



INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Según el sistema *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) muchos compuestos son de clase II y IV, por tanto, poseen baja solubilidad. Existen distintas técnicas para solventarlo [Fig.1]:

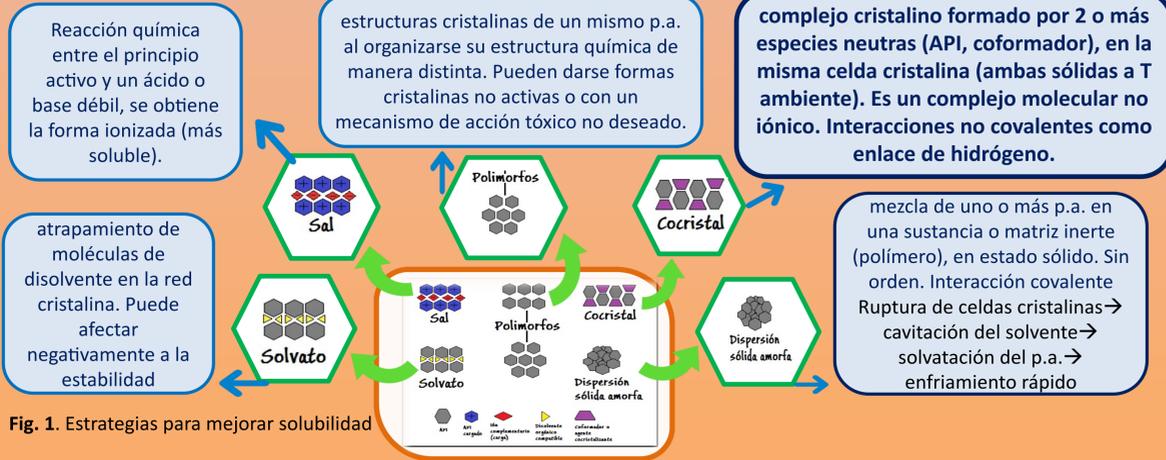


Fig. 1. Estrategias para mejorar solubilidad

MATERIAL Y MÉTODOS



OBJETIVOS

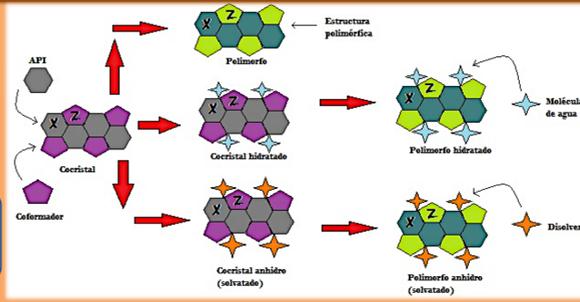
- ✓ Conocer las mejoras en la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos poco solubles mediante el uso de cocristales, así como el desarrollo farmacéutico de estos compuestos.
- ✓ Determinar qué métodos de preparación de los cocristales farmacéuticos existentes.
- ✓ Evaluación de los cocristales farmacéuticos que se encuentran actualmente en el mercado comercial
- ✓ Evaluación de los cocristales en investigación y desarrollo de los mismos.

COCRISTALES

Cada API se une a una variedad de coformadores. Depende del número y disposición de los donadores y aceptores de hidrógeno. Los cocristales se pueden encontrar:

- **Formas hidratadas:** enlaces agua-API-coformador. → Cristal Cakzul
- **Formas anhidras:** enlaces coformador-API → Cristal cafeína y ácidos carboxílicos
- **Cocristales polimorfos:** entre ellos se puede distinguir
 - Polimorfismo de sintones: interacción entre sintones 1º del API-coformador → CBZ-NCT
 - Polimorfismo conformacional: libertad rotacional en el interior de la celda → ác glutámico- gly
 - Tautómeros: los tautómeros de un compuesto cristalizan y coexisten en equilibrio dinámico

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



COFORMADORES

- Es distinto de excipiente: participa en la interacción y forma parte de la estructura.
- El coformador debe reconocer los grupos funcionales del API (sintones supramoleculares).
- Los coformadores son ác. carboxílicos, amidas, alcoholes y aminoácidos (ácidos/básicos). Ejemplo: homosintón ácido carboxílico-piridina.

