

# Cocrystalización, una herramienta efectiva para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos

Urrea Rojas, Anamaría<sup>1</sup>; González Amaya, Jhon Alex<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudiante del Programa de Química Farmacéutica de la Universidad El Bosque; [aurrear@unbosque.edu.co](mailto:aurrear@unbosque.edu.co).

<sup>2</sup> Tutor de trabajo de grado, profesor asociado de la Universidad El Bosque; [jagonzaleza@unbosque.edu.co](mailto:jagonzaleza@unbosque.edu.co).

**Abstract:** Teniendo en cuenta que una de las problemáticas que se presentan hoy en día en las industrias farmacéuticas es la baja biodisponibilidad de los fármacos debido a la baja solubilidad que presenta en el cuerpo humano, el presente documento pretende resaltar las características de la cocrystalización como una posible solución a este inconveniente. Por consiguiente, se establece un marco referencial usando diferentes bases de datos con el cual se identifica las ventajas y desventajas de la cocrystalización, en comparación con otras estrategias utilizadas para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos. Los resultados muestran que la cocrystalización ofrece ventajas significativas en la formulación de fármacos sólidos, permitiendo una mayor solubilidad y estabilidad. Se destaca que no solo aumenta, sino que también disminuye propiedades según las necesidades. Sin embargo, la complejidad en la selección del coformador y la producción a gran escala de las técnicas de síntesis son dificultades que se deben considerar. En conclusión, la cocrystalización emerge como una alternativa prometedora para potenciar la solubilidad y estabilidad de los fármacos. No obstante, se necesita llevar a cabo una mayor cantidad de estudios para evaluar su viabilidad en la implementación a gran escala dentro de la industria farmacéutica en el futuro

**Keywords:** Cocrystal; Solubilidad; Fármaco; Biodisponibilidad.

## 1. Introducción

Según la literatura, se ha encontrado que las formas farmacéuticas sólidas, en especial los comprimidos, son las más predominantes en el mercado, abarcando un 80 % de los medicamentos comercializados hoy. La preferencia por los comprimidos se debe a su sencillez, economía, falta de invasividad y comodidad para el paciente [1]. Sin embargo, para garantizar el éxito mediante la administración de fármacos a través del tracto gastrointestinal, es necesario que el fármaco presente una biodisponibilidad suficiente para ser clínicamente eficaz [1].

Esto es un problema importante en la industria farmacéutica, ya que menos del 1 % de los compuestos farmacéuticos activos en investigación acaban apareciendo en el mercado debido a las propiedades biofarmacéuticas deficientes que presentan más que por su toxicidad o efectos secundarios [2]. Lastimosamente, hay demasiados compuestos químicos que no cumplen con el grado de solubilidad deseado para ser implementados en el desarrollo de medicamentos [2], por lo tanto, las industrias farmacéuticas han descartado moléculas que pueden ser candidatos a fármacos prometedores en las últimas fases de investigación y desarrollo debido a la poca biodisponibilidad que presentan [3].

Actualmente, aproximadamente el 90 % de nuevas moléculas en investigación y el 40 % de las comercializadas hoy mediante formas farmacéuticas sólidas, presentan poca solubilidad y biodisponibilidad, perteneciendo a las clases II y IV del sistema de clasificación biofarmacéutica. Asimismo, las industrias farmacéuticas han encontrado que es económicamente más rentable realizar formulaciones sólidas con principios farmacéuticos activos (API's, por sus siglas en inglés) de medicamentos ya comercializados que han sido modificados estructuralmente, en lugar de emplear sustancias nuevas ya que, es más difícil asegurar la seguridad y eficacia de estos últimos [4].

Según lo anterior, las industrias farmacéuticas deben investigar e implementar metodologías físicas y químicas para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de estas moléculas con actividad farmacológica promisorias.

A lo largo del tiempo se han utilizado una gran variedad de estrategias con el fin de alterar la “química” del fármaco modificando ciertas propiedades y manteniendo la actividad farmacológica de este [5]. Entre estas se encuentran procesos de formación de sales, implementación de ciclodextrinas, liposomas, micelas poliméricas, complejos de coordinación, cosolventes y surfactantes, cambio de polimorfo, incorporación de solvente en la estructura, técnicas de reducción del tamaño de partículas, derivatización química, dispersiones sólidas, entre otras menos utilizadas [4].

En la última década, se ha podido observar una oportunidad de desarrollo en la cocrystalización debido a que es una herramienta que permite modificar las propiedades fisicoquímicas del API sin alterar su actividad farmacológica [6]. Se han realizado diversos estudios sobre la formación de cocrystalos farmacéuticos que modifican algunas propiedades fisicoquímicas del principio activo y algunos de estos ya se comercializan como medicamentos. Por ejemplo, el Steglatro®, indicado para el tratamiento de diabetes tipo 2, Entresto®, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica [7], celecoxib-tramadol comercializado como Seglantis®, indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado a intenso [8], Depakote®, para tratar trastornos convulsivos [9].

Ante la situación actual, surge la pregunta: ¿Es la cocrystalización una técnica efectiva para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los principios activos comparada con otros procesos encontrados en la literatura?

Este trabajo tiene como objetivo general, analizar la efectividad de la implementación de los procesos de cocrystalización en la mejora de la biodisponibilidad de los API's, contrastándola con otras técnicas utilizadas en la industria farmacéutica. Se buscará comprender el panorama de las diversas metodologías empleadas para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos y evaluar críticamente las ventajas y desventajas de la cocrystalización en relación con otras alternativas mediante la literatura encontrada.

## 2. Resultados

Las industrias farmacéuticas tienen el desafío de encontrar estrategias que generen cambios en las propiedades fisicoquímicas de los API's que puedan influir profundamente en la biodisponibilidad, la fabricación, la purificación, la estabilidad y otras características de funcionamiento de los medicamentos sólidos [10]. Cada una presenta limitaciones diferentes, como se describe en la *tabla 1*, donde se retratan las estrategias actuales usadas hoy con las ventajas y desventajas que podría poseer.

**Tabla 1.** Concepto de las estrategias usadas comúnmente en la industria farmacéutica para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de diferentes fármacos administrados por vía oral. Paralelo entre sus respectivas ventajas y desventajas.

Estrategia	Concepto	Ventajas	Desventajas
Formación de sales y Modificación de grupos funcionales en función del pH	La sal farmacéutica contiene el API ionizable y el contraión, teniendo como requisito que exista un balance en las cargas, por lo que estas sales deben de tener una estequiometría definida [11].	Mejora la cristalinidad, la estabilidad y el proceso de fabricación de los fármacos [4]. Modifica propiedades físicas como la solubilidad acuosa, la disolución, altera la absorción gastrointestinal, reduce la toxicidad y mejora las propiedades organolépticas, y es de bajo costo [12]. Se ha reportado que el 70 % de los fármacos son ionizables [4] y el 50 % de los	Solo los fármacos que poseen en su estructura molecular grupos ionizables son apropiados para usar esta metodología [7].

		<p>medicamentos aprobados por la FDA (Siglas en inglés de "Administración de Alimentos y Medicamentos" del gobierno de EE. UU.) contiene el fármaco en forma de sal [12].</p>	
Cosolventes y surfactantes	<p>Son compuestos orgánicos anfipáticos, que disminuyen la tensión interfacial. Los surfactantes pueden formar micelas al superar la concentración micelar crítica (CMC) [13]. También se reduce la constante dieléctrica mediante la adición de cosolventes, facilitando la solubilidad de moléculas no polares [4].</p>	<p>Se maximiza la solubilidad y evita la precipitación al adicionar surfactantes [4]. Fácil formación micelar, mayor estabilidad micelar y menor esfuerzo del mantenimiento de este al compararlo con liposomas y fosfolípidos [13].</p>	<p>Su implementación es especialmente para formulaciones líquidas de administración oral e intravenosa [4]. Se puede precipitar incontroladamente al diluir con medios acuosos o fluidos fisiológicos llegando a provocar una embolia y efectos adversos en el lugar de la inyección [4]. Al añadir otros ingredientes se puede alterar la estabilidad y eficacia del fármaco [4]. Las altas concentraciones de surfactante sintético pueden disminuir la tolerabilidad a largo plazo [4].</p>
Polimorfismo	<p>El diferente orden de empaquetamiento en la red cristalina de una molécula, en este caso un fármaco, influye en las propiedades físicoquímicas del API [12].</p>	<p>Muestran diferencias en las propiedades físicoquímicas, por ejemplo, higroscopicidad, solubilidad, química de la superficie, estabilidad y procesabilidad [15]. También modifica la dureza, densidad, velocidad de disolución, punto de fusión e interacciones con sistemas biológicos [8].</p>	<p>La relación entre la solubilidad de dos formas polimórficas de una molécula suele ser inferior a dos, siendo una diferencia no significativa si la molécula presenta una solubilidad extremadamente baja y es necesario aumentarla más del doble [8].</p>
Incorporación de solvente en la estructura	<p>Sólidos cristalinos multicomponentes donde se tiene en la red cristalina la molécula "huésped" referente al API y la molécula "invitada" que hace referencia al solvente o agua dependiendo del caso [15]. Se conocen como pseudopolimorfos a los solvatos que ayudan a estabilizar el empaquetamiento global de la celda unitaria de la molécula [8].</p>	<p>Modifica la energía libre, los parámetros termodinámicos, la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad del estado sólido y la biodisponibilidad de los API solvatados. Las propiedades mecánicas y los mecanismos de deformación, como la formación de tabletas y la trituración/molienda, también pueden variar entre las diferentes formas sólidas [15].</p>	<p>Se afecta la estabilidad con el paso del tiempo, debido a que las moléculas de agua o el disolvente se pierden lo que disminuye la vida útil del fármaco [7].</p>
Complejos de coordinación	<p>Asociaciones moleculares formadas por la combinación de sustratos (ion metálico de transición) y ligandos (fármaco), resultantes del método donante-aceptor o reacción ácido-</p>	<p>Mejora las características de velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad química, absorción y biodisponibilidad de fármacos [17].</p>	<p>Se puede alterar la unión a proteínas. La solubilidad y absorción no siempre son las adecuadas, asimismo, al administrar simultáneamente con antiácidos se altera la solubilidad y biodisponibilidad, ya que puede ocurrir una</p>

