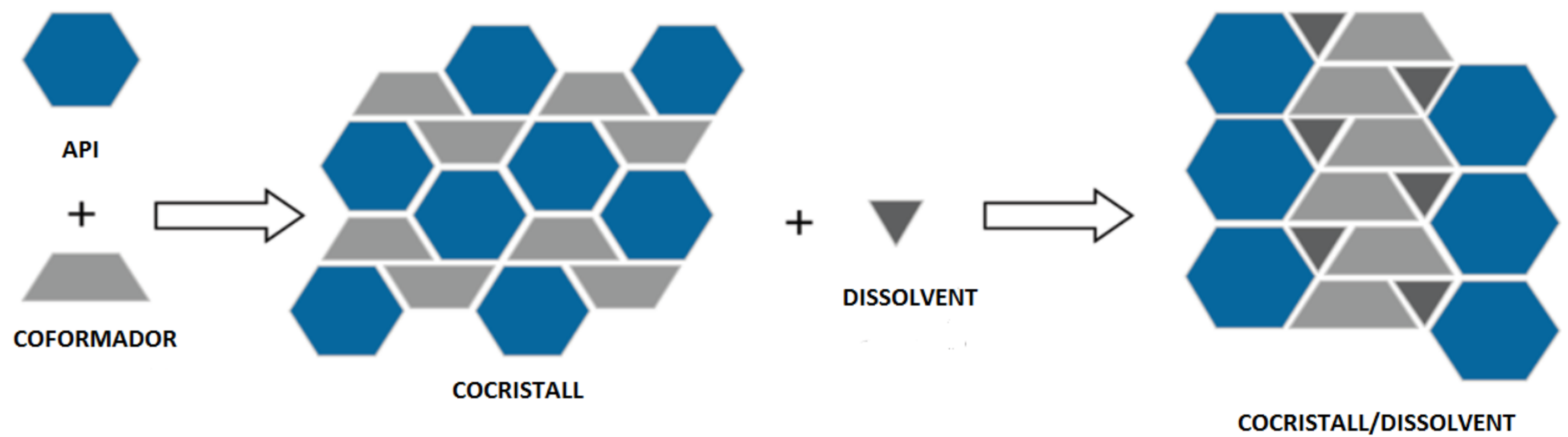


DESENVOLUPAMENT D'ESTRATÈGIES PER A LA DETERMINACIÓ DE LA SOLUBILITAT DE FÀRMACS EN FORMA DE COCRISTALL

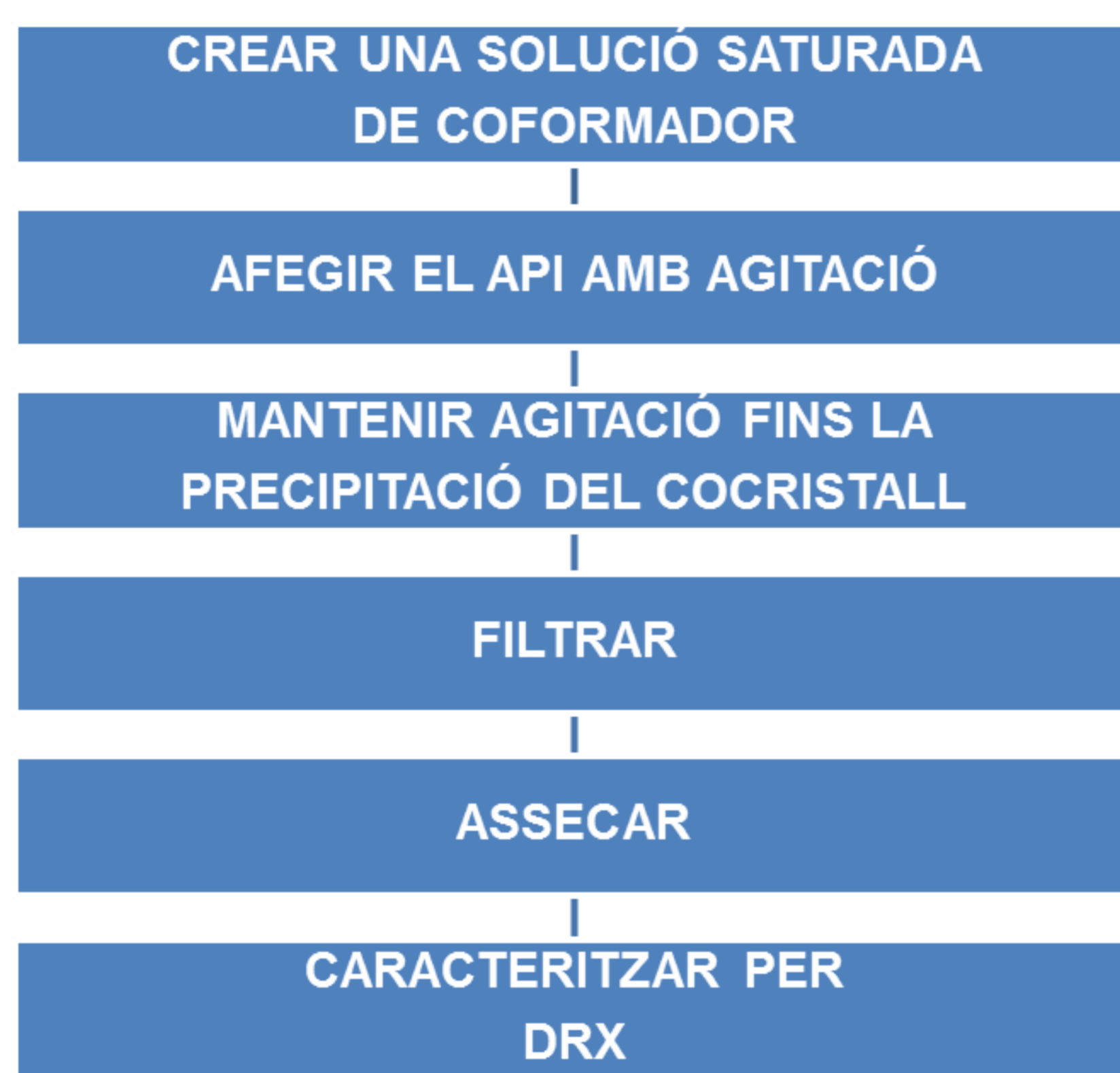
INTRODUCCIÓ

La solubilitat és un dels paràmetres més importants a tenir en compte en el desenvolupament de nous fàrmacs, ja que per a que un compost s'absorbeixi correctament i realitzi la seva funció a l'organisme, cal que primer se solubilitzi en els fluids biològics.^[1] Una de les estratègies desenvolupades per a fer front a aquesta problemàtica ha estat la síntesi de cocristalls. Aquests consisteixen en un material cristal·lí format per dos compostos: el principi actiu (API) i un coformador. El coformador és un compost en general força soluble que cristal·litzat conjuntament amb el principi actiu fa que augmenti la solubilitat del conjunt.^{[2][3]}

El fet que l'API tingui una baixa solubilitat dificulta la determinació de la solubilitat dels cocristalls per mètodes tradicionals, ja que un cop dissolt el cocristall l'API precipita, obtenint-se la solubilitat de l'API i no la del propi cocristall. Per aquest motiu cal desenvolupar altres estratègies, com és la de determinar la solubilitat en els punts eutèctics. A més, Si algun dels compostos que forma el cocristall presenta propietats àcid-base, la solubilitat es veurà afectada pel pH, degut a que les substàncies ionitzables presenten diferent grau de solubilitat depenent de les seves constants d'acidesa i del pH del medi. Per aquest motiu, els perfils de pH-solubilitat són essencials per predir el comportament i la biodisponibilitat en cas de tenir compostos ionitzables.^[4]



SÍNTESI DELS COCRISTALLS



Compostos estudiats:

API:

- Carbamazepina

Coformador:

