



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO:

**NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE
LA HIPERCOLESTEROLEMIA.**

Autor: Noelia Murillo Vera.

Fecha: 16/4/2020.

Tutor: Santiago Torrado Durán.

ÍNDICE

1. Resumen.	3
- Palabras clave.....	3
2. Introducción y antecedentes	4
- Tratamiento no farmacológico.....	5
- Tratamiento farmacológico.....	6
- Estatinas y sus efectos adversos.....	7
- Asociaciones farmacológicas y clasificación biofarmacéutica.....	8
3. Objetivos	9
4. Metodología	9
5. Resultados y discusión	9
- Surfactantes para mejora de solubilidad y biodisponibilidad.....	9
- Coloides y biointerfaces.....	12
- Nanoemulsiones y nanocristales para mejora de solubilidad.....	13
- Polvo liofilizado para aumento de solubilidad y biodisponibilidad.....	15
6. Conclusión	17
7. Bibliografía	18

RESUMEN

La hipercolesterolemia es una patología que afecta tanto a la mortalidad como a la morbilidad cardiovascular. Su clasificación es variada y distinguimos hipercolesterolemia primaria y secundaria. El principal problema de esta enfermedad es su infradiagnóstico.

El tratamiento de esta patología se divide en tratamiento no farmacológico y farmacológico. El tratamiento no farmacológico es de vital importancia y primordial, siendo la dieta un factor clave junto con el ejercicio físico y los buenos hábitos.

Además, los complementos alimenticios se han posicionado en el mercado como una alternativa que disminuye los niveles de colesterol en sangre y han aumentado exponencialmente.

El uso de fitoesteroles, omega-3, fibra soluble, semillas de lino o levadura roja de arroz entre otros, son alternativas que disminuyen en hasta un 30% la concentración de cLDL.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento farmacológico, las estatinas han demostrado su eficacia contra la hipercolesterolemia en muchos estudios de intervención y por ello son el fármaco de elección. Sin embargo, a veces no se consiguen los objetivos esperados, y se recurre a otros fármacos hipocolesterolemiantes o a combinaciones entre los distintos grupos farmacológicos, como son la ezetimiba, las resinas o el ácido nicotínico entre otros.

El estudio de nuevos recursos tecnológicos de los distintos fármacos presentes se ha vuelto imprescindible, debido a la baja solubilidad y biodisponibilidad que presentan los hipolipemiantes a día de hoy (fármacos de clasificación biofarmacéutica tipo II).

A través de una amplia revisión bibliográfica de distintos estudios, y con el objetivo de conocer nuevas alternativas tecnológicas, observamos nuevos avances en el desarrollo galénico de los fármacos puestos en el mercado.

Primeramente, la elección de excipientes en concentraciones adecuadas, mejorarán la solubilidad y velocidad de absorción del fármaco, la incorporación de nanocristales a la fórmula de ezetimiba, o la formación de nanoemulsiones aumentará la rentabilidad y disminuirá la concentración de excipientes necesarios, disminuyendo así posibles problemas de toxicidad.

Además, el empleo de polvo liofilizado, será otra de las alternativas tecnológicas que se propondrá en este trabajo, junto con la ayuda de Soluplus, mejorando con ello la biodisponibilidad y disolución del fármaco, en nuestro caso, la ezetimiba.

PALABRAS CLAVE:

Hipocolesterolemiantes, enfermedad cardiovascular, dieta, complemento alimenticio, solubilidad, biodisponibilidad, nanoemulsión, polvo liofilizado, nanocristales, surfactante, velocidad de absorción.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

Cuando hablamos de hipercolesterolemia, nos referimos a la presencia de niveles elevados de colesterol en sangre. Los valores de colesterol deseable se encuentran en <200 mg/dl. Hablamos de hipercolesterolemia cuando obtenemos valores >200 mg/dl, así como nos referimos a hipercolesterolemia grave cuando estos alcanzan valores >300 mg/dl. [12, 23, 24]

El colesterol constituye un elemento primordial en la estructura y formación de las células. Cabe recordar la importancia que tiene el reconocimiento de los distintos tipos de colesterol (LDL)/(HDL) en esta patología y los niveles que presentan. Cuando hablamos de cLDL, es importante relacionarlo con la formación de ateromas en la pared de las arterias y por tanto, asociarse con distintas patologías vasculares.

En cambio, cuando nos referimos al cHDL, nos referimos al “colesterol bueno”, ya que es el encargado del transporte de colesterol en exceso. [9,24]

A día de hoy, es la alteración lipídica más frecuente siendo la enfermedad cardiovascular uno de sus principales riesgos, así como en el proceso arterioesclerótico que produce. Está relacionada con distintos factores ya sean exógenos o endógenos.

Además, la presencia de este tipo de patologías ha ido aumentando a lo largo de los años debido a los estilos de vida actuales, incrementándose el índice de obesidad, dietas hipocalóricas, síndrome metabólico, diabetes o sedentarismo entre otros aumentando con ello los posibles riesgos cardiovasculares que conlleva. [9,20,23]

La clasificación de la misma se basa en:

-Hipercolesterolemia primaria: Aquella en la cual sin razón aparente, da lugar al aumento en la concentración del colesterol en sangre. En este tipo de patologías tiene una elevada importancia tanto la genética como los estilos de vida. En la hipercolesterolemia primaria diferenciamos:

A) La hipercolesterolemia familiar: Se trata de una enfermedad hereditaria debida a una mutación en el gen codificante del receptor LDL (rLDL), produciendo un aumento de colesterol LDL en sangre y por consiguiente, una mayor probabilidad de sufrir distintas patologías cardiovasculares (como infarto de miocardio u otras).

Una de las principales preocupaciones de la misma es su presencia en edades tempranas, pues más de la mitad de los pacientes con hipercolesterolemia familiar presentan enfermedades cardiovasculares con menos de 55 años de edad.

Además, estos pacientes suelen estar infra diagnosticados y por tanto no tratados. En este caso, los antecedentes familiares son claves para su detección.

Otro factor clave para su detección sería la presencia de xantomas tendinosos, ya que presentan una clara relación con distintas lesiones coronarias.

