



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE COMPRIMIDOS

Alba María Jiménez Gracia
Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. UCM.



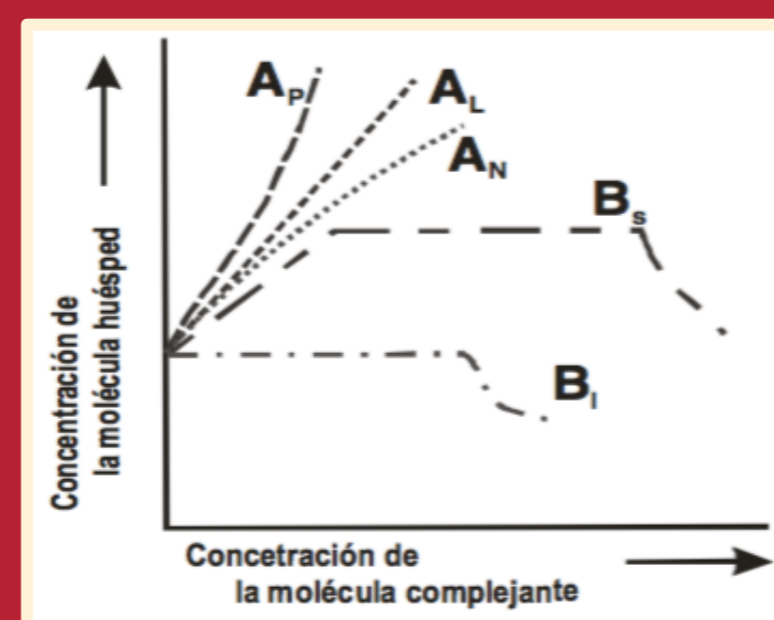
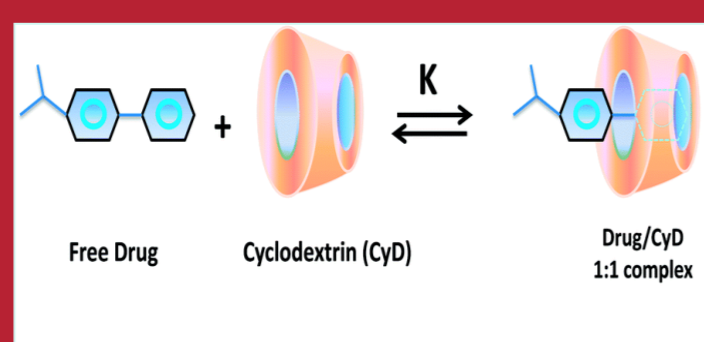
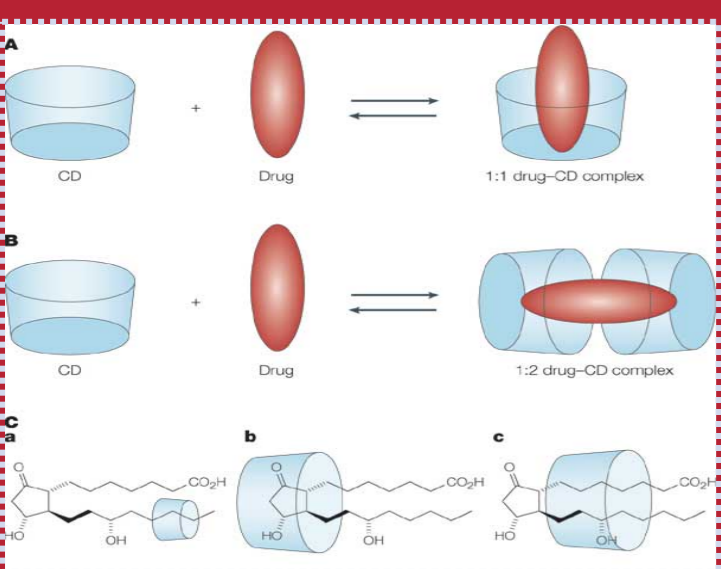
INTRODUCCIÓN

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, al disminuir la velocidad de disolución, disminuye también la biodisponibilidad del fármaco. 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.