- Sacarina

DETERMINACIÓ DE LA SOLUBILITAT

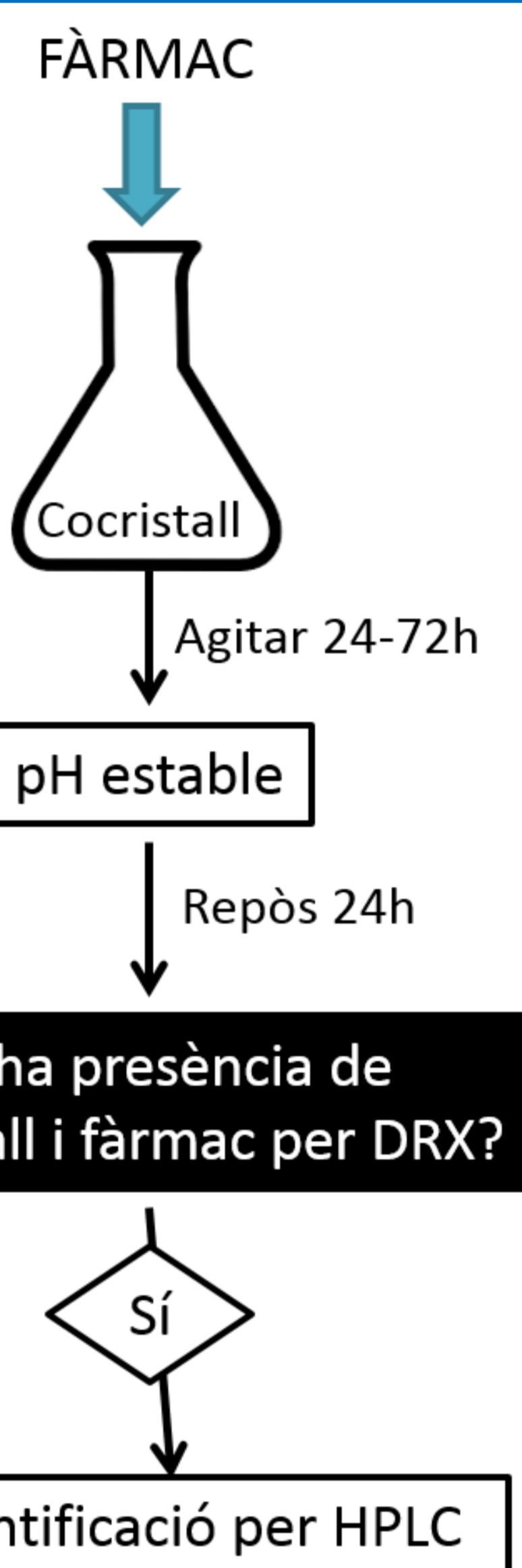
PUNT EUTÈCTIC

Per a la correcta determinació de la solubilitat dels cocristalls és necessari conèixer la concentració del fàrmac i del coformador en el punt eutèctic, és a dir, en unes condicions on existeixen el cocristall i un dels seus components en estat sòlid, tot en equilibri amb la solució saturada.

Per calcular la concentració en el punt eutèctic s'ha utilitzat l'equació 1, mentre que per determinar la solubilitat del cocristall s'ha utilitzat l'equació 2.

