



Trabajo de Fin de Grado

## **Formulación de fármacos antipsicóticos con ciclodextrinas**

**Paola Suárez López**  
**5º Grado en Farmacia**  
**Curso 2020 - 2021**

Tutora:

María Magdalena Echezarreta López  
Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica  
Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

# Índice

Abstract.....	3
Resumen.....	4
1. Introducción.....	5
1.1. Historia de las CDs.....	5
1.2. Estructura de las CDs.....	6
1.3. Complejos de inclusión con CDs.....	8
1.4. Derivados de las CDs.....	9
1.5. Aplicaciones de las CDs.....	10
1.6. Generalidades de los antipsicóticos.....	11
1.7. Farmacocinética de los antipsicóticos.....	13
2. Objetivo.....	15
3. Materiales y métodos.....	16
4. Resultados y discusión.....	17
4.1. Formulación de fármacos antipsicóticos con CDs.....	17
4.1.1. Factores que influyen en la solubilidad del principio activo.....	17
4.1.1.1. Tipo de CD.....	17
4.1.1.2. Estequiometría de CI.....	19
4.1.1.3. Aditivos.....	20
4.1.1.4. pK del fármaco y pH del medio.....	21
4.1.1.5. Métodos de preparación de CI.....	22
4.1.2. Estudios de formas farmacéuticas con CI.....	23
5. Conclusiones.....	27
6. Anexo I.....	28
7. Bibliografía.....	30

## **Abstract**

Currently, the number of active ingredients classified as Class II drugs, according to the Biopharmaceutical Classification System (BCS), are increasing and the search for alternatives to improve their solubility is one of the main objectives of the pharmaceutical industry. Multiple strategies have been used to increase the solubility of different drugs and one of them is complexation with cyclodextrins (CDs). Cyclodextrins are cyclic, truncated conical oligosaccharides characterized by a hydrophilic outer surface and a lipophilic cavity, capable of forming inclusion complexes (IC) by incorporating hydrophobic molecules into their cavity. A lipophilic character with a bioavailability and variable clinical response makes antipsychotics target candidates for formulation with CDs, a process influenced by type of CD, complex stoichiometry, dissolution medium, drug characteristics and route of administration.

**Key Words:** *cyclodextrin; antipsychotic drug; enhancement solubility; bioavailability; inclusion complex*

## **Resumen**

En la actualidad, el número de principios activos clasificados como fármacos de clase II, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), está aumentando y, la búsqueda de alternativas para mejorar su solubilidad es uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica. Se han utilizado múltiples estrategias para incrementar la solubilidad de diferentes fármacos y una de ellas es la complejación con ciclodextrinas (CDs). Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, con forma troncocónica, caracterizados por una superficie externa hidrófila y una cavidad lipófila, capaces de formar complejos de inclusión (CI) a través de la incorporación de moléculas hidrófobas en su cavidad. Un carácter lipófilo con una biodisponibilidad y respuesta clínica variable convierte a los antipsicóticos en candidatos diana para la formulación con CDs, un proceso influenciado por el tipo de CD, la estequiometría del complejo, el medio de disolución, las características del fármaco y la vía de administración.

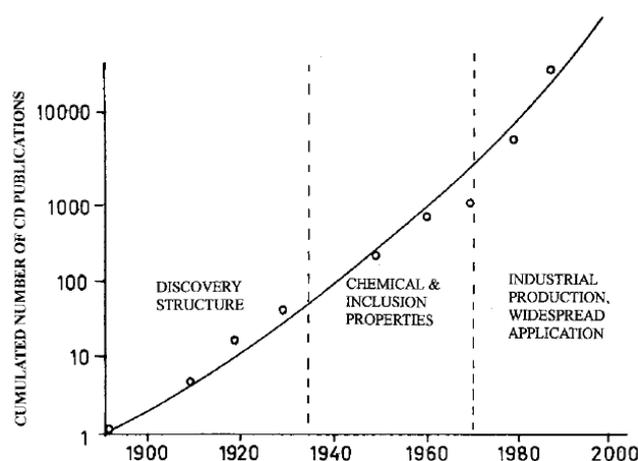
**Palabras clave:** *ciclodextrina; antipsicótico; solubilidad; biodisponibilidad; complejo de inclusión*

## 1. Introducción

### 1.1. Historia de las CDs

En 1891, August Villiers aisló un compuesto cristalino obtenido por la digestión bacteriana del almidón: 'celulosina', una sustancia estable frente a la hidrólisis ácida que carecía de las propiedades reductoras del almidón. Así, Villiers observó dos tipos de *celulosinas* que fueron estudiadas, posteriormente, por Frank Schardinger, quién las denominó  $\alpha$ -dextrina y  $\beta$ -dextrina, consiguiendo además identificar la bacteria productora de estos compuestos: *Bacillus macerans* (Szejtli, 1998).

A partir de 1940, la estructura y las propiedades fisicoquímicas de las CDs fueron descritas en detalle, y los avances biotecnológicos producidos en la década de 1970 permitieron mejorar su producción (Loftsson *et al.*, 2010) (Figura 1).



**Figura 1.** Etapas del desarrollo e identificación de las CDs. El número de publicaciones incrementó a lo largo del último siglo, superándose las 15.000 publicaciones a finales de 1997. (Szejtli, 1998)

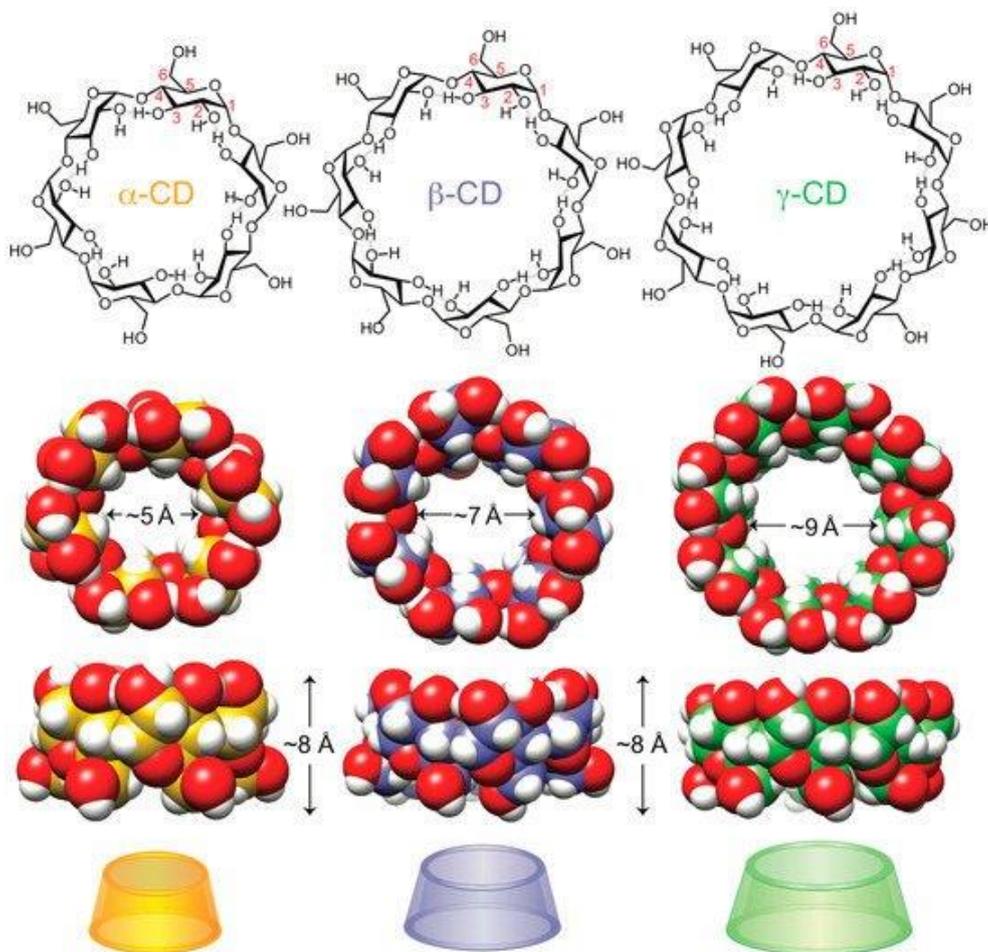
Durante este período, la toxicidad de las CDs se cuestionó tras la supuesta muerte de ratas alimentadas con una dieta rica en  $\beta$ -CD. Aunque no se publicaron datos suficientes, este informe toxicológico impidió durante años las aplicaciones farmacéuticas de las CDs y su aceptación por parte de las autoridades reguladoras. (Loftsson *et al.*, 2007)

Posteriormente, se demostró la ausencia de toxicidad y se vinculó la causa de la muerte con la presencia de impurezas en la dieta (Loftsson *et al.*, 2007). El

número de estudios relacionados con CDs incrementó de forma considerable, y la producción pasó de centrarse en unas pocas empresas con alto coste a numerosas empresas con precios más bajos, basados en la calidad y la cantidad (Szejtli, 1998).

