



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**RECURSOS TECNOLÓGICOS UTILIZADOS
EN LA ADMINISTRACIÓN DE FORMAS
FARMACÉUTICAS HIPOLIPEMIANTES**

Autora: Cristina Gómez Postigo

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	6
METODOLOGÍA.....	6
RESULTADOS Y DISCUSIONES	7
1. SIMVASTATINA	7
a. Indicaciones terapéuticas	7
b. Excipientes.....	7
c. Reacciones adversas	8
2. ATORVASTATINA	9
a. Indicaciones terapéuticas	9
b. Excipientes.....	9
c. Efectos adversos	11
3. EZETIMIBA.....	12
a. Indicaciones terapéuticas	12
b. Excipientes	12
c. Reacciones adversas	13
RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD.....	13
INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN SOBRE LA FARMACOCINÉTICA Y EFICACIA.....	16
INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN SOBRE LA DISMINUCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS.....	17
HIPOLIPEMIANTES EN OTRAS PATOLOGÍAS	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

La hipercolesterolemia actualmente se trata con fármacos hipolipemiantes, siendo los de primera línea las estatinas. Se trata de fármacos con baja biodisponibilidad vía oral, lo cual puede mejorarse con distintos recursos como la reducción del tamaño de partícula, formación de sales, dispersiones sólidas, amorfización parcial, etc. Mediante dichos recursos es posible mejorar la biodisponibilidad oral así como la velocidad de disolución. El objetivo final de todas estas mejoras es aumentar la eficacia de los fármacos empleados frente a la reducción del colesterol así como de los triglicéridos. Las estatinas presentan efectos adversos crecientes con el aumento de la dosis, lo que ha llevado al empleo de combinaciones con otros fármacos hipolipemiantes como la ezetimiba en lugar de la monoterapia con estatinas. La combinación de una estatina con ezetimiba puede aportar varias ventajas, entre las que destaca la posibilidad de disminuir la dosis de estatina y por tanto disminuir los posibles efectos adversos. Además, los hipolipemiantes se han empleado principalmente para disminuir el riesgo cardiovascular de pacientes con factores de riesgo, sin embargo en la actualidad se está contemplando la posibilidad de emplear este tipo de medicamentos para el tratamiento de otras enfermedades como la diabetes ya que la hipercolesterolemia también juega un papel importante.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El colesterol es un tipo de grasa que se forma en el hígado a partir de alimentos grasos y que desempeña diversas funciones en nuestro organismo. Presenta función estructural, ya que es un componente importante de las membranas celulares y confiere estabilidad. También es precursor de la vitamina D cuyo papel es fundamental en el metabolismo del calcio, por lo tanto es imprescindible en la salud ósea. Finalmente, es el origen de diversas hormonas, por ejemplo las sexuales, como la progesterona, los estrógenos y la testosterona. El colesterol LDL se deposita en las paredes de las arterias, pudiendo llegar a obstruirlas impidiendo la correcta circulación de la sangre, por tanto resulta peligroso y es importante controlarlo. El colesterol HDL presenta un efecto protector, pues libera el exceso de colesterol de las paredes de los vasos sanguíneos, por lo que un nivel elevado de este tipo de colesterol se considera positivo.

En términos globales, la hipercolesterolemia se define por cifras de colesterol total en sangre mayores de 200 mg/dl, según la Sociedad Española de Arteriosclerosis¹. Cuando

se superan estos niveles, las grasas tienden a acumularse en el interior de las arterias, lo que impide el flujo de sangre y puede desencadenar enfermedades cardíacas graves, así como accidentes cerebro-vasculares. Entre el 50% y 69% de los españoles tienen hipercolesterolemia y en su mayoría no están bien controlados, según la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria². Además, La probabilidad de tener colesterol alto es mayor si existen antecedentes familiares de cardiopatías coronarias, accidentes cerebro-vasculares u otras enfermedades relacionadas con el colesterol. Añadido a esto, la edad o una menopausia temprana en la mujer también predisponen a padecer estos problemas.

Sin embargo, en los últimos años se ha observado que el colesterol afecta cada vez a más niños y adolescentes en nuestro país. De hecho, según datos de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, España es el país con mayor porcentaje de niños obesos: un 16% de los menores de entre 6 y 12 años³. Una alimentación poco saludable y con alto contenido en grasas saturadas, así como la falta de ejercicio físico son los principales factores de riesgo a la hora de predisponer a una persona a sufrir hipercolesterolemia.

