



Casa abierta al tiempo

Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura de Química Farmacéutica Biológica

**Propuesta de formulaciones de 5 productos
(AINEs) en el mercado que tienen problemas de
disolución**

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Etapas: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Autor: Diego Ramírez González

Matrícula: 2163081401

Asesora: Leticia Ortega Almanza

Firma:

Número económico: 35538

Lugar de realización: Ciudad de México

Fecha de inicio: 13 de septiembre de 2021

Fecha de termino: 13 de abril de 2022

Fecha: 29 de abril de 2022

Introducción y antecedentes

Formulaciones

Los componentes de una formulación de un medicamento se dividen en dos grupos excipientes y principio activo. El objetivo terapéutico del fármaco es cumplir con una biodisponibilidad aceptable, actividad biológica y terapéutica óptima (1) y esta se puede ver afectada por la velocidad de disolución del medicamento, hoy se sabe que todos los componentes por los que está formado un medicamento influyen en la velocidad de disolución (2).

Para elaborar una formulación con un fármaco poco soluble, se puede utilizar excipientes mejoradores de la velocidad de disolución, como surfactantes aniónicos (lauril sulfato de sodio), no iónicos (polisorbato 80 y el polisorbato 20) (2) porque son agentes humectantes, y super disgregantes (Crospovidona) que son sustancias que se añaden con el fin de romper o disgregar un comprimido en pequeñas partículas más rápido (3). También se pueden utilizar excipientes que sean altamente solubles en agua, por un nuevo concepto de solubilización, la solvencia mixta, que afirma que todas las sustancias ya sean sólidas, líquidas o gaseosas, poseen poder solubilizante y, por tanto, una solución concentrada que contenga varias sustancias disueltas en cualquier líquido también puede mejorar la solubilidad de los fármacos poco solubles (4).

También se pueden formar complejos o hacer cambios en su cristalinidad del principio activo para mejorar su solubilidad, por ejemplo:

- **Ciclodextrinas**

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por seis (α -ciclodextrinas), siete (β -ciclodextrinas) u ocho (γ -ciclodextrinas) unidades de D-(+) glucopiranosas unidas por enlaces α (1-4). La estructura molecular a la que dan lugar las ciclodextrinas es rígida y de forma troncocónica, con una cavidad interior, de volumen específico, que es capaz de albergar moléculas más pequeñas, tanto de naturaleza orgánica como inorgánica (5). La inclusión de una determinada molécula dentro de la cavidad de la ciclodextrina da como resultado la modificación de sus propiedades físicas y químicas, generalmente de forma

ventajosa (6). La utilización de ciclodextrinas mejora la velocidad de disolución aumentando la biodisponibilidad de fármacos poco solubles (1).

- **Cocristales**

Los cocristales son complejos cristalinos de dos o más moléculas unidas en redes cristalinas mediante interacciones no covalentes (7), ofrecen la oportunidad de modificar la composición de la materia y sus propiedades físicas y/o químicas, sin alterar los enlaces covalentes ya existentes (8), obteniendo nuevos sólidos farmacéuticos con mejoras en las propiedades de solubilización, estabilidad y velocidad de disolución (9).

- **Dispersión sólida**

Una dispersión sólida es la dispersión de uno o más API en un portador (Carrier) inerte o matriz en estado sólido preparado mediante un método de fusión, evaporación del disolvente o fusión-evaporación del disolvente (10). La elaboración de dispersiones solidas tiene como ventajas obtener partículas pequeñas de la dispersión, aumentando el área de superficie y se obtienen en estado amorfo, lo cual aumentara el proceso de disolución (11).

Disolución

La disolución se define como la transferencia de masa desde un sólido al medio de disolución o disolvente que lo rodea (12). La baja solubilidad de los fármacos es el problema principal para lograr una buena biodisponibilidad, esto debido a que necesitan estar disueltos en los fluidos gastrointestinales para poder ser absorbidos (13).

Los fármacos se pueden clasificar según el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) que es un marco científico que agrupa los fármacos según ciertas características como su solubilidad en el medio gastrointestinal y su permeabilidad a través del epitelio intestinal (14).

El SCB, según la solubilidad y la permeabilidad los medicamentos se clasifican en cuatro clases (15):

- Clase 1: solubilidad alta - permeabilidad alta.
- Clase 2: solubilidad baja - permeabilidad alta.
- Clase 3: solubilidad alta - permeabilidad baja
- Clase 4: solubilidad baja - permeabilidad baja

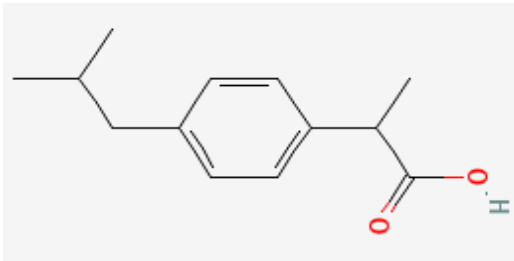
AINEs

Los AINEs constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia prescripción en nuestro país y en el mundo, son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos que comparten actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, estos se administran para aliviar cualquier tipo de dolor leve a moderado, como dolores de cabeza, musculares, períodos menstruales, gargantas irritadas, dolores de muelas, de espalda, para reducir la fiebre y auxiliares en el tratamiento de la tos y la gripe (16).