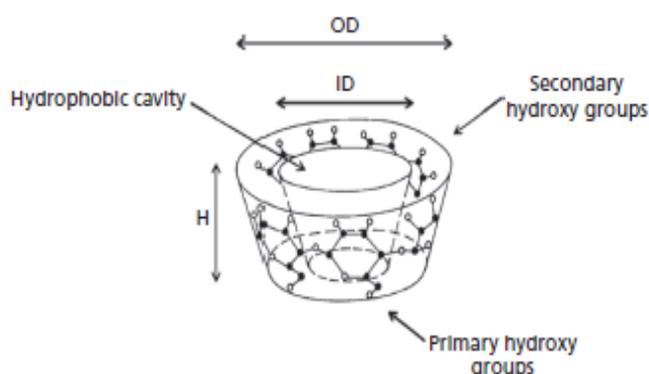
## 1.2. Estructura de las CDs

Las CDs son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranososa (Loftsson et al., 2010). Las tres principales CDs naturales son producidas industrialmente mediante la exposición de almidón a la enzima ciclomaltoextrina glucanotransferasa, excretada por *Bacillus macerans*, dando lugar a una mezcla de anillos con 6, 7 u 8 unidades de glucopiranososa correspondientes a  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD y  $\gamma$ -CD (Kurkov, 2013) (Figura 2).



**Figura 2.** Representación gráfica de las 3 principales estructuras de las CDs:  $\alpha$ -CD (amarillo),  $\beta$ -CD (lila),  $\gamma$ -CD (verde) (Bruns, 2019)

Debido a la estructura de silla de las unidades de glucopiranosas, las CDs tienen una forma troncocónica caracterizada por la presencia de grupos hidroxilos (OH) secundarios en el borde más ancho y OH primarios en el borde más estrecho, aportando una superficie exterior hidrófila con una cavidad central lipófila (Loftsson *et al.*, 2010) (Figura 3).



**Figura 3.** Estructura química de las CDs (Loftsson *et al.*, 2010)

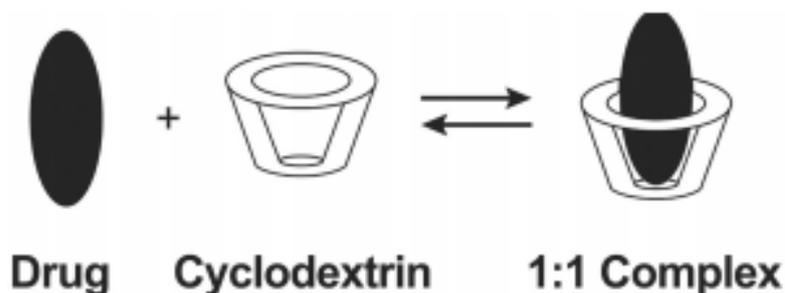
La formación de puentes de H entre C-2-OH de una glucopiranosas y C-3-OH de la siguiente unidad genera un cinturón secundario intramolecular, dando lugar a una menor solubilidad de  $\beta$ -CD en comparación con  $\alpha$ -CD y  $\gamma$ -CD (Szejtli, 1998) (Tabla 1).

Características	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Peso molecular [Da]	972	1135	1297
Unidades de glucopiranosas	6	7	8
Solubilidad en agua, 25 °C [g/100 mL]	14,5	1,85	23,2
Diámetro interno, ID [nm]	0,50	0,62	0,80
Diámetro externo, OD [nm]	1,46	1,54	1,75
Log $K_{o/w}$ , 25 °C	- 7,8	-10,7	-12
Humedad (%)	10,2	13,0 – 15,0	8 – 18
Volumen aproximado cavidad en un mol de CD [ml]	104	157	256

**Tabla 1.** Características de las principales CDs (Szejtli, 1998) Modificada

### 1.3. Complejos de inclusión con CDs

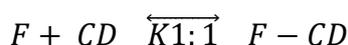
La principal propiedad de las CDs es la formación de complejos de inclusión (CI). En una solución acuosa, las CDs presentan fuerzas repulsivas con las moléculas de agua presentes en el interior de su cavidad, lo que favorece su sustitución por moléculas apolares (*huésped*) y la formación de CI solubles en agua. (Jansook *et al.*, 2018) (Figura 4)



**Figura 4.** Esquema sobre la formación de complejos de inclusión (Stella *et al.*, 2008)

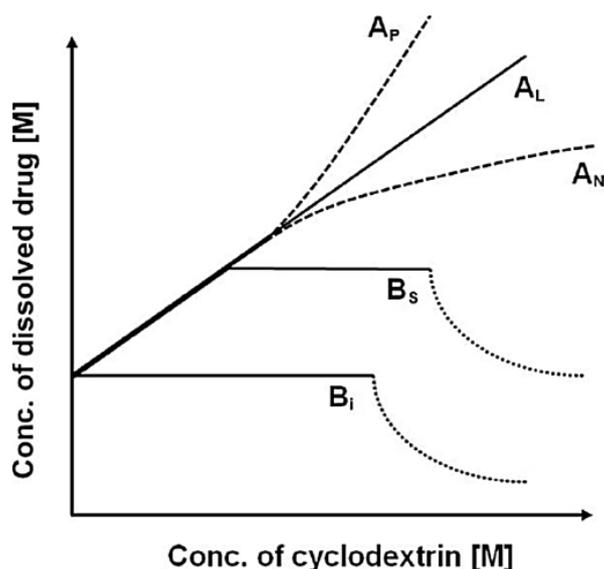
El tamaño de la molécula *huésped* condiciona el tipo de CD. Las moléculas de menor tamaño se incorporarán mejor en la cavidad de  $\alpha$ -CD, mientras que las más grandes en  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD. El caso más simple y frecuente es la formación de CI con estequiometría 1:1 (fármaco:ciclodextrina, F:CD), aunque moléculas de gran tamaño pueden dar lugar a complejos de una estequiometría de mayor orden.

Los diagramas de solubilidad describen la relación entre la concentración de CD y la concentración de fármaco disuelto (Figura 5). La constante de estabilidad ( $K_s$ ) y la eficiencia de complejación (CE) son parámetros que evalúan la capacidad de complejación de las CDs. Las ecuaciones (1) y (2) calculan los valores de  $K_s$  y CE para CI con estequiometría 1:1 a través de la pendiente del diagrama de solubilidad ( $m$ ) y la solubilidad intrínseca del principio activo ( $S_0$ ). (Jansook *et al.*, 2018).