	base de Lewis entre dos componentes [17].	complejación del fármaco con los átomos hidrófilos del antiácido, aumentando su solubilidad en agua y por ende aumentando la tasa de excreción. Se puede llegar a formar complejos metálicos muy estables que no se disocian (reacciones irreversibles) [17].	
Ciclodextrinas*	<p>Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que actúan como moléculas huésped que forman una cavidad donde se puede insertar un compuesto hidrofóbico [18], mediante interacciones no covalentes, como las fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, la transferencia de carga, las fuerzas electrostáticas y las interacciones hidrofóbicas [17].</p>	<p>Mejora la liberación de los fármacos y se aumenta la absorción a través de las membranas biológicas, también pueden reducir las transiciones polimórficas y las tasas de cristalización de los fármacos durante el almacenamiento mejorando el perfil de disolución y biodisponibilidad aumentando su estabilidad [12]. Pueden enmascarar olores indeseables [18]. Actualmente se comercializan 30 productos farmacéuticos con complejos de Ciclodextrinas [12]</p>	<p>No todos los fármacos se pueden encapsular dentro de las ciclodextrinas, debido al tamaño y estructura de la molécula. Se afecta la liberación del fármaco por la interacción de las ciclodextrinas con algunas enzimas. Asimismo, pueden interactuar con algunas biomoléculas afectando la estabilidad y entrega del fármaco. Por otro lado, se ve afectada la eficacia y seguridad debido a la falta de control sobre la liberación del fármaco. Actualmente, falta realizar estudios acerca de la biocompatibilidad y toxicidad [18].</p>
Liposomas*	<p>Sistema coloidal formado por el autoensamblaje de lípidos anfifílicos, que se autoasocian para encerrar un compartimento acuoso rodeado por una o más bicapas lipídicas concéntricas [19]. El autoensamblaje de los lípidos ocurre por las diversas fuerzas intermoleculares, como las interacciones electrostáticas, los puentes de hidrógeno y las fuerzas de dispersión y de Van der Waals [19]. Poseen una membrana bicapa que separa la fase acuosa interna de la fase acuosa externa, obteniendo una morfología vesicular que permite encapsular fármacos tanto hidrófilos (en su núcleo), como hidrófobos (dentro de la bicapa lipídica) [20].</p>	<p>La biocompatibilidad, biodegradabilidad, propiedades fisicoquímicas sintonizables, capacidad de conjugar diferentes elementos funcionales en la superficie, capacidad de transportar grandes cargas útiles de fármacos, capaces de transportar agentes de imagen y macromoléculas [21]. Facilidad en la preparación, control de tamaño y relativa versatilidad química, propiedades mecánicas manipulables y tamaño controlable [20]. Eliminación plasmática lenta, mejorando su acción. Se minimiza la exposición del fármaco al tejido sano, reduciendo los efectos secundarios indeseables [22].</p>	<p>Aplicabilidad limitada, la mayoría de los productos se encuentran en estudios preclínicos y ensayos clínicos. Se evidencia un desafío complejo que implica la optimización simultánea de varios parámetros para lograr una formulación liposomal final segura y eficaz [22]. No son estables en condiciones de acidez, perdiendo la estructura bicapa al ser administrados por vía oral, liberando prematuramente el ingrediente activo. Tampoco se ha evidenciado una penetración intacta de los liposomas al pasar por la fase de absorción en las células epiteliales [23].</p>

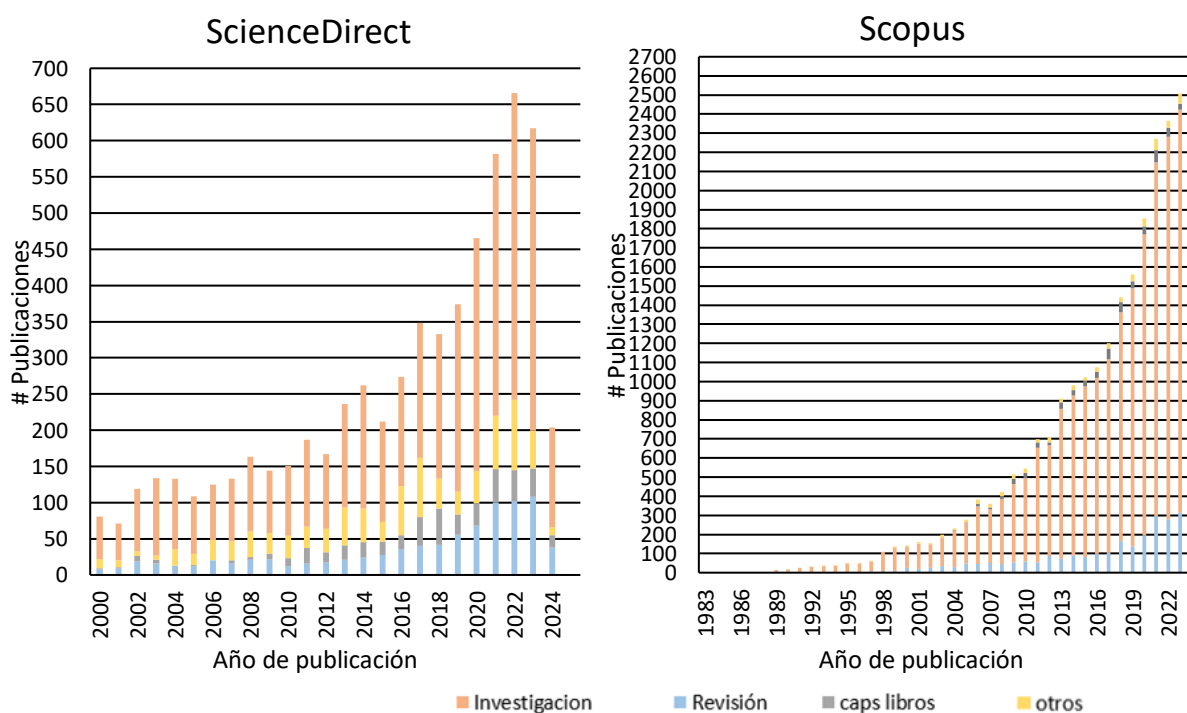
Micelas poliméricas	<p>Sistema coloidal de agregación formado por el autoensamblaje de polímeros anfifílicos en ambientes acuosos, unidos mediante enlaces reversibles [24].</p> <p>Los extremos hidrófilos de los polímeros están expuestos al disolvente circundante, mientras que las partes hidrófobas se agregan para formar el núcleo [25].</p>	<p>Alta estabilidad del fármaco, transporte dirigido, liberación controlada, alta bioactividad y estabilidad. Los polisacáridos naturales poseen biocompatibilidad, biodegradabilidad, pueden modificarse para tener un núcleo hidrofóbico, mejorar la biocompatibilidad de los fármacos, y lograr una administración regulada [26].</p> <p>Posee una alta eficiencia de encapsulación [25]. Puede superar la escasa permeabilidad del fármaco a través de las barreras biológicas, fácil preparación, posee buenas propiedades de solubilización, mejora la biodisponibilidad, reduce los efectos secundarios [24].</p>	<p>Según el tipo de polímero usado pueden ser tóxicos, no regenerativos y poco biodegradables [26].</p> <p>Los polímeros naturales poseen baja resistencia mecánica, escasa estabilidad, tasa de hidratación incontrolable y presencia de impurezas en el proceso de síntesis. Algunos poseen baja actividad biológica debido a la falta de grupos funcionales y un alto peso molecular.</p> <p>También tienen una vida útil relativamente corta y son susceptibles al ataque bacteriano. Las propiedades fisicoquímicas y la pureza de los polímeros naturales son variables, siendo necesario un estricto control de calidad [26]. Las micelas poliméricas no pueden lograr tiempos de circulación prolongados, poseen bajos rendimientos, bajas tasas de encapsulación de fármacos y escasa biocompatibilidad y citocompatibilidad [26].</p>
Micronización**	<p>Técnica de reducción de tamaño en la que la distribución del tamaño de partícula obtenida es inferior a <math>10 \mu m</math> [12].</p>	<p>Mejora la solubilidad y velocidad de disolución [12]. Asimismo, mejora la biodisponibilidad [27].</p>	<p>Puede producir estrés térmico y físico llegando a producir la degradación y disminuir la posibilidad de controlar la forma, tamaño, morfología, propiedades superficiales y cargas electrostáticas del producto final [27]. La distribución del tamaño de las partículas no es homogénea debido a la aglomeración de las partículas, lo que disminuye la superficie disponible para la disolución [12]. Por otro lado, las regiones amorfas son termodinámicamente inestables, provocando recristalización [27].</p>
Nanonización**	<p>Técnica de obtención de partículas cristalinas en los que el tamaño de partícula del API está diseñado para estar en el rango de 1 a 1000 nm [28].</p>	<p>Alta tasa de disolución, mayor estabilidad, administración de dosis más bajas ayudando a reducir la toxicidad presentada [27]. Además, son termodinámicamente estables, bajo riesgo de sufrir cambios físicos durante su vida útil o tras su administración [28].</p>	<p>Debido a que sufren de agregación se necesitan de excipientes estabilizantes para minimizar la agregación durante el almacenamiento y garantizar la redispersibilidad completa de las partículas [28].</p> <p>Además, son bastante costosos, complejos de fabricar y caracterizar [28]. Por otro lado, la solubilidad no aumenta apreciablemente para la mayoría de los principios activos</p>

			con tamaños de partículas de entre 10 y 100 nm [28].
Derivatización Química	Modificación química del API con el fin de corregir las insuficiencias farmacocinéticas que posea, ya sea enmascarando la carga o disminuyendo la hidrofobicidad de la molécula [12].	Mejora las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas, tales como, la solubilidad acuosa, absorción oral, estabilidad, metabolismo presistémico, irritación local, vida media y toxicidad [12]. Además, mejora los problemas relacionados con la formulación de fármacos y la administración óptima [12].	Posee varios desafíos de formulación como, la inestabilidad química, generación de subproductos degenerativos, solubilidad insuficiente, polimorfismo y alteración de la cristalinidad del estado sólido [12].
Dispersiones sólidas	Dispersión molecular o amorfa de un fármaco en un vehículo polimérico [28]. Básicamente es la dispersión de un fármaco hidrófobo en vehículos hidrófilos para mejorar su superficie o cambiar el estado del fármaco [29].	Mejora la solubilidad en agua, la biodisponibilidad oral, la humectabilidad, reduce el tamaño de partícula y la alta porosidad [29,30].	Dificultad de producción a gran escala, inestabilidad fisicoquímica durante la fabricación o el almacenamiento ocasionando la separación de fases y cristalización [30].

