). Ionization States, Cellular Toxicity and Molecular Modeling Studies of Midazolam Complexed with Trimethyl- $\beta$ -Cyclodextrin. *Molecules*,19(10),16861-16876.

Taneri. F., Ozcan. I., & Guneri. T. (2010). In vitro and in vivo evaluation of oral tablet formulations prepared with ketoconazole and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Drug Delivery*,17(3),152-157.

Uehata. K., Anno. T., Hayashida. K., Motoyama. K., Higashi. T., Hirayama. F., Ono. N., Pipkin. J.D., Uekama. K., & Arima. H. (2011). Effects of Selected Anionic  $\beta$ -Cyclodextrins on Persistence of Blood Glucose Lowering by Insulin Glargine after Subcutaneous Injection to Rats. *Journal of drug Delivery. Hindawi Publishing Corporation*, 2011,9.

Vila Jato. J.L. (2001). Tecnología Farmacéutica. *Formas Farmacéuticas*. In (SINTESIS. ed., Vol. II.) Madrid.

Yin. X., Daintree. L., Ding. S., Ledger. D., Wang. B., Zhao. W., Qi. J., Wu. W., & Han. J. (2015). Itraconazole solid dispersion prepared by a supercritical fluid technique: preparation, in vitro characterization, and bioavailability in beagle dogs. *Drug Design, Development and Therapy*.Dovepress,2015:9,2801-2810.

Zhang. J., Wang. L., Gao. C.H., Zhang. L., & Xia. H. (2008). Ocular pharmacokinetics of topically-applied ketoconazole solution containing hydroxypropyl beta-cyclodextrin to rabbits. *Journal of ocular pharmacologyand therapeutics.*,24(5),501-506.

**IX. ANEXOS**

**Anexo 1. Registro de Sporanox®.**

<u>ITRACONAZOL ALTER 100 mg CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 65762</u>	ITRACONAZOL	Laboratorios Alter, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT
<u>ITRACONAZOL CINFA 100 mg CAPSULAS EFG - N.R.: 65773</u>	ITRACONAZOL	Laboratorios Cinfa, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL COMBINO PHARM 10 MG/ML CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG - N.R.: 80063</u>	ITRACONAZOL	Combino Pharm, S.L.	Autorizado	Uso Hospitalario	No comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL GENFARMA 10 MG/ML CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG - N.R.: 78446</u>	ITRACONAZOL	Genfarma Laboratorio, S.L.	Autorizado	Uso Hospitalario	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL MYLAN 100 mg CAPSULAS EFG - N.R.: 65765</u>	ITRACONAZOL	Mylan Pharmaceuticals, S.L.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL NORMON 100 mg CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 71234</u>	ITRACONAZOL	Laboratorios Normon, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL SANDOZ 100 mg CAPSULAS EFG - N.R.: 65775</u>	ITRACONAZOL	Laboratorios Liconsas S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL STADA 100 MG CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 77398</u>	ITRACONAZOL	Laboratorio Stada, S.L.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL TARBIS 100 mg CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 71196</u>	ITRACONAZOL	Tarbis Farma, S.L.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL TECNIGEN 100 MG CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 78838</u>	ITRACONAZOL	Tecnimed España Industria Farmaceutica, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>ITRACONAZOL TOSICINA 100 mg CAPSULAS DURAS EFG - N.R.: 74358</u>	ITRACONAZOL	Sandoz Farmaceutica, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	No comercializado	FT P
<u>ITRAGERM 50 MG CAPSULAS DURAS - N.R.: 77459</u>	ITRACONAZOL	Mayne Pharma Uk Limited	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P
<u>OROMIC 100 mg CAPSULAS - N.R.: 59592</u>	ITRACONAZOL	Janssen-Pharma, S.L.	Revocado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	No comercializado	FT P
<u>SPORANOX 10 mg/ml CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION PARA PERFUSION - N.R.: 65533</u>	ITRACONAZOL	Janssen-Cilag, S.A.	Suspendido	Uso Hospitalario	No comercializado	FT P
<u>SPORANOX 10 mg/ml SOLUCION ORAL - N.R.: 61859</u>	ITRACONAZOL	Janssen-Cilag, S.A.	Revocado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	No comercializado	FT P
<u>SPORANOX 100 mg CAPSULAS - N.R.: 59343</u>	ITRACONAZOL	Janssen-Cilag, S.A.	Autorizado	Medicamento Sujeto A Prescripción Médica	Comercializado	FT P

21 filas, mostrando todas las filas.

Exportar resultados a: [CSV](#) [Excel](#) [XML](#)