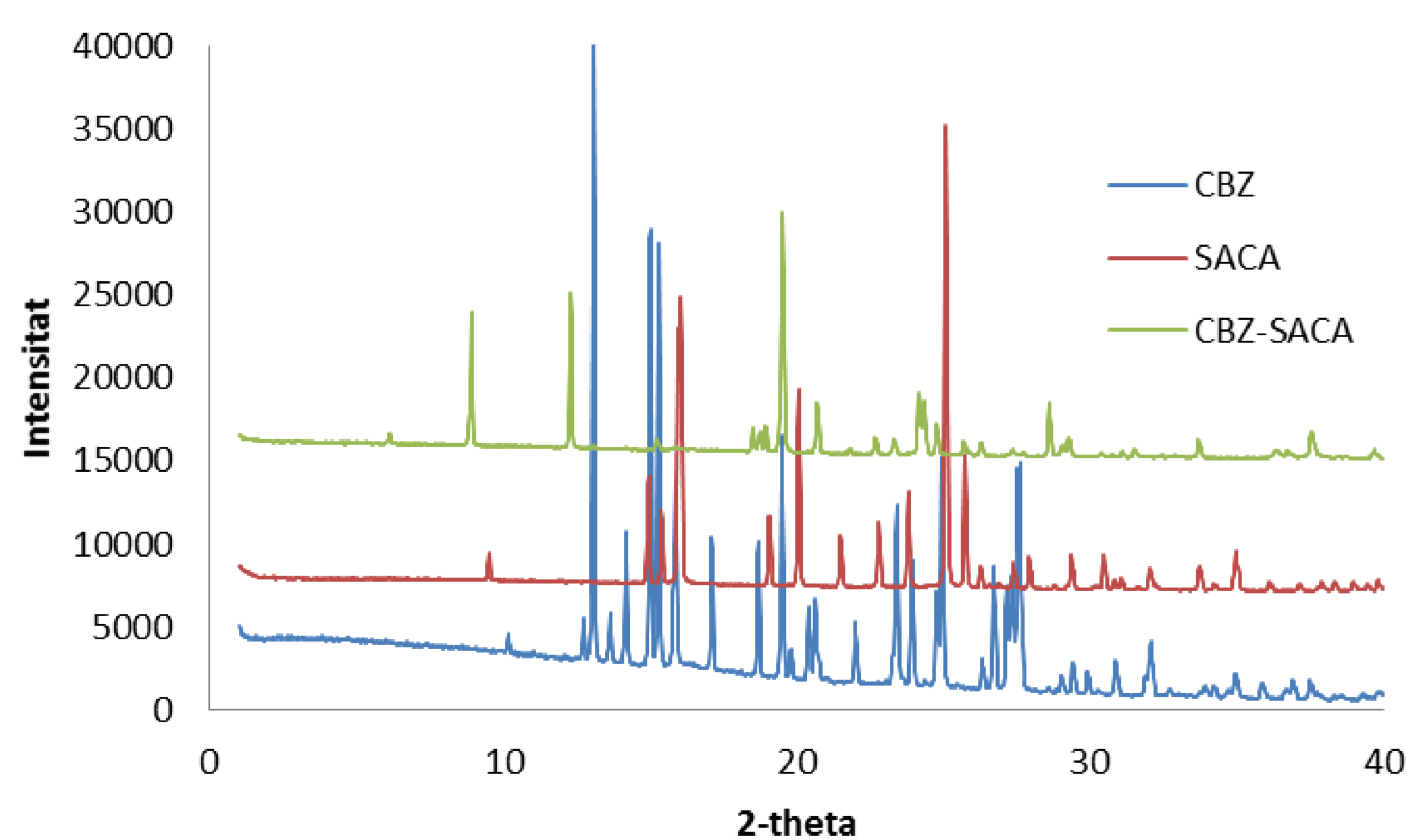
$$[COF]_{eu} = \frac{K_{ps}}{[API]_{eu}} \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad (1)$$