AINEs con problemas de solubilidad

Ibuprofeno

Datos químicos del fármaco



- Peso molecular: 206.28 g/mol
- Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂
- Solubilidad en agua: 0.021 mg/ml a 25°C
- pKa: 5.3
- Log P: 3.97 (17)

Figura 1: Estructura química del Ibuprofeno (17)

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido propiónico como como el naproxeno, ketoprofeno (18), pertenece a la clase 2 del sistema de clasificación biofarmacéutica (19).

Indicación, dosis y presentación

Dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento, la dosis máxima diaria en adultos es de 2.400 mg mientras que en adolescentes de 14 a 18 años es de 1.600 mg (20). El ibuprofeno se encuentre en presentaciones de 50, 100, 150, 200, 400 ,600 y 800 mg en comprimidos (21).

Diclofenaco sódico

Datos químicos del fármaco

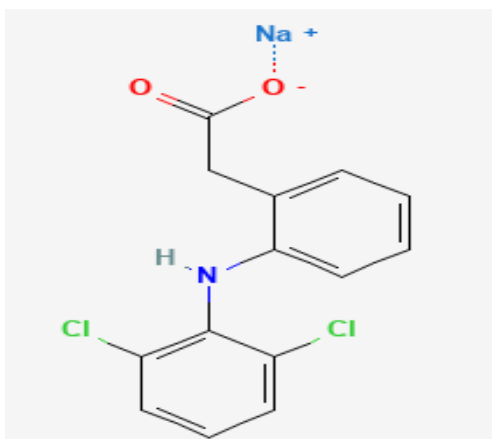


Figura 2: Estructura química del Diclofenaco sódico (22)

- Peso molecular: 318.1 g/mol
- Formula molecular: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
- Solubilidad en agua: 24mg/g
- pKa: 4.2
- Log P: 0.7 (22)(23)(24)

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo derivado de ácidos fenilacéticos como Lumiracoxib (18), pertenece a la clase 2 del sistema de clasificación biofarmacéutica (25).

Indicación, dosis y presentación

La dosis recomendada diaria es de 100 mg para casos leves y para dolores fuertes como los menstruales la dosis se debe ajustarse individualmente y no deberá exceder los 200 mg. El diclofenaco sódico se encuentra en presentación de comprimidos de 50 y 100 mg (26).

Meloxicam

Datos químicos del fármaco

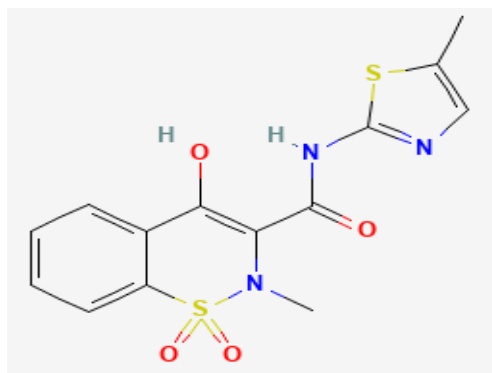


Figura 3: Estructura química del Meloxicam (27)

- Peso molecular: 351.4 g/mol
- Formula molecular: $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$
- Solubilidad en agua: 22 mg/ml a 25°C
- pKa: 4.08
- Log P: 3.43 (27)

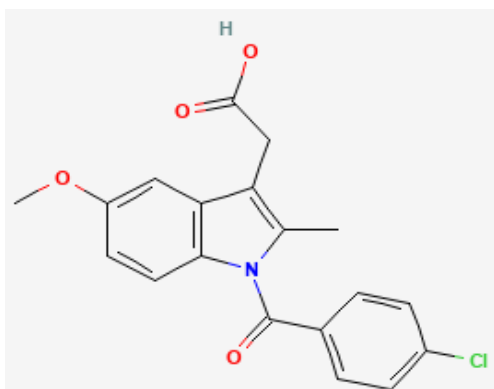
El Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido enólico como como el piroxicam y fenilbutazona (18), pertenece a la clase 2 del sistema de clasificación biofarmacéutica (28).

Indicación, dosis y presentación

En crisis agudas de artrosis 7,5 mg/día, en caso de no producirse mejoría, la dosis se puede aumentar a 15 mg/día como dosis máxima (29). El meloxicam se encuentra en presentaciones de comprimidos de 7.5 y 15 mg (30).

Indometacina

Datos químicos del fármaco



- Peso molecular: 357,8
- Fórmula molecular: $C_{19}H_{16}ClNO_4$
- Solubilidad en agua: 0,937 mg / L a 25 ° C
- pKa: 4.5
- log P: 4.27 (31)

Figura 4: Estructura química de la Indometacina (31)

La Indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo derivado de compuestos de ácido acético como Ketorolaco y Etodolaco (18), pertenece a la clase 2 del sistema de clasificación biofarmacéutica (32)

Indicación, dosis y presentación

La dosis diaria recomendada es de 50 a 200 mg, administrados en dosis divididas y deberá ajustarse a la respuesta y tolerabilidad individuales del paciente. No debe superarse una dosificación de 200 mg al día (33). La indometacina se encuentra en presentación de capsulas de 25 (34).