\* Complejos de inclusión y sistemas de entrega nanoparticulados.

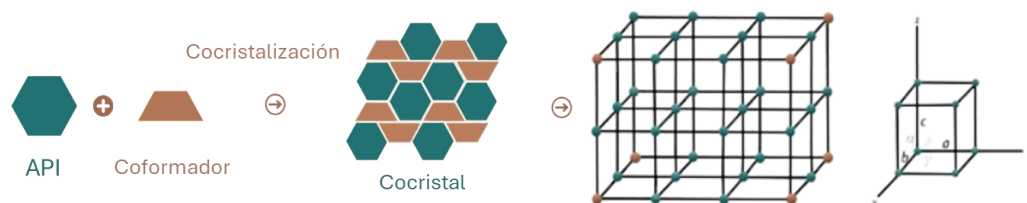
\*\* Reducción del tamaño de partículas.

Sin embargo, debido a las limitaciones observadas de las diferentes estrategias para mejorar la solubilidad descritas en la *tabla 1*, en esta revisión se abarca la cocrystalización, la cual ha tomado mayor interés en las últimas dos décadas, tal como se muestra en la *figura 1* en donde se destacan las publicaciones (revisión, investigación, capítulos de libro, etc.) que se han hecho sobre el tema en las bases de datos *Scopus* y *ScienceDirect*.



**Figura 1.** Representación del incremento de publicaciones en las últimas décadas sobre el estudio de cocrystalización en las bases de datos *ScienceDirect* y *Scopus*.

La FDA publicó su primer borrador de la definición de cocrystalos en el año 2011 y hasta el 2018 salió la definición más completa y actualmente utilizada “*Materiales cristalinos compuestos por dos o más moléculas diferentes, una de las cuales es el API, en una proporción estequiométrica definida dentro de la misma red cristalina que están asociadas por enlaces no iónicos y no covalentes*” [31]. La otra molécula presente en el cocrystal recibe el nombre de coformador, entendiéndose como, “*Un componente que interactúa de forma no iónica con el API en la red cristalina, que no es un disolvente (incluida el agua) y suele ser no volátil*” [31]. En ocasiones, el coformador puede tener actividad farmacológica. En la figura 2, Se ilustra un cocrystal formado por un API y un coformador, evidenciando que poseen una organización definida en la misma celda unitaria, considerando que esta última es la unidad más pequeña de la red cristalina que posee determinada geometría y estructura organizada, la cual se reproduce a lo largo de los ejes y coordenadas construyendo de esta manera el cocrystal [32].



**Figura 2.** Ilustración adaptada- Representación de un cocrystal en la celda unitaria.

Imagen adaptada de: [33]

Entre las propiedades del fármaco que se pueden modificar en la formación de un cocrystal se encuentra el punto de fusión, el cual es relevante si el fármaco está en estado líquido a temperatura ambiente, lo que dificulta su formulación en comprimidos. La cocrystalización y la elección de un coformador adecuado, con un punto de fusión más elevado que el fármaco puede solventar este inconveniente [34]. Cuando el coformador es un ácido dicarboxílico, se ha encontrado que los cocrystalos siguen el comportamiento de alternancia del punto de fusión de estos y finalmente el cocrystal aumenta el punto de fusión al compararlo con el del fármaco puro. También se ha encontrado que hay una relación entre el empaquetamiento de los cocrystalos, las fuerzas intermoleculares, la conformación molecular, la formación de los puentes de hidrógeno y el efecto estérico con el punto de fusión del cocrystal [35].

Por otro lado, se ha evidenciado que los puentes de hidrógeno formados entre el coformador y el fármaco ocupan los electrones libres del *O*, *N* y *F*, bloqueándolos para posibles interacciones con moléculas de agua, lo cual les brinda a las moléculas una mayor resistencia a la hidratación mejorando la higroscopicidad de estas [7].

Otra propiedad que se puede modificar es la estabilidad, esto debido al empaquetamiento molecular y la tensión conformacional que posee el cocrystal por acción del coformador usado, obteniéndose así una estructura compleja la cual reduce la movilidad molecular y por ende mejora la estabilidad química [35]. Por otro lado, al poseer una higroscopicidad menor y un punto de fusión mayor en comparación con el fármaco puro, se evidencia una buena estabilidad física del cocrystal en las condiciones de su almacenamiento [36].

También se pueden modificar algunas propiedades mecánicas mediante la cocrystalización como la plasticidad, elasticidad y fragmentación, las cuales son de importancia en el tableteado [34]. Debido a que se pueden aumentar o disminuir los posibles planos de deslizamiento y la fuerza de las interacciones intermoleculares según el coformador utilizado. Estos influyen en las propiedades de plasticidad y elasticidad que presente el cocrystal, siendo beneficioso para la plasticidad un coformador con disposición molecular bidimensional que facilite los planos de deslizamiento y que disminuya las interacciones intermoleculares [7]. Por otro lado, se prefiere las interacciones intermoleculares más

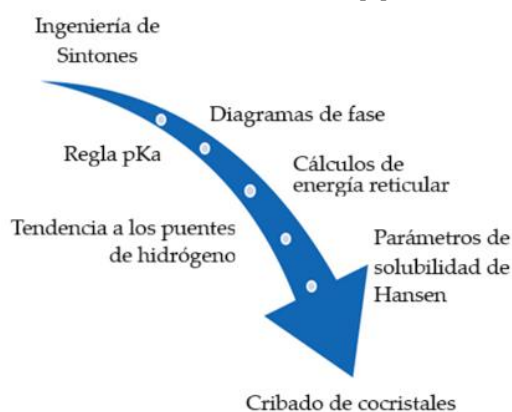
fuertes y/o menos posibilidad de planos de desplazamiento para mejorar la elasticidad del cocrystal. [34]. Finalmente, la resistencia a la tracción también se puede mejorar debido al empaquetamiento denso de los cocrystal, brindándoles una mayor fuerza de unión, lo que permite aplicar una mayor presión durante el proceso de manufactura sin fracturar la tableta obtenida [7].

Una de las principales modificaciones de la cocrystalización y que ha representado mayor interés de las industrias farmacéuticas, es la solubilidad, al poder aumentarla de 4 a 160 veces en comparación con el API puro [35]. El cambio en la solubilidad ocurre debido a la resistencia de la red cristalina y la solvatación de los componentes del cocrystal [35]. Se busca que la red cristalina no sea excesivamente fuerte para permitir que el solvente pueda penetrar y disolver el cocrystal. Además, se puede aumentar la solvatación al emplear un coformador que incremente la afinidad del cocrystal con el solvente. [35]. Siendo inevitable el cambio de la solubilidad del fármaco puro al utilizar un coformador, el cual también puede ser considerado como una impureza que altera la estructura cristalina subyacente. El coformador puede aumentar o disminuir la solubilidad, lo que a su vez modifica la biodisponibilidad del principio activo (API) [7, 37]. La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y la rapidez con que el API se absorbe y se vuelve disponible para ejercer su efecto terapéutico [35].

Adicionalmente, la cocrystalización permite modificar la permeabilidad a través de la membrana biológica, siendo esta propiedad esencial para la absorción y distribución de los fármacos permitiendo un buen perfil farmacocinético [35]. Entre los factores relacionados a la mejora de la permeabilidad del cocrystal se encuentra la naturaleza hidrofóbica del coformador [34]. Esta facilita la interacción con los lípidos presentes en la membrana biológica. Por otro lado, las estructuras cristalinas menos compactas permiten que haya espacios en donde se pueda atravesar la membrana biológica más fácil, por lo cual es relevante que las interacciones intermoleculares como los sintones supramoleculares no sean demasiado fuertes [35]. Definiendo a los sintones supramoleculares son las unidades estructurales que unen las moléculas por medio de interacciones no covalentes entre los grupos funcionales, siendo replicables y llegando a formar de esta manera el cocrystal [38].

Finalmente, otras propiedades que puede llegar a cambiar son el enmascaramiento de sabor y la fluidez, que está relacionada con la compresibilidad y las propiedades mecánicas que posea el cocrystal [39].

Como se menciona a lo largo del texto, la elección adecuada del coformador es de gran importancia para lograr una mejora notable en la solubilidad y estabilidad del API [14,40], así como para la modificación esperada en las demás propiedades fisicoquímicas. En consecuencia, se han desarrollado herramientas para el cribado virtual de cocrystal mediante las cuales se puede obtener una herramienta predictiva para elegir el mejor coformador, a partir del cálculo de la energía de red de la estructura cristalina más probable y confirmar la estabilidad termodinámica de la misma [6].



**Figura 3.** Enfoques para la predicción y el cribado de cocrystal.  
Imagen adaptada de: [6]



En la *figura 3* se mencionan algunas herramientas utilizadas para la predicción y el cribado virtual de los cocrystal, encontrando inicialmente la ingeniería de sintones [6].

Mediante este se evalúa la posibilidad del API y el coformador de construir sintones supramoleculares. Los sintones supramoleculares que se puedan llegar a formar son de gran importancia para realizar las modificaciones deseadas en el cocrystal obtenido, por lo tanto, se debe elegir cuidadosamente el coformador con la ayuda de otras herramientas que pueden predecir las posibles interacciones que se van a obtener con el API [6].