Este tipo de xantomas actúan como métodos de detección para menores de 45 años. Estos acúmulos de colesterol en tejidos extrahepáticos suelen aparecer en tendones extensores de manos y tendón de aquiles entre otros, como consecuencia del aumento del c-LDL circulante dando lugar a cambio endoteliales. [9,11,12,16,21]

B) Hipercolesterolemia poligénica no familiar: Es la más común, de etiología desconocida, donde se relacionan distintos factores como son los factores ambientales representando el 80% de las hipercolesterolemias. [9,16]

-Hipercolesterolemia secundaria: Produce, como consiguiente una elevación del colesterol en sangre pero en este caso debido a patologías y enfermedades previas de tipo renal, endocrino o hematológico. [9]

Tratamiento no farmacológico:

Al hablar del tratamiento de la enfermedad, es importante recalcar la vital importancia que presentan los buenos hábitos, teniendo especial hincapié una buena dieta así como un estilo de vida activo y por tanto saludable.

Para abordar esta patología, el tratamiento no farmacológico es imprescindible. [3,9,11,27]

Cuando hablamos de una buena dieta, adaptada a las necesidades de cada individuo, hablamos de la mezcla de los distintos alimentos y su modulación sinérgica, no de alimentos en concreto y aislados.

Distintos estudios muestran a la dieta mediterránea como la dieta idónea para el abordaje de distintas patologías de tipo cardiovascular, contribuyendo así a una menor tasa de mortalidad.

La adición a la dieta de distintos compuestos como son esteroides vegetales, soja, fibra, frutos secos, son algunas de las características que la hacen idónea.

Además del abordaje farmacológico, encontramos distintas alternativas muy efectivas de tipo no farmacológico. En los últimos años los complementos dietéticos han aumentado exponencialmente. [18,27]

- Fitoesteroides y fitoestanoles: Se trata de esteroides vegetales, siendo extractos naturales presentes en las plantas y en pequeñas cantidades. Son propios de distintos alimentos como frutas, aceites vegetales, nueces o cereales. Observamos cómo pueden reducir en hasta un 15% el colesterol, principalmente de tipo LDL tanto dietético como endógeno.
Suplementos de omega-3: junto con la presencia de esteroides vegetales reducen tanto la concentración de colesterol como de triglicéridos, así como aumentan la vasodilatación arterial aunque a día de hoy no están muy bien definidos.
- Fibra soluble: Observamos en el mercado muchos complementos como son la pectina extraída de frutas, plantago ovata, salvado de avena o goma guar.
- Semillas de lino o linaza: La acción de estos se basa en la presencia de dos tipos de componentes bioactivos como la fibra soluble y los ácidos grasos insaturados.
- Chitosan: Se trata de un polisacárido obtenido a través de los exoesqueletos de los crustáceos.
- Levadura roja de arroz (Monascus purpureus): Esta podría ser de las alternativas no farmacológicas más empleadas para el tratamiento de niveles altos de colesterol. Su principal componente activo dentro de las monacolininas, es la monacolina K (mevinolina o lovastatina), debido a su similitud estructural con las estatinas del mercado.

La lovastatina fue durante muchos años la cabeza de serie de las distintas estatinas y por ello, *M.purpureus* actuaba como un de las principales fuentes para la obtención de las mismas.

Entre los distintos compuestos que la forman, encontramos policétidos, junto con distintos fitoesteroles, saponinas y varios pigmentos como la citrina (micotoxina) que deberán ser eliminados evitando así la contaminación del complemento por presencia de micotoxinas. El principal inconveniente de este complemento son las variaciones que presenta en la composición cuantitativa del componente activo en los distintos complementos presentes en el mercado.

Distintos estudios nos muestran cómo su acción se basa en el conjunto de componentes activos que presenta este extracto y su acción sinérgica, sin atribuir por tanto su acción únicamente a la presencia de lovastatina. [7,13,20]

Tratamiento farmacológico:

Cuando las medidas no farmacológicas no han surgido efecto, establecemos un tratamiento farmacológico, siguiendo la guía de práctica clínica.

El tratamiento farmacológico de elección a día de hoy son las estatinas, tanto en hipercolesterolemia como en prevención de riesgo cardiovascular. [2]

Sin embargo, encontramos otros fármacos con distintos mecanismos de acción que también actúan disminuyendo las concentraciones de colesterol en sangre.

- **Resinas de intercambio:** polímeros con capacidad de unión tanto a colesterol, en la luz intestinal, como a los ácidos biliares. Frecuentemente pueden provocar cierta intolerancia digestiva y por esta razón se ha reducido su uso.
- **Ácido nicotínico:** Actualmente en el mercado siendo el más antiguo de los mismos. Actúa en la pared del adipocito uniéndose al receptor GPR109A disminuyendo la liberación de ácidos grasos libres al torrente. Además actúa a nivel hepático aumentando la síntesis de apoA1 y la degradación intracelular de apoB. Otro mecanismo que hay que recordar observado recientemente, es a través de la vía ABCA1, aumentando la captación de colesterol desde los macrófagos. A pesar de su eficacia, su tolerancia es mala, pues produce sofocos así como rubefacción cutánea por liberación de prostaglandina D2 a nivel dérmico.
- **Ezetimiba:** Actúa inhibiendo selectivamente la absorción intestinal del colesterol a través del receptor Niemann-Pick. Presenta una menor eficacia en la reducción de los niveles de colesterol frente a las estatinas. A día de hoy, es uno de los fármacos con mejor tolerancia del mercado y actúa bien tanto solo, como en combinación. Es importante destacar cómo a diferencia de las estatinas, este no produce un aumento en el riesgo de miopatía. [2,9]

Estatinas:

La estatinas o inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, producen una disminución fundamentalmente a nivel hepático en la síntesis de colesterol. Además, producen una disminución en la concentración plasmática de cLDL, ya que activan la síntesis de sus receptores, aumentando con ello su aclaramiento.