Las ciclodextrinas se suelen incorporar a soluciones de la sustancia activa, con el fin de obtener complejos solubles del principio activo. Procesos tecnológicos como la micronización o atomización 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. (1,2)

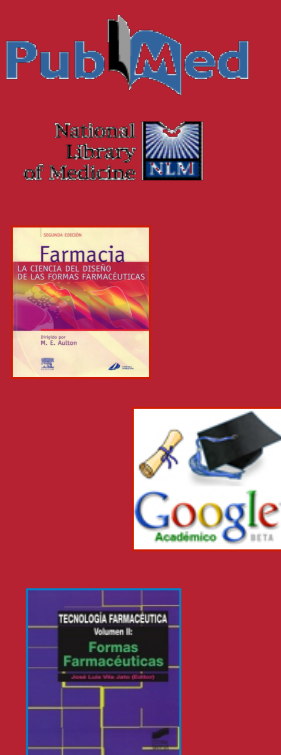
OBJETIVOS

Conocer el empleo de *ciclodextrinas* y *recristalización* al estado amorfo como recursos tecnológicos para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles.



METODOLOGÍA

- Revistas de divulgación
- Artículos científicos
- Libros de Tecnología Farmacéutica
- Bases de datos científicas: obteniendo resultados mediante palabras clave como: "amorphous", "cyclodextrin", "solubility", "itraconazole", "naproxen", etc.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

COMPLEJOS CON CICLODEXTRINAS

- Itraconazol:** introducido en una presentación oral en cápsulas, con baja biodisponibilidad. Una nueva presentación en suspensión oral (SO) combina la molécula de itraconazol, el cual es un compuesto altamente lipofílico, con un anillo de ciclodextrina.
 - La presencia de ciclodextrinas mejora la absorción del itraconazol por vía parenteral y por vía oral.
- Ketoconazol:** complejos de ketoconazol con β -ciclodextrina y 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina mejoran su solubilidad.
 - Se elaboran comprimidos con una mayor velocidad de disolución, que mejora la biodisponibilidad oral. (3)
- Naproxeno:** tanto con la beta-ciclodextrina soluble, como la beta-ciclodextrina epíclorhidrina insoluble, se observa una elevada solubilidad en agua, mejorando la biodisponibilidad y la velocidad de disolución. (4)
- Otras asociaciones con ciclodextrinas para mejorar la solubilidad serían: Piroxican, Sulfametizol, Dicloxacilina sódica, Diosgenina, Testosterona/Buspirona, Dexametasona, Bromonoscipina, Midazolam...