Etoricoxib

Datos químicos del fármaco

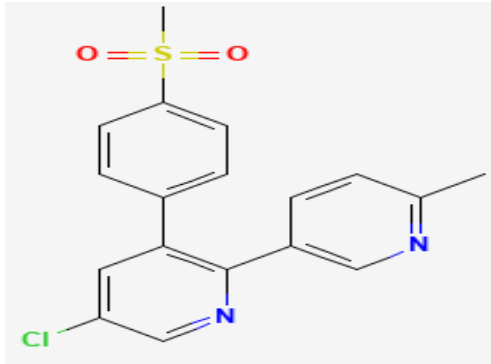


Figura 5: Estructura química del Etoricoxib (31)

- Peso molecular: 358.8 g/mol
- Formula molecular: $C_{18}H_{15}ClN_2O_2S$
- Solubilidad en agua: $3.28e-03$ g / L
- PKa: 4.6
- log P: 3.3 (35,36)

El Etoricoxib es un antiinflamatorio no esteroideo derivado de compuestos diarilheterocíclicos como el celecoxib y valdecoxib (18), pertenece a la clase 2 del sistema de clasificación biofarmacéutica (37).

Indicación, dosis y presentación

Debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja dependiendo del padecimiento siendo 120 mg la dosis máxima por día para casos de gota aguda (38). El Etoricoxib se encuentra en presentación de comprimidos de 30, 60, 90 y 120 mg (39).

Objetivo general

- Proponer formulaciones de 5 medicamentos (AINEs) en el mercado con problemas de disolución

Objetivos específicos

- Realizar una revisión bibliográfica de 5 medicamentos (AINEs) que tienen problemas de disolución, apoyándonos del sistema clasificación biofarmacéutica
- Realizar una revisión bibliográfica sobre excipientes mejoradores de la velocidad de disolución
- Proponer 5 formulaciones nuevas de los medicamentos en estudio, utilizando excipientes que mejoren la disolución.

Metodología

Se realizó una investigación bibliográfica de los objetivos específicos, consultando diversas fuentes como sitios web, revistas electrónicas y libros.

Posteriormente se seleccionó la información recabada para elaborar una lista de 5 medicamentos AINEs con problemas de disolución y se elaboró 1 propuesta de formulación para cada 1 de los 5 medicamentos AINEs.

Resultados y discusión

Ibuprofeno

Se propone una formulación de Ibuprofeno de 400 mg, cada comprimido pesará 650 mg.

Para la formulación se basó en la formulación de Muilema (40), realizándole cambios que pueden mejorar la solubilidad del ibuprofeno.

Tabla 1. Formulación original

Componente	Función	% utilizado por comprimido	Cantidad en mg por cada comprimido
Ibuprofeno	Principio activo	61.54	400
Almidón de maíz	Disgregante	10	65
Kollidon (PVP)	Aglutinante	3	19.5
Talco	Lubricante	4	26
Estereato de magnesio	Lubricante	1	6.5
Lactosa	Diluyente	12.28	79.8
Almidón de maíz	Diluyente	8.18	53.2
Total		100%	650 mg

Tabla 2. Formulación propuesta

Componente	Función	% utilizado por comprimido	Cantidad en mg por cada comprimido
Ibuprofeno	Principio activo	61.54	400
Crospovidona	Super disgregante	8	52

Lauril sulfato de sodio	Humectante	5	32.5
Kollidon (PVP)	Aglutinante	3	19.5
Estereato de magnesio	Lubricante	1	6.5
Almidón de maíz	Diluyente	21.46	139.5
Total		100%	650 mg

Se propone utilizar dos excipientes que mejoran la solubilidad del principio activo, un super disgregante y un tensoactivo.

Si hay aumento o disminución en alguno de los excipientes o principio activo que afecte el volumen del producto final el ajuste se realizara al diluyente puesto que su función es la de relleno.

Se cambio el disgregante por un super disgregante. Se propone utilizar Crospovidona en una proporción de 8% p/p porque es la proporción mínima utilizada por Desai et al (41), en su trabajo donde evaluaron la funcionalidad de 3 super disgregantes (Almidón glicolato de sodio, Croscarmelosa sódica y crospovidona) y sus mezclas, utilizando ácido ascórbico, aspirina e ibuprofeno como fármacos modelos, y demostraron que el mejor super disgregante para ibuprofeno es la crospovidona en una proporción de 8%.

Se propone utilizar lauril sulfato de sodio, ya que en un estudio realizado por Dun et al (42) donde evaluaron la doble función del Lauril sulfato de sodio, como lubricante y agente humectante utilizando el Celecoxib como fármaco de prueba, demostraron que el lauril sulfato de sodio mejoro la solubilidad del fármaco, por lo que se espera que ocurra lo mismo con el ibuprofeno, la proporción a utilizar será de 5% p/p porque es la misma utilizada en el trabajo, además se quitó el talco de la formulación original ya que el lauril sulfato de sodio también tiene la función de lubricante y puede contribuir con el estereato de magnesio al deslizamiento.

Se quitó uno de los diluyentes de la formulación original puesto que ambos solo cumplen con la función de diluyente y no se observaba otra función.

Elaborar los comprimidos por granulaci3n humedad, mezclar todos los componentes a excepci3n del lauril sulfato de sodio y el estereato de magnesio con la soluci3n aglutinante, obtenidos los gr3nulos y ya secos agregar los excipientes antes mencionados para realizar una 3ltima mezcla previa a ser compactados.