$$K_{1:1} = \frac{[F - CD]}{[F] \cdot [CD]} = \frac{m}{S_0 \cdot (1 - m)} \quad (\text{Eq 1})$$

$$CE = S_0 \cdot K_s = \frac{m}{1 - m} \quad (\text{Eq 2})$$

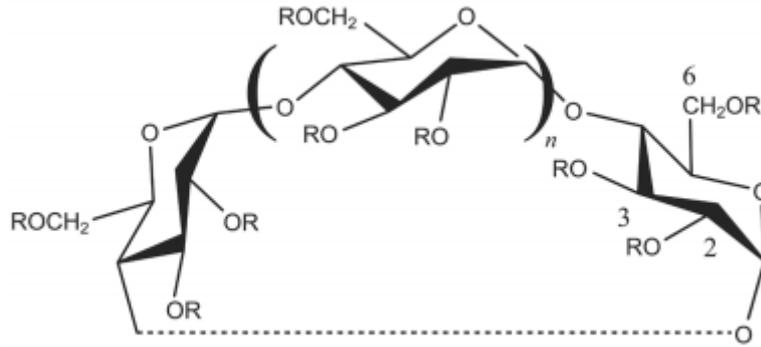


**Figura 5.** Clasificación de los perfiles de solubilidad de los complejos F-CD (fármaco-ciclodextrina) según Higuchi and Connors. Los perfiles de solubilidad tipo A representan el incremento de la solubilidad del fármaco con el aumento de la concentración de CD debido a la formación de CI, mientras que los perfiles de solubilidad tipo B dan lugar a CI con una solubilidad limitada en el medio acuoso. El perfil  $A_L$  se caracteriza por CI de primer orden respecto a CD y de primer o mayor orden respecto al F, mientras que el perfil  $A_P$  presenta CI de primer orden respecto a F y de primer o mayor orden respecto a CD. Los perfiles  $A_N$  son difíciles de interpretar y la desviación negativa puede asociarse a diferentes cambios en el medio de disolución, la estequiometría del CI, etc. (Jansook et al., 2018)

Las CDs mejoran la biodisponibilidad oral de fármacos con baja solubilidad según BCS (clase II y IV) (Loftsson et al., 2010). Los CI aumentan la solubilidad del fármaco y actúan como reservorios que liberan el principio activo en la membrana, incrementado el gradiente de concentración y favoreciendo su difusión (Jansook et al., 2018). El aumento de la absorción permite disminuir la dosis y mejorar los niveles plasmáticos del fármaco. (Loftsson et al., 2010)

#### 1.4. Derivados de las CDs

Los grupos OH presentes en la estructura de las CDs naturales pueden ser sustituidos por otros grupos funcionales, dando lugar a derivados de CDs con algunos cambios en las propiedades de las moléculas originales como la solubilidad acuosa y la capacidad complejante. Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de CDs dependen de la estructura, localización y número de sustituyentes (Tabla 2) (Loftsson et al., 2010)



Abreviaturas	Nombre	R
<b>DM-β-CD</b>	Dimetil-β-ciclodextrina	-CH <sub>3</sub> o -H
<b>TM-β-CD</b>	Trimetil- β-ciclodextrina	-CH <sub>3</sub> o -H
<b>G<sub>1</sub>-β-CD</b>	Glucosil-β-ciclodextrina	-Glucosil o -H
<b>G<sub>2</sub>-β-CD</b>	Maltosil-β-ciclodextrina	-Maltosil o -H
<b>HP-β-CD</b>	Hidroxiopropil-β-ciclodextrina	-CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> o -H
<b>HP-γ-CD</b>	Hidroxiopropil-γ-ciclodextrina	-CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>3</sub> o -H
<b>M-β-CD</b>	Metil-β-ciclodextrina	-CH <sub>3</sub> o -H
<b>RM-β-CD</b>	β-ciclodextrina metilada aleatoriamente	-CH <sub>3</sub> o -H
<b>SBE-β-CD</b>	Sulfobutiléter- β-ciclodextrina	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> Na o -H

**Tabla 2.** Estructura general de los derivados de CDs y sus abreviaturas. Los diferentes tipos de derivados pueden presentar sustitución sobre las posiciones O2, O3 y O6 de la estructura (Stella et al., 2008)

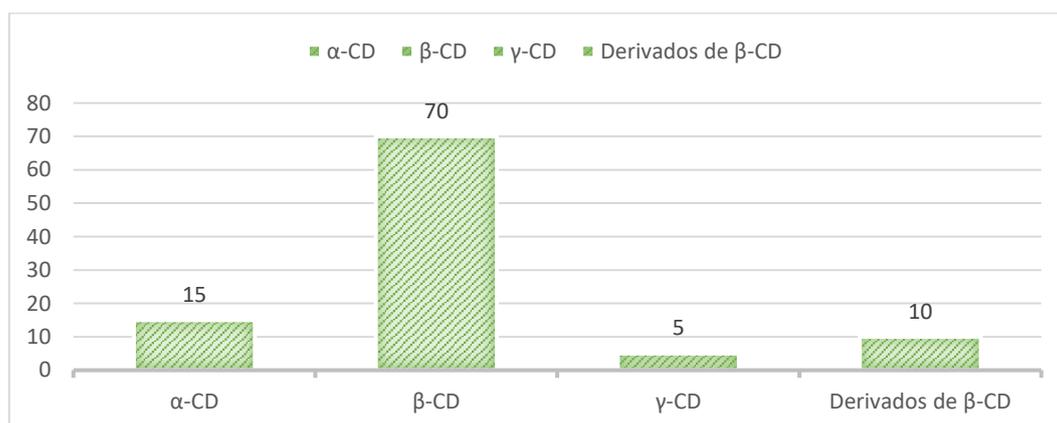
## 1.5. Aplicaciones de las CDs

El interés de la industria por las CDs se apoya en que (Szejtli, 1998):

- Son productos seminaturales producidos por una conversión enzimática.
- Se generan miles de toneladas por año mediante tecnologías respetuosas con el medio ambiente.
- Presentan precios aceptables.
- Su capacidad de complejación permite modificar propiedades de las moléculas *huésped*.
- No son tóxicas.

Las CDs están presentes en productos farmacéuticos, alimentos, cosméticos, etc. (Jansook et al., 2018). La introducción de nuevos excipientes en la industria

farmacéutica está más restringida que en cosmética y alimentación (Figura 6). En particular, en tecnología farmacéutica, las CDs suelen utilizarse como solubilizantes, estabilizantes o enmascaramiento de sabores (Loftsson et al., 2007). El anexo I muestra algunos ejemplos de medicamentos comercializados con CDs.



**Figura 6.** Porcentajes de las aplicaciones de CDs en la industria (Janssok et al., 2018)

β-CD es la CD más utilizada por su fácil producción y bajo coste, aunque su solubilidad limitada impide su administración parenteral. Para esta vía, las formulaciones comercializadas han empleado α-CD, HP-β-CD, SBE-β-CD, γ-CD y HP-γ-CD (Kurkov, 2013).

## 1.6. Generalidades de los antipsicóticos

Los antipsicóticos son fármacos indicados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y otros procesos de distinta etiología (vértigos, cuadros eméticos, etc.) (Ceruelo et al., 2007). Se clasifican en antipsicóticos típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA). Los AA son el tratamiento de elección debido a su eficacia frente a los síntomas negativos y positivos, y bajo riesgo de síntomas extrapiramidales, aunque con un mayor riesgo de efectos metabólicos (Finkel, 2016).

El objetivo terapéutico de los antipsicóticos es reducir la sintomatología, facilitar la reintegración social, prevenir recaídas y minimizar los efectos adversos (Gómez, 2006). Sin embargo, una de las principales causas de recaídas y hospitalizaciones es la falta de adherencia, analizado en más del 40% de los

pacientes (Arango et al., 2018). La aparición de reacciones adversas es una de las principales causas de abandono terapéutico y, en algunos casos, su prevalencia se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento (Ceruelo et al., 2007).

Existen diferentes tipos de antipsicóticos y presentaciones adaptadas al paciente y la situación clínica. Las formas farmacéuticas orales son la base del tratamiento inicial, mientras que las soluciones inyectables de larga duración (ILD) o depot se implantan tras el fracaso terapéutico con antipsicóticos orales (Montes et al., 2017) (Tabla 3 y 4).