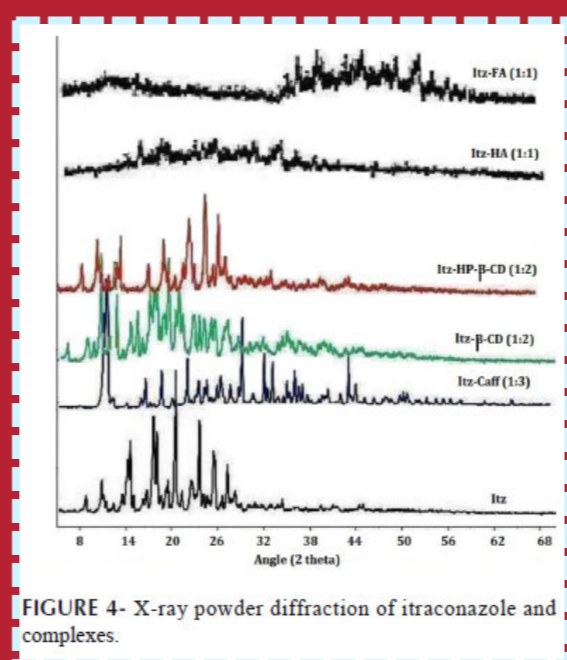
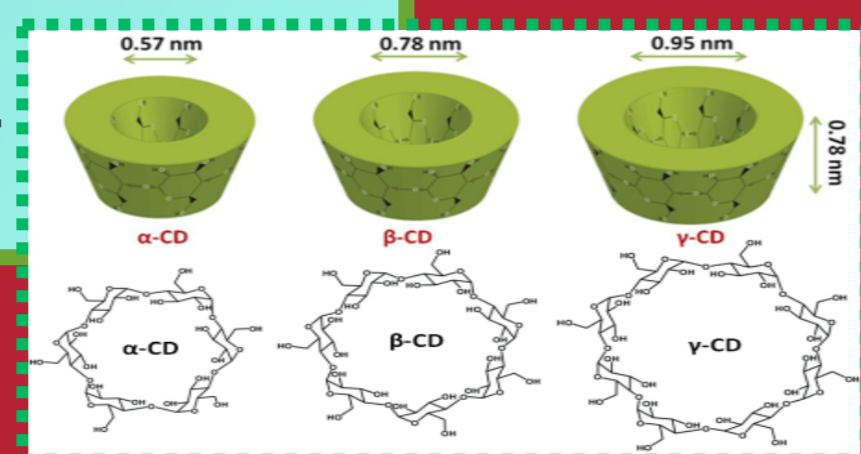


FIGURE 4. X-ray powder diffraction of itraconazole and complexes.



CAMBIOS EN LA CRISTALINIDAD

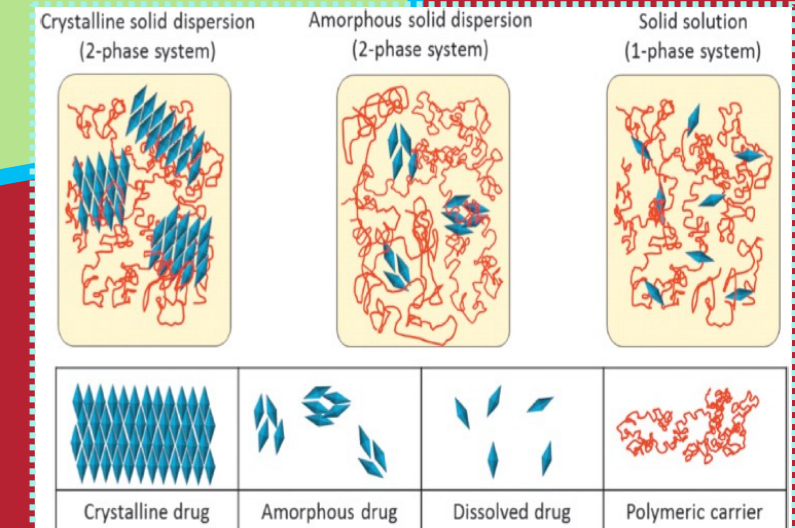
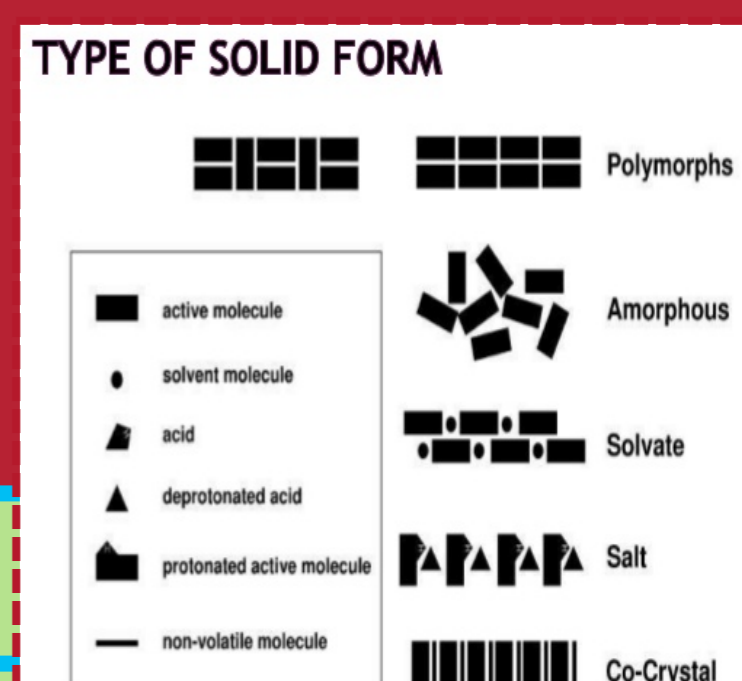
El estado amorfo se ha relacionado... Mayor solubilidad y biodisponibilidad