Entre estas herramientas de predicción se encuentra la regla del valor de  $pK_a$ , en la cual se mide la diferencia de  $pK_a$  del API y el coformador utilizando la ecuación  $\Delta pK_a = [pK_a(\text{base}) - pK_a(\text{ácido})]$ , en donde el carácter ácido o base se definirá según la naturaleza del API o coformador. Según el valor obtenido de la anterior ecuación, se predice si mediante el coformador seleccionado se puede formar un cocrystal o una sal, estableciendo que si se obtienen valores inferiores a 1, es más probable la formación del cocrystal debido a que se facilita la formación de puentes de hidrogeno al tratarse de un ácido con un valor  $pK_a$  alto, lo que demuestra una mayor acidez del compuesto; si por el contrario se obtiene un resultado de  $\Delta pK_a$  superior a 2 o 3 es más probable que se forme una sal debido a que se transfiere un protón que tendrá lugar entre el ácido y la base [3].

Una herramienta de ayuda con el método de cribado sistemático es la clasificación de sistemas de información como la base de datos estructurales de *Cambridge* (CSD) [6]. En esta base de datos se encuentran datos cristalográficos esenciales, como la dimensión de la celda unitaria, la coordinación atómica y grupo espacial de moléculas estudiadas, relevantes para la comprensión de la estructura cristalina y la predicción de interacciones cristalinas e intermoleculares, al identificar patrones comunes en diversas estructuras [42]. Cabe resaltar que, a partir de los datos de CSD, se ha desarrollado la herramienta del *método de Fabian* para la predicción de la cocrystalización que consiste en el análisis de descriptores [42].

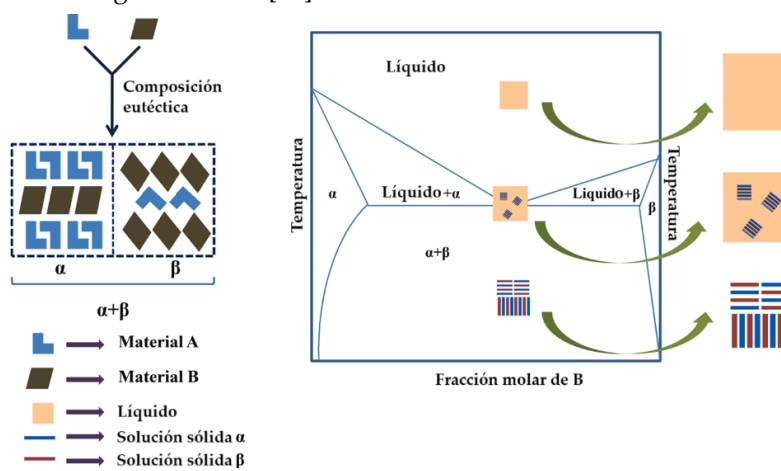
Otra herramienta es el *método Fabian*, el cual se basa en el análisis de descriptores moleculares como átomos, grupos funcionales, enlaces, donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno, descriptores de tamaño, forma y superficie, para el cálculo y el cribado de cocrystal [3,41]. Identificar los descriptores con similitud en polaridad y forma resulta fundamental para la formación de cocrystal, dado que las moléculas con polaridades similares tienden a unirse mediante interacciones intermoleculares. Además, la forma y el tamaño están estrechamente vinculados con la capacidad de reconocimiento y empaquetamiento en la estructura molecular [41]. Esta es una herramienta útil cuando el coformador o el API no posee grupos con los que se pueda formar puentes de hidrogeno [41].

Entre los enfoques de cribado virtual se encuentra el potencial electrostático molecular (MEPs), el cual se basa en el cálculo de las superficies de potencial electrostático molecular para evaluar las interacciones intermoleculares y predecir la posible formación del cocrystal [6]. En este método, se identifican los puntos en donde el potencial electrostático es máximo y mínimo, con el fin de determinar los sitios de interacción intermolecular, considerando que los puntos máximos se convierten en donantes para formar puentes de hidrogeno por su alta densidad de carga positiva y los puntos mínimos son los que aceptan, al poseer regiones con alta densidad de carga negativa [41].

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un método experimental donde se calienta la mezcla del fármaco y el coformador dentro del DSC y se verifican los picos endotérmicos para la formación de cocrystal [3]. Mediante la ayuda del análisis térmico se monitorea el comportamiento de fase de los componentes de la muestra frente a la temperatura al calentarse por encima del punto eutéctico (se amplía el concepto de punto eutéctico más adelante) [43]. Se puede llegar a conocer el éxito de la cocrystalización al observar un pico endotérmico asociado a la fusión eutéctica, seguido inmediatamente por un pico exotérmico indicando la formación del cocrystal [43]. Por el contrario, si no es posible la cocrystalización entre los dos componentes, se observa un único pico endotérmico que indica la fusión eutéctica [43].

Estos termogramas obtenidos a partir de análisis termodinámicos ayudan a desarrollar diagramas de fase tanto binarios como ternarios [43]. Mediante los cuales se puede obtener la composición idónea en la que se llega a formar el cocrystal encontrándose entre los puntos eutécticos correspondientes a los componentes involucrados [40,43].

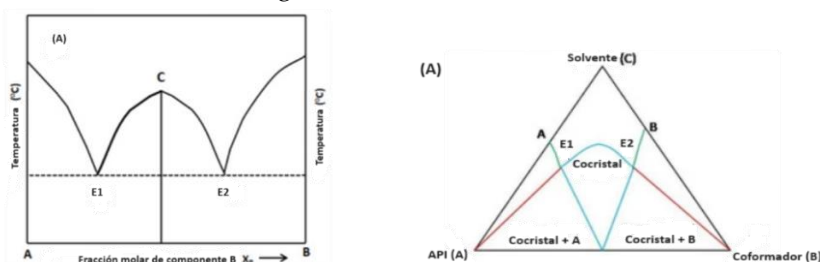
Teniendo en cuenta que tanto eutécticos como cocristales se pueden llegar a formar de acuerdo a las condiciones de la reacción, se debe diferenciar que un eutéctico es un sólido multicomponente que existe como solución sólida discontinua [43]. Por ejemplo, la figura 4, muestra los materiales A y B como dos moléculas diferentes que, según la composición, pueden formar una solución sólida alfa o sólida beta, pero cuando están en condiciones de temperatura adecuadas se forma una mezcla eutéctica, donde se obtiene una solución de los mismos componentes y coexisten con las aglomeraciones de las soluciones sólidas alfa y beta en igual medida [44].



**Figura 4.** Ilustración de la formación de eutécticos.  
Imagen adaptada de: [44]

Aunque los cocristales y los eutécticos son sólidos multicomponentes se encuentran diferencias que se deben destacar, tales como, el punto de fusión, ya que en los eutécticos se encuentra un punto de fusión menor al de los componentes puros y en el caso de los cocristales, el punto de fusión puede ser mayor, menor o encontrarse entre el punto de fusión de los componentes puros [43]. Por otro lado, como se puede visualizar en la *Figura 4*, en los eutécticos no se cuenta con una estructura definida, a diferencia de los cocristales, los cuales se organizan en la celda unitaria de forma ordenada y definida, asimismo, en los cocristales predomina la entalpía de formación de la red cristalina y en los eutécticos la entropía de formación de la red cristalina. Finalmente, es importante mencionar que los cocristales poseen mayor estabilidad que los eutécticos [43].

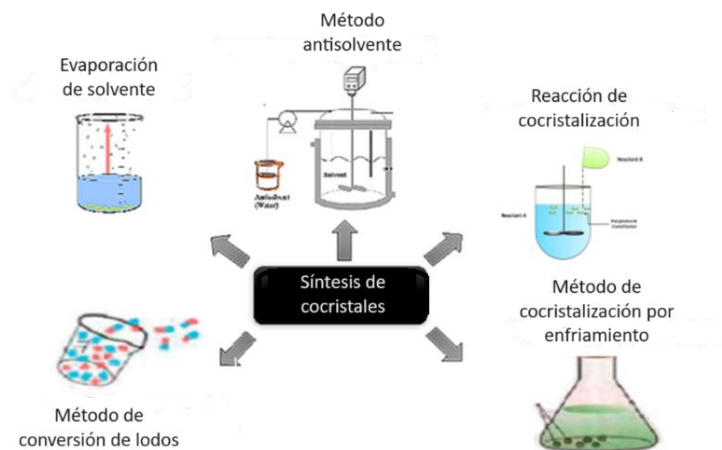
Sin embargo, entender la presencia de los puntos eutécticos es relevante para la síntesis de cocristales, ya que como se evidencia en la *figura 5*, estos puntos se encuentran definiendo la zona en la que los cocristales pueden llegar a formarse tanto en los diagramas de fase binarios como en los diagramas de fase ternarios [43].



**Figura 5.** Representación de la formación del cocrystal entre los puntos eutécticos en el caso un diagrama binario (A) y un diagrama ternario (B).

Imagen adaptada de: [43]

Durante el proceso de síntesis de cocrystal, es preferible utilizar diagramas de fase. Esto se debe principalmente a las posibles diferencias de solubilidad entre el API y el coformador. Estos diagramas son herramientas importantes para determinar la relación adecuada entre cada compuesto, lo que resulta crucial para la formación de un cocrystal estable. [45]. En la literatura se encuentran varios métodos para la síntesis de cocrystal, siendo clasificados en 3 grupos diferentes: mediante sólidos, mediante líquidos y mediante fluidos supercríticos. En el caso de la síntesis de cocrystal mediante líquidos, se estudia el punto de formación del cocrystal mediante los diagramas de fase ternarios y en la síntesis de cocrystal mediante sólidos se hace uso de los diagramas de fase binarios [43].



**Figura 6.** Ilustración de los métodos de síntesis de cocrystal basados en líquidos. Imagen adaptada de: [6,46,47]

En los métodos de síntesis basados en líquidos se implica la fabricación de cocrystal en disolución, es decir, que tanto el API como el coformador se solubilizan en un disolvente adecuado [48]. En la *figura 6*, se encuentran ilustrados algunos de los métodos pertenecientes a esta categoría y en la *Tabla 2* se mencionan las ventajas y desventajas de cada método.