La respuesta al tratamiento con estatinas varía dependiendo no solo de la dosis, sino de la estatina utilizada, (simvastatina, pravastatina, lovastatina, rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, atorvastatina). [2]

Cabe recordar la influencia de distintos factores, como puede ser la presencia del fenotipo apoE (receptor que presenta una mutación en la hipercolesterolemia familiar), como el sexo, la edad, etc.

Las estatinas producen una reducción de los TG circulantes de entre un 7% hasta un 30%, así como una disminución del cLDL en un 20-55% junto con un aumento del cHDL entre un 5-10%.

La tolerancia de las estatinas suele ser buena y presentan una clara relación en la disminución de morbilidad y mortalidad cardiovascular de hasta un 30%, aunque varía dependiendo de la estatina utilizada. [2,9]

Disminución porcentual (%) del cLDL con las diferentes estatinas

Dosis, mg	Fluvastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
10	15	20	27	37	46
20	21	24	32	43	52
40	27	30	38	45	55
80	35		42	50	

Tabla: *Ascaso, Juan.F. 2010. Advances in cholesterol-lowering interventions. Endocrinología y Nutrición: Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Vol 63 (5): 210-219.*

Efectos adversos de estatinas:

Una de las principales causas de interrupción del tratamiento con estatinas es la miotoxicidad, siendo un efecto secundario frecuente y actuando en muchos casos como factor limitante en el tratamiento con estatinas.

Otros efectos secundarios más frecuentes son la dispepsia, flatulencia, cefalea o prurito.

Además, en torno al 1% de los efectos secundarios observados, está el aumento significativo de transaminasas hepáticas, triplicando los índices de normalidad de las mismas. [2,9]

En otras ocasiones podemos observar un aumento en la creatinfosfocinasa, aunque normalmente son de tipo transitorias y leves.

Otra alteración que afecta en torno al 0,1% de los casos, es la miopatía, con elevación de hasta 10 veces la creatinfosfocinasa. Esta miopatía puede aumentar si asociamos distintos fármacos como son la eritromicina, fibratos, ciclosporina, antifúngicos o el ácido nicotínico, aumentando la probabilidad hasta un 5% frente al 0,1% del que partíamos anteriormente.

[2]

Es importante destacar otros estudios como los resultados del estudio “*Jupiter*”, o el metaanálisis del “*Cholesterol Treatment Trialists’ Collaborators*” que confirma los beneficios observados con el tratamiento con estatinas en todas las poblaciones, ya sean jóvenes, ancianos, hipertensos, diabéticos y prevención tanto primaria como secundaria.

Debemos recordar un punto a tener en cuenta, los llamados efectos pleiotrópicos de las estatinas, siendo estos efectos independientes de su acción principal (hipolipemiente). Algunos de ellos son la inactivación de macrófagos, disfunción endotelial o mejora de la perfusión miocárdica, mejorando así la inflamación mostrando así distintos efectos beneficiosos distintos de su acción principal. **[2,9,15,25]**

Asociaciones farmacológicas y clasificación biofarmacéutica:

La asociación de medicamentos hipolipemiantes surge frente a distintas situaciones:

- Cuando el tratamiento presente no está dando los resultados esperados.
- Debido al riesgo persistente o residual que presentan las estatinas.

Una de las principales ventajas de la asociación de distintos hipolipemiantes, es la mejora en muchos casos de los resultados, así como la disminución de la dosis de los fármacos utilizados, logrando así disminuir los efectos secundarios.

Este tipo de tratamientos lo encontramos en pacientes con alto riesgo cardiovascular, cuando la dosis con estatinas es alta o cuando se presenta algún tipo de intolerancia a las mismas. **[2,9]**

En la siguiente tabla se puede observar los distintos escalones terapéuticos.

Siguiendo el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), podemos clasificar a los fármacos en cuatro categorías siendo estas dependientes de permeabilidad y solubilidad.

Clase	Correlación CIVIV esperada
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o puede no existir.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución in vitro es similar a la velocidad in vivo, exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV limitada* o no por la etapa de disolución.
IV	La CIVIV es limitada*, o simplemente puede no existir.

Tabla: Baena. Y y L. P. D’León. 2008. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS). Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. Vol 37, 25-30.

En nuestro caso, nos encontramos con fármacos encasillados en la clase II. Son fármacos que presentan una absorción reducida. **[5,8]**

OBJETIVOS

En cuanto a los objetivos de este trabajo bibliográfico, se encuentra el estudio de nuevos recursos tecnológicos utilizados en la fabricación de los distintos fármacos hipocolesterolemiantes que se encuentran en el mercado.

La selección de excipientes en concentraciones específicas, así como las distintas alternativas tecnológicas en cuanto a la fabricación de los fármacos presentes en el mercado, será el punto clave en este trabajo.

A través de los distintos ensayos tanto farmacológicos como farmacodinámicos, encontramos novedosas formas farmacéuticas a desarrollar, que tendrán un gran impacto positivo, mejorando los resultados obtenidos hoy en día por la Industria Farmacéutica en el abordaje de la hipercolesterolemia.

METODOLOGÍA

En cuanto a la metodología, destacamos una amplia revisión bibliográfica principalmente a través de distintas bases de datos como PubMed, Elsevier y Google Académico.

Cabe destacar la búsqueda a través de libros y revistas online así como diferentes páginas webs contrastadas y con información homologada.

La revisión bibliográfica contrastada es clave para este trabajo siendo una etapa fundamental.

RESULTADOS

El colesterol es una molécula imprescindible y esencial en la membrana celular.

Su procedencia es tanto exógena, a través de nuestra dieta, como endógena, a través de nuestro organismo. Participa en distintas funciones clave en nuestro organismo ya sea síntesis de ácidos biliares, como de distintas vitaminas. [9,22,24]

El tratamiento farmacológico en la hipercolesterolemia ya sea tanto primaria como secundaria, es fundamental para reducir significativamente el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Al hablar del tratamiento farmacológico, cabe destacar la naturaleza biofarmacéutica de los distintos fármacos hipolipemiantes.

Esta clasificación permite clasificar a estos fármacos dependiendo de su solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución.