Las estatinas engloban el grupo de fármacos más utilizado para reducir el colesterol y según la OMS constituyen uno de los mayores avances en salud humana en los últimos años. Por todo ello, tanto las guías europeas como más recientemente las americanas, indican claramente que estos fármacos son la primera opción para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes con colesterol elevado y, en muchos casos, de todos los pacientes cuando tienen muy alto el riesgo cardiovascular. Las estatinas han sido uno de los elementos clave para la mejora de la mortalidad en pacientes con infarto y con diferentes formas de enfermedad cardiovascular. Según datos de la Sociedad Española de Cardiología, en los últimos treinta años, se ha logrado reducir a la mitad la mortalidad por infarto gracias al control de los factores de riesgo cardiovascular, y al control del LDL, siendo el grupo de fármacos más eficaces en el área cardiovascular para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular¹.

Estos fármacos actúan bloqueando la enzima HMG-CoA reductasa. Tras la ingestión oral, las estatinas en forma inactiva se hidrolizan en el hígado a la correspondiente forma activa que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol. Esto se traduce en una reducción de los niveles de colesterol en sangre y al retardarse la producción de colesterol, el hígado comienza a

producir más receptores de LDL, cuya función es la de captar la partículas de LDL en la sangre, consiguiendo reducir los niveles de colesterol LDL.

Existen diferentes tipos de estatinas y varían en función de su potencia. Hay estatinas de baja potencia que se utilizan en menor medida, como podrían ser lovastatina y fluvastatina; estatinas de media potencia, que reducen aproximadamente un 30-40% el colesterol LDL, como simvastatina y pitavastatina; y hay estatinas de alta potencia, como atorvastatina y, sobre todo, rosuvastatina, la estatina de mayor potencia que ha demostrado reducir los niveles de colesterol LDL entre un 50 y 60%.

En 1990 se comercializó Nergadan® 20 mg en comprimidos, cuyo principio activo es la lovastatina. Posteriormente en el año 2000 aparece el primer genérico de lovastatina en presentaciones de 20 y 40 mg por laboratorios como KERN PHARMA, S.L. y LABORATORIOS CINFA, S.A.

En 1990 también se comercializó la simvastatina. En concreto salió al mercado el Zocor® comprimidos recubiertos con película en dosis de 10 y 20 mg. Y fue en 2001 cuando comenzaron a aparecer los genéricos en las presentaciones de 10, 20 y 40 mg por parte de LABORATORIOS CINFA y ALTER, S.A. La simvastatina se degrada por oxidación y las presentaciones contienen un antioxidante sintético que es el butilhidroxianisol. No fue hasta 2013 la introducción en el mercado de la dosis de 30 mg por LABORATORIOS DAVUR, S.L.U.

El siguiente principio activo en comercializarse fue la atorvastatina. Este principio activo presentaba problemas de solubilidad por lo que es destacable que la mayoría de presentaciones llevan un tensoactivo, el polisorbato 80. En 1997 se comercializa Cardyl® 10 mg comprimidos recubiertos con película. Ese año únicamente aparece la dosis de 10 mg, y más adelante, en el año 2000 aparece Cardyl® en dosis de 20 y 40 mg y en 2002 la dosis de 80 mg. A partir de 2008 empezaron a aparecer los genéricos de atorvastatina por LABORATORIOS ALTER, S.A. y LABORATORIOS CINFA, S.A. entre otros.

Finalmente, la estatina más reciente es la rosuvastatina. Hasta 2008 no salió al mercado Crestor® 10 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película. Y en 2009 apareció la dosis de 5 mg de ese mismo medicamento. Los genéricos de rosuvastatina empiezan a aparecer a partir de 2013. En concreto se comercializan rosuvastatina de MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L. en dosis de 5,10 y 20 mg.

Por otro lado existen otro tipo de compuestos hipolipemiantes distintos de las estatinas que han resultado ser efectivos solos, o en asociación con dichas estatinas. El principio activo más representativo es la ezetimiba, siendo el primer medicamento comercializado con este principio activo el Ezetrol® 10 mg comprimidos, comercializado en 2003. Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Tiene actividad vía oral y presenta un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes. La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides. Ezetimiba se deposita en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado.

Es en 2004 cuando empiezan a aparecer asociaciones entre estatinas y ezetimiba. Dicho año se comercializa Inegy® 10 mg ezetimiba/20 mg simvastatina y en 2005 ese mismo medicamento sale con la misma dosis de ezetimiba y 40 mg de simvastatina. El genérico de ezetimiba sale al mercado en 2014 en dosis de 10 mg por LABORATORIOS COMBIX, S.L.U.