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones
<b>Clorpromazina</b>	Largactil®	Comprimidos Gotas orales Ampollas
<b>Flufenazina</b>	Modecate®	Ampollas (ILD)
<b>Levomepromazina</b>	Sinogan®	Comprimidos Ampollas Gotas orales
<b>Perfenazina</b>	Decentan®	Comprimidos
<b>Haloperidol</b>	Haloperidol EFG	Comprimidos Gotas orales Ampollas
<b>Droperidol</b>	Xomoxil®	Ampollas
<b>Zuclopentixol</b>	Clopixol®	Comprimidos Gotas orales Ampollas
<b>Sulpirida</b>	Dogmatil® Psicocen®	Ampollas Comprimidos Cápsulas
<b>Tiaprida</b>	Tiaprizal®	Comprimidos Ampollas Gotas orales
<b>Pimozida</b>	Orap®	Comprimidos

**Tabla 3.** Principales antipsicóticos típicos utilizados en clínica  
(Botplus, 2017), (Jiménez et al., 2020)

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones
<b>Amisulprida</b>	Solian®	Comprimidos Solución oral
<b>Aripiprazol</b>	Abilify® Abilify Maintena® Arizol® Aripiprazol EFG	Comprimidos Comprimidos bucodispersables Solución inyectable Viales (ILD)
<b>Risperidona</b>	Arketin® Risperdal® Risperidona EFG	Comprimidos Comprimidos bucodispersables Solución oral Viales (ILD)
<b>Paliperidona</b>	Invega® Trevicta® Xeplion®	Comprimidos liberación prolong. Jeringa precargada (ILD)
<b>Asenapina</b>	Sycrest®	Comprimidos sublinguales
<b>Clozapina</b>	Leponex® Nemea® Clozapina EFG	Comprimidos Comp. bucodispersables
<b>Olanzapina</b>	Zyprexa® Zypadhera® Olanzapina EFG	Comprimidos Comprimidos bucodispersables Cápsulas Viales (ILD)
<b>Quetiapina</b>	Psicotric® Seroquel® Quetiapina EFG	Comprimidos de liberación prolongada Comprimidos
<b>Ziprasidona</b>	Zeldox®	Cápsulas Viales

**Tabla 4.** Principales antipsicóticos atípicos utilizados en clínica.  
(Botplus, 2017), (Jiménez et al., 2020)

## 1.7. Farmacocinética de los antipsicóticos

Los antipsicóticos orales son moléculas muy lipófilas que atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica (BHE) y presentan un volumen de distribución elevado. En general, se metabolizan por medio del sistema Citocromo P450 hepático, destacando las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4. Algunos metabolitos son activos y se han desarrollado como agentes farmacoterapéuticos; por ejemplo, la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona (Finkel, 2016).

Según BCS, la mayoría de antipsicóticos se clasifican como fármacos de clase II (alta permeabilidad, baja solubilidad). Su baja solubilidad acuosa y/o el efecto primer paso dan lugar a una biodisponibilidad oral variable y una respuesta clínica individualizada (*Bera et al., 2016*) (Tabla 5).

AT		AA	
Principio activo	Biodisponibilidad (%)	Principio activo	Biodisponibilidad (%)
Clorpromazina	10 – 30	Aripiprazol	87
Flufenazina	20 – 50	Clozapina	12 – 81
Haloperidol	40 – 70	Iloperidona	96
Perfenazina	20 – 25	Lurasidona	10 – 20
		Olanzapina	80
		Paliperidona	28
		Quetiapina	5 – 13
		Risperidona	68
		Ziprasidona	59

**Tabla 5.** Porcentajes de biodisponibilidad de los fármacos antipsicóticos (*Dipiro, 2014*)

Las presentaciones depot aseguran concentraciones plasmáticas del principio activo más estables, evitando la variabilidad relacionada con la absorción oral y la biotransformación hepática. A pesar de que está ampliamente aceptado que las formulaciones depot mejoran la adherencia, el paciente puede presentar recaídas incluso con un cumplimiento asegurado del tratamiento (*Fernández et al., 2009*).

## **2. Objetivo**

Las CDs han sido objeto de estudio en la industria farmacéutica por su uso como excipientes. En base a esto, este trabajo se centra en la revisión bibliográfica de artículos relacionados con la formulación de CDs y un grupo farmacoterapéutico específico, los antipsicóticos.

El principal objetivo es analizar y evaluar qué factores influyen en el proceso de desarrollo de un medicamento antipsicótico elaborado con CDs. Entre ellos, destacan el tipo de CD, la estequiometría del CI, pH del medio, las características del fármaco y la vía de administración.

### 3. Materiales y métodos

A través del Punto Q, portal de búsqueda de información de la Universidad de la Laguna, se accedió a un listado de diferentes bases de datos. Se seleccionó como fuente de información el motor de búsqueda *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) que permite acceder al contenido de MEDLINE, una base de datos biomédica recolectada por la *Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NIH)*.

Se procedió a una búsqueda simple con el término “*cyclodextrin*” y “*antipsychotic drug*”, de forma independiente, con el fin de obtener una visión general sobre el número de artículos relacionados con las ciclodextrinas y los antipsicóticos. Posteriormente, se realizó una búsqueda avanzada del término “*cyclodextrin*” con las siguientes palabras: “*antipsychotic drug*”, “*bioavailability*”, “*solubility enhancement*” e “*inclusion complex*”.

Se aplicó un filtro de búsqueda temporal, con el fin de seleccionar los estudios publicados en un período comprendido entre 2011 – 2021. Además, se utilizó *RefWorks* como gestor bibliográfico para crear una base de datos de referencias y elaborar la bibliografía.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Formulación de antipsicóticos con CDs

Los estudios se centran en el aumento de la solubilidad acuosa de los antipsicóticos mediante la complejación con CDs. La formación de CI se basa en la combinación de CDs con antipsicóticos de clase II (alta permeabilidad, baja solubilidad), mayoritariamente del grupo de AA.

La mejora de la solubilidad acuosa facilitaría la preparación de nuevas formas farmacéuticas que aumenten la absorción o eviten la biotransformación del fármaco. Una mayor biodisponibilidad implicaría la reducción de la dosis, disminuyendo así el riesgo de reacciones adversas, que es una de las principales causas de abandono terapéutico (*Freitas et al., 2012*).

Durante los ensayos, se observó que la mejora de la solubilidad del fármaco tras la formación de CI está influenciada por las características y propiedades de las CDs, los fármacos encapsulados y los complejos. La selección adecuada de estos factores condiciona desde la composición y el coste de la formulación hasta la absorción y la vía de administración de una nueva forma farmacéutica.

#### 4.1.1. Factores que influyen en la solubilidad del principio activo

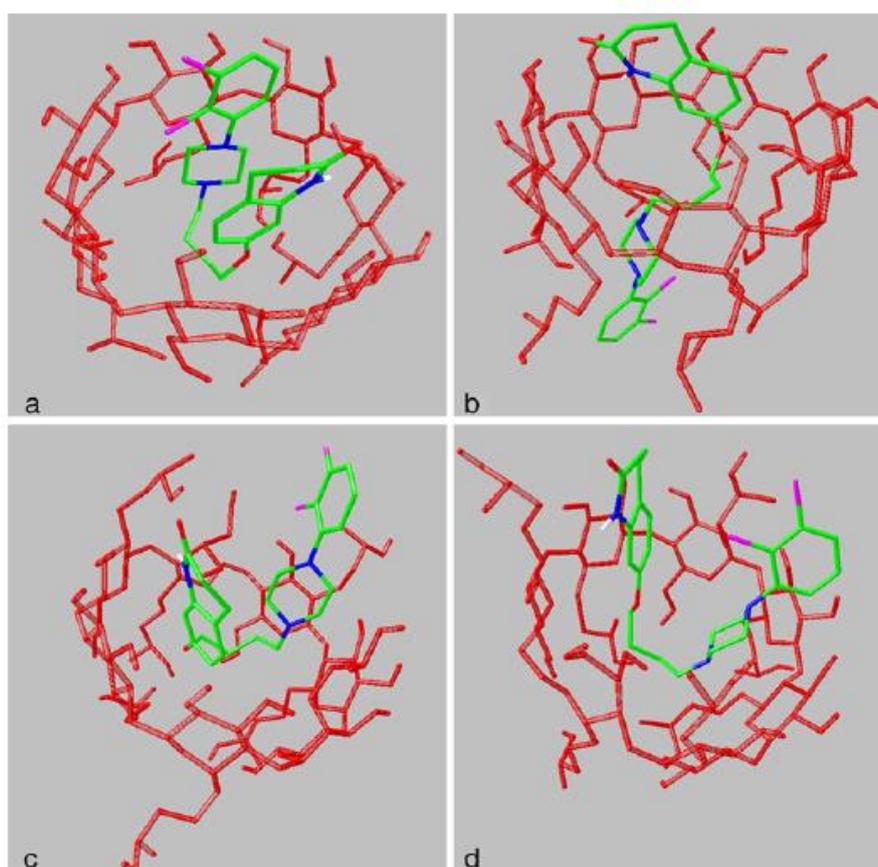
##### 4.1.1.1. Tipo de CD

El tipo de CD demostró ser una de las variables que afectan a la disolución del fármaco. Los resultados obtenidos se basan en la formación de complejos con  $\beta$ -CD y sus derivados, por lo que se desconoce el efecto de otros tipos de CDs.