Nos encontramos ante fármacos de tipo II, y por tanto, son fármacos que presentan baja solubilidad, siendo por tanto la velocidad de disolución su etapa limitante. [9,27]

Surfactantes:

La elección de excipientes se vuelve un tema fundamental en la fabricación de medicamentos. La presencia de surfactantes como excipientes es clave, presentando distintas acciones como emulsionante, humectante, solubilizante o como potenciadores de cambios en las propiedades reológicas del fármaco.

Una manera de aumentar la absorción de algunos fármacos, es aumentando su solubilidad o la velocidad de absorción en el tracto gastrointestinal, así, aumentamos la concentración de fármaco disponible.

Frecuentemente, en la Industria Farmacéutica, utilizan tensioactivos para realizar esta función. [6]

Uno de los inconvenientes que presenta el uso de surfactantes es la capacidad que presentan para disminuir la permeabilidad intestinal debido a la disminución de fracción libre del fármaco, siendo este un factor limitante en el uso de los mismos.

Ya que el principal problema de distintos fármacos hipolipemiantes es su baja solubilidad, y por tanto su velocidad de disolución, estudios recientes basan su investigación en cambios en el desarrollo galénico y en la composición de los fármacos ya comercializados, a través de variaciones en la composición y concentración de los distintos excipientes. Así, aumentando la concentración de surfactante, aumentamos con ello la solubilidad, y en última instancia y por consiguiente, su biodisponibilidad.

En el artículo "Berthelsen.R, Holm.R. 2015. Department of Pharmacy, University of Copenhagen. Kolliphor Surfactants Affect Solubilization and Bioavailability of Fenofibrate. Studies of in Vitro Digestion and Absorption in Rats. Mol Pharm.", se estudia la adición de distintos surfactantes y la selección de su porcentaje en la formulación adecuada, para la mejora de los datos in vivo e in vitro.

A diferencia de los surfactantes iónicos, como el lauril sulfato sódico empleado en hipolipemiantes como la ezetimiba ya comercializada, la investigación se centra en surfactantes no iónicos como Cremophor (RH 40, ELP y EL).

El estudio de los mismos se basa en la presencia de una menor toxicidad, por esta razón son ampliamente utilizados en formulaciones farmacéuticas. En este caso en concreto, el hipolipemiante en estudio es el fenofibrato. [6]

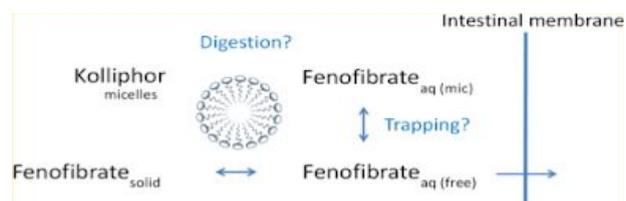


Foto: Berthelsen.R, Holm.R, Kristensen.J, Jacobsen.J, Abrahamsson.B, 2015. Department of Pharmacy. Kolliphor Surfactants Affect Solubilization and Bioavailability of Fenofibrate. Studies of in Vitro Digestion and Absorption in Rats. Mol Pharm; Vol 12(4): 1062-1071.

En este artículo se observa claramente un aumento en la biodisponibilidad del fenofibrato al aumentar la concentración del agente tensioactivo hasta un 25% en comparación con el 2% del que partíamos en la fórmula inicial.

Además, se observa relación entre los datos in vitro como in vivo, pero con ciertas discrepancias ya que cuando se aumenta la concentración del tensioactivo en cantidades elevadas, disminuye la absorción del fenofibrato.

Esta discrepancia concuerda con la hipótesis de formación de micelas de fenofibrato, la cual mejora el perfil de disolución de este fármaco.

La presencia de distintos porcentajes de Cremophor RH40, modifica las características farmacotécnicas e incrementa la biodisponibilidad del fenofibrato.

El estudio comparaba distintas concentraciones del surfactante y su relación con la solubilidad del fármaco. Se compararon concentraciones de 2, 15 y 25%.

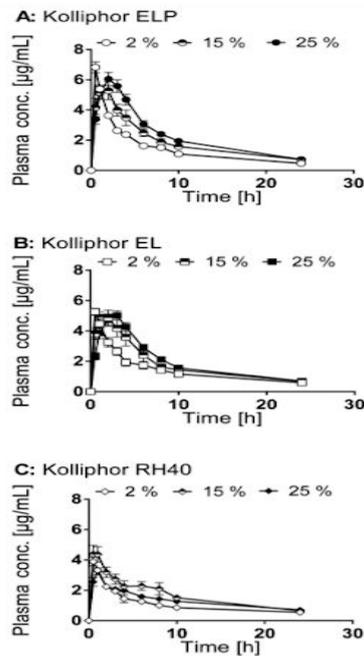


Tabla: *Berthelsen.R, Holm.R, Kristensen.J, Jacobsen.J, Abrahamsson.B, 2015. Department of Pharmacy, University of Copenhagen. Kolliphor Surfactants Affect Solubilization and Bioavailability of Fenofibrate. Studies of in Vitro Digestion and Absorption in Rats. Mol Pharm; Vol 12(4): 1062-1071.*

Con estas gráficas, podemos concluir con claridad que independientemente del tensioactivo utilizado, a mayor concentración del mismo, mayor solubilidad del fármaco, observándose además una digestión activa de los compuestos tensioactivos.

Además, a través de los distintos ensayos realizados en el estudio, concluimos como aproximadamente la mitad del fármaco, se solubiliza tras pasar 60 minutos desde la lipólisis.

Así, la elección del tensioactivo adecuado, es primordial, teniendo vital importancia los efectos fisiológicos que produce en el organismo, así como la disminución de la permeabilidad del fármaco, presentando una clara correlación estadística entre aumento de concentración del surfactante y aumento de biodisponibilidad del fármaco en el organismo.

Coloides y biointerfaces:

Nanocristales:

Poco a poco la tecnología farmacéutica apuesta por nuevos métodos tecnológicos que resuelvan problemas biofarmacéuticos como son en este caso, la baja biodisponibilidad y solubilidad de los distintos hipolipemiantes.