$$S = \sqrt{[COF]_{eu} [API]_{eu}} \quad (2)$$

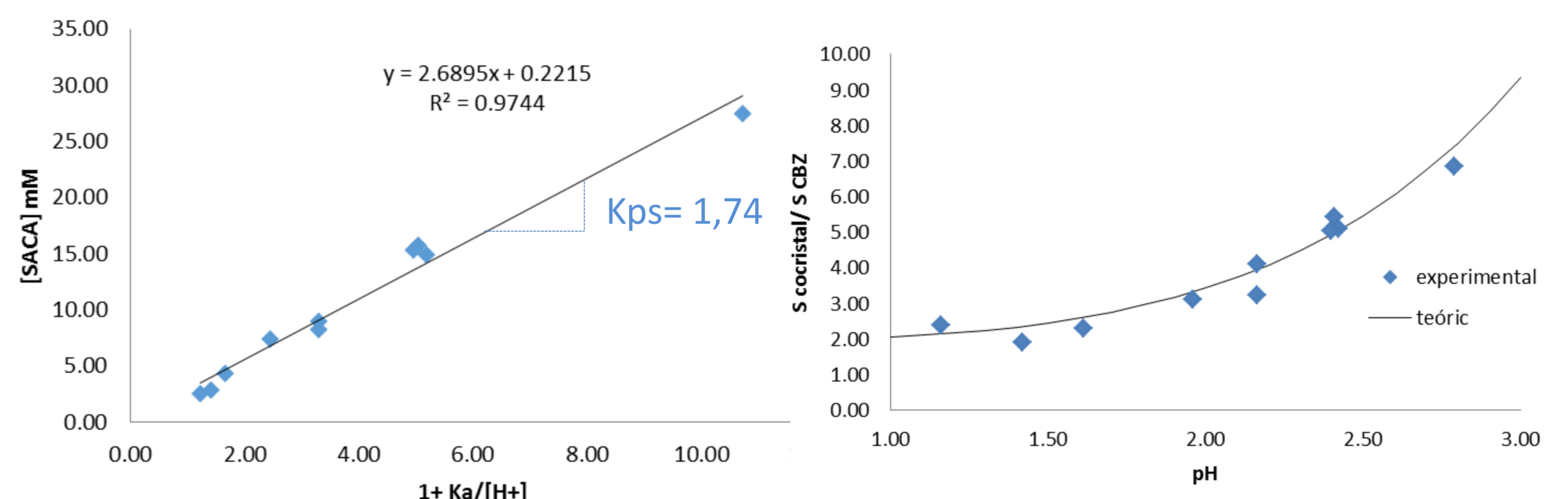


RESULTATS

Patrons de DRX representatius de la sacarina, carbamazepina i el cocristall sacarina-carbamazepina



El patró de DRX del cocristall és diferent als patrons dels components aïllats. El cocristall té un perfil propi de pics de difracció que és indicatiu de que té una estructura pròpia i que no és una barreja dels dos components per separat.



pH	[SACA] _{Eu} mM	[CBZ] _{Eu} mM	S _{cocrystal} mM	S _{cocrystal} / S _{CBZ}
1.16	2.54	0.45	1.07	2.37
1.42	2.85	0.80	1.51	1.89
1.61	4.29	0.83	1.88	2.28
1.96	7.40	0.77	2.38	3.11
2.16	9.04	0.54	2.20	4.11
2.40	15.28	0.60	3.04	5.03
2.41	15.76	0.54	2.91	5.42
2.42	14.92	0.57	2.92	5.11
2.79	27.45	0.59	4.02	6.84

REFERÈNCIES

- [1] Katherine Alvarado López (2015). Uso de cocristales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos, Universidad de Costa Rica - Sede de Occidente Revista Pensamiento Actual - Vol. 15 - No. 25, 2015
- [2] Schultheiss, N; Newman, A. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. Crystal Growth & Design, 2009 Jun, Vol.9 (6), pp.2950-2967
- [3] Shoghi Kalkhoran, Elham Bosch, Elisabeth; Ràfols Llach, Clara; Universitat De Barcelona. Departament De Química Analítica. Physico-Chemical Characterization of Drugs: Acidity and Solubility.
- [4] Bethune, Sarah J.; Huang, Neal ; Jayasankar, Adivaraha ; Rodríguez-Hornedo, Nair. Understanding and predicting the effect of cocrystal components and pH on cocrystal solubility. Crystal Growth and Design, 2 September 2009, Vol.9(9), pp.3976-3988

CONCLUSIONS

- La solubilitat dels cocristalls de fàrmacs no ionitzables presenten una dependència del pH si el coformer és ionitzable.
- Els models matemàtics utilitzats són adequats per a predir el comportament de la solubilitat dels cocristalls.
- Les dades experimentals obtingudes concorden amb les concentracions estimades mitjançant les equacions 1 i 2.
- El cocristall de CBZ-SACA té una solubilitat entre 2 i 10 vegades més gran que la del fàrmac aïllat i un K_{ps} de 1,74 ± 0,20, calculat mitjançant la regressió lineal de les concentracions eutèctiques del coformador.