Principio activo	Tipo CD	F:CD	Ks [M <sup>-1</sup> ]	Tipo de perfil solubilidad
Aripiprazol	$\beta$ -CD	1:1	379,03	A <sub>L</sub>
	HP- $\beta$ -CD	1:2	464,74	
Lurasidona	$\beta$ -CD	1:1	246,07	A <sub>L</sub>
Quetiapina	$\beta$ -CD	1:2	3638	B <sub>S</sub>
Risperidona	RM- $\beta$ -CD	1:1	173,38	A <sub>L</sub>

**Tabla 6.** Representación de algunos resultados obtenidos en función del tipo de ciclodextrina, la relación molar del complejo y el tipo de perfil de solubilidad fase

Los valores ideales de  $K_s$  para mejorar la biodisponibilidad se encuentran entre  $100 - 5000 \text{ M}^{-1}$  (Sbârcea et al., 2021). Ningún estudio presentó valores de  $K_s$  fuera del intervalo ideal, ya que los complejos de inclusión formados presentarían interacciones débiles ( $< 100 \text{ M}^{-1}$ ) o fuertes ( $> 5000 \text{ M}^{-1}$ ) capaces de limitar la liberación y absorción del principio activo (Bera et al., 2016). Los derivados de  $\beta$ -CD muestran una mayor capacidad de disolución que  $\beta$ -CD, lo que confirma su mejor humectación y capacidad de complejación (Shaimaa et al., 2013). Por esta razón, los derivados suelen presentar una constante de estabilidad ( $K_s$ ) superior a la de  $\beta$ -CD (Tabla 6).



**Figura 7.** Representación de las conformaciones de aripiprazol (ARP) con diferentes isómeros de HP- $\beta$ -CD: el isómero a con siete sustituyentes 2-hidroxiopropilo en O6 (7a, b) y el isómero b con cuatro sustituyentes 2-hidroxiopropilo en O6 y tres sustituyentes 2-hidroxiopropilo en O2 (7c, d). La localización del sustituyente 2-hidroxiopropilo en el O2 en el isómero b impide la incorporación del ARP en la cavidad del derivado, mientras que el isómero a carece de sustituyentes O2 siendo las conformaciones a y b más estables (Mihajlovic et al., 2012)

En algunos casos, el valor de  $K_s$  de  $\beta$ -CD es superior al de los derivados, puesto que la localización de los sustituyentes, como los grupos hidroxipropilo y metilo, impiden la inclusión del fármaco en la cavidad de la CD (*Freitas et al., 2012*). Por otro lado, el tamaño y la estructura del principio activo también pueden impedir su incorporación en la cavidad (*Bera et al., 2016*) (Figura 7). El impedimento estérico de los sustituyentes y la inclusión parcial o total del fármaco en la CD determinan la estabilidad de los complejos y condicionan la mejora de la solubilidad acuosa.

#### 4.1.1.2. Estequiometría de CI

Complejo (F:CD)	% fármaco disuelto tras 60 minutos			
	PM	KD	MW	FD
ARP- $\beta$ -CD 1:1	17,93	26,86	37,66	50,06
ARP- $\beta$ -CD 1:2	22,73	31,26	46,46	69,99
ARP-HP- $\beta$ -CD 1:1	19,26	30,34	40,80	54,53
ARP-HP- $\beta$ -CD 1:2	24,26	34,26	52,59	88,39

**Tabla 7.** Porcentajes de fármaco disuelto tras 60 minutos para complejos de aripiprazol (ARP) con  $\beta$ -CD y HP- $\beta$ -CD preparados en relación molar 1:1 y 1:2 (F:CD) clasificados en función del método de preparación de los complejos: PM (mezcla física), KD (amasado), MW (irradiación con microondas) y FD (liofilización) (*Shaimaa et al., 2013*)

La mayoría de estudios presenta la obtención de CI con estequiometría 1:1 (F:CD) y un perfil de solubilidad tipo AL. Sin embargo, ciertas moléculas como aripiprazol presentan una estructura de gran tamaño y el aumento de la proporción de CD en la relación molar (F:CD) permite mejorar la inclusión del fármaco e incrementar así la solubilidad (Tabla 7).

En ciertos casos, como el diagrama de solubilidad de quetiapina, se muestra una curva tipo B<sub>s</sub> caracterizada por un descenso de la cantidad de fármaco disuelto a altas concentraciones de CDs, debido a la formación de un precipitado por la reducción de la solubilidad del CI formado (*Ogawa et al., 2013*) (Figura 8).

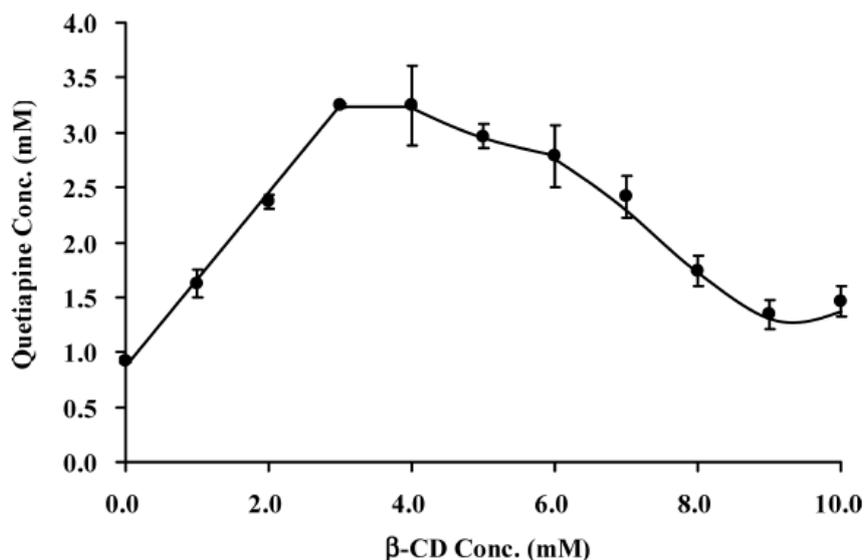


Figura 8. Diagrama de solubilidad de quetiapina y  $\beta$ -CD (Ogawa *et al.*, 2013)

#### 4.1.1.3. Aditivos

La adición de un tercer componente al proceso de complejación con CDs da lugar a la síntesis de complejos terciarios (Figura 9). Algunos de estos componentes, como los polímeros hidrosolubles, permiten mejorar la solubilidad y la eficiencia de complejación (CE) en concentraciones adecuadas (Sherje *et al.*, 2019).

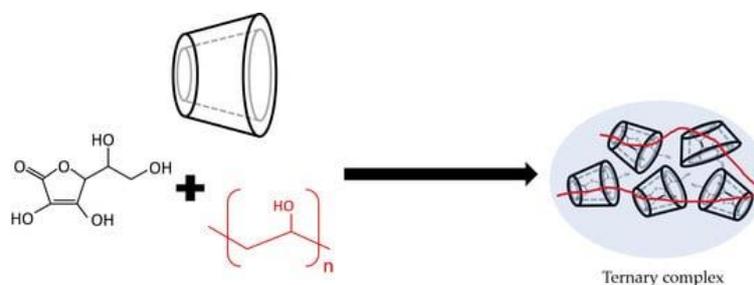


Figura 9. Formación de complejos ternarios (Saokham *et al.*, 2020)

PA	Tipo CD	Aditivo	Ks [M <sup>-1</sup> ]	CE
Paliperidona	$\beta$ -CD	KDN 0,3%	1106,85	0,088
		-	906,58	0,071
Pimozida		PVP-K30 20%	330,07	2,22
		-	233,52	1,34

Tabla 8. Resultados del diagrama de solubilidad de sistemas ternarios formados por los complejos de paliperidona- $\beta$ -CD y pimozida- $\beta$ -CD con los polímeros polivinilpirrolidona (PVP-K30) y kollidon-30 (KDN).