En el artículo "*Mohana Raghava Srivalli. K y Mishra. B, 2015. Department of Pharmaceutics. Preparation and pharmacodynamic assessment of ezetimibe nanocrystals: Effect of P-gp inhibitory stabilizer on particle size and oral absorption. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Vol 135. 756-764.*" , muestra los beneficios potenciales del uso de nanocristales, mejorando solubilidad, disolución y biodisponibilidad de la Ezetimiba.

El uso de este agente hipocolesterolemiante está aumentando como alternativa a las estatinas o en combinación con la misma.

Nos encontramos con el mismo problema que en los fármacos anteriores, es un fármaco de tipo II, con una biodisponibilidad variable según el sujeto de estudio llegando a ser de hasta un 35%. En este caso, el mecanismo de expulsión del fármaco es a través de la P-gp intestinal, inhibiendo la entrada del mismo e interfiriendo en su absorción. **[17]**

El estudio de nanocristales como alternativa tecnológica en la fabricación de nuevas fórmulas mejoraría la rentabilidad del fármaco aumentando su solubilidad y en última instancia, su biodisponibilidad.

El uso de surfactantes en este tipo de fórmulas es clave y la mayoría de fármacos hipocolesterolemiantes en el mercado los presentan en sus formulaciones.

Hay un inconveniente, a grandes cantidades pueden dar problemas toxicológicos. Por esta razón entre otras, se buscan nuevas alternativas tecnológicas que consigan disminuir la concentración de tensioactivos necesarios.

Para la preparación de los nanocristales, tuvieron en cuenta la adición de estabilizadores.

El estudio comparó dos tipos de estabilizadores: Ascorbic Acid 2-Glucoside (AA2G) como F3; Y tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) como F8, frente a la ezetimiba pura y la ezetimiba comercializada. **[17]**

Entre los mismos, diferenciamos iónicos y no iónicos.

Los estabilizadores de tipo iónico, provocan repulsiones electrostáticas frente a los estabilizadores no iónicos, que dan lugar a una barrera estérica entre las distintas partículas en suspensión. Por esto, y para evitar la agregación de partículas, son imprescindibles estos estabilizadores no iónicos de carácter hidrofílico reduciendo así el tamaño de la partícula y aumentando considerablemente la humectabilidad.

El objetivo de los nanocristales es aumentar la absorción disminuyendo el tamaño de la partícula. Por consiguiente, al disminuir el radio de la partícula, como confirma la Ecuación *Noyes Whitney*, mejorará la solubilidad del fármaco.

La mejora significativa en la velocidad de disolución también se relaciona con el tamaño de partícula, ya que al disminuir la misma, conlleva un aumento en la superficie disponible y una disminución en el espesor de la capa de difusión.

Además, distintos ensayos corroboran como la reducción de la partícula junto con el estado cristalino de la molécula ayuda a la estabilización fisicoquímica de la misma.

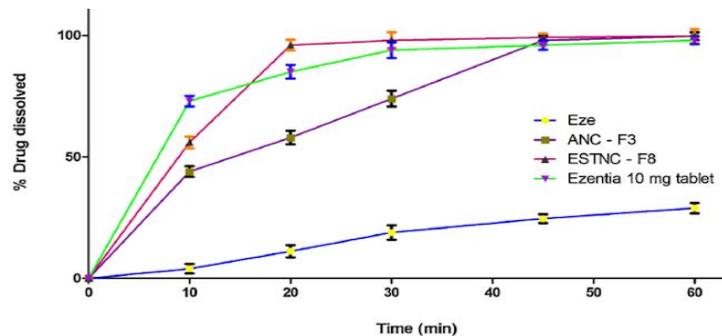


Tabla: Mohana Raghava Srivalli. K y Mishra. B, 2015. Department of Pharmaceutics, Indian Institute of Technology, India. Preparation and pharmacodynamic assessment of ezetimibe nanocrystals: Effect of P-gp inhibitory stabilizer on particle size and oral absorption. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Vol 135. 756-764.

La combinación entre los distintos tensioactivos no iónicos junto con la formación de nanocristales proporciona estabilidad fisicoquímica disminuyendo el porcentaje de fármaco en forma de nanosuspensión. Además, la concentración de los distintos estabilizadores será clave y determinará el tamaño de los nanocristales.

Por tanto, el empleo de estabilizantes en las formulaciones de ezetimiba, mejora significativamente en comparación con la ezetimiba pura, ya sea F3 como de F8, mostrando una mayor reducción en el porcentaje de LDL y TG en el plasma.

Además, el rendimiento de la fórmula también aumenta debido a una mayor biodisponibilidad en el fármaco en combinación con los distintos estabilizantes teniendo vital importancia la nanocrystalización.

Ahora bien, entre las formulaciones F3 y F8, se observa como los niveles alcanzados por F8 son significativamente superiores a los de F3 en cuando al aumento de absorción del fármaco, presentando un mayor rendimiento F8. Esto puede ser debido al uso de tocoferol en la formulación F8, siendo reconocido como uno de los inhibidores con mayor potencia de P-gp.

Así mismo, podemos concluir como tanto F3 como F8, son buenos estabilizadores hidrofílicos pero la naturaleza inhibitoria de TPGS, muestra mejoras más significativas siendo una alternativa tecnológicamente productiva, económica y eficaz. [17]

Nanoemulsiones y combinación de tensioactivos:

La ezetimiba es uno de los fármacos hipocolesterolemiante que más estudios presenta de desarrollo galénico.

Así, las formulaciones comercializadas incorporan tensioactivos para que presenten un buen perfil hipolipemiante.

Cabe destacar que su mecanismo de acción no afecta en la absorción de vitaminas solubles en grasa siendo esto una gran ventaja.

El principal problema de este fármaco como venimos recordando anteriormente es la variabilidad de su biodisponibilidad y para ello, se plantean nuevas formulaciones como son las nanoemulsiones y la combinación de distintos tensioactivos. [26]

La ezetimiba comercializada en el mercado presenta inconvenientes, pues su dosificación está formada por gran cantidad de tensioactivos.

El principal objetivo que encontramos en el artículo "Vikas.B, Mushir.A, Javed.A, 2010. Department of Pharmaceutics. Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 76, 410-420", es la disminución en la variabilidad de biodisponibilidad de la misma, a través de una nueva formulación, es este caso la nanoemulsión, con la disminución en concentración de tensioactivos y cotensioactivos.

