UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Desarrollo y caracterización de un coprocesado de principio activo de disolución mejorada”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACEUTICAS

PRESENTA

M. en C. y T.F. Edna Teresa Alcantara Fierro

COMITÉ TUTOR:

Dra. Mariana Ortiz Reynoso

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

TOLUCA, MÉXICO **ENERO, 2022**

Contenido

Índice de tablas 6
Índice de figuras 7
Resumen 10
Abstract 11
1. Introducción y presentación del objeto de estudio 12
2. Antecedentes y justificación 13
2.1. Clorhidrato de terbinafina 16
3. Marco teórico 18
3.1Solubilización 18
3.2. Dispersiones sólidas 22
3.2.1. Métodos de fabricación de dispersiones sólidas 24
3.3. Extrusión de materiales fundidos (HME) 28
3.3.1. Equipos de extrusión 30
3.3.2. Excipientes para HME 33
4. Co-procesados farmacéuticos 35
4.1 Excipientes 35
4.2. Principios activos 43
5. Planteamiento del problema 46
6. Objetivo 47
6.1. Objetivos específicos 47
6.2. Hipótesis de investigación 48
7. Metodología 48
7.5. Diseño central compuesto con puntos estrella 54
8. Resultados 57
8.5. Diseño central compuesto con puntos estrella 91

9. Discusión 108
10. Conclusiones 113
11. Perspectivas 114
12. Referencias 115

Índice de tablas

Tabla 1. Fabricantes de formas farmacéuticas de TbHCl en México [15] 15
Tabla 2. Dosis y vías de administración de formas farmacéuticas de TbHCl 16
Tabla 3. Clasificación de dispersiones sólidas 23
Tabla 4. Dispersiones sólidas en medicamentos comercializados 27
Tabla 5. Excipientes co-procesados de algunas empresas con presencia en México 40
Tabla 6. Principios activos distribuidos por algunas empresas con presencia en México 44
Tabla 7. Condiciones del estudio de disolución de polvos 52
Tabla 8. Perfil de calidad del producto objetivo 58
Tabla 9. Matriz de riesgos para determinación de CMAs y CPPs 60
Tabla 10. Principales características de los polímeros para selección 66
Tabla 11. Resultados de porciento disuelto de TbHCl y sus mezclas binaria 69
Tabla 12. Matriz de criterios de selección por polímero 72
Tabla 13. Corridas de prueba con polímeros en estudio 73
Tabla 14. Pruebas preliminares para el proceso de extrusión de TbHCl 74
Tabla 15. Fórmulas y condiciones de proceso para formulas con plastificante 75
Tabla 16. Factores y niveles del diseño de cribado 76
Tabla 17. Secuencia de experimentación de acuerdo a DDE 77
Tabla 18. Resultados de la pendiente de perfiles de disolución 85
Tabla 19. Análisis de varianza para la velocidad de disolución 86
Tabla 20. Diseño central compuesto con puntos estrella 93
Tabla 21. Análisis de varianza para la velocidad de disolución 94
Tabla 22. Coeficientes de regresión para a velocidad de disolución 95

Tabla 23. Cálculo de las condiciones de optimización para prototipo final95
Tabla 24. Condiciones para fabricación del prototipo final 97
Tabla 25. Pendientes de los perfiles para verificación del modelado.....98
Tabla 26. Condiciones de densidad aparente y compactada 102
Tabla 27. Resultados de pruebas reológicas 102
Tabla 28. Resultados de la caracterización de tamaño de partícula (distribución por número) 103
Tabla 29. Resultados de convexidad 104
Tabla 30. Resultados de elongación para co-procesados 105
Tabla 31. Resultado de circularidad para co-procesados.....106

Índice de figuras

Figura 1. Técnicas para mejorar la solubilidad y disolución de fármacos 21
Figura 2. Métodos de fabricación de dispersiones sólidas 25
Figura 3. Esquema general del proceso de extrusión en caliente 30
Figura 4. Ejemplo de extrusor de configuración variable (a) y definida (b) .32
Figura 5. Elementos del tornillo de extrusión.....32
Figura 6. Efecto de la estructura de partícula en las propiedades fundamentales y funcionales de las partículas 38
Figura 8. Diseño factorial 2^4.....51
Figura 9. Preparación de muestras para disolución de polvos.....52
Figura 10. Diseño central compuesto con puntos estrella.....54
Figura 11. Diagrama de causa efecto para identificación de riesgo para el co-procesado de disolución mejorada.....59