Fig. 2. Posibilidades químicas a partir de la estructura del cocristal

ETAPAS

TIPOS DE TÉCNICAS

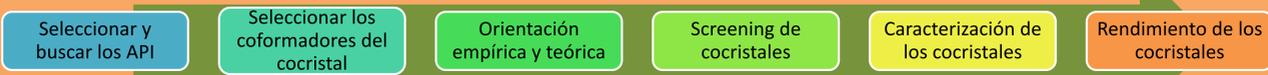


Fig. 3. Etapas en la síntesis de cocristales

Tabla 1. Comparación de técnicas de síntesis de cocristales

| | CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA | API | COFORMADOR | SOLUBILIDAD | ESTABILIDAD |
|-----------|--|----------------------------------|--|--|--|
| TOP-DOWN | Micronización (molienda mecánica) (12,13), (18) | Sulfamidina (SDM) (Polimorfo 1) | Ác. 4-Aminosalicílico (4-ASA), Etanol | Mayor solubilidad de saturación | estables pero la presión mecánica puede producir regiones amorfas. |
| | Homogenización de alta presión (14,19) | Cafeína | Ácido glutárico | Mejoras en la solubilidad | El agua produce hidrólisis del API. Mezclas o medios no acuosos mejoran estabilidad. |
| | Top-down no convencional: • Ultrasonidos (20) • Fragmentación láser (21) | AMG 517 | Ácido sórbico | Sólo en algunos casos mejora la solubilidad | más estable la proporción 1:1, tarda más en disociarse |
| BOTTOM-UP | Nanoprecipitación (15) (cocristalización antisolvente) | Carbamazepina Ibuprofeno | Nicotamida (NA), Sacarina NA, Isonicotamida | Aumenta la degradación del API al aumentar la potencia del láser | Estabilidad más alta frente a otras técnicas. |
| | Secado (liofilización: freeze drying) (12) | Cafeína | Ácido maleico Ácido oxálico | mejoras en la solubilidad dependen del API | Se da crecimiento descontrolado si Tg alta → inestabilidad |
| | Atomización • Secado por pulverización (spray drying) (22) (16) • Recubrimiento por pulverización en lecho fluido (Fluidised bed spray coating) | Acetato de megestrol | Ácidos carboxílicos | Mejora solubilidad (40%) | estable, pero agregación en medio acuoso. >Rendimiento (70%) Evita agregación |
| | • Supercritical fluids (23) | Pulverización sobre microesferas | SDM (P. II-hábito IV) SDM P.II (IV) | 4-ASA 4-ASA | Gran aumento |
| | El solvente es un fluido supercrítico | Indometacina | sacarina | Depende del API | Depende del API |

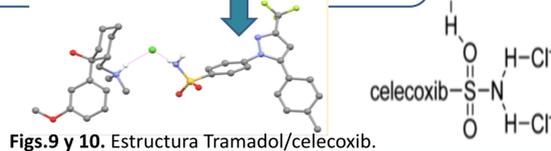
Puede dividirse en: RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions), SAS (Supercritical Anti-Solvent), CSS (Cocrystallization with supercritical solvents) y GAS (Gas anti-solvent)

COCRISTALES EN INVESTIGACIÓN

Cocristal Ertuglifozina-ácido L-piroglutámico: fase II. inhibidor de SGLT2 en DMD2

TAK-020-ácido gentísico: fase I. Inhibidor de Tirosina-quinasa de Bruton en artritis reumatoide.

Cocristal E-58425 (Tramadol/celecoxib): 4 mecanismos de analgesia. Fase III, se comercializará en 2019.



Entresto® (sacubitrilo/valsartán) inhibidor de nepresilina/ bloqueante del receptor de angiotensina. Aprobado en 2015 en Europa y EEUU.



COCRISTALES EN EL MERCADO

Suglat® (ipraglifozina-L-prolina): inhibidor del cotransportador SGLT2 y coformador (prolina). Tratamiento de la DM2. Aprobado 2018 en China.

CONCLUSIONES

- Los cocristales farmacéuticos son una técnica para conseguir que fármacos existentes puedan ser formulados a partir de los sintones de un API y un coformador. Mejoran solubilidad y velocidad de disolución. Pueden crearse cocristales con dos APIs y potenciar la acción de un compuesto.
- Su estudio permite la elección de coformadores, screening para lograr mejor rendimiento y caracterización. Existen técnicas para sintetizar los cocristales y pueden dividirse en Top-down y Bottom-up. Se comenzó con técnicas clásicas pero, actualmente se están desarrollando técnicas a gran escala.
- En el mercado comercial se encuentran algunos como Entresto®, sin embargo, cocristales con dos APIs como celecoxib/tramadol, aún no están comercializados, pero se espera que lo estén próximamente. Son una alternativa a las formulaciones habituales.

BIBLIOGRAFÍA

1. López KA. Uso de cocristales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. Universidad de Costa Rica- Sede de occidente: Rev Pensam Act. 2015; 15(25):207-2015
2. Healy AM, Worku ZA, Kumar D, Madi AM. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. Elsevier, Adv Drug Deliv Rev. 2017;117: 25-46.
3. Ross SA, Lamprou DA, Douroumis D. Engineering and manufacturing of pharmaceutical cocrystals: A review on solvent-free manufacturing technologies. Chem Comm. 2016; 52(57): 8772-8886.
4. Serrano DR, Gallagher KH, Healy AM. Emerging Nanonisation Technologies: Tailoring Crystalline Versus Amorphous Nanomaterials. Curr Top Med Chem. 2015;15(22): 2327-40
5. Almansa C, Mercè R, Tesson N, Farran J, Tomàs J, Plata-Salamán CR. Co-crystal of Tramadol Hydrochloride-Celecoxib (etc): A Novel API-API Co-crystal for the Treatment of Pain. Crystal Growth Design (Laboratorios del DrEsteve, SAU Barcelona, 08028, Spain). 2017:1888-92.

Fig.7. Precipitación antisolvente

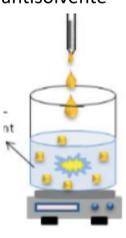


Fig.4. Micronización



Fig.5. Homogenización de alta presión

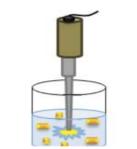


Fig.6. Ultrasonidos



Fig.8. Atomización