En cuanto a los tensioactivos de estudio, utilizamos Captopril 90 para fase oleosa y Tween 20 para fase acuosa en distintas concentraciones.

Destaca la necesidad de usar distintos tensioactivos, ya que es imprescindible su combinación para alcanzar la zona interfacial.

Además, en este artículo se realizan distintos ensayos de dispersión, solubilidad y estabilidad termodinámica con el fin de confirmar la efectividad de las nanoemulsiones como sistemas seguros y eficaces.

La caracterización de las nanoemulsiones es complicada, ya que hay muchos factores en juego como la variedad de estructuras y componentes, el método de fabricación y la viscosidad del sistema.

Uno de los análisis clave es la distribución del tamaño de la partícula, siendo el tamaño de cada gotícula clave para que presente una buena bioaceptabilidad en el organismo y mejore su absorción.

En este estudio comparamos distintas fórmulas que difieren en su tamaño de partícula, siendo PF1 la muestra con un tamaño menor, mostrando un índice de polidispersabilidad significativamente menor a los restantes (PF2, PF3).

Esto se traduce en la baja probabilidad de bloqueo capilar en el transporte de gotículas y por consiguiente, tendrá una mayor aceptabilidad, así como un aumento en el tiempo de circulación de la molécula en el organismo aumentando su vida útil. [26]

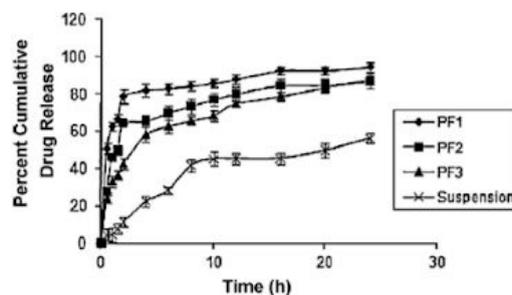


Tabla: Vikas.B, Mushir.A, Javed.A, 2010. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard, New Delhi 110062, India. Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 76, 410-420

En esta tabla, se observa la liberación acumulada de la ezetimiba en las distintas formulaciones con distinto tamaño de gotícula, mostrando cómo a menor tamaño de gotícula, el perfil de disolución del fármaco aumenta.

En este estudio, la liberación del fármaco presentaba grandes diferencias entre las distintas formulaciones, siendo extremadamente significativo la nanoemulsión PF1, con una liberación del 94,2%.

Además, presentaba una liberación de más del 60% en 1 h frente a una suspensión del 4,5% siendo por tanto un resultado muy satisfactorio.

Este resultado se debe al tamaño de las gotículas y por lo tanto, al aumento del área superficial, permitiendo una mayor liberación del fármaco en un menor tiempo.

En cuanto a las diferencias entre PF2 y PF3 (de menor a mayor tamaño) encontramos una velocidad de disolución mayor en PF2 que en PF3, aunque las evidencias no eran tan significativas como en PF1.

Otro de los factores que tiene alta importancia además de la polidispersabilidad y el tamaño de partícula, es la viscosidad, observando que a menor viscosidad mayor estabilidad física.

Así, podemos concluir que la formulación PF1 presentó mejores características debido a su menor tamaño de partícula, su baja polidispersabilidad y su baja viscosidad.

La biodisponibilidad encontrada de PF1 en comparación con la ezetimiba que encontramos en el mercado es de un 477,09%. El resultado se debe al aumento de dispersión inmediata así como de solubilidad debido a la nanoemulsión así como la mejora de absorción debido a los tensioactivos utilizados.

En cuanto a eficacia de estas nuevas nanoemulsiones de ezetimiba, el resultado fue positivo, pues la reducción del colesterol total era evidente, así como la reducción de cLDL y el aumento de cHDL.

La estabilidad de la nanoemulsión PF1 se calculó que era de 5,94 años, así, los resultados obtenidos del potencial zeta confirmaron estos datos positivos.

Por tanto, podemos confirmar la nanoemulsión de la ezetimiba, como una posible alternativa eficiente frente a las formulaciones que figuran en el mercado. [26]

Polvo liofilizado:

El empleo de la liofilización es un recurso tecnológico desarrollado para la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral. Su proceso de secado a baja temperatura produce un polvo amorfo que se caracteriza por presentar una alta captación de agua. Esta característica es útil en fármacos de baja solubilidad que se administren por vía oral. Las formulaciones orales liofilizadas se caracterizan por disolverse rápidamente en medios acuosos.

La ezetimiba, por su baja solubilidad, es un fármaco hipolipidémico que puede ser un buen candidato para utilizar esta tecnología. Así el artículo "Al-Zoubi..N, Odah.F, Obeidat.W, Al-Jaberi.A, Partheniades .I, Nikolakakis.I. 2018. Evaluation of Spironolactone Solid Dispersions Prepared by Co-Spray Drying With Soluplus® and Polyvinylpyrrolidone and Influence of Tableting on Drug Release. J Pharm Sci. 107(9):2385-2398.", estudia el proceso de liofilización de ezetimiba, empleando el polímero Soluplus como polvo de carga. [1]

A partir de un medicamento en polvo liofilizado y con la ayuda de Soluplus, mejoramos biodisponibilidad y disolución.

El fármaco de estudio vuelve a ser la ezetimiba, pero en este caso destaca como no solo el fármaco, sino su metabolito activo, actúan como hipolipemiantes.

La principal diferencia de esta tecnología frente a otros procesos, como la preparación de nanoemulsiones o las nanosuspensiones, es la ausencia de tensoactivos en procesos de liofilización a escala industrial.

Además, el éxito de esta nueva técnica se debe en parte al uso de Soluplus, siendo este un copolímero hidrófilo, de dispersión sólida de cuarta generación.

Su principal uso es la formación de soluciones sólidas, aumentando así la solubilidad de fármacos de baja solubilidad en agua y la humectabilidad. Además, se observa como la vitamina E podría actuar modulando sus propiedades tanto adhesivas como mecánicas.