OBJETIVOS

1. Describir las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia.
2. Conocer los diferentes recursos tecnológicos empleados en la actualidad para la administración de formulaciones hipolipemiantes.
3. Observar las ventajas de la asociación de distintos principios activos frente a la monoterapia.

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 clave “statins”, “simvastatin”, “atorvastatin”, “ezetimibe”, “hypercholesterolemia”, “cholesterol”, “bioavailability”, “solubility”, “low density lipoprotein cholesterol” “efficacy”, “safety”, “HMGCo-A reductase inhibitors”. Así mismo, se consultaron las páginas webs de diferentes organismos oficiales: EMA y AEMPS (CIMA).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Actualmente, existen tres principios activos que engloban los hipolipemiantes más utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia: simvastatina, atorvastatina y ezetimiba.

1. SIMVASTATINA

a. Indicaciones terapéuticas¹⁶

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores.

b. Excipientes

Núcleo del comprimido

BUTILHIDROXIANISOL (E-320): Antioxidante. Se utiliza normalmente a la dosis de 0,005 – 0,02 %. Puede ocasionar reacciones de hipersensibilización tras la aplicación de preparados farmacéuticos o cosméticos que contengan BHA. Es irritante para ojos, piel y membranas mucosas, pudiendo provocar despigmentación.

ÁCIDO ASCÓRBICO (E-300): Antioxidante. En medicamentos y cosméticos se emplea al 0,1 – 1 %.

ÁCIDO CÍTRICO MONOHIDRATO (E-330): Es fácilmente soluble en agua, éter y etanol y posee propiedades antioxidantes, además de ser un regulador de la acidez.

CELULOSA MICROCRISTALINA (E-460): Se usa como diluyente y disgregante en comprimidos, tanto por granulación húmeda como por compresión directa.

ALMIDÓN PREGELATINIZADO: Excipiente con propiedades aglutinantes, diluyentes y fluidificantes / lubricantes.

ESTEARATO DE MAGNESIO (E-572): Lubricante en la fabricación de comprimidos y cápsulas. Se emplea en concentraciones 0,25 – 2 %. Puede disminuir la absorción de algunos principios activos, por lo que no debe usarse en proporciones demasiado elevadas.

LACTOSA MONOHIDRATO: La lactosa se usa ampliamente en la industria farmacéutica en la fabricación de comprimidos (diluyente), de polvos (para dar volumen), y como vehículo para fármacos en inhaladores de polvo seco. Es útil para principios activos insolubles en agua (ya que hace la mezcla mas hidrofílica), pero en medio básico se oxida y da subproductos amarillentos.

Es de declaración obligatoria (importante en pacientes intolerantes a la lactosa). En estos pacientes la ingestión de lactosa conduce a un cuadro clínico caracterizado por diarrea, dolor abdominal, distensión y flatulencia. Estos síntomas también pueden producirse en pacientes sin esta deficiencia, pero que han ingerido cantidades excesivas de lactosa.

Recubrimiento del comprimido

HIPROMELOSA (E-464): En recubrimiento se utiliza como recubrimiento pelicular destacando por su adhesividad al núcleo del comprimido. Se utiliza en proporciones entre el 2 – 10 %.

HIDROXIPROPILCELULOSA (E-463): Se trata de un agente de recubrimiento pelicular en comprimidos. Se utiliza en proporciones 2-6%.

DIÓXIDO DE TITANIO (E-171): Se emplea como agente opacificante en el recubrimiento de comprimidos. Es conveniente usar el polvo micronizado para mejorar el aspecto final de las fórmulas y para evitar la aparición de grumos. Es un excipiente no irritante, no sensibilizante, y no tóxico.

TALCO (E-553b): Lubricante de comprimidos. Se emplea al 1% solo o en mezclas de talco con estearato de magnesio.

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172) Se utiliza como colorante de comprimidos. Resiste temperaturas hasta de 160⁰ C, a los 180 °C evoluciona hacia oxido de hierro rojo. Es insoluble en los disolventes orgánicos y acuosos.

OXIDO DE HIERRO ROJO (E-172). Se utiliza como colorante de comprimidos.

c. Reacciones adversas¹⁶

Se consideran como raros: Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Trastornos del sistema nervioso, Trastornos gastrointestinales. Trastornos hepatobiliares. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo. Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos. Aumentos de las transaminasas séricas

2. ATORVASTATINA

a. Indicaciones terapéuticas¹⁶

Tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apoproteína B y triglicéridos, en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada.