La cantidad de CDs naturales en las formulaciones no puede incrementarse debido a su solubilidad limitada. La necesidad de reducir la toxicidad, coste o dosis del fármaco conlleva una disminución de la concentración de CDs (*Sherje et al., 2019*). Mediante la adición de excipientes poliméricos se demuestra que el complejo terciario formado permite aumentar la solubilidad del fármaco sin necesidad de adicionar grandes concentraciones de CDs, reduciendo así su proporción en la formulación y la dosis de principio activo (*Bera et al., 2016*) (Tabla 8)

#### 4.1.1.4. pK del fármaco y pH del medio

Ciertos antipsicóticos presentan una solubilidad dependiente del pH. Clozapina es una base débil (pKa 7,5) con una baja capacidad de complejación en medio ácido debido a la presencia de su forma ionizada. Su ionización implicaría la formación de interacciones más débiles con la cavidad de HP- $\beta$ -CD, indicando que el valor del pKa del fármaco es relevante durante la complejación (*Zeng et al., 2013*).

Fármaco	Tipo CD	Ks [M <sup>-1</sup> ]	Medio
Clozapina	HP- $\beta$ -CD	360,83	Agua destilada
		72,21	Acetato pH 4,5
		847,35	Fosfato pH 6,8

**Tabla 9.** Resultados obtenidos en los diagramas fase solubilidad de los complejos de inclusión de HP- $\beta$ -CD con clozapina y perfenazina en tres medios distintos (agua destilada, acetato pH 4,5, fosfato pH 6,8)

La tabla 9 muestra que el medio fosfato pH 6,8 presenta CI más estables en comparación con agua destilada y acetato pH 4,5. Las bases débiles muestran un incremento de la solubilidad con el descenso del pH. Por lo tanto, la presencia de CDs y un ajuste de pH adecuado puede modificar las propiedades fisicoquímicas del antipsicótico (*Mihajlovic et al., 2012*). Además, la estabilidad de los complejos en fosfato pH 6,8, valor similar al pH salival, ofrece la posibilidad de elaborar formulaciones capaces de absorberse a nivel bucal.

#### 4.1.1.5. Método de preparación de CI

El proceso de preparación de los CI es la etapa que más influye sobre la disolución del principio activo (*Londhe et al., 2018*). Los métodos más comunes son amasado (KD), atomización (SD), radiación con microondas (MW), liofilización (FD), evaporación (EV) y precipitación (PR) (Tabla 10).

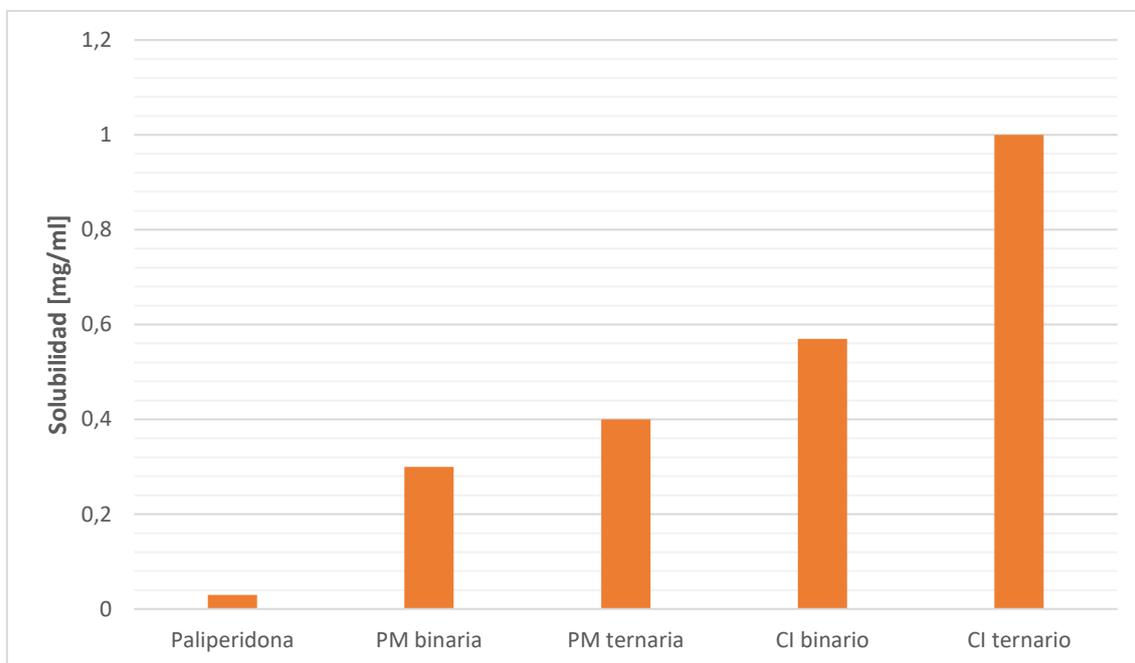
Principio activo	Tipo CD	Ks [M <sup>-1</sup> ]	Técnicas de preparación
Aripiprazol	β-CD	379,03	KD MW FD
	HP-β-CD	464,74	
Paliperidona	β-CD	906,58	PR
	β-CD + KDN	1106,85	
Pimozida	β-CD	233,51	KD
	β-CD + PVP-K30	330,07	
Quetiapina	β-CD	3638	PR
Risperidona	RM-β-CD	173,38	KD

**Tabla 10.** Resultados en función del tipo de CD, magnitud de Ks y técnica de preparación del complejo de inclusión.

La precipitación y la liofilización son los procesos con mayores valores de Ks en comparación con el resto, como se observa en la tabla 7 y la tabla 10. En gran medida, se debe a la total amorfización de los CI y una pérdida de la cristalinidad característica de los componentes individuales (*Sherje et al., 2015*). La mejora de la solubilidad de los antipsicóticos está determinada por su interacción con las CDs y ésta depende del método de preparación utilizado para la formación de los complejos (*Londhe et al., 2018*).

Los sistemas terciarios presentan mayor solubilidad que los binarios ya que un tercer componente amorfo puede mejorar la complejación entre el antipsicótico y la CD. Los sólidos amorfos se disuelven más rápidamente que los cristales debido a su mayor energía interna y movimiento molecular. En general, las mezclas físicas mantienen la estructura cristalina de los componentes, por lo que

el ligero incremento de la solubilidad del fármaco es causado por débiles interacciones fármaco-CD en etapas tempranas del proceso de disolución (*Bera et al., 2016*) (Figura 10).



**Figura 10.** Estudio de solubilidad de paliperidona pura, mezclas físicas (PM) y los complejos de inclusión (CI) de paliperidona- $\beta$ -CD (*Sherje et al., 2015*)

#### 4.1.2. Estudios de formas farmacéuticas con CI

Entre los resultados, se han encontrado cinco ensayos sobre el diseño de formas farmacéuticas que incluyen CI de CDs con fármacos antipsicóticos. La mayoría se centran en las formas farmacéuticas orales debido a sus ventajas durante el proceso de manufacturación y administración (*Sherje et al., 2018*) (Tabla 11). Además, los derivados de  $\beta$ -CD, sobre todo HP- $\beta$ -CD, son seleccionados por su mayor solubilidad acuosa, seguridad y capacidad complejante en comparación con  $\beta$ -CD (*Wang et al., 2013*).

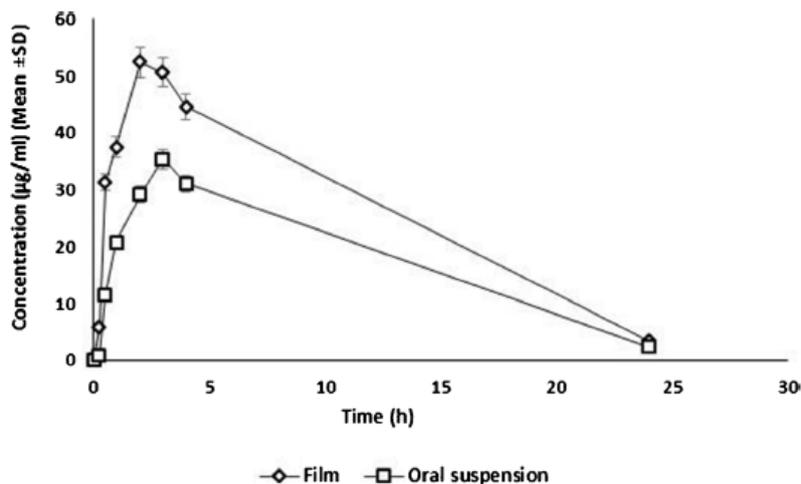
Los comprimidos bucodispersables (ODTs) atraen el interés de los investigadores por la incorporación directa del fármaco a la circulación sistémica y su fácil administración (*Wang et al., 2012*).