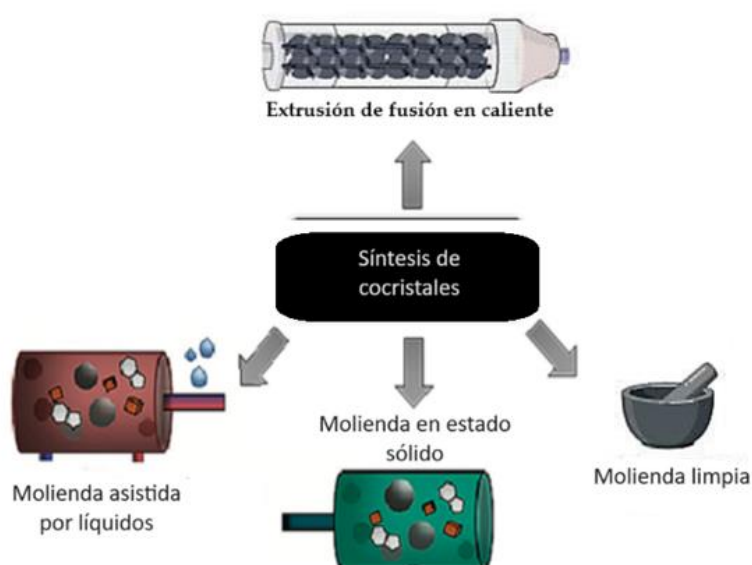
Entre estos se encuentra la evaporación del disolvente, la cual consiste en la nucleación y el crecimiento de un cocrystal, a partir de una solución del API y el coformador en un disolvente con supersaturación proporcionada por la eliminación del disolvente de la solución por evaporación lenta [37]. Debido a algunas problemáticas que presenta el método anterior, cuando se trata de una solución no equimolar, se prefiere usar el método de reacción. En este método se tiene un recipiente con solución sobresaturada del API (A) y otro recipiente con solución sobresaturada del coformador (B). A una de estas soluciones se le agregan los reactivos necesarios para que se dé el proceso de cocrystalización. Luego, se mezcla con la otra solución mientras se agita (AB), obteniendo de esta manera el cocrystal [45]. Por lo general, en este tipo de técnica, las reacciones se realizan muy rápidamente y las condiciones de mezcla son un determinante clave en el tamaño resultante de los cristales a obtener [49].

La cocrystalización por enfriamiento es otra técnica de síntesis mediante líquidos, en donde se realiza una variación de temperatura mientras se mezcla el coformador, el fármaco y el disolvente, luego se calienta esta solución para lograr la disolución de ambos componentes y al alcanzar la saturación se disminuye la temperatura [45,50]. Otro método es la conversión de lodos, en donde, el conformador y el API se disuelven en diferentes recipientes con el disolvente a una temperatura adecuada, cuando estas están totalmente disueltas, se mezclan en un solo recipiente y se agitan durante el tiempo necesario hasta alcanzar la sobresaturación del API y del coformador, permitiendo la nucleación que da lugar a la formación del cocrystal [49].

Finalmente, una de las metodologías para sintetizar cocristales utilizando disolventes es la técnica de adición de antidisolvente. En este método, se aprovecha la reducción de la solubilidad del cocrystal mediante la adición de un antidisolvente, lo que promueve la sobresaturación y, en consecuencia, conduce a la precipitación del cocrystal [45]. La cocrystalización antisolvente es una alternativa razonable a la cocrystalización por enfriamiento cuando la solubilidad del cocrystal requerido es considerablemente menor en la mezcla antisolvente/solvente en comparación con el disolvente puro. Esta técnica tiene la ventaja de llevarse a cabo a temperaturas cercanas a temperatura ambiente, demandando menos energía que, por ejemplo, el proceso de evaporación del disolvente [45].

**Tabla 2.** Paralelo entre las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de síntesis de cocrystalización basados en solución.

<b>Técnica</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Método de evaporación de disolvente	Metodología y aparatos sencillos Eficacia en cribado y a escala de laboratorio [45] Fácil de manipular, tiene una gran potencia de cribado y el proceso es sencillo [49]	Formación de cristales puros No es eco-amigable Formación de solvatos Dificultad de llevar a gran escala [45]
Método Antisolvente	Cocristales de gran pureza; Alto control de las propiedades de los cocristales (uso de disolventes y disolventes mixtos) Realización a temperatura ambiente [45]	Bajo rendimiento Múltiples pasos (complejidad en metodología) Varios requisitos sobre los disolventes (ambos disolventes deben ser miscibles, el cocrystal debe tener menor solubilidad en la mezcla de disolventes) No es eco-amigable Dificultad de llevar a gran escala [45]
Cristalización por enfriamiento	Fácilmente escalable [45]	No es eco-amigable [45]
Cocrystalización de reacción o por precipitación	Prevención de formación de cristales puros [45]	No es eco-amigable Formación de solvatos Dificultad de llevar a gran escala [45]
Conversión de lodos	Metodología y aparatos sencillos Prevención de cristales puros Eficacia en cribado y a escala de laboratorio [45] Método más eficiente de cribado [49]	No es eco-amigable (pequeñas cantidades de disolvente) Dificultad de llevar a gran escala [45]



**Figura 7.** Métodos de síntesis de cocristales basados en sólidos.  
Imagen adaptada de: [51]

Los métodos de síntesis basados en sólidos permiten obtener los cocristales utilizando poca cantidad de disolventes o ninguna. El principio básico de los métodos basados en sólidos es la aplicación de energía externa a través de medios mecánicos, alterando las propiedades físicas y conduciendo a la formación de nuevas interacciones para obtener los cocristales [48]. En la *figura 7* se encuentran ilustrados algunos de los métodos y en la *Tabla 3* se mencionan las ventajas y desventajas de cada método mencionado.

Entre estos métodos se encuentra la cocrystalización por contacto, en donde se evidencia una reacción espontánea para la formación de cocristales al mezclar los compuestos previamente molidos [49]. Las interacciones entre el API y el coformador podían producirse espontáneamente tras una mezcla "suave" de las materias primas, siendo los posibles mecanismos propuestos para explicar la cocrystalización espontánea por contacto, la difusión de vapor de los dos sólidos, la sorción de humedad, la formación de fases eutécticas, la amortización y la migración molecular anisotrópica de largo alcance [7].

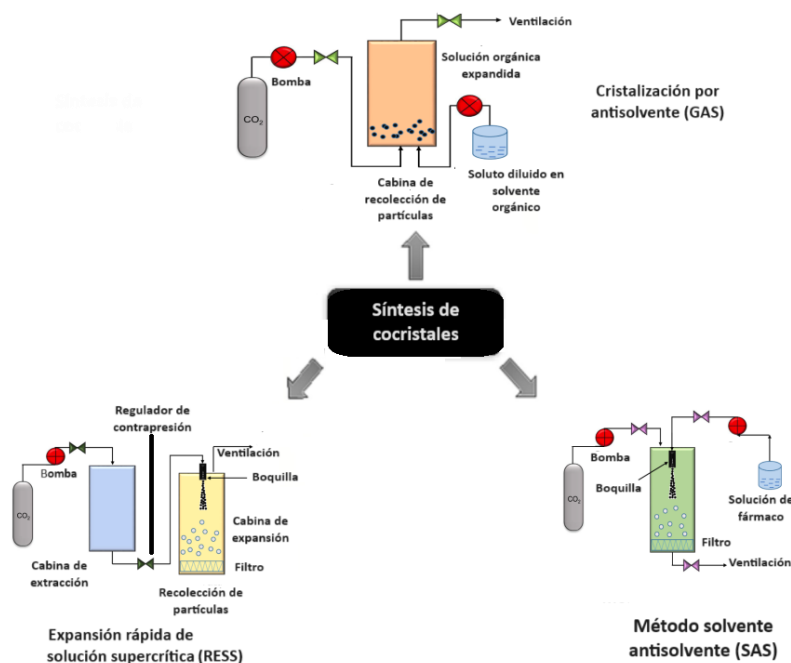
Otro método llamado molienda en estado sólido, se basa en la mezcla del fármaco y el coformador para su posterior trituración, la cual puede producir la reducción del tamaño de las partículas debido al aumento de la reactividad de la mezcla, lo que produce una mayor capacidad de los compuestos a reaccionar [3]. En este método, la reacción química es inducida únicamente por energía mecánica [52], en donde se utiliza la molienda limpia, basada en la tritura manual del conjunto (API y coformador) usando un molino de bolas [49]. Adicional a los métodos ya mencionados, existe un método de preparación de cocristales basados en sólidos conocido como molienda asistida por líquidos. En este método se utilizan unas gotas de solvente, el cual actúa como catalizador [49]. Este solvente, aumenta la cinética de la formación del cocrystal, sin embargo, aunque se utilicen gotas de un solvente, esta técnica se sigue considerando un método basado en sólidos debido a que el principal mecanismo de la formación de los cocristales es la energía mecanocuímica causada por la molienda [45].

Por último, entre las técnicas de cocrystalización basados en sólidos más conocidos esta la extrusión de fusión en caliente (HME, por sus siglas en inglés). Este método utiliza una extrusora compuesta por un sistema de transporte y un sistema de matrices. Este sistema desplaza el material a través del barril mediante una bomba de tornillo y al mismo tiempo realizar una mezcla distributiva, si es necesario. El sistema de troquelado otorga al material la forma deseada. La producción de cocristales implica alimentar las materias primas a través del barril, que contiene uno o más tornillos rotativos hacia la matriz, en condiciones controladas, creando fricción entre el tornillo y el barril a altas temperaturas,

promoviendo la fusión y proporcionando una buena mezcla de los materiales, que al enfriarse resultan en el origen de los cocrisales [45].