Figura 12. Fórmula química de copolímero de vinilpirrlidona-vinilacetato (PVP VA64®) 64
Figura 13. Estructura química del copolímero polivinil caprolactama- acetato de polivinilo- polietilenglicol 65
Figura 14. Estructura química del poloxamer 188 65
Figura 15. Resultados del estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con soluplus® 67
Figura 16. Resultados de estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con PVPVA64® 68
Figura 17. Resultados de estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con Kolliphor® 188 68
Figura 18. Perfil de disolución de mezclas binarias de clorhidrato de TbHCl y polímeros 70
Figura 19. Prueba múltiple de rangos para el porcentaje disuelto a los 45 min. 70
Figura 20. Prueba múltiple de rangos para el valor de la pendiente 71
Figura 21. Perfiles de disolución del diseño de cribado 81
Figura 22. Perfiles de disolución de extrudados obtenidos con PVPVA64® .82
Figura 23. Perfiles de disolución de extrudados obtenidos con Soluplus®....83
Figura 24. Perfiles de disolución con 20% de polímero 83
Figura 25. Perfiles de disolución con 45% de polímero 84
Figura 26. Diagrama de Pareto para velocidad de disolución 86
Figura 27. Gráfico de interacciones 87
Figura 28. Termogramas de extrudados preparados con PVP VA 64® 89
Figura 29. Termogramas de extrudados preparados con Soluplus® 89
Figura 30. Difractogramas de extrudados fabricados con PVP VA64® 90

Figura 31. Difractogramas de extrudados fabricados con Soluplus® 91
Figura 32. Perfiles de disolución del diseño central con puntos estrellas 93
Figura 33. Diagrama de Pareto para la velocidad de disolución.....94
Figura 34 Gráfico de superficie de respuesta para la velocidad de disolución de extrudados de TbHCl.....96
Figura 35. Gráfica de contornos para la velocidad de disolución 97
Figura 36. Perfiles de disolución para verificación del modelado 99
Figura 37. Gráfico de medias para la pendiente del perfil de disolución ..100
Figura 38. Termogramas del prototipo final.....101
Figura 39. Distribución de tamaño de partícula por número de co-procesados 103
Figura 40. Convexidad de una partícula.....104
Figura 41. Gráfico de distribución de elongación 106
Figura 42. Gráfico de distribución de circularidad para co-procesados ...107

"Desarrollo y caracterización de un co-procesado de principio activo de disolución mejorada"

Resumen

El clorhidrato de terbinafina (TbHCl) es un fármaco de baja solubilidad acuosa. Una técnica para mejorar la velocidad de disolución son las dispersiones sólidas. Debido a su facilidad y practicidad, las técnicas más populares son las técnicas por fusión, como la extrusión de materiales fundidos (HME, por sus siglas en inglés, *Hot Melt Extrusion*). El co-procesamiento permite la modificación física de materiales a nivel partícula para lograr cambios en las propiedades funcionales deseadas. Los principios activos co-procesados están diseñados principalmente para mejorar propiedades reológicas y permitir su procesamiento en la fabricación de tabletas por compresión directa. No existe un co-procesado a la venta con velocidad de disolución mejorada. El objetivo de este trabajo fue obtener un co-procesado de TbHCl por HME mediante la fabricación de una dispersión sólida con el doble de la velocidad de disolución así como su caracterización. El diseño del co-procesado se realizó utilizando conceptos de calidad por diseño y técnicas de estadisticas de optimización. Los extrudados fabricados a partir de la matriz experimental mostraron un incremento en la velocidad de disolución con el polímero Soluplus®, dos veces mayor a la velocidad del TbHCl sin coprocesar. La optimización fue reproducible ya que no se encontró diferencia significativa en las pendientes de los lotes de verificación del modelado. La HME como una técnica eficiente para el co-procesamiento de materiales a través de la fabricación de dispersiones sólidas para mejora de la velocidad de disolución.

"Development and characterization of an improved dissolution active ingredient co-processing."

Abstract

Terbinafine hydrochloride (TbHCl) is a low aqueous solubility drug. One technique to improve the dissolution rate is solid dispersions approach. Due to their ease and practicality, the most popular techniques for manufacturing solid dispersions are melt techniques, such as Hot Melt Extrusion (HME). Co-processing allows the physical modification of materials at the particle level to achieve changes in desired functional properties. Co-processed active ingredients are primarily designed to improve rheological properties and allow their processing in the manufacture of tablets by direct compression. There is no commercially available co-processed product with improved dissolution rate. The aim of this work was to obtain a co-processing of TbHCl by HME through the production of a solid dispersion with doubled dissolution rate as well as its characterization. The design of the co-processing was performed using quality by design approach and statistical optimization techniques. Extrudates fabricated from the experimental matrix showed an increase in dissolution rate with Soluplus®, twice the rate of the non-co-processed TbHCl. The optimization was reproducible as no significant difference was found in the slopes of the modeling verification batches. HME is an efficient technique for co-processing materials through the fabrication of solid dispersions for dissolution rate enhancement.