Principio activo	Tipo de CD	Forma farmacéutica
<b>Pimozida</b>	$\beta$ -CD	Comprimidos de liberación inmediata
<b>Perfenazina</b>	HP- $\beta$ -CD	Comprimidos bucodispersables (ODTs)
<b>Clozapina</b>	HP- $\beta$ -CD	Comprimidos bucodispersables (ODTs)
<b>Iloperidona</b>	HP- $\beta$ -CD	Films sublinguales
<b>Quetiapina</b>	$\beta$ -CD HP- $\beta$ -CD G1- $\beta$ -CD G2- $\beta$ -CD DM- $\beta$ -CD TM- $\beta$ -CD	Solución inyectable

**Tabla 11.** Clasificación de las formulaciones en función del tipo de principio activo y CD del complejo, y la forma farmacéutica elaborada.

Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con ODTs. Las curvas de las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos mostraron una mejora de la absorción y una relación directa con la magnitud de  $K_s$ . Cuánto más elevado sea su valor, menor capacidad de disociación tendrá el complejo, resultando en una reducción de la concentración de fármaco libre y, por lo tanto, una menor biodisponibilidad oral (*Zeng et al., 2013*).

También se ha propuesto el diseño de formas farmacéuticas sublinguales. Un ensayo estudió la caracterización y formulación de complejos Iloperidona-HP- $\beta$ -CD en películas sublinguales. Los estudios de disolución *in vitro* pasaron de 6% de fármaco puro disuelto en los primeros 15 min a más del 80% tras la complejación. La Figura 11 muestra la comparación de las concentraciones plasmáticas de la forma sublingual y suspensión oral, destacando una mejora de la biodisponibilidad (*Londhe et al., 2018*).



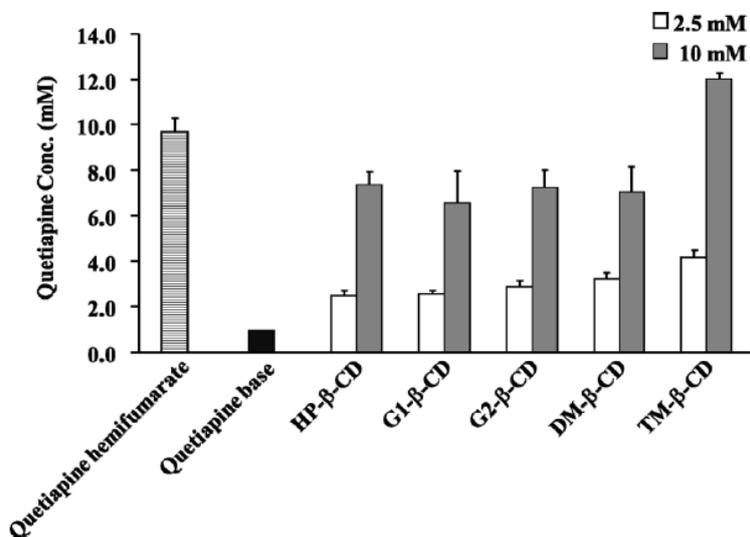
**Figura 11.** Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas de iloperidona frente al tiempo tras la administración de una película sublingual (film) y una suspensión oral en ratas. La comparación de las concentraciones plasmáticas de la forma sublingual y suspensión oral destacan una mejora de la biodisponibilidad oral. (Londhe et al., 2018)

Tanto los ODTs como los films, son formas farmacéuticas que buscan una acción rápida, una mejora de la biodisponibilidad y el incremento de la adherencia terapéutica (Zeng et al., 2013). Además, la película sublingual de iloperidona contiene mentol para una sensación refrescante y aspartamo para un sabor dulce, por lo que las propiedades organolépticas de las formulaciones podrían mejorar la cooperación del paciente durante el tratamiento (Londhe et al., 2018).

Un bajo número de investigaciones se centra en la vía parenteral ya que los antipsicóticos inyectables suelen ser tratamientos de segunda línea y, además, su forma de administración genera rechazo en el paciente. El hemifumarato de quetiapina forma parte de los principales medicamentos comercializados debido a su alta solubilidad acuosa. En cambio, la quetiapina base es un principio activo menos soluble y más lipófilo, por lo que se comparó su solubilidad tras la formación de CI con algunos de derivados de  $\beta$ -CD (Ogawa et al., 2013).

Los estudios de solubilidad mostraron un incremento de la concentración de fármaco disuelto dependiendo del tipo de derivado. TM- $\beta$ -CD presentó un aumento de la solubilidad doce veces mayor en comparación con el resto de derivados (Figura 12). El uso parenteral de DM- $\beta$ -CD y TM- $\beta$ -CD no es posible debido a su alta citotoxicidad, por lo que se propuso la modificación de la

estructura química de estas CDs para evitar su efecto citotóxico. Por esta razón, los derivados de  $\beta$ -CD modificados podrían ser una posible opción para futuras formulaciones parenterales (Ogawa *et al.*, 2013).



**Figura 12.** Comparación de las solubilidades de hemifumarato de quetiapina y quetiapina base, y el efecto de los derivados de  $\beta$ -CD sobre la solubilidad de quetiapina base. (Ogawa *et al.*, 2013)

## 5. Conclusiones

La complejación de fármacos antipsicóticos con CDs permite aumentar la solubilidad acuosa y, por ello, diseñar nuevas formas farmacéuticas con una mejor biodisponibilidad. Esta mejora depende del tipo de CD, la estequiometría del CI, tamaño y pK del fármaco, el pH del medio y el método de preparación de los complejos.

Estas variables están interrelacionadas y deben tenerse en cuenta durante la etapa de preformulación. La mejora de la solubilidad acuosa del antipsicótico permitiría la administración de menor dosis de fármaco, influyendo en el coste y la composición de la forma farmacéutica, el riesgo de reacciones adversas y la adherencia terapéutica de los pacientes.

A pesar de que se estudiaron 2 vías de administración, los estudios de las formas farmacéuticas prototipo demostraron una mayor absorción del principio activo y, en el caso de la quetiapina, la propuesta del posible uso de CDs modificadas para formulaciones parenterales. En un futuro, estos excipientes podrían utilizarse para la búsqueda de otras vías de administración de fármacos antipsicóticos como la vía pulmonar, tópica o intranasal.

## 6. Anexo I

Tipo CD	Fármaco	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Compañía (País)
$\alpha$ -CD	Alprostadil	Caveject Dual	Solución IV	Pfizer (Europa)
	Limaprost	Oplamon	Comprimidos	Ono (Japón)
	PGE1	Prostavastin	Solución parenteral	Ono (Japón) Schwarz (Europa)
$\beta$ -CD	Cefalosporina	Meiact	Comprimidos	Meiji Seika (Japón)
	Clordiazepóxido	Tranxilium	Comprimidos	Gador (Argentina)
	Dexametadona	Glymerasol	Comprimidos Ungüento	Fujinaga (Japón)
	Etinilestradiol y drospirenona	Yaz	Comprimidos	Bayer (Europa, USA)
	Iodina	Mena-Gargle	Solución	Kyushin (Japón)
	Meloxicam	Mobitil	Comprimidos Supositorios	Medical Union (Egipto)
	Nicotina	Nicorette	Comprimidos sublinguales	Pfizer (Europa)
	Nitroglicerina	Nitropen	Comprimidos sublinguales	Nihon Kayaku (Japón)
	Omeprazol	Omebeta	Comprimidos	Betafarm (Europa)
	PGE2	Prostarmon E	Comprimidos sublinguales	Ono (Japón)
	Piroxicam	Brexin Flogene Ciclodon	Comprimidos Supositorios	Chiesi (Europa) Ach� (Brazil)
	Ibuprofeno lisina	Dolorac	Solución oral	Fardi (Europa)
HP- $\beta$ -CD	Cladribina	Mavenclad	Comprimidos	Merck Europe (Europa)
	Letermovir	Prevymis	Polvo para solución para perfusión	Merck Sharp and Dohme (Europe)