**Tabla 3.** Paralelo entre las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de síntesis de cocrystalización basados en sólidos.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Cocrystalización por contacto	No se encontró información.	Poco común. Es necesario controlar el ambiente de formación.
Molienda en estado sólido	Mejora en simplicidad y selectividad con respecto a la técnica de cocrystalización en solución [3]	El principal defecto es la transición polimórfica que conduce a graves efectos secundarios, provocando la retirada del producto del mercado [3]
Molienda limpia	Técnica verde Evitar la formación de solvatos [45]	Difícil de ampliar Problemas de eficiencia (sobre todo en molienda manual) [45].
Molienda asistida por líquido	Mayor eficiencia y control de las propiedades de los cocrisales (principalmente en comparación con molienda limpia) [45] Es más rápido la formación de cocrisales al ser comparado con la molienda limpia [49]. Método más costo-efectivo y amigable con el ambiente a comparación con otros métodos [45].	Formación de solvatos Dificultad de llevar a gran escala [45]
Extrusión de fusión en caliente (HME)	Técnica verde Proceso de un solo paso Proceso continuo Fácilmente escalable Cocrisales de alta pureza Evita la formación de solvatos [45].	No apropiado para fármacos termolábiles Método complejo (se debe encontrar el equilibrio de los parámetros) [45]



**Figura 8.** Ilustración de los métodos de síntesis de cocrisales basados en fluidos supercríticos. Imagen adaptada de: [29] Imagen adaptada de: [29]

La última categoría de la síntesis de cocristales es aquella basada en fluidos supercríticos (“SCF supercritical fluid”, por sus siglas en inglés), en donde se hace uso de un solvente manteniendo la presión y temperatura controladas, en condiciones tales que presenta propiedades tanto de un gas como de un líquido. En estas metodologías, el fármaco y el coformador son mezclados con el disolvente en condiciones supercríticas, los cuales se disuelven y luego se precipitan [48]. En la *figura 8* se ilustran algunos métodos de esta categoría y en la *tabla 4* se indican las ventajas y desventajas de estos métodos.

Entre estos métodos se encuentra la expansión rápida de solución supercrítica (“RESS rapid expansion of supercritical solutions”, por sus siglas en inglés), se inicia formando una solución homogénea entre el API, el coformador y el SCF, la cual pasa por una válvula que disminuye drásticamente la presión de la solución provocando la sobresaturación de esta [53]. La sobresaturación de la solución conduce a la nucleación y posteriormente la obtención de los cocristales [53]. Por otro lado, se encuentra el método solvente antisolvente (SAS), se utiliza un solvente orgánico para disolver simultáneamente el API y coformador, posteriormente se utiliza dióxido de carbono supercrítico como antisolvente para inducir la precipitación de los cocristales al arrastrar el solvente [53].

El método de atomización y antisolvente (AAS) es derivado del método SAS. En este se introduce el dióxido de carbono supercrítico y la solución en una boquilla donde se mezclan produciendo una corriente atomizada, la cual posteriormente se seca térmicamente para la síntesis de los cocristales de manera controlada [54].

Uno de los métodos más conocidos es antisolvente gas (“GAS gas antisolvent”, por sus siglas en inglés), el cual se ha desarrollado y utilizado mayormente en el caso de polímeros que no son adecuados para el método RESS, debido a que la mayoría de estos son insolubles en SCF [29]. Se utiliza dióxido de carbono comprimido para inducir la cocrystalización al ser añadido a la solución que contiene el API y el coformador [53].

**Tabla 4.** Paralelo entre las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas de síntesis de cocrystalización basados en fluidos supercríticos.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Expansión rápida de solución supercrítica (RESS)	La ventaja de este método es que puede minimizar el uso de disolventes orgánicos en la preparación [29].	Parámetros como la temperatura, la presión, el SCF y la estructura del material pueden afectar al proceso. La escasa solubilidad de materiales (polímeros) en CO <sub>2</sub> es un inconveniente de este método debido a la necesidad de una gran cantidad de SCF, lo que aumenta el coste de producción [29].
Solvente Antisolvente (SAS)	Adecuado para un funcionamiento o producción continuos [29]. Impacto positivo en la reducción del tamaño de partícula [54].	Periodo de lavado prolongado Formación de gotas de mayor tamaño en la punta de la boquilla, provocando la agregación de partículas Agregación en la cámara de recogida, lo que dificulta la limpieza del equipo [55].
Atomización y antisolvente (ASS)	Partículas menos aglomeradas que en los métodos convencionales [54]. Mayor eficiencia Partículas de menor tamaño en el rango nanométrico con una distribución de tamaños controlable [55].	Presencia de precipitados Puede producirse fácilmente una mezcla no uniforme Fácil obstrucción de los capilares/boquillas de pulverización por precipitados La limpieza es difícil [56].

Antisolvente gas (GAS)	<p>Se obtiene cocristales de similar cristalinidad, tamaño y morfología, y composición química idéntica [54].</p> <p>No se requiere de una buena solubilidad del API y del coformador en dióxido de carbono supercrítico</p> <p>Se reduce el uso de disolventes orgánicos.</p> <p>Los cocristales obtenidos poseen alta pureza [53].</p>	<p>Es importante trabajar con las concentraciones del API y del coformador en la solución, así como otros parámetros del proceso de gases para evitar la presencia de otros componentes [53].</p>
Atomización supercrítica mejorada (SEA)	<p>Volumen y el tiempo de mezclado bajos</p> <p>No es necesario el uso de disolventes antisolventes [54].</p> <p>Método sencillo</p> <p>Eficiente</p> <p>Producción en un solo paso</p> <p>Fácil de llevar a gran escala [53].</p> <p>No depende de la miscibilidad de ambos componentes [53].</p>	<p>Los coformadores con baja solubilidad generan cocristales con velocidades de disolución inferiores a las del API puro [53].</p> <p>La elección del coformador posee un efecto sobre la morfología de los cocristales.</p> <p>La temperatura está relacionada con el tamaño de partícula que se obtiene [54].</p> <p>También se pueden producir polimorfos que no se han obtenido con otros métodos [54].</p>

La caracterización de los cocristales obtenidos permite comprobar la eficacia del método de síntesis elegido y la calidad del producto final, por lo cual esta última etapa reviste de gran importancia en la selección del método de síntesis más adecuado [57]. La industria farmacéutica cuenta con las diferentes técnicas mencionadas en la *tabla 5* para realizar la caracterización, comprobar y evaluar la calidad de los cocristales obtenidos.

**Tabla 5.** Técnicas de caracterización utilizadas en la industria farmacéutica para evaluar los parámetros físicos y químicos de un cocrystal.

Parámetro	Técnica de Caracterización	Ref
Estructura del cocrystal	Difracción de rayos X (XRD) monocristalino	[58]
	Resonancia magnética nuclear (RMN) de estado sólido	
	Difracción de rayos X en polvo (PXRD)	
	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de <i>Fourier</i> (FT-IR)	
Interacciones entre el API y el coformador	Difracción de Neutrones	[58]
	RMN de estado sólido	
	Espectroscopía Raman	
	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de <i>Fourier</i> (FT-IR)	
Temperatura de fusión	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS)	
Cristalinidad	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	[58]
	Difracción de rayos X en polvo (PXRD)	
Formación de solvatos/hidratos	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	[58]
	Espectroscopía Raman	
	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de <i>Fourier</i> (FT-IR)	
Composición Química	Temperatura de transición Vítreo (TG)	[58]
	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	
Mezclado en formulación	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)	[58]
	Espectroscopía Raman	
	Análisis de infrarrojo cercano (NIR)	
Solubilidad/disolución	Tomografía de terahercios	[58]
	Método de matraz agitado	
	Pruebas de disolución	



Medición de disolución intrínseca (UV, HPLC)		
Precipitación/sólido insoluble	Difracción de rayos X en polvo (PXRD)	
	Espectroscopía Raman	
Polimorfos	Espectroscopía térmica micro Raman	[59]
Estabilidad en condiciones de humedad	Sorción dinámica de vapor (DVS)	[59]
Estados de protonación	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido (SS-NMR)	[57]

Actualmente varios medicamentos han salido al mercado utilizando la cocrystalización para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad en comparación con el fármaco puro [7]. Estos se pueden visualizar en la *tabla 6*, donde se relaciona la marca del medicamento, los componentes (API y coformador) y su indicación.

**Tabla 5.** Medicamentos con cocrystal farmacéuticos comercializados con su respectivo API, coformador e indicación.

Marca	API	Coformador	Indicación	Ref
Seglentis®	Celecoxib	Tramadol (también actúa como API)	Dolor agudo moderado a intenso	[8]
Depakote®	Valproato de sodio	Ácido valproico	Epilepsia	
Lexapro®	Oxalato de escitalopram	Ácido oxálico	Depresión y desorden de ansiedad	
Suglat®	Ipragliflozina	L-prolina	Diabetes tipo 2	
Entresto®	Sacubitril	Valsartán (también actúa como API)	Insuficiencia cardíaca crónica sintomática	[57]
Odomzo®	Sonidegib	Ácido fosfórico	Cáncer	
Steglatro®	Ertugliflozina	Ácido L-piroglutámico	Diabetes tipo 2	
Generic	Agomelatina	Ácido cítrico	Trastornos depresivos mayores y trastornos de ansiedad	
Cafcit®	Cafeína	Ácido cítrico	Apnea infantil	[60]
Beta-Chlor®	Hidrato de cloral	Betaína	Sedación	
Abilify	Aripiprazol	Ácido fumárico	Esquizofrenia	[61]

### 3. Discusión

En la industria farmacéutica, uno de los desafíos más importantes es la baja biodisponibilidad y solubilidad que presentan la mayoría de los compuestos en formulaciones sólidas. Esta problemática ha impedido que las industrias farmacéuticas avancen en los estudios de las nuevas moléculas encontradas con actividad terapéutica promisorias, resultando en un obstáculo a la hora de lanzar nuevas patentes. Menos del 1 % de estas nuevas moléculas en investigación han logrado salir al mercado [2].

Por lo tanto, uno de los enfoques que tienen las industrias farmacéuticas es la búsqueda de estrategias que permitan aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de los APIs, manteniendo intacta su actividad terapéutica. En esta búsqueda hay estrategias promisorias, pero también se sabe que cada estrategia presenta sus limitaciones en cuanto a efectividad y aplicabilidad. Por ejemplo, en la *Tabla 1* se evidencia que el uso de cosolventes y surfactantes, liposomas, micelas poliméricas y dispersiones sólidas no mejoran su

biodisponibilidad si se pretende formular sólidamente. Siendo la Modificación de grupos ionizables en función del pH: Formación de sales, ciclodextrinas, reducción de tamaño y derivatización química las estrategias que se pueden utilizar para la formulación de sólidos.