Reducción del colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

b. Excipientes

Núcleo del comprimido:

CARBONATO CÁLCICO: Se emplea como diluyente no higroscópico de polvos y extractos vegetales y excipiente de comprimidos.

CELULOSA MICROCRISTALINA: Se emplea como diluyente y disgregante. Por sus buenas condiciones de fluidez, se utiliza habitualmente en la elaboración de comprimidos en procesos de compresión directa.

LACTOSA MONOHIDRATO: Se utiliza habitualmente como diluyente en la elaboración de comprimidos en procesos de compresión directa. Es útil para principios activos insolubles en agua (ya que hace la mezcla mas hidrofílica), pudiendo incrementar sus perfiles de disolución. Es de declaración obligatoria.

CROSCARMELOSA SODICA: Es un polímero reticulado, soluble en agua. Se caracteriza por presentar una rápida disgregación y destaca por ser uno de los pocos superdisgregantes que no pierden su capacidad de disgregación después de ser sometido a un proceso de humectación y secado. Esto le hace adecuado para su uso tanto en compresión directa como en los procesos de granulación húmeda.

POLISORBATO 80: El Tween 80 es un tensoactivo no iónico que presenta una gran compatibilidad con el organismo por lo que puede utilizarse para incrementar la solubilidad en fármacos poco solubles que se administran por vía oral. También, es un agente humectante en la formulación de suspensiones orales y parenterales.

HIDROXIPROPILCELULOSA (E-463): En el núcleo del comprimido se utiliza por sus propiedades aglutinantes en procesos de granulación por vía húmeda. Se forma soluciones acuosas de hidroxipropilcelulosa que se utilizan en los procesos de amasado, tamización y secado para la obtención de un gránulo con mejores características de fluidez y compresibilidad. Se utiliza en proporciones 2-6%.

ESTEARATO DE MAGNESIO: Lubricante en la fabricación de comprimidos y cápsulas en proporciones al 0,25 – 2 %. Se utiliza solo o asociado con talco.

Recubrimiento de película:

HIPROMELOSA (E-464): En recubrimiento se utiliza como recubrimiento pelicular destacando por su adhesividad al núcleo del comprimido. Se utiliza en proporciones entre el 2 – 10 %.

MACROGOL 800: Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros de condensación de óxido de etileno y agua. Se trata de un PEG de bajo peso molecular (PM=800) por lo que presenta un estado líquido. Este excipiente se utiliza como disolvente hidrosoluble. Pueden formar parte del recubrimiento de comprimidos y también se usan como agentes plastificantes.

DIOXIDO DE TITANIO (E171): Coadyuvante tecnológico en la fabricación de cápsulas y comprimidos, como pigmento, agente opacificante, y agente de recubrimiento.

TALCO: Lubricante y diluyente en la fabricación de comprimidos y cápsulas.

EMULSIÓN DE SIMETICONA que contiene:

- SIMETICONA: Sustancia fisiológicamente inerte, sin actividad farmacológica que actúa modificando la tensión superficial de las burbujas de gas, causando así su coalescencia y favoreciendo su eliminación. No se absorbe a través de la mucosa gastro-intestinal, eliminándose íntegramente de forma inalterada por heces.
- ESTEARATOS EMULGENTES (triestearato de sorbitán polioxietileno, estearato polietoxilado, glicéridos): Sustancias anfipáticas, cuya estructura química contiene, a la vez, funciones hidrófilas e hidrófobas. Esta estructura química particular le confiere las propiedades emulgentes, puesto que se sitúan en la interfase apolar/polar y contribuyen a aumentar la estabilidad de un sistema termodinámicamente estable.
- ESPESTANTES (metilcelulosa, goma xantana): Son sustancias que al agregarse a una mezcla, aumentan su viscosidad sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Proveen cuerpo, aumentan la estabilidad y facilitan la formación de suspensiones.
- ACIDO BENZOICO: Se utiliza como lubricante y conservante al poseer propiedades antifúngicas y antibacterianas.
- ACIDO SÓRBICO: Presenta propiedades acidificantes y reguladoras del pH. Se utiliza por poseer propiedades antibacterianas y antifúngicas, particularmente contra mohos y levaduras.
- ACIDO SULFÚRICO: Actualmente sólo se usa en forma diluida como excipiente acidificante disminuyendo el pH en distintos tipos de formulaciones.

c. Efectos adversos¹⁶

Frecuentes: hiperglucemia, test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre, nasofaringitis, reacciones alérgicas, cefalea, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuentes o Raros: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia, insomnio, mareos, parestesia, amnesia, visión borrosa, acúfenos, dolor faringolaríngeo, epistaxis, vómitos, dolor abdominal, pancreatitis, hepatitis, insuficiencia hepática

dolor de cuello, fatiga muscular, malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

3. EZETIMIBA

a. Indicaciones terapéuticas¹⁶

Administrada concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria, que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

En monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria, en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina.