Diclofenaco s3dico

Se propone una formulaci3n de Diclofenaco s3dico de 50 mg, cada capsula pesar3 250 mg.

Para esta formulaci3n se bas3 en la formulaci3n de Zakowieck (43), realiz3ndole cambios que pueden mejorar la solubilidad del Diclofenaco s3dico.

Tabla 3. Formulaci3n original

Componente	Funci3n	% Utilizado por capsula
Gr3nulos de diclofenaco s3dico (equivalente a 25 mg de diclofenaco s3dico)	Principio activo	50
Celulosa microcristalina	Diluyente	44.5
L-HPC	Agglutinante/Disgregante	5
Estereato de magnesio	Deslizante	0.5
Total		100%

Tabla 4. Formulaci3n propuesta

Componente	Funci3n	% utilizado por comprimido	Cantidad en mg por cada comprimido
Diclofenaco s3dico	Principio activo	20	50
PEG 6000	Soluto soluble	20	50
Acetato de sodio	Hidrotr3pico	20	50
Celulosa microcristalina	Diluyente	39.5	98.75

Estereato de magnesio	Deslizante	0.5	1.25
	Total	100%	250 mg

Se propone elaborar una capsula, utilizando excipientes que mejoren la solubilidad del principio activo bajo el principio de solvencia mixta.

Si hay aumento o disminución en alguno de los excipientes o principio activo que afecte el volumen del producto final el ajuste se realizara al diluyente puesto que su función es la de relleno.

Para esta formulación no se utilizaran gránulos de principio activo, se propone utilizar 2 excipientes que mejoren la solubilidad por solvencia mixta, Acetato de sodio (Agente hidrotópico) y PEG 6000 (soluto soluble), ya que en una investigación realizada por Ahmed (44), donde utilizaron diclofenaco sódico como fármaco modelo para la mejorar su solubilidad acuosa por solvencia mixta, elaboraron mezclas al 40% p/v constante de agentes solubilizantes, utilizaron concentraciones variables de estos, cada mezcla contenía 4 solubilizantes (Urea, PEG 200, 400, 4000 Y 6000, o Acetato de sodio), demostraron que la solubilidad del diclofenaco sódico aumento significativamente en cada mezcla.

El enfoque de solvencia mixta permite aumentar la solubilidad de los fármacos pocos solubles, mezclándolos en soluciones acuosas que ya contienen mezclas de agentes hidrópicos, cosolventes y solutos solubles en agua (45), para la capsula es distinto ya que se propone que los agentes solubilizantes vayan en la capsula (estado sólido) esperando que estos mejoren la solubilidad del principio activo cuando la capsula se disgregue. Es por ello por lo que solo se eligieron 2 de los 6 agentes solubilizantes utilizados, se eligieron los que más se ajustaron a la formulación, utilizándolos en una concentración de 40% p/p (20% cada uno).

De la formulación original se quitó la L-HPC porque para la formulación no es funcional, ya que al ser una capsula no es necesario utilizar un aglutinante y como los polvos no se compactan como en los comprimidos no es necesario el uso de un disgregante.

Meloxicam

Se propone una formulación de comprimidos de meloxicam de 15 mg, cada comprimido pesará 280 mg.

Para esta formulación se basó en la formulación de Flores (46), realizándole cambios que pueden mejorar la solubilidad del meloxicam.

Tabla 5: Formulación original

Componente	Función	% Utilizado por capsula
Meloxicam	Principio activo	5.3
Almidón de maíz	Diluyente	53
Lactosa monohidratada	Diluyente	30
Starch 1500	Diluyente	7.5
Polivinilpirrolidona (PVP)	Aglutinante	3.2
Almidón glicolato de sodio	Deslizante	0.2
Estereato de magnesio	Deslizante	0.5
Talco	Deslizante	0.3
Total		100%

Tabla 6. Formulación propuesta

Componente	Función	% utilizado por comprimido	Cantidad en mg por cada comprimido
Meloxicam	Principio activo	5.36	15
Beta-ciclodextrina	Complejo	51.78	145
Almidón glicolato de sodio	Super disgregante	4	11.2
Lactosa Spray Dried	Diluyente/Aglutinante	36.36	101.8

Estearil fumerato de sodio	Lubricante	2.5	7
Total		100%	280 mg

Se propone utilizar ciclodextrinas para formar un complejo de inclusión con el fármaco y así mejorar su solubilidad además de la utilización de un super disgregante en la formulación.

Si hay aumento o disminución en alguno de los excipientes o principio activo que afecte el volumen del producto final el ajuste se realizara al diluyente puesto que su función es la de relleno.

Se propone utilizar la Beta-ciclodextrina (β -CD) para formar el complejo de inclusión con el Meloxicam mediante el método de secado por pulverización en una relación molar de 1:3 (Meloxicam/ β -CD), debido a que en un trabajo elaborado por Ainurofiq y Choiri (47), elaboraron complejos de inclusión de meloxicam/ β -CD utilizando 3 métodos diferentes (1: Método de secado por pulverización, 2: Método coprecipitación y 3: Método de amasado) en 3 diferentes proporciones molares para cada método 1:1, 1:2 y 1:3, y se demostró que el complejo de inclusión con una relación molar 1:3 elaborado por el método de secado por pulverización mejoro la solubilidad de entre los otros complejos de inclusión, sus diferentes concentraciones y el fármaco solo.