La cocrystalización posee la capacidad de modificar varias propiedades fisicoquímicas, encontrando amplitud de estudios y medicamentos que están actualmente en el mercado (*Tabla 6*) que sustentan la alteración en la solubilidad y biodisponibilidad. Sin embargo, se encontraron relativamente pocas investigaciones sobre otras propiedades que se pueden modificar mediante la cocrystalización (enmascaramiento de sabor y fluidez del polvo), siendo relevante el poseer más información para comprender mejor los motivos por los cuales se alteran estas propiedades. Al obtener un conocimiento detallado de estos parámetros, se podrían abrir nuevos caminos de aplicación a favor durante las diferentes etapas del proceso de desarrollo de un posible medicamento, como, por ejemplo, facilitar la producción de cocrystalos a gran escala.

La cocrystalización puede ser un proceso complejo, especialmente debido a la selección del coformador adecuado, que será fundamental para determinar el comportamiento del cocrystal resultante. Por lo tanto, al elegir el coformador, es crucial realizar evaluaciones exhaustivas mediante métodos como el cribado virtual y otros enfoques experimentales, como los mencionados en la *figura 3*. Aunque este paso pueda ser un tanto prolongado y elevar los costos de la investigación, es esencial para garantizar resultados óptimos y comprender a fondo las propiedades del cocrystal.

En cuanto a los métodos de síntesis de cocrystalización, se ha observado que pocos pueden ser aplicados a gran escala. En la *Tabla 2*, se puede apreciar que la mayoría de los métodos basados en líquidos no son fácilmente escalables, siendo la cristalización por enfriamiento el único método sencillo de escalar, aunque no es ecológicamente amigable. En la *tabla 3* se destaca la extrusión de fusión en caliente al ser el único método que puede ser escalable, pero es complejo de realizar. Por otro lado, la mayoría de los métodos basados en fluidos supercríticos son escalables. No obstante, hay que señalar que la mayoría de los métodos fáciles de llevar a gran escala son más complejos y requieren de equipos con tecnología avanzada, excluyendo solo la cristalización por enfriamiento. Esta complejidad y la necesidad de tecnología avanzada pueden llevar a un aumento significativo de los costos de producción.

La escasa disponibilidad de métodos de síntesis de cocrystalización asequibles y escalables podría complicar la producción de grandes lotes en la industria farmacéutica, convirtiéndose en un factor determinante para su implementación. Esta limitación afecta a muchas industrias farmacéuticas que desean utilizar esta estrategia para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos. Lamentablemente, en la actualidad, es complicado aplicar la cocrystalización en países en vías de desarrollo, como lo puede ser Colombia.

Finalmente, aunque se evidencian grandes oportunidades en la cocrystalización para mejorar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, es importante seguir profundizando en el tema y llevar a cabo más estudios sobre las técnicas de cocrystalización y las tecnologías utilizadas para mejorar la producción a gran escala. De esta manera, se podría implementar en mayor medida por las industrias farmacéuticas.

#### 4. Materiales y Métodos

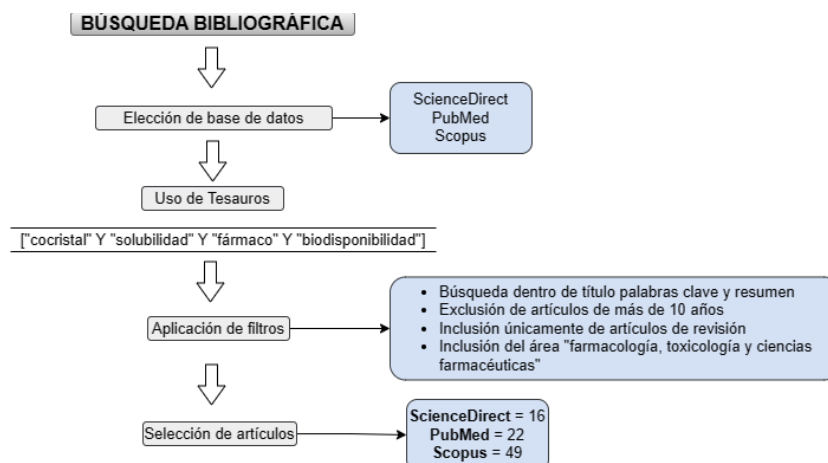


Figura 9. Esquema de la metodología de búsqueda inicial.

Inicialmente se realizó la búsqueda como se plasma en la figura 9 en las bases de datos *ScienceDirect*, *PubMed* y *Scopus*, teniendo como tesauros: "cocystal", "solubility", "drug" and "bioavailability". Se aplicaron filtros que contemplaban: i) La exclusión de los artículos de más de 10 años, ii) Se incluyeron únicamente los artículos de revisión, iii) El área que se incluyó fue de: "farmacología, toxicología y ciencias farmacéuticas" iv) Búsqueda dentro de título, palabras clave y resumen. Los resultados obtenidos fueron 16 artículos en *ScienceDirect*, 22 artículos en *PubMed* y 49 artículos en *Scopus*. Estos artículos fueron clasificados en generalidades de los cocristales, propiedades fisicoquímicas de la cocrystalización, síntesis de cocrystalización y técnicas de caracterización.

Se realizó la lectura de estos artículos en simultaneo con la escritura del documento y cuando se requería ampliar la información, como sucedió en el caso de las otras estrategias que podían modificar la solubilidad se utilizó el esquema de la figura 9.

#### 5. Conclusión

El desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas en medicamentos se limita debido a la baja solubilidad y biodisponibilidad que presentan siendo un gran desafío al que se debe enfrentar la industria farmacéutica. La cocrystalización es una técnica promisoras para mejorar estas propiedades y otras de importancia para facilitar la producción de comprimidos sólidos. Sin embargo, se evidencia que el escaso escalamiento es una limitación para aumentar su implementación en la industria farmacéutica. Por lo tanto, se requiere más investigaciones y mejoras en la tecnología para su implementación en un futuro y poder aprovechar el potencial de los cocristales en la industria farmacéutica.

#### Contribuciones de los autores:

Urrea Rojas, Anamaría: Conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, redacción-preparación del borrador original,

González Amaya, Jhon Alex: Redacción-revisión y edición, visualización, supervisión.

Todos los autores han leído y aceptado la versión del manuscrito

**Financiación:** Esta investigación no ha recibido financiación externa.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## References

1. Emami, S.; Siahi-Shadbad, M.; Adibkia, K.; Barzegar-Jalali, M. Recent Advances in Improving Oral Drug Bioavailability by Cocrystals. *BioImpacts* **2018**, *8*, 305–320, doi:10.15171/bi.2018.33.
2. Brittain, H.G. Pharmaceutical Cocrystals: The Coming Wave of New Drug Substances. *J Pharm Sci* **2013**, *102*, 311–317, doi:10.1002/jps.23402.
3. Dutt, B.; Choudhary, M.; Budhwar, V. Cocrystallization: An Innovative Route toward Better Medication. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences* **2020**, *9*, 256–270.
4. Kalepu, S.; Nekkanti, V. Insoluble Drug Delivery Strategies: Review of Recent Advances and Business Prospects. *Acta Pharm Sin B* **2015**, *5*, 442–453.
5. Berry, D.J.; Steed, J.W. Pharmaceutical Cocrystals, Salts and Multicomponent Systems; Intermolecular Interactions and Property Based Design. *Adv Drug Deliv Rev* **2017**, *117*, 3–24.
6. Karagianni, A.; Malamataris, M.; Kachrimanis, K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics* **2018**, *10*.
7. Guo, M.; Sun, X.; Chen, J.; Cai, T. Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Preparations, Physicochemical Properties and Applications. *Acta Pharm Sin B* **2021**, *11*, 2537–2564.
8. Garg, U.; Azim, Y. Challenges and Opportunities of Pharmaceutical Cocrystals: A Focused Review on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *RSC Med Chem* **2021**, *12*, 705–721.
9. Cerreia Vioglio, P.; Chierotti, M.R.; Gobetto, R. Pharmaceutical Aspects of Salt and Cocrystal Forms of APIs and Characterization Challenges. *Adv Drug Deliv Rev* **2017**, *117*, 86–110.
10. Patel, P. V.; Brahmabhatt, Hardik.; Upadhyay, U.M.; Shah, Viral. A Review on Increased Therapeutical Efficiency of Drugs by Pharmaceutical Cocrystal Approach. *Int. J Pharm Sci Rev Res* **2012**, *16*, 140–148.
11. Ainurofiq, A.; Putro, D.S.; Ramadhani, D.A.; Putra, G.M.; Do Espirito Santo, L.D.C. A Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences* **2021**, *10*, 137–147.
12. Pathak, K. Effective Formulation Strategies for Poorly Water Soluble Drugs. In *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology: Materials, Process Development and Drug Delivery Strategies*; Elsevier, **2021**; pp. 181–228 ISBN 9780128200438.
13. Saha, U.; De, R.; Das, B. Interactions between Loaded Drugs and Surfactant Molecules in Micellar Drug Delivery Systems: A Critical Review. *J Mol Liq* **2023**, *382*.
14. Thakuria, R.; Delori, A.; Jones, W.; Lipert, M.P.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N. Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs. *Int J Pharm* **2013**, *453*, 101–125.
15. Healy, A.M.; Worku, Z.A.; Kumar, D.; Madi, A.M. Pharmaceutical Solvates, Hydrates and Amorphous Forms: A Special Emphasis on Cocrystals. *Adv Drug Deliv Rev* **2017**, *117*, 25–46.
16. Garg, U.; Azim, Y. Challenges and Opportunities of Pharmaceutical Cocrystals: A Focused Review on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *RSC Med Chem* **2021**, *12*, 705–721.
17. Choudhury, H.; Gorain, B.; Madheswaran, T.; Pandey, M.; Kesharwani, P.; Tekade, R.K. Drug Complexation: Implications in Drug Solubilization and Oral Bioavailability Enhancement. Implications in Drug Solubilization and Oral Bioavailability Enhancement. In *Dosage Form Design Considerations: Volume I*; Elsevier, **2018**; pp. 473–512 ISBN 9780128144244.
18. Liu, H.; Guo, S.; Wei, S.; Liu, J.; Tian, B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cyclodextrin-Based Oral Drug Delivery Formulations for Disease Therapy. *Carbohydr Polym* **2024**, *329*.