Administrada concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

b. Excipientes

CROSCARMELOSA SÓDICA: Es un polímero reticulado, soluble en agua. Se caracteriza por presentar una rápida disgregación. Destaca por ser uno de los pocos superdisgregantes que no pierden su capacidad de disgregación después de ser sometido a un proceso de humectación y secado. Esto le hace adecuado para su uso tanto en compresión directa como en los procesos de granulación húmeda.

LACTOSA MONOHIDRATO: Se utiliza habitualmente como diluyente en la elaboración de comprimidos en procesos de compresión directa. Es útil para principios activos insolubles en agua (ya que hace la mezcla mas hidrofílica), pudiendo incrementar sus perfiles de disolución. Es de declaración obligatoria.

ESTEARATO DE MAGNESIO: Lubricante en la fabricación de comprimidos y cápsulas, al 0,25 – 2 %..Se utiliza solo o asociado con talco.

CELULOSA MICROCRISTALINA: Se emplea como diluyente y disgregante. Por sus buenas condiciones de fluidez, se emplea habitualmente en la elaboración de comprimidos en procesos de compresión directa.

POVIDONA (K29-32): Se emplea principalmente como componente de formas de dosificación sólidas, para recubrimiento en procesos de granulación húmeda y en comprimidos. También se usa como agente dispersante, suspensor, y estabilizante de soluciones y suspensiones. Como agente aglutinante, diluyente para comprimidos, y agente de recubrimiento, se emplea al 0,5 – 5 %. Como agente dispersante y suspensor, hasta el 5 %.

LAURILSULFATO SÓDICO: Es un agente surfactante aniónico y humectante que es efectivo tanto en medio ácido como en medio básico. Con un HLB de 40,0, es el más conocido y potente de los tensioactivos aniónicos. Tiene aplicación además como lubricante para cápsulas y comprimidos.

c. Reacciones adversas¹⁶

Frecuentes: Tos, dolor abdominal, diarrea, flatulencia

Poco frecuente o Raras: Dispepsia, reflujo gastroesofágico, náuseas Artralgia, espasmos musculares, apetito disminuido, acaloramiento, hipertensión, fatiga, dolor torácico, aumento de la ALT y/o AST, aumento de la gamma-glutamyltransferasa y análisis de función hepática anormal.

RECURSOS TECNOLÓGICOS PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD

Más del 75% de los fármacos candidatos y el 40% de los medicamentos comercializados son poco solubles en agua, por lo tanto, tienen una absorción y biodisponibilidad limitadas. Amidon y sus colaboradores clasificaron los principios activos en cuatro grupos principales según su permeabilidad y solubilidad, comúnmente conocido como el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)¹⁶.

De acuerdo al BCS, Atorvastatina cálcica (ATC) pertenece a la Clase II, que corresponde a baja solubilidad y elevada permeabilidad. Existen diferentes métodos utilizados para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad de los fármacos de clase II.

REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA. La primera opción es disminuir el tamaño de partícula para obtener formas micronizadas que presentan mayor velocidad de disolución aumentando su biodisponibilidad. Se recurre a procesos de atomización o

micronización obteniendo partículas de tamaño ultrafino hasta las dimensiones de micras o nanómetros. En las formulaciones comerciales de ezetimiba se observa que la materia prima presenta una apariencia de pequeñas partículas esféricas que son características de los procesos de atomización.

Las partículas de fármaco atomizadas a menudo, dan partículas con propiedades de flujo limitadas, requiriendo del uso de excipientes diluyentes con buenas características de fluidez como, fosfato de calcio, lactosa, manitol y otros azúcares, etc. Estos diluyentes se mezclan con las partículas de fármaco micronizadas mejorando la fluidez de la formulación. Otra posibilidad es emplear procesos de granulación por vía húmeda como las formulaciones de atorvastatina, permitiendo obtener granulados con mejores propiedades de flujo. En la granulación vía húmeda, la adición de tensioactivos (por ejemplo lauril sulfato sódico y polisorbato 80) y polímeros (por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa), solos o en combinación, incrementan la hidrofilia en la superficie de las partículas aumentando la velocidad de disolución.