1. Introducción y presentación del objeto de estudio

Las moléculas con acción terapéutica que presentan condiciones asociadas a su alta hidrofobicidad representan un reto importante en el campo de la formulación, ya que sus características intrínsecas, como cadenas de hidrocarburos, grupos no polares y alto peso molecular, resultan poco favorables para lograr una biodisponibilidad óptima [1–5]. Para que un fármaco ingrese por las membranas celulares y llegué a la circulación sistémica debe encontrarse como solución acuosa en el sitio de absorción, este proceso resulta ser el paso limitante para la mayoría de las nuevas entidades químicas con baja solubilidad acuosa como lo son los fármacos de clase II y IV del SCB (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico).[6,7]

Entre el 40 y 50% de los fármacos disponibles para administración oral son de baja solubilidad y sus efectos negativos incluyen pobre absorción y biodisponibilidad, incapacidad para administrarse por vía intravenosa, además del incremento en los costos y tiempos en el desarrollo farmacéutico. Además el 90% de las entidades químicas y el 75% de los compuestos que se encuentran en desarrollo son de baja solubilidad. [7–10]

Un material co-procesado es la unión de dos o más materiales que dan como resultado un producto con propiedades mejoradas que no se logran con la simple mezcla física. La utilidad de los co-procesados es de una magnitud considerable porque, a pesar de que son productos cuyo precio por Kg es mayor que el producto original, suponen ventajas desde el punto de vista técnico y económico, tales que los hacen sumamente atractivos. Son importantes para la IF ya que facilitan los procesos de manufactura, por ejemplo, al exhibir mejores propiedades de flujo y compresión pero además

pueden presentar mejoras en la biodisponibilidad, al tener mejores propiedades de solubilidad y disolución.

Sorprendentemente hay una mayor variedad y cantidad de co-procesados de excipientes que de principios activos farmacéuticos, lo cual se explica seguramente porque, a diferencia de los primeros, los segundos requieren instalaciones con grado BPM (Buenas prácticas de manufactura).

Además de los API co-procesados desde la formulación del medicamento pueden utilizarse excipientes y procesos para modificar la velocidad de liberación e incluso la solubilidad y velocidad de disolución de los principios activos, un ejemplo de estas técnicas son los sistemas denominados dispersiones solidas que pueden ser fabricados por múltiples técnicas dentro de las cuales la extrusión de materiales fundidos es de las que ha atraído mayor atención de la comunidad científica.

En este trabajo se desarrollo un co-procesado del principio activo TbHCl de disolución mejorada.

2. Antecedentes y justificación

Después de la introducción del high-throughput screening y la química combinatoria, el número de compuestos muy lipofílicos, poco solubles y con otras características que dificultan los esfuerzos durante la formulación ha aumentado notablemente [11,12]. Esto ha originado la necesidad de modificar los materiales a través de la ingeniería de partículas para fabricar materiales que cumplan con las exigencias de los procesos de fabricación de los medicamentos sólidos orales (MSO) [13].

La principal ventaja de la extrusión en caliente es que las limitadas propiedades de compresión y de flujo exhibidas por muchas materias primas para la fabricación de MSO pueden enmascararse como resultado del procesamiento con otros materiales [14]. Ambas técnicas permiten la inclusión de una cantidad indistinta de materiales de acuerdo al objetivo del proceso, para efectos de este trabajo se usaron polímeros de última generación como mejoradores de la solubilidad para obtener un co-procesado donde su principal objetivo será incrementar la velocidad de disolución.

En México no existe un co-procesado farmacéutico de TbHCl para uso en MSO. La propuesta de investigación supone la elaboración de un prototipo consistente en un co-procesado de TbHCl que podría ser interesante tanto para los proveedores de principios activos como para los fabricantes de medicamentos. El mercado potencial en territorio nacional incluye aproximadamente 12 fabricantes y más de 20 productos diferentes de acuerdo a lo indicado en la Tabla1.