En la formulación original tiene Almidón glicolato de sodio como deslizante y en concentración baja, se propone utilizarlo como super disgregante, ya que absorbe agua con rapidez, lo cual da como resultado un hinchamiento de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos (3), así que el comprimido se disgregara con mayor velocidad. La concentración recomendada de una formulación es del 2 al 8% como super disgregante, siendo la concentración óptima alrededor del 4% (48), por lo que la concentración a utilizar en la formulación será 4%.

Se cambiaron los 3 diluyentes por Lactosa Spray Dried ya que se utiliza ampliamente como aglutinante y relleno en el tableteado por compresión directa (49), por lo que se utilizara para darle al comprimido el peso deseado.

Se cambiaron los 3 lubricante por Estearil fumerato de sodio, porque en una investigación elaborada por Paul y Sun (50), evaluaron la efectividad de la lubricación e impacto en características importantes de las tabletas de tres lubricantes, estereato de magnesio, estearil fumerato de sodio y ácido esteárico, en función de la concentración de lubricante (0.5, 1 y 2 % p/p) y en dos matrices de excipientes, demostraron que el estereato de magnesio es más eficaz que los otros dos lubricantes, pero provoca una fuerza de unión muy reducida, concluyeron que una concentración ligeramente más alta de estearil fumerato de sodio es igualmente de efectivo que estereato de magnesio pero sin reducir abiertamente otras propiedades importantes de la tableta (resistencia, friabilidad), ya que la concentración máxima utilizada fue de 2% p/p y los antes dicho se propone que se utilice en una concentración de 2.5% p/p.

Para la elaboración de los comprimidos, elaborar por compresión directa porque los excipientes son aptos, la β -CD demostró tener los mejores valores de resistencia a la tracción en un estudio realizado por Paczkowska et al (51) cuyo objetivo fue preparar tabletas mediante el método de compresión directa utilizando β -CD, HP- β -CD, β -CD/fosfato tricálcico y HP- β -CD/fosfato tricálcico un excipiente directamente comprimible, para investigar detalles sobre la presión de compresión óptima y el mecanismo de compactación, la lactosa spray dried se utiliza ampliamente como aglutinante y relleno en el tableteado por compresión directa (49) y facilita la compresión de principios activos problemáticos (52), por lo que se espera que las concentraciones utilizadas de lubricante y super disgregante no afecten la integridad física del comprimido.

Indometacina

Formulación

Se propone una formulación de indometacina de 25 mg, cada capsula pesará 200 mg

Para esta formulación se basó en la formulación de Sarath y Theju (53), realizándole cambios que pueden mejorar la solubilidad de la indometacina.

Tabla 7. Formulación original

Componente	Función	mg utilizado por comprimido
Indometacina	Principio activo	25
PEG-6000	Polímero de aglomeración	100
Talco	Diluyente	200
Total		325 mg

Tabla 8. Formulación propuesta

Componente	Función	% utilizado por capsula	Cantidad en mg por cada capsula
Indometacina	Principio activo	12.5	25
Sacarina	Coformador	6.4	12.8
Lactosa secada por aspersión	Diluyente	80.1	160.2
Estereato de calcio	Deslizante	1	2
Total		100%	200 mg

Se propone elaborar un cocrystal (Coformador/principio activo) para mejorar la solubilidad del principio activo.

Si hay aumento o disminución en alguno de los excipientes o principio activo que afecte el volumen del producto final el ajuste se realizara al diluyente puesto que su función es la de relleno.

Se propone utilizar como coformador la sacarina en una proporción equimolar con el principio activo para elaborar el cocrystal mediante el método de cristalización antidisolvente, porque es la proporción y método utilizado por Chun (54), en su investigación proponen el método de cristalización antidisolvente para formar cocrystal de Indometacina/sacarina, elaboraron cocrystal de Indometacina/sacarina obtenidos por el método de evaporación para compararlos, los cocrystal de la ruta del antidisolvente tenían propiedades de flujo y disolución ligeramente mejores que los cocrystal obtenidos por el método

de evaporación y el principio activo solo, es por ello que se eligió el método de cristalización antidisolvente.

Se cambio el talco por lactosa secada por aspersion, porque es usada ampliamente en la industria farmacéutica, en la fabricación de cápsulas y comprimidos para dar volumen (55) y se propone añadir estereato de calcio como deslizante a la fórmula para mejorar el flujo, ya que en un estudio realizado por Morin y Briens (56), cuyo objetivo fue examinar el impacto de los lubricantes en la fluidez de los productos farmacéuticos, utilizando como partículas de prueba lactosa secada por aspersion y gránulos de placebo, demostraron que el estereato de calcio mejoro las propiedades de flujo de la lactosa secada por aspersion utilizando valores de 1% p/p en comparación con los otros deslizantes, por esto se propone utilizar estereato de calcio al 1% p/p y porque la formulación esta compuesta es su mayoría por la lactosa secada por aspersion.

Etoricoxib

Formulación

Se propone una formulación de Etoricoxib de 90 mg, cada comprimido pesará 350 mg.

Para esta formulación se basó en la formulación de Shaik (57), realizándole cambios que pueden mejorar la solubilidad del Etoricoxib.