El aumento del área superficial por micronización es una estrategia efectiva para superar estos problemas de solubilidad, pero las técnicas convencionales a menudo utilizan disolventes y un procesamiento riguroso, lo que restringe su uso. Las tecnologías más nuevas, como la obtención de micro y nanopartículas mediante técnicas de fluidos supercríticos (SCF), pueden producir productos libres de solventes ofreciendo muchas ventajas sobre los métodos convencionales. Las propiedades antisolventes de los SCF utilizados para micropartículas y nanopartículas ha generado gran interés en los últimos años, porque la cinética del proceso de precipitación y las morfologías de las partículas pueden controlarse con precisión. Las características de la técnica de antisolvente supercrítico (SAS) lo convierten en una herramienta ideal para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua¹⁰.

El bajo rendimiento de las estatinas implica que es necesario administrar dosis cada vez más elevadas, lo que puede ocasionar anomalías hepáticas, miopatía, rabdomiólisis, artralgia e insuficiencia renal. El interés en desarrollar nuevos vehículos de administración oral para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos lipofílicos es cada vez mayor. En las formulaciones de nanopartículas es importante la elección de los componentes de formulación adecuados. Deben tener la máxima eficacia de encapsulación (EE) y mejorar la biodisponibilidad así como el tiempo de retención. Al

igual que otras formulaciones de nanopartículas, el factor clave para mejorar el rendimiento oral es una reducción en el tamaño de las partículas. Un reciente estudio muestra que las nanoesferas de zeína podrían modificar significativamente el perfil farmacocinético y aumentar la biodisponibilidad de atorvastatina en más de 3 veces en comparación con la suspensión oral y los comprimidos comercialmente disponibles¹³. Estos resultados indican que la formulación de atorvastatina como nanoesferas de zeína no solo mejoran su solubilidad, sino también la permeabilidad de los tejidos y la absorción de las nanoesferas preparadas en el tracto gastrointestinal.

AMORFIZACIÓN PARCIAL. La segunda opción consiste en la obtención de fracciones parcialmente amorfas. Cuando la reducción del tamaño de partícula ha alcanzado un umbral crítico, la transferencia continua de energía mecánica del molino a la sustancia del fármaco conduce a la acumulación de defectos en el cristal del fármaco y al desorden de la estructura cristalina. Estos defectos pueden manifestarse a lo largo de todo el cristal, dando como resultado la amorfización completa del fármaco o restringirse a las superficies de los cristales, en cuyo caso se puede formar una capa delgada amorfa (desordenada) alrededor de un núcleo cristalino (ordenado). La amorfización parcial del fármaco mejora la solubilidad acuosa y las características de disolución del fármaco y también puede producir ventajas adicionales tales como una mejor compresibilidad.

Aunque los sistemas amorfos son una forma útil de mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución, son termodinámicamente inestables y cristalizarán en escalas de tiempo farmacéuticamente relevantes. La estabilidad de la solución es un problema crítico para soluciones, suspensiones y formas de dosificación sólidas que se disolverán en el tracto gastrointestinal debido a la posible conversión de formas amorfas a cristalinas atribuida a una fuerza motriz fuerte que produce la cristalización en los medios de disolución. Se pueden utilizar determinados excipientes tales como polímeros para estabilizar sistemas amorfos.

DISPERSIONES SÓLIDAS. Una estrategia alternativa es la inclusión de estos fármacos poco solubles en una matriz de excipientes hidrófilos como: polivinilpirrolidonas, azúcares como las maltodextrinas y manitol y derivados celulósicos como la hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular (L-HPC) o la croscarmelosa sódica. Sin embargo, estos sistemas tienden a ser de naturaleza higroscópica. La humedad absorbida conduce a una disminución de la temperatura de

transición vítrea (T_g), lo que da como resultado la separación de fases y la recristalización. Además, en algunos casos, se requieren grandes cantidades de polímeros para las dispersiones sólidas, lo que provoca dificultades en la fabricación y procesamiento. Los derivados de celulosa se caracterizan por poseer una alta capacidad para embeber grandes cantidades de agua (acción superdisgregante), mientras que los azúcares presentan una rápida velocidad de disolución.

La estructura de la ezetimiba materia prima cambia tras la adición de L-HPC y croscarmelosa aunque esta última los resultados son mejores, por tanto la croscarmelosa será mejor para las formulaciones. La adición de celulosa semicristalina en la recristalización de ezetimiba y croscarmelosa disminuye la velocidad de disolución de la ezetimiba. La adición de un tensoactivo sobre la formulación produce interacciones complejas, excipientes como el Polisorbato 80, empeoran los perfiles de disolución, mientras que surfactantes como el Cremophor RH 40 mejoran la disolución.

INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN SOBRE LA FARMACOCINÉTICA Y EFICACIA

La baja biodisponibilidad y velocidad de disolución de las estatinas justifica la preparación de nuevas formulaciones. La atorvastatina cálcica (ATC), uno de los principios activos más vendidos del mundo, tiene una biodisponibilidad oral absoluta del 12% (% F) por dosificación oral. Además, la solubilización de ATC es necesaria para producir nuevas formulaciones de ATC.

Hay 42 formas cristalinas de ATC y la forma amorfa posee mayor solubilidad y velocidad de disolución que las formas cristalinas. La forma ATC amorfa se preparó usando diferentes métodos, tales como precipitación mediante proceso con antisolvente, pulverización y secado, enfriamiento rápido y otros métodos. Estos métodos son complejos y consumen mucho tiempo. Se han hecho estudios, con formas coamórficas de ATC con nicotinamida (ATC-NIC), una sal de ATC que mejora las propiedades fisicoquímicas, es decir, la velocidad de disolución del polvo, la velocidad de disolución intrínseca y la solubilidad del ATC en forma coamorfa¹⁶.

Mediante los diversos recursos tecnológicos se aumenta la velocidad de disolución del fármaco, lo que se traduce en un incremento de las concentraciones plasmáticas ya que la biodisponibilidad es mayor. El objetivo final de todas estas mejoras es una mayor

eficacia de los fármacos empleados frente a la reducción del colesterol así como de los triglicéridos.

INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN SOBRE LA DISMINUCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS.

La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis, lo que obliga a determinar la menor dosis efectiva para cada paciente. La mejora de la velocidad de disolución permite que el fármaco alcance más rápidamente el lugar de acción ya que se absorbe de manera más rápida. Esto aumenta la biodisponibilidad del fármaco y permite utilizar una dosis menor para producir el mismo efecto. Consecuentemente los efectos adversos se ven disminuidos.

HIPOLIPEMIANTE EN OTRAS PATOLOGÍAS

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es el componente hepático del síndrome metabólico y se sabe que está asociado a una marcada resistencia a la insulina y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Ezetimiba, inhibidor de la absorción del colesterol intestinal, inhibe el receptor de células Niemann-Pick C1-like (NPC1L1). Curiosamente, NPC1L1 se expresa abundantemente en el hígado humano, así como en el intestino. Recientes informes, sugieren un beneficio potencial de ezetimiba para mejorar la sensibilidad a la insulina hepática y disminuir la inflamación hepática y la acumulación de lípidos. La resistencia a la insulina y el exceso de acumulación de grasa hepática se consideran factores clave en la patogénesis de NAFLD. Por tanto, se sugiere, que se necesitan más estudios para evaluar el beneficio terapéutico potencial de ezetimiba en el tratamiento de NAFLD¹⁷.

Además, se ha demostrado que Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) juega un papel fundamental en la incorporación del colesterol en los enterocitos. Un ratón sin NPC1L1 genéticamente modificado exhibió una reducción significativa de la aterosclerosis en comparación con el grupo control sometidos a una dieta alta en grasas. Además de los cambios en los niveles plasmáticos de lípidos, el ratón sin NPC1L1 se protegió significativamente de la formación de hígado graso, que se produjo en el grupo control con dieta alta en grasas, sugiriendo un papel potencial para NPC1L1 en la regulación del metabolismo lipídico en hígado.

La inhibición de la absorción del colesterol intestinal con ezetimiba puede mejorar varios trastornos metabólicos, incluida la esteatosis hepática y la resistencia a la

insulina¹⁸. La dislipidemia, a menudo presente en la diabetes mellitus, juega un papel patogénico en la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes. Además, los efectos reno-protectores de las estatinas también se han observado en ensayos clínicos en humanos a gran escala. Se ha demostrado que las estatinas, una terapia de primera línea para la dislipidemia en la diabetes, mejoran la nefropatía diabética. Sin embargo, no está claro si proporcionan protección a través de la inhibición de las histona desacetilasas (HDAC). Tanto ATC como EZT en diversos estudios, demostraron reducir el colesterol circulante y atenuar la patología renal, sin reducir la glucosa en sangre. Los efectos renoprotectores de las estatinas podrían deberse a sus propiedades reductoras del colesterol.