Tabla 1. Fabricantes de formas farmacéuticas de TbHCl en México [15]

Fuente: elaboración propia con información de https://www.medicamentosplm.com/

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO
ALLIFORT	Tabletas	1 caja 7, 14, 28, 60 Tabletas de 125 mg	DEGORT´S
		1 caja 7, 14, 28, 30, 100 Tabletas 250 mg	
ERBITRAX	Crema	1 caja 1 tubo de 5, 7, 15, 20, 30 g	LOEFFLER
ERBITRAX-T	Tableta	1 frasco PAD 28, 40 tabletas 125 mg	LOEFFLER
		1 frasco PAD 28, 50, 60 tabletas de 250 mg	
		1 caja 7, 28 tabletas 125 mg	
		1 caja 7, 28 tabletas de 250 mg	
FINMILEX	Crema	1 caja 1 tubo de 30 g	ARLEX
HUDICLOR	Crema al 1%	1 caja 1 tubo de 30 g	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COLLINS
LAMISIL	Crema al 1 %	1 caja 1 tubo de 4, 7.5, 15, 20, 25, 30 g	NOVARTIS
	Solución spray al 1%	1 caja 1 frasco nebulizador 15, 20, 30 mL	
		1 caja 1 frasco gotero 15, 20, 30 mL	
		1 caja 1 frasco de polietileno de baja densidad 15, 20, 30 mL	
LOSIL-T	Tabletas	1 caja 30 tabletas de 250 mg	ALPHARMA
MYCELVAN	Crema	1 caja 1 tubo de 15, 30 g	LIOMONT
	Tabletas	1 caja 1 envase de burbuja con 10, 20, 30 tabletas de 250 mg	
	Solución spray al 1%	1 caja 1 frasco y válvula dosificadora 30 mL	
SILKAMEDIC	Gel	1 caja 1 tubo 7.5, 15, 30, 60, 100 g	GENOMMA LABORATORIES DE MEXICO
TERBINAFINA	Crema	1 caja 1 tubo de 30 g	ARLEX
UNASAL	Crema	1 caja 1 tubo de 15 g	SENOSIAIN
	Tabletas	1 caja 10, 30 tabletas de 250 mg	
XILATRIL	Crema	1 caja 1 tubo 15 g	Darier
	Solución al 1%	1 caja 1 frasco 30 mL	
	Tabletas	1 caja 7 tabletas de 250 mg	

2.1. Clorhidrato de terbinafina

La TbHCl, al ser una molécula de baja solubilidad acuosa se eligió como fármaco modelo para la obtención de un co-procesado con disolución mejorada.

El TbHCl es un fármaco antifúngico de amplio espectro, derivado de la alilamina, que inhibe irreversiblemente la enzima escualeno epoxidasa, evitando la síntesis de ergosterol y provocando la acumulación de escualeno, comprometiendo así la integridad de la pared celular. Es un fármaco de clase II de acuerdo con el SCB [16], por su baja solubilidad acuosa 883.42 μg/mL a pH 3.0 y su permeabilidad de aproximadamente 70% [17]. Actualmente se encuentra comercializado en forma farmacéutica de emulsión (crema) tópica, solución spray, así como tabletas. La dosificación de estas formas farmacéuticas se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Dosis y vías de administración de formas farmacéuticas de TbHCl

Forma farmacéutica	Vía de administración	Dosis
Crema al 1%	Tópica	10 mg/g
Solución spray al 1%	Tópica	10 mg/g
Tabletas	Oral	Tabletas de 125 y 250 mg

En un estudio de Kumineck et. al, se reporta la caracterización del estado sólido de la TbHCl, encontrando que esta molécula presenta una velocidad de disolución intrínseca (VDI) de 0.0082 mg/cm^{2}s que puede verse alterada por el hábito cristalino, ya que el fármaco puede presentase tanto en forma de placas como de agujas [17].

La TbHCl es usada principalmente en casos de onicomicosis, que presentan una incidencia mundial entre el 2 y el 9%, siendo la enfermedad en uñas más común. En México las onicomicosis representan el 24% y el 50% de las enfermedades relacionadas con las uñas. Algunos de los factores de riesgo relacionados con estos padecimientos es la edad avanzada [18] y las enfermedades crónico degenerativas. Según datos estadísticos del INEGI (Instituto Nacional de Estadística, geografía e Informática), estas enfermedades de riesgo representan el 17% de las defunciones totales en México. [19] Por otro lado, de acuerdo con la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de tiña y onicomicosis del IMSS es el tratamiento de elección para el tratamiento de *tiña pedís, tiña capitits, tiña corporis, tiña cruris, tiña manum*, así como para el tratamiento de onicomicosis por hongos dermatofitos y no dermatofitos. [20]

Su baja solubilidad ha dirigido las estrategias de formulación a técnicas que permitan mejorar su velocidad de disolución, como la formación de dispersiones sólidas [21–23], complejos con ciclodextrinas [24], la fabricación de tabletas oro-dispersables [25], la cosolvencia [26], elaboración de microemulsiones [27,28], nanoestructurados con acarreadores lipídicos [29], nanopartículas lipídicas sólidas [30], sistemas formadores de película [31], sistemas auto-emulsificables (SMEDDS) [32], entre otras.