Tabla 9. Formulación original

Componente	Función	mg utilizado por comprimido
Etoricoxib	Principio activo	60
Croscarmelosa sódica	Super disgregante	15
Manitol	Diluyente	127.5
Talco	Deslizante	5
Estereato de magnesio	Deslizante	5
Polivinilpirrolidona (PVP)	Disgregante/diluyente	37.5
Total		250 mg

Tabla 10. Formulación propuesta

Componente	Función	% utilizado por comprimido	Cantidad en mg por cada comprimido
Etoricoxib	Principio activo	25.71	90
PVP-K30	Carrier	51.43	180
Croscarmelosa sódica	Super disgregante	2	7
Celulosa microcristalina	Diluyente	16.86	59
Estereato de magnesio	Deslizante	4	14
Total		100%	350 mg

Se propone elaborar una dispersión sólida (principio activo y portador) y utilizar un super disgregante para mejorar la solubilidad del principio activo.

Si hay aumento o disminución en alguno de los excipientes o principio activo que afecte el volumen del producto final el ajuste se realizara al diluyente puesto que su función es la de relleno.

Como portador se propone utilizar polivinilpirrolidona (PVP-K30) en una proporción 2:1 con el Etoricoxib para elaborar la dispersión sólida por el método del disolvente, ya que es la proporción y método utilizado por Torres (58), en su investigación elaboraron dispersiones sólidas de celecoxib y etoricoxib por el método del disolvente utilizando las proporciones 2/1 (PVP-K30/Etoricoxib), y calcularon la solubilidad mediante espectrofotometría ultravioleta visible, demostraron que las dispersiones sólidas obtenidas mejoraban considerablemente la solubilidad, de entre 100 y 200% para etoricoxib en comparación con la disolución del fármaco solo.

La croscarmelosa sódica se dejó en la formulación debido a que tiene una mínima gelificación, lo que implica una rápida disgregación y se hincha de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos (3) pero se utilizara en una proporción menor, se propone utilizar el 2% p/p porque en un estudio realizado por Yassin et al (59), elaboraron comprimidos de Celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica en

dos concentraciones 98/2% y 95/5% (celulosa microcristalina/croscarmelosa sódica), y se encontró que no hay diferencia significativa en los tiempos de disgregación entre ambas concentraciones, por lo que se utilizara el 2%.

Se cambiaron los dos diluyentes por celulosa microcristalina, porque es un diluyente ampliamente utilizado que se puede granular o compactar directamente (59), por lo que se utilizara para darle al comprimido el peso deseado.

De los 2 deslizantes se dejó el Estereato de magnesio porque es probablemente el lubricante más utilizado para la formación de tabletas farmacéuticas; es relativamente económico y proporciona una gran lubricación (5). Se propone utilizarlo al 4% p/p ya que en un estudio realizado por Morin y Briens (56), cuyo objetivo fue examinar el impacto de los lubricantes en la fluidez de los productos farmacéuticos, utilizando como partículas de prueba lactosa secada por aspersion y gránulos de placebo, se demostró que el estereato de magnesio mejoro las propiedades de flujo de la lactosa secada por aspersion utilizando valores de 2% p/p y de los gránulos de placebo utilizando solo el 4% p/p, por lo que para nuestra formulación se propone utilizar 4% p/p de estereato de magnesio ya que en nuestra formulación no hay lactosa.

En la formulación no se consideran usar aglutinantes porque se está proponiendo utilizar el PVP-K30 como Carrier y este excipiente también tiene la función de aglutinante, por lo que podría cumplir una doble función, ya que al ser una dispersión solida en este ya va inmerso el principio activo por lo que ya no se realizaría un proceso de granulación.

Elaboración de los comprimidos, elaborar por compresión directa porque los excipientes son aptos para el proceso, al utilizar la PVP-K30 como Carrier le confiere cohesividad al principio activo, la croscarmelosa sódica en formulaciones de comprimidos se puede utilizar tanto en compresión directa como en los procesos de granulación húmeda (3) y la celulosa microcristalina, es un diluyente ampliamente utilizado que se puede pregranular o compactar directamente (59), por lo que para los componentes de la formulación ya no sería necesario realizar una granulación.

Conclusiones

Los componentes de una formulación de un medicamento son un factor importante para considerar durante el desarrollo ya que estos pueden influir en la velocidad de disolución del principio activo de manera negativa o positiva, y el cómo está clasificado el principio activo en el sistema de clasificación biofarmacéutica para saber si tiene problemas de solubilidad y así saber qué tipo de excipiente utilizar o bien que otras aplicaciones tecnológicas se le pueden aplicar para mejorar su solubilidad.

Es importante corroborar de manera experimental que las formulaciones propuestas cumplen con el objetivo de mejorar la solubilidad del principio activo, así como también saber si cumplen con las pruebas de producto terminado ya que las formulaciones se propusieron de manera teórica, recopilando información de diversas investigaciones y no de manera experimental.