CONCLUSIONES

Las estatinas presentan unos mayores efectos adversos que la ezetimiba, y dichos efectos se manifiestan más comúnmente con atorvastatina. A bajas dosis iniciales de estatinas los efectos no son tan frecuentes, sin embargo, dosis crecientes pueden afectar en mayor medida a la calidad de vida de los pacientes ya que los efectos adversos comienzan a manifestarse. Por lo tanto, la asociación de ezetimiba con simvastatina o atorvastatina es beneficiosa ya permite disminuir la dosis de estatina y consecuentemente disminuirá los efectos adversos.

Añadido a esto, dicha asociación es más eficaz en la reducción del colesterol ya que es una combinación de principios activos con distinto mecanismo de acción. Por lo tanto, la asociación actúa en dos puntos diferentes de la ruta del colesterol, y no sólo en un punto que actuarían ezetimiba o simvastatina y atorvastatina por separado. Esto implica que la combinación de ezetimiba con una estatina, mejora el perfil de eficacia y seguridad en los pacientes⁵.

Además, a día de hoy se emplean distintos recursos que mejoran la biodisponibilidad y velocidad de disolución, lo que ha permitido que fármacos con baja solubilidad como simvastatina y atorvastatina se solubilizan mejor, de manera que se alcancen unas mayores concentraciones plasmáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota de Prensa. Expertos-consideran-estatinas-como-uno-de-mayores-avances-farmacologicos-de-ultimos-20-anos. Sociedad Española de Cardiología. [Internet] Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/5192> (abril, 2018).
2. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. [Internet] Disponible en: <https://www.semergen.es/> (abril, 2018).
3. Sociedad Española de Endocrinología y nutrición. [Internet] Disponible en: <http://www.seen.es/inicio.aspxv> (abril, 2018).
4. Dormuth, C.R., Hemmelgarn, B.R., Paterson, J.M., James, M.T., Teare, G.F., Raymond, C.B., Lafrance, J.P., Levy, A., Garg, A.X., Ernst, P., 2013. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 346:f880, 1-10.
5. Chenot, F., Montant, P.F., Marcovitch, O., Blaimont, M., de Meester, A., Descamps, O.S., 2007. Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 37,357-63.
6. Fathi, H.A., Allam, A., Elsabahy, M., Fetih, G., El-Badry, M. 2018. Nanostructured lipid carriers for improved oral delivery and prolonged antihyperlipidemic effect of simvastatin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 162, 236-245.
7. Kapur, N.K., Munusuru, K. 2008. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management*. 4, 341–353.
8. Armitage, J. 2007. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 24,1781-90.
9. Colhoun, H.M., Betteridge, D.J., Durrington, P.N. Hitman, G.A., Neil, H.A., Livingstone, S.J., Thomason, M.J., Mackness, M.I., Charlton-Menys, V., Fuller, J.H. 2004. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 364, 685–96.
10. Zhi Hui Loh, Sim Kumar Samanta, Paul Wan Sia Henga. 2015. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 10, 255-274.

11. Fischer, S., Julius, U. 2017. Management of patients with statin intolerance. *Atherosclerosis Supplements* 30 (Suppl), 33-37.
12. Kellick, K.A., Bottorff, M., Toth, P.P. 2014. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of Clinical Lipidology*. 8 (Suppl.), S30-S46.
13. Hashem, F.M., Al-Sawahli, M.M., Nasr, M., Ahmed, O.A. 2015. Optimized zein nanospheres for improved oral bioavailability of atorvastatin. *Int J Nanomedicine*. 19, 4059-69.
14. Desai, D.P., Date, A.A., Patravale, V.B. 2012. Overcoming poor oral bioavailability using nanoparticle formulations – opportunities and limitations. *Drug Discov Today Technol*. 9,87–95.
15. Shayanfar, A., Ghavimi, H., Hamishehkar, H., Jouyban, A. 2013. Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties. *J Pharm Pharm Sci*. 16, 577-87.
16. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html> (abril 2018).
17. Ahmed, M.H., Byrne, C.D. 2010. Ezetimibe as a potential treatment for non-alcoholic fatty liver disease: is the intestine a modulator of hepatic insulin sensitivity and hepatic fat accumulation?. *Drug Discovery Today*. 15, 590-6.
18. Yang, S.J., Choi, J.M.; Kim, L., Kim, B.J., Sohn, J.H., Kim, W.J., Park, S.E., Rhee, E.J., Lee, W.Y., Oh, K.W. Park, S.W., Kim, S.W., Park, S.E., C.Y. 2011. Chronic administration of ezetimibe increases active glucagon-like peptide-1 and improves glycemic control and pancreatic beta cell mass in a rat model of type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research*. 407 153-157.