Así, para mejorar la biodisponibilidad y parámetros farmacodinámicos de la ezetimiba la técnica a utilizar será la liofilización con ayuda de Soluplus en distintas etapas diferenciadas.

En cuanto a la caracterización de la ezetimiba junto con Soluplus, se llevaron a cabo distintos ensayos como son las técnicas de espectrometría infrarroja, microscopía electrónica de barrido y la calorimetría diferencial de barrido entre otros.

El estudio farmacocinético diferenció ezetimiba pura frente a la mezcla liofilizada de ambos. Al caracterizar las mezclas (Soluplus/Ezetimiba pura/liofilizados) se observa la no interacción química entre Soluplus y Ezetimiba, siendo esto un sinónimo de buena señal.

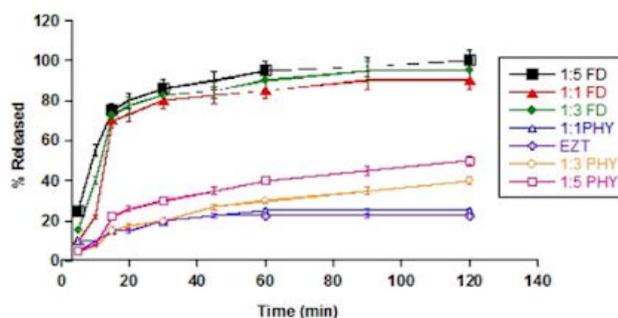


Tabla: Al-Zoubi..N, Odah.F, Obeidat.W, Al-Jaberi.A, Partheniades .I, Nikolakakis.I. 2018. Evaluation of Spironolactone Solid Dispersions Prepared by Co-Spray Drying With Soluplus® and Polyvinylpyrrolidone and Influence of Tableting on Drug Release. J Pharm Sci. 107(9):2385-2398.

En esta tabla mostramos el porcentaje de liberación de las distintas fórmulas entre la ezetimiba pura, el Soluplus y sus mezclas con distintas proporciones.

Se observa un pico endotérmico que confirma el estado cristalino de la ezetimiba pura frente a la inexistencia de ningún pico presente en Soluplus, corroborando el estado amorfo del mismo. Además, el pico poco a poco cada vez se hace menos destacado al ir aumentando las diluciones con Soluplus de la propia ezetimiba.

Al comparar estas con las mezclas liofilizadas, el pico endotérmico de fusión que se observaba en las anteriores muestras está ausente, confirmando el estado amorfo del

medicamento en comparación con el estado cristalino con las distintas mezclas con Soluplus.

Así por tanto, se puede concluir que con la adición de al menos un 20% de Soluplus, impide la cristalización de la ezetimiba.

Otros ensayos muestran el aumento en la velocidad de liberación del mismo cuando se adiciona Soluplus liofilizado, el aumento en la velocidad de liberación aumentaba conforme aumenta la concentración de Soluplus añadida así como el aumento de solubilidad tras la adición del mismo. **[1,28]**

No solo la presencia de Soluplus, sino la pérdida de cristalinidad, evitando la agregación de cristales y el cambio a un estado amorfo actúan conjuntamente en el aumento de velocidad de la misma.

El aumento en la energía reticular tiene un papel fundamental en la mejora de la formulación, todo ello debido al cambio de estado amorfo y por consiguiente, una mayor disolución y dispersabilidad del fármaco.

El mecanismo de disolución del fármaco se basa en la baja solubilidad de la ezetimiba frente a la alta solubilidad de Soluplus, pues este forma una disolución y la ezetimiba se dispone en la misma en forma de partículas, disolviéndose así con mayor rapidez.

Se muestran una proporción de liberación inmediata en un 100% en la formulación 1:5 Ezetimiba-Soluplus en comparación con un 22% en la formulación con ezetimiba pura. **[1,28]**

En cuanto a la efectividad de la nueva fórmula, se estudiaron los niveles totales de colesterol a los siete y catorce días de administración del fármaco. El resultado fue mejor en aquellos que presentaban la mezcla entre ezetimiba-Soluplus, con un 39,2% frente a los que presentaban ezetimiba pura con un 22%.

Así, el porcentaje de protección es mayor con la ezetimiba liofilizada debido a la mayor solubilidad y aumento de absorción oral frente a la ezetimiba pura.

Además, los distintos estudios in-vivo muestran un aumento en la biodisponibilidad relativa, junto con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la formulación que presenta Soluplus con respecto a la ezetimiba pura, relacionando así el mayor porcentaje de reducción en el colesterol total en la nueva formulación liofilizada.

Es por ello, que podemos afirmar cómo la adición de Soluplus es un claro avance y mejora en la optimización de la formulación, presentando una liberación inmediata de un 100% de la fórmula así como una concentración plasmática de hasta diez veces mayor frente al fármaco puro.

CONCLUSIÓN:

Tras lo expuesto en los distintos estudios, observamos cómo las distintas alternativas tecnológicas demuestran claras mejoras en cuanto a la biodisponibilidad de los distintos fármacos hipolipemiantes como el fenofibrato, o la ezetimiba.

El uso de excipientes en concentraciones adecuadas mejora la humectabilidad, y aumenta los cambios en las propiedades reológicas del fármaco, siendo esto muy favorable en la fabricación y aceptabilidad del fármaco, así, independientemente del tensioactivo utilizado,

en el estudio se observa como el aumento de concentración del surfactante trae consigo el aumento en la biodisponibilidad del fármaco en nuestro cuerpo.

Además, el empleo de nanocristales y nanoemulsiones presenta mejoras significativas tanto en la producción del fármaco como en la eficacia del mismo, presentando un aumento en su biodisponibilidad por disminución en el tamaño de partícula, disminución de la polidispersabilidad y disminución de la viscosidad, mejorando la estabilidad física y disminuyendo la concentración de tensioactivos.

La siguiente fórmula en estudio fue la ezetimiba liofilizada junto con la presencia de Soluplus, observándose una mejora en la efectividad de la fórmula, disminuyendo en una mayor proporción el porcentaje de colesterol mostrando así un aumento de protección de la mezcla ezetimiba-Soluplus.