Referencias

1. Jiménez M. Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad de comprimidos [Trabajo de fin de grado]. Madrid: Universidad complutense; 2016.
2. Alarcón E. Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad de comprimidos [Trabajo de fin de grado]. Madrid: Universidad complutense; 2017.
3. Hernández J, Melgoza L. Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2014; 43(2): 234-247.
4. Maheshwari R, Shilpkar R. Formulation development and evaluation of injection of poorly soluble drug using mixed solvency concept. Revista Internacional de Farmacia y Biociencias. 2012; 3 (1): 179-189.
5. Serra J. Estructura, propiedades y aplicaciones de las ciclodextrinas y sus derivados [Trabajo de fin de Máster]. Ciudad de México: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2016.
6. Pineda A. Utilidad de las ciclodextrinas y derivados en el campo farmacéutico [Trabajo de fin de grado]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2017.
7. Ferretti V, Dalpiaz A, Bertolasi V, Ferraro L, Beggiato S, Spizzo F, et al. Indomethacin co-crystals and their parent mixtures: does the intestinal barrier recognize them differently. Molecular Pharmaceutics. 2015; 12(5): 1501-1511.
8. Alvarado K. Uso de cocrisales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. Revista pensamiento actual. 2015; 15(25): 207-215.
9. Hernández P. Utilización de cocrisales para el desarrollo de nuevos fármacos [Trabajo de fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2018.
10. Rodríguez B. Aplicación de las dispersiones sólidas en la elaboración de medicamentos [Trabajo de fin de grado]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2020.
11. Simonazzi A, Bermúdez J, Palma S. Dispersiones sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. Pharmaceutical Technology. 2015; 137: 64-70.

12. Talevi A, Quiroga P, Ruiz M. Procesos biofarmacéuticos, su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. Buenos aires: Editorial de la Universidad de la Plata; 2016.
13. Morales M. Desarrollo de un sistema autoemulsificable para administración de fármacos (SEDDS) que incrementa la solubilidad de enrofloxacin para su administración oral. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina. 2018; (ISSN: 2448-8380): 27-27.
14. Soler M. Revisión bibliográfica de los excipientes y su papel en la absorción de medicamentos [Trabajo de grado]. Valencia: Universitas Miguel Hernández; 2015.
15. Segura L. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Revista pensamiento actual. 2017; 17(28): 108-120.
16. Ríos R, Estrada L. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. Medicina interna de México. 2018; 34(2): 173-187.
17. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 3672, ibuprofeno [Internet]. PubChem; 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>
18. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 12th edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
19. Acevedo M, Anchante D, Jhong J, Centeno J. Perfil de Disolución de comprimidos de ibuprofeno con problemas de bioequivalencia en medio biorelevante formado por Lauril sulfato sódico. Brazilian Journal of Health Review. 2021; 4(3): 10662-10675.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Ibuprofeno winadol 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74205/FT_74205.html#4-1-indicaciones-terap-uticas

21. Vadevecum internacional. Ibuprofeno [Internet]. Vadevecum; 2021. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ibuprofeno-M01AE01-mx>
22. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 5018304, diclofenaco sódico [Internet]. PubChem; 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac-sodium>
23. Sandoval P, Rajabi A, Ponce L. Análisis comparativo de la cinética de liberación de diclofenaco sódico a partir de matrices hidrofílicas en medios de disolución convencionales y biorrelevantes. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*. 2015; 44(3): 282-310.
24. Almanza F. Estudio fisicoquímico de la solubilidad de diclofenaco sodico en mezclas etanol+ agua [Tesis para grado de Magíster]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
25. Matiz G, Trujillo M, Pérez D, Baena Y. Evaluación de la intercambiabilidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano. *Biomédica*. 2018; 38(4): 486-495.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Diclofenaco retard stada 100mg comprimidos de libración modificada EFG [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2021. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/62161/Prospecto>
27. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 54677470, Meloxicam [Internet]. PubChem; 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam>
28. Alayo W. Comparación entre el método in vitro e in silico en la determinación de la disolución intrínseca de meloxicam por el sistema de disco rotativo [Trabajo por título profesional]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Meloxicam Pensa 7,5 mg y Meloxicam Pensa 15 mg EFG [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68844/68844_ft.pdf

30. Vadevecum internacional. Meloxicam [Internet]. Vadevecum; 2021. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-meloxicam-M01AC06-mx>
31. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 3715, indometacina [Internet]. PubChem; 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Indomethacin> .
32. López J, Hurtado M, Arroyo A, Ramírez A. Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2012; 43(3): 72-80.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Indometacina Inacid 25 mg cápsulas duras [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/40537/40537_ft.pdf
34. Vadevecum internacional. Indometacina [Internet]. Vadevecum; 2021. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-indometacina-M01AB01-mx>
35. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Resumen de compuestos de PubChem para CID 123619, Etoricoxib [Internet]. PubChem; 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etoricoxib>.
36. Ravalika V, Sailaja K. Formulation and evaluation of etoricoxib niosomes by thin film hydration technique and ether injection method. Nano Biomed Eng. 2017; 9 (3): 242-248.
37. Rojas L, Santiago O, Bernad M, Monroy M, Miranda J. Incremento de la solubilidad de etoricoxib por codisolvenencia. Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química. 2020; 6(6): 705-713.
38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Etoricoxib aurovitás 90 mg comprimidos recubiertos con película efq [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA); 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/81888/FT_81888.html
39. Vadevecum internacional. Etoricoxib [Internet]. Vadevecum; 2021. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-etoricoxib-M01AH05-mx>
40. Muilema F. Estudio de la influencia del tiempo de secado del granulado en los parámetros, físicos, químicos y estabilidad de comprimidos de Ibuprofeno

elaborados por granulaci3n h3meda. [Tesis para optar por el T3tulo Profesional de Qu3mico Farmac3utico]. Quito: Universidad Central del Ecuador: 2015