**Anexo I.** Algunos medicamentos comercializados con CD (Loftsson et al., 2010) *Modificada*

Tipo CD	Fármaco	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Compañía (País)
<b>SBE-β-CD</b>	Aripiprazol	Abilify	Solución intramuscular	Otsuka Pharm. (USA)
	Maropitant	Cerenia	Solución parenteral	Pfizer Animal Health (USA)
	Mesilato de ziprasidona	Zeldox Geodon	Solución intramuscular	Pfizer (USA, Europa)
	Diclofenaco sodico	Voltaren	Colirio en solución	Thea (Europa)
	Carfilzomib	Kyprolus	Polvo para solución para perfusion	Amgen Europe (Europa)
<b>RM-β-CD</b>	17β-estradiol	Aerodiol	Spray nasal	Servier (Europa)
	Cloranfenicol	Clorocil	Colirio	Oftalder (Europa)
	Indometacina	Indocid	Colirio	Chauvin (Europa)
	Itraconazol	Sporanox	Solución oral Solución IV	Janssen (USA)
<b>γ-CD</b>	Tc-99 Teboroxima	CardioTec	Solución IV	Squibb Diagnostics (USA)
<b>HP-γ-CD</b>	Diclofenaco sódico	Voltaren Ophtha	Colirio	Novartis (Europa)
	Itraconazol	Itraconazol Altan	Solución para perfusion	Altan Pharm. (Europa)

**Anexo I.** Algunos medicamentos comercializados con CD (Loftsson et al., 2010) *Modificada*

## 7. Bibliografía

- Arango, C., Baeza, I., Bernardo, M., Cañas, F., de Dios, C., Díaz-Marsá, M., et al. (2018). Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(2), 92-105. doi:10.1016/j.rpsm.2018.03.006
- Bera, H., Chekuri, S., Sarkar, S., Kumar, S., Muvva, N. B., Mothe, S., et al. (2016). Novel pimozide- $\beta$ -cyclodextrin-polyvinylpyrrolidone inclusion complexes for tourette syndrome treatment. *Journal of Molecular Liquids*, 215, 135-143. doi:10.1016/j.molliq.2015.12.054
- Botplus Web. N05A. Antipsicóticos (2017)  
<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2017/2/13/106609.pdf>
- Bruns, C. J. (2019). Exploring and exploiting the symmetry-breaking effect of cyclodextrins in mechanomolecules. *Symmetry (Basel)*, 11(10), 1249. doi:10.3390/sym11101249
- DiPiro, J. T. (2014). *Pharmacotherapy handbook / [editors] barbara G. wells , joseph T. DiPiro , terry L. schwinghammer , cecily V. DiPiro* (9th ed.). McGraw-Hill.
- Fernández, A., Pinto-Meza, A., Haro, M. J. (2009). Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental – Journal of Psychiatry and Mental Health*, 2(1), 5-8. doi: 10.1016/S1888-9891(09)70710-4
- Finkel, R. (2016). *Farmacología (6a. ed.)* Wolters Kluwer Health.
- Freitas, M. R. d., Rolim, L. A., Soares, Monica Felts de La Roca, Rolim-Neto, P., Albuquerque, M. M. d., & Soares-Sobrinho, J. (2012). Inclusion complex of methyl- $\beta$ -cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. *Carbohydrate Polymers*, 89(4), 1095-1100. doi:10.1016/j.carbpol.2012.03.072

- Gómez, A. (2006). Farmacoterapia de la esquizofrenia. Antipsicóticos convencionales y atípicos (I). *Farmacia Profesional Elsevier*, 20(9), 73-78
- Jansook, P., Ogawa, N., & Loftsson, T. (2018). Cyclodextrins: Structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1), 272-284. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.11.018
- Jiménez, F. J., Cabrera C., Delgado, C., Cabrera, F., Martín Román, J. A., de la Sierra, G., et al. (2020). N05A1 Antipsicóticos solos (25a. ed). *Medimecum 2020. Guía de terapia farmacológica*. (pp.1124 – 1160). Springer Healthcare Ibérica
- Kurkov, S. V., & Loftsson, T. (2013). Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 167-180. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.055
- Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *British Medical Bulletin*, 114(1), 169-179. doi:10.1093/bmb/ldv017
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (2010). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607-1621. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x
- Loftsson, T., & Duchêne, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 329(1), 1-11. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.10.044
- Londhe, V. Y., Deshmane, A. B., Singh, S. R., & Kulkarni, Y. A. (2018). Lurasidone- $\beta$ -cyclodextrin complexes: Physicochemical characterization and comparison of their antidepressant, antipsychotic activities against that of self microemulsifying formulation. *Journal of Molecular Structure*, 1157, 395-400. doi:10.1016/j.molstruc.2017.12.042
- Londhe, V., & Shirsat, R. (2018). Formulation and characterization of fast-dissolving sublingual film of iloperidone using Box–Behnken design for enhancement of oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech*, 19(3), 1392-1400. doi:10.1208/s12249-018-0954-y

- Mihajlovic, T., Kachrimanis, K., Graovac, A., Djuric, Z., & Ibric, S. (2012). Improvement of aripiprazole solubility by complexation with (2-hydroxy)propyl- $\beta$ -cyclodextrin using spray drying technique. *AAPS PharmSciTech*, 13(2), 623-631. doi:10.1208/s12249-012-9786-3
- Montes E., Acosta F., Plasencia M., et al. Antipsicóticos en la esquizofrenia (2017). BOLCAN. Boletín canario del uso racional del medicamento en el SCS, 9(3), 1-8.
- Ogawa, N., Kaga, M., Endo, T., Nagase, H., Furuishi, T., Yamamoto, H., et al. (2013). Quetiapine free base complexed with cyclodextrins to improve solubility for parenteral use. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 61(8), 809-815. doi:10.1016/j.jpba.2014.12.036
- Saokham, P., Burapapadh, K., Praphanwittaya, P., Loftsson, T. (2020). Characterization and Evaluation of Ternary Complexes of Ascorbic Acid with  $\gamma$ -Cyclodextrin and Polyvinyl Alcohol. *Int. J. Mol. Sci.* 21(12), 4399. doi:10.3390/ijms21124399
- Sbârcea, L., Tănase, I., Ledeti, A., Cîrcioban, D., Vlase, G., Barvinschi, P., et al. (2021). Risperidone/randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin inclusion Complex—Compatibility study with pharmaceutical excipients. *Molecules*, 26(6) doi:10.3390/molecules26061690
- Shaimaa M Badr-Eldin, Ahmed, T. A., & Hatem, R. I. (2013). Aripiprazole-cyclodextrin binary systems for dissolution enhancement: Effect of preparation technique, cyclodextrin type and molar ratio. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(12), 1223-1231.
- Sherje, A., & Londhe, V. (2015). Ternary inclusion complex of paliperidone with  $\beta$ -cyclodextrin and hydrophilic polymer for solubility and dissolution enhancement. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(4), 324-334. doi:10.1007/s12247-015-9229-2
- Stella, V. J., & He, Q. (2008). Cyclodextrins. *Toxicologic pathology*, 36(1), 30–42. <https://doi.org/10.1177/0192623307310945>

- Szejtli, J. (1998). Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5), 1743-1754. doi:10.1021/cr970022c
- Thombre, A. G., Shah, J. C., Sagawa, K., & Caldwell, W. B. (2012). In vitro and in vivo characterization of amorphous, nanocrystalline, and crystalline ziprasidone formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 428(1-2), 8-17. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.02.004
- Wang, L., Xiao, Y., Chen, M., Zeng, F., & Zong, L. (2013). Pharmacokinetics of orally disintegrating tablets of perphenazine/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex in rabbits. *Die Pharmazie*, 68(10), 800. doi:10.1691/ph.2013.2244
- Zeng, F., Wang, L., Zhang, W., Shi, K., & Zong, L. (2013). Formulation and in vivo evaluation of orally disintegrating tablets of clozapine/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. *AAPS PharmSciTech*, 14(2), 854-860. doi:10.1208/s12249-013-9973-x