La **Novobiocina** es poco absorbida en estado cristalino, pero en forma amorfa presenta propiedades muy interesantes. (5)

En el **Naproxeno** la introducción de excipientes hidrofílicos (PEG, PVP, HMPC, goma arábica y azúcares) ayuda a mejorar la aplicación final de fármacos con baja solubilidad en agua. (6)

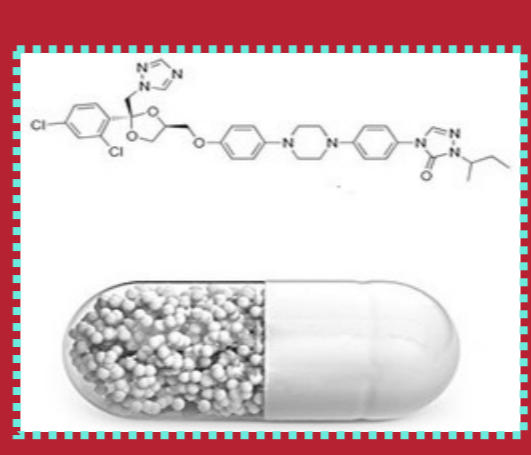
Distintos procesos tecnológicos desarrollan pellets de **Itraconazol** al estado amorfo a un coste inferior al que presentan otros procesos de solubilización al estado sólido, como los complejos de itraconazol con ciclodextrinas. Suspensiones de itraconazol con celulosas pulverizadas sobre pellets, permiten obtener formas amorfas con una elevada absorción oral. El mayor costo de las ciclodextrinas es responsable de la no comercialización del itraconazol con ciclodextrinas (**Sporanax®**).

Se han observado mejoras de solubilidad mediante la formación de cocrystalos con: **Meloxicam, Norfloxacina y Carbamazepina.**



CONCLUSIÓN

- La solubilización sigue suponiendo uno de los grandes retos actuales en farmacotecnia.
- Es imprescindible un estudio de preformulación adecuado y un desarrollo galénico correcto.
- La presencia de recursos tecnológicos como las ciclodextrinas nos permiten administrar por vía parenteral fármacos de escasa solubilidad.
- Actualmente, tiene una gran repercusión en la industria, el control de la cristalinidad de las materias primas, debido a que algunos procesos de recristalización al estado amorfo presentan menos gastos comparados con el empleo de otros recursos tecnológicos, como las ciclodextrinas.



BIBLIOGRAFÍA

- Aulton. M.E. (2004). Farmacia. *La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. In (ELSERVIER. Ed). Barcelona.
- Vila Jato. J.L. (2001). Tecnología Farmacéutica. *Formas Farmacéuticas*. In (SINTESIS. ed., Vol. II.) Madrid.
- 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.
- Mura. P., Fauci. 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.
- Prohens. R., & Puigjaner. C. (2007). Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El Farmacéutico.*, 373, 58-68. Barcelona.
- 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.