Por tanto, concluimos como poco a poco distintas alternativas tecnológicas van entrando al mercado y posicionándose de manera considerable, mostrando alternativas eficaces, económicas y rentables para la Industria Farmacéutica. [20]

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Zoubi..N, Odah.F, Obeidat.W, Al-Jaberi.A, Partheniades .I, Nikolakakis.I. 2018. Evaluation of Spironolactone Solid Dispersions Prepared by Co-Spray Drying With Soluplus® and Polyvinylpyrrolidone and Influence of Tableting on Drug Release. J Pharm Sci. 107(9):2385-2398.
2. Ascaso, Juan.F. 2010. Advances in cholesterol-lowering interventions. Endocrinología y Nutrición:Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Vol 63 (5): 210-219.
3. Ascaso, J., Mata, P., Arbona, C., Civeira, F., Valdivielso, P., & Masana, L. (2015). Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar. 27(2): 80-96.
4. Aulton.M, Tylor.K, 2013. Aulton's Pharmaceutics, The Design and Manufacture of Medicines, Fourth Edition. Churchill Livingstone Elsevier.
5. Baena. Y y L. P. D´León. 2008. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS). Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. Vol 37, 25-30.
6. Berthelsen.R, Holm.R, Kristensen.J, Jacobsen.J, Abrahamsson.B, 2015. Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Biologics and Pharmaceutical Science, H. Lundbeck A/S, Valby, Denmark; Ferring Pharmaceuticals A/S, Copenhagen, Denmark; AstraZeneca Pharmaceutics, R&D, Mölndal, Sweden. Bioneer:FARMA, Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. Kolliphor Surfactants Affect Solubilization and Bioavailability of Fenofibrate. Studies of in Vitro Digestion and Absorption in Rats. Mol Pharm; Vol 12(4): 1062-1071.
7. Bianchi, Antonio. (2004). Los extractos de *Monascus purpureus* en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis. Revista de Fitoterapia. Vol 4 (2): 117-127.

8. Butler. J y Dressman.J. 2010. The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. 99, 4950-4959.
9. Carretero Colomer. M. 2008. Hipercolesterolemia. Diagnóstico y tratamiento. Revista Offarm. Vol 27. Núm 9: 109-111.
10. «CIMA AEMPS,»
[En línea]. Available: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. (Marzo, 2018)
11. Cortés Rico. O. (2005). Hipercolesterolemia. Prevención y actualización del diagnóstico, tratamiento y seguimiento en Atención Primaria. Exlibris Ediciones. p.49-65.
12. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. ¿Qué es la hipercolesterolemia familiar?
13. Marín Jiménez.F , Martín Almendros.AM , Sacristán Rubio.A , Ocaña Tabernero. JC, Llopis Guardiola. B , Fernández Barrera.V y Gallinari.H. (2016). Nuevos aportes de un producto a base de levadura roja de arroz y policosanoles en hipercolesterolemia y prevención cardiovascular. Medicina de Familia. SEMERGEN. 42
14. Martínez Pacheco R. 2017. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Vol. III. Ed. Síntesis Madrid
15. Mat. P, Alonso. R, Ruiz. A, González-Juanatey. J, Badimón. L, Díaz-Díaz. J, Muñoz. M, Muñiz. O, Galve. E, Irigoyen. L, Fuentes-Jiménez. F, Dalmau. J, Pérez-Jiménez. F. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Medicina de Familia SEMERGEN. Volumen 1: 24-33.
16. Matías Pérez. D, Pérez-Campos-Eduardo, García-Montalvo. I. (2015). Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. Unidad de Bioquímica e Inmunología ITO-UNAM (Oaxaca), Oaxaca. México. Revisión: Nutrición Hospitalaria. Vol 32, Cap 6: 2421-2426.
17. Mohana Raghava Srivalli. K y Mishra. B, 2015. Department of Pharmaceutics, Indian Institute of Technology (Banaras Hindu University), Varanasi, India. Preparation and pharmacodynamic assessment of ezetimibe nanocrystals: Effect of P-gp inhibitory stabilizer on particle size and oral absorption. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Vol 135. 756-764.
18. Moráis López.A, Lama More.R.A, Dalmau Serra.J. (2009). Hypercholesterolemia: A therapeutic approach. Anales de pediatría. Vol 70: 488-496.
19. Morrison. A, Hokanson. J.E. 2005.Independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. Vasc Health Risk Manag. Vol 5: 89-95.
20. Pascual.V, Pérez Martínez.P, Fernández.JM, Solá.R, Pallarés.V, Romero Secín.A, Pérez Jiménez. E. (2019). SEA/SEMERGEN consensus document 2019: Dietary recommendations in the prevention of cardiovascular disease. Documento de Consenso. Vol 45. Núm 5. pág 333-348.
21. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R. (2007). Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. The Lancet. Vol 370: 1829-1839
22. Piedrola, G. (2008). Medicina Preventiva y Salud Pública (11th ed., pp. 826-837 (Rodríguez, F., Banegas, J., Guallar, P., Villar, F., Gutiérrez, J. - Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares). Elsevier España, S.L. 9. Gabinete de prensa. (2017).
23. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G. 2008 Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007:1829-1839.

24. Qizilbash N, Duffy S, Warlow C, Mann J. Lipids are risk factors for ischaemic stroke: overview and review. *Cerebrovasc Dis.* 1992;Vol 2: 127-136.
25. Vera. F, Santos.M , Pérez.A. (2016). Statin-related myotoxicity Miotoxicidad por estatinas. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, Volume 63: 239-249.
26. Vikas.B, Mushir.A, Javed.A, 2010. Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard, New Delhi 110062, India. Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 76, 410-420.
27. Vilaplana i Batalla.M. (2015). *Nutrición y Colesterol.* Farmacia Profesional. Vol 29. pg 32-35.
28. Yang.H, Teng.F, Wang.P, Tian.B, Lin.X, Hu.X, Zhang.L, Zhang.K, Zhang.Y, Thang.X. (2014). Investigation of a nanosuspension stabilized by Soluplus® to improve bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics.* Vol 477. Capítulo 1 y 2. páginas 88-95.