41. Desai P, Er P, Liew C, Heng P. Functionality of disintegrants and their mixtures in enabling fast disintegration of tablets by a quality by design approach. *AAPS PharmSciTech*. 2014; 15(5); 1093-1104.
42. Dun J, Osei-Yeboah F, Boulas P, Lin Y, Sun C. A systematic evaluation of dual functionality of sodium lauryl sulfate as a tablet lubricant and wetting enhancer. *International journal of pharmaceutics*. 2018; 552(1-2); 139-147.
43. Zakowiecki D, Szczepanska M, Hess T, Cal K, Mikolaszek B, Paszkowska J, et al. Preparaci3n de formulaciones multiparticuladas de liberaci3n retardada de diclofenaco s3dico y evaluaci3n de sus caracter3sticas de disoluci3n utilizando m3todos de disoluci3n biopertinentes. *Revista de ciencia y tecnolog3a de suministro de f3rmacos*. 2020; 60; 101986.
44. Khan M. Novel application of Mixed solvency concept using poorly water soluble drug diclofenac sodium. *International Journal of research in Pharmacy and Chemistry*. 2012; 2(4); 1040-1042.
45. Khan M, Kaushik P, Maheshwari R. Novel application of mixed solvency concept in ecofriendly quantitative analysis of bulk drug of diclofenac sodium. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2012; 2(5).
46. Flores A. Desarrollo, control de calidad y comparaci3n de una tableta de meloxicam con tres similares en el mercado [Tesis de grado]. Chimborazo: Escuela Superior Polit3cnica de Chimborazo; 2012.
47. Ainurofiq A, Choiri S. Development and optimization of a meloxicam/ β -cyclodextrin complex for orally disintegrating tablet using statistical analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018; 23 (5); 464-475.
48. Tiwari R, Jat R, Sharma N, Singh A. An overview: on superdisintegrants [Internet] PharmaTutor, Pharmacy Infopedia 2013. Recuperado:<https://www.pharmatutor.org/articles/overview-superdisintegrants>
49. Handbook of pharmaceutical excipients. 7th Edici3n, 2012. Editado por Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Marian E Quinn. Pharmaceutical Press. London.

50. Paul S, Sun C. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018: 117; 118-127.
51. Paczkowska M, McDonagh A, Bialek K, Tajber L, Cielecka J. Mechanochemical activation with cyclodextrins followed by compaction as an effective approach to improving dissolution of rutin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020: 581; 119294.
52. Gonzalez I, Amador A, Guerrero C. Elaboración de comprimidos de clorhidrato de defenhidramina 25 mg, empleando el proceso de granulación activada por la humedad en el laboratorio Mauricio Díaz Muller [Tesis de licenciatura]. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2017.
53. Sarath C, Theju T. Crystallo-co-agglomeration: An effective tool to change the powder characteristics of indometacin IP. *Ijppr. Human*. 2016: 7 (4); 197-207.
54. Chun N, Wang I, Lee M, Jung Y, Lee S, Kim W, et al. Characteristics of indomethacin–saccharin (IMC–SAC) co-crystals prepared by an anti-solvent crystallization process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013: 85(3); 854-861.
55. José E. Calidad fisicoquímica de la lactosa anhidra materia prima de un laboratorio Farmacéutico nacional [Trabajo para optar por título profesional]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2019.
56. Morin G, Briens L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS PharmSciTech*. 2013: 14; 1158–1168.
57. Shaik R. Formulation and evaluation of oral disintegrating tablets of etoricoxib using various superdisintegrants. *J. Pharm. Res*. 2016: 5(12); 241-246.
58. Torres N. Solubilidad de fármacos y sus dispersiones sólidas en sistemas disolventes [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá; 2019.
59. Yassin S, Goodwin D, Anderson A, Sibik J, Wilson D, Gladden L, et al. The disintegration process in microcrystalline cellulose based tablets, part 1: influence of temperature, porosity and superdisintegrants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015: 104(10); 3440-3450.

Resumen

Los componentes de una formulación de un medicamento se dividen en dos grupos, excipientes y principio activo, y hoy se sabe que todos los componentes por los que está formado un medicamento influyen en la velocidad de disolución. Para elaborar una formulación con un fármaco poco soluble, se puede utilizar excipientes que mejoren la velocidad de disolución, como surfactantes, super disgregantes y agentes hidrotrópicos, también se pueden hacer cambios en la cristalinidad o formar complejos del principio activo, por ejemplo, cocristales, ciclodextrinas y dispersiones sólida.

Los AINEs constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia prescripción en nuestro país y en el mundo, son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos que comparten actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de 5 medicamentos AINEs con problemas de solubilidad, apoyados del sistema de clasificación biofarmacéutica, se propusieron Ibuprofeno, Diclofenaco sódico, Meloxicam, Indometacina y Etoricoxib como principios activos de estudio, también se realizó una revisión bibliográfica de excipientes que pueden mejorar la solubilidad de fármacos y de aplicaciones tecnológicas que se le pueden hacer para mejorar su solubilidad, con la información recabada se propuso una formulación a cada fármaco que pueda mejorar su velocidad de disolución.

Palabras clave: Cocristales; Ciclodextrinas; Dispersión solida; Solubilidad; Disolución.