19. Simonazzi, A.; Cid, A.G.; Villegas, M.; Romero, A.I.; Palma, S.D.; Bermúdez, J.M. Nanotechnology Applications in Drug Controlled Release. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*; Elsevier, 2018; pp. 81–116 ISBN 9780128136898.
20. Kansız, S.; Elçin, Y.M. Advanced Liposome and Polymersome-Based Drug Delivery Systems: Considerations for Physicochemical Properties, Targeting Strategies and Stimuli-Sensitive Approaches. *Adv Colloid Interface Sci* 2023, 317.
21. Kumbham, S.; Ajarapu, S.; Ghosh, B.; Biswas, S. Current Trends in the Development of Liposomes for Chemotherapeutic Drug Delivery. *J Drug Deliv Sci Technol* 2023, 87.
22. Guimarães, D.; Cavaco-Paulo, A.; Nogueira, E. Design of Liposomes as Drug Delivery System for Therapeutic Applications. *Int J Pharm* 2021, 601.
23. Dymek, M.; Sikora, E. Liposomes as Biocompatible and Smart Delivery Systems – the Current State. *Adv Colloid Interface Sci* 2022, 309.
24. Ghezzi, M.; Pescina, S.; Padula, C.; Santi, P.; Del Favero, E.; Cantù, L.; Nicoli, S. Polymeric Micelles in Drug Delivery: An Insight of the Techniques for Their Characterization and Assessment in Biorelevant Conditions. *Journal of Controlled Release* 2021, 332, 312–336.
25. Zheng, Y.; Oz, Y.; Gu, Y.; Ahamad, N.; Shariati, K.; Chevalier, J.; Kapur, D.; Annabi, N. Rational Design of Polymeric Micelles for Targeted Therapeutic Delivery. *Nano Today* 2024, 55.
26. Xue, H.; Ju, Y.; Ye, X.; Dai, M.; Tang, C.; Liu, L. Construction of Intelligent Drug Delivery System Based on Polysaccharide-Derived Polymer Micelles: A Review. *Int J Biol Macromol* 2024, 254, 128048, doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.128048.
27. Khan, K.U.; Minhas, M.U.; Badshah, S.F.; Suhail, M.; Ahmad, A.; Ijaz, S. Overview of Nanoparticulate Strategies for Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life Sci* 2022, 291.
28. Salunke, S.; O'Brien, F.; Cheng Thiam Tan, D.; Harris, D.; Math, M.C.; Ariën, T.; Klein, S.; Timpe, C. Oral Drug Delivery Strategies for Development of Poorly Water Soluble Drugs in Paediatric Patient Population. *Adv Drug Deliv Rev* 2022, 190.
29. Tran, P.; Park, J.S. Application of Supercritical Fluid Technology for Solid Dispersion to Enhance Solubility and Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Int J Pharm* 2021, 610.
30. Vo, C.L.N.; Park, C.; Lee, B.J. Current Trends and Future Perspectives of Solid Dispersions Containing Poorly Water-Soluble Drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013, 85, 799–813.
31. Food and Drug Administration Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, Guidance for Industry. *U.S. Department of Health and Human Services* 2018, 1–4.
32. Borovyef, A.; Ozerov, R. *Physics for Chemists*; 2007;
33. CIRCE Scientific Cocrystal Technology Available online: <https://www.circescientific.com/en/our-technology-cocrystal-engineering/> (accessed on 3 April 2024).
34. Bolla, G.; Nangia, A. Pharmaceutical Cocrystals: Walking the Talk. *Chemical Communications* 2016, 52, 8342–8360, doi:10.1039/c6cc02943d.
35. Wang, N.; Xie, C.; Lu, H.; Guo, N.; Lou, Y.; Su, W.; Hao, H. Cocrystal and Its Application in the Field of Active Pharmaceutical Ingredients and Food Ingredients. *Curr Pharm Des* 2018, 24, 2339–2348, doi:10.2174/1381612824666180522102732.
36. Alvani, A.; Shayanfar, A. Solution Stability of Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst Growth Des* 2022, 22, 6323–6337.
37. Karimi-Jafari, M.; Padrela, L.; Walker, G.M.; Croker, D.M. Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Routes and Applications. *Cryst Growth Des* 2018, 18, 6370–6387.

38. Diaz Sierra, E.E. Cristales Multi-Componentes de Nafazolina y Dexclorfeniramina: Sintesis, Caracterizacion Cristalografica y Propiedades Fisicas 2019.
39. Panzade, P.S.; Shendarkar, G.R. Pharmaceutical Cocrystal: A Game Changing Approach for the Administration of Old Drugs in New Crystalline Form. *Drug Dev Ind Pharm* 2020, *46*, 1559–1568.
40. Steed, J.W. The Role of Co-Crystals in Pharmaceutical Design. *Trends Pharmacol Sci* 2013, *34*, 185–193.
41. Kumar, A.; Nanda, A. In-Silico Methods of Cocrystal Screening: A Review on Tools for Rational Design of Pharmaceutical Cocrystals. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021, *63*.
42. Sarathi, P.; Padhi, S. Insight of the Various in Silico Screening Techniques Developed for Assortment of Cocrystal Formers and Their Thermodynamic Characterization. *Drug Dev Ind Pharm* 2021, *47*, 1523–1534.
43. Ross, S.A.; Lamprou, D.A.; Douroumis, D. Engineering and Manufacturing of Pharmaceutical Co-Crystals: A Review on Solvent-Free Manufacturing Technologies. *The Royal Society of Chemistry* **2016**, *20*, doi:10.1039/x0xx00000x.
44. Chakraborty, S.; Chormale, J.H.; Bansal, A.K. Deep Eutectic Systems: An Overview of Fundamental Aspects, Current Understanding and Drug Delivery Applications. *Int J Pharm* 2021, *610*.
45. Rodrigues, M.; Baptista, B.; Lopes, J.A.; Sarraguça, M.C. Pharmaceutical Cocrystallization Techniques. Advances and Challenges. *Int J Pharm* 2018, *547*, 404–420.
46. Buddhadev, S.S.; Garala, K.C. Pharmaceutical Cocrystals—A Review.; MDPI AG, March 8 2021; p. 14.
47. Savale, A.; Mogal, R.; Talele, S.; Deore, S.; Borse, L. Pharmaceutical Cocrystals: A Novel Systematic Approach for the Administration of Existing Drugs in New Crystalline Form. *Biosci Biotechnol Res Asia* **2023**, *20*, 1195–1210, doi:10.13005/bbra/3168.
48. Saindane, R.A.; Thombre, N.A. Drug–Drug Cocrystals: A Promising Approach to Overcome Barriers in Pain Management. *Crystal Research and Technology* 2023.
49. Kumar Bandaru, R.; Rout, S.R.; Kenguva, G.; Gorain, B.; Alhakamy, N.A.; Kesharwani, P.; Dandela, R. Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Front Pharmacol* 2021, *12*.
50. Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Int J Pharm* 2011, *419*, 1–11.
51. Kara, D.D.; Rathnanand, M.; Sun, C.; Kara, D.D.; Rathnanand, M. Cocrystals and Drug–Drug Cocrystals of Anticancer Drugs: A Perception towards Screening Techniques, Preparation, and Enhancement of Drug Properties. *Crystals* 2022, Vol. 12, Page 1337 **2022**, *12*, 1337, doi:10.3390/CRYST12101337.
52. Douroumis, D.; Ross, S.A.; Nokhodchi, A. Advanced Methodologies for Cocrystal Synthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2017, *117*, 178–195.
53. Pando, C.; Cabañas, A.; Cuadra, I.A. Preparation of Pharmaceutical Co-Crystals through Sustainable Processes Using Supercritical Carbon Dioxide: A Review. *RSC Adv* 2016, *6*, 71134–71150.
54. O’Sullivan, A.; Long, B.; Verma, V.; Ryan, K.M.; Padrela, L. Solid-State and Particle Size Control of Pharmaceutical Cocrystals Using Atomization-Based Techniques. *Int J Pharm* 2022, *621*.
55. Kankala, R.K.; Xu, P.Y.; Chen, B.Q.; Wang, S. Bin; Chen, A.Z. Supercritical Fluid (SCF)-Assisted Fabrication of Carrier-Free Drugs: An Eco-Friendly Welcome to Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). *Adv Drug Deliv Rev* 2021, *176*.
56. Padrela, L.; Rodrigues, M.A.; Duarte, A.; Dias, A.M.A.; Braga, M.E.M.; de Sousa, H.C. Supercritical Carbon Dioxide-Based Technologies for the Production of Drug Nanoparticles/Nanocrystals – A Comprehensive Review. *Adv Drug Deliv Rev* 2018, *131*, 22–78.

- 
57. Kendall, T.; Stratford, S.; Patterson, A.R.; Lunt, R.A.; Cruickshank, D.; Bonnaud, T.; Scott, C.D. An Industrial Perspective on Co-Crystals: Screening, Identification and Development of the Less Utilised Solid Form in Drug Discovery and Development. In *Progress in Medicinal Chemistry*; Elsevier B.V., 2021; Vol. 60, pp. 345–442 ISBN 9780323850568.
  58. Izutsu, K.-I.; Koide, T.; Takata, N.; Ikeda, Y.; Ono, M.; Inoue, M.; Fukami, T.; Yonemochi, E. Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals. *Chem. Pharm. Bull* **2016**, *64*, 1421–1430.
  59. Liu, H.; Tong, H.H.Y.; Zhou, Z. Feasibility of Thermal Methods on Screening, Characterization and Physicochemical Evaluation of Pharmaceutical Cocrystals. *J Therm Anal Calorim* **2022**, *147*, 12947–12963.
  60. Kavanagh, O.N.; Croker, D.M.; Walker, G.M.; Zaworotko, M.J. Pharmaceutical Cocrystals: From Serendipity to Design to Application. *Drug Discov Today* **2019**, *24*, 796–804.
  61. Banerjee, M.; Nimkar, K.; Naik, S.; Patravale, V. Unlocking the Potential of Drug-Drug Cocrystals – A Comprehensive Review. *Journal of Controlled Release* **2022**, *348*, 456–469.