Se encontró que las técnicas de preparación de dispersiones sólidas para TbHCl documentadas más comunes son el método de evaporación de solvente[21,22], el método de fusión [21] y *melt granulation* [33]. Arunprasad et. al. encontraron una mejora aproximadamente del 40% en la velocidad de disolución en las dispersiones sólidas fabricadas con PEG6000 y PVP K30

[21,34]. Otro trabajos con PVP K30 como el de Kumar, et. al., encontraron un incremento del porcentaje disuelto a los 60 min del 20% con respecto al fármaco puro [21]. Karekar, P. et. al., usaron como acarreador poloxamer 188 por la técnica de *melt granulation*, y lograron un incremento de 2.6 veces más que el fármaco puro, en una proporción 1:1 de fármaco: poloxamer 188.

El uso de otro tipo de acarreadores para fabricación de dispersiones sólidas por cualquier método no se encontró reportado en la bibliografía, tal es el caso de Soluplus®, PVP VA 64®, HMPCAS, HPC, entre otros. En lo que respecta a los métodos de fabricación no se encontró reportada la fabricación de dispersiones solidas de TbHCl por extrusión de materiales fundidos, este método ha tomado gran popularidad debido a su relativa simplicidad con respecto a otros métodos, a que es una tecnología que no requiere uso de solventes y es posible desarrollar procesos continuos de manufactura [35].

3. Marco teórico

3.1 Solubilización

La solubilidad forma parte de las propiedades que fundamentan el SCB y determina primariamente la biodisponibilidad de un fármaco por la vía oral, ya que para su transporte a través de las membranas biológicas se requiere la forma disuelta [36]. El proceso de solubilización involucra una separación de moléculas del soluto por el rompimiento de los enlaces intermoleculares o intraiónicos, rompiendo la red cristalina y la solvatación de las moléculas de soluto liberadas [2,3,37], estos procesos contribuyen de forma

independiente a la energía libre de la solución y su aportación en la solubilidad está dada por la ecuación 1, donde $Log\ X$ es la fracción molar, $X\ ideal$ es la solubilidad ideal y γ es el coeficiente de actividad del soluto [37].

$$Log\ X\ ideal = Log\ X - Log\ \gamma \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

La primera parte de la ecuación está relacionada con la energía necesaria para liberar el soluto de la red cristalina. Para cuantificar la solubilidad ideal (véase ecuación 2) Yalkowski realizó 2 asunsiones, la más importante que $\Delta S_f = \Delta Cp$, con lo que los 2 últimos términos de la ecuación 2 se anulan entre sí. Con esta reducción se obtiene la ecuación 3 [37].

$$Log\ X\ ideal = -\frac{\Delta S_f\ (Tm - T)}{2.303RT} + \frac{\Delta C_P\ (Tm - T)}{2.303RT} - \frac{\Delta C_P}{2.303RT} ln\left(\frac{Tm}{T}\right) \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

$$Log\ X\ ideal = -\frac{\Delta S_f\ (Tm - T)}{2.303RT} \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (3)$$

Donde:

ΔS_f= Entropía de fusión

Tm= Temperatura de fusión

ΔCp= Diferencial de la capacidad calorífica entre las formas líquidas y solidas del soluto

T= Temperatura de la medición

R= Constante de los gases ideales

La solubilidad ideal ($X\ ideal$) es aquella que correspondería cuando el calor entre soluto y disolvente es nulo y sus volúmenes parciales molares son constantes. Ya que las soluciones ideales son una cuestión más teórica,

podemos decir que una solución casi ideal es aquella en la que el soluto y el disolvente son completamente miscibles en estado líquido y su mezcla es casi atérmica. La solubilidad ideal de un material depende básicamente de la energía de la red cristalina del soluto y un buen indicativo de este término es el punto de fusión, a mayor punto de fusión mayor será la energía de la red cristalina y la solubilidad estará limitada por ella [37].

La segunda parte de la ecuación 1 corresponde al coeficiente de actividad que está relacionado con la dificultad de la solvatación de las moléculas de soluto. A medida que el soluto y el disolvente se aproximan a la mezcla ideal (atérmica e isocórica), $\gamma \Rightarrow 1$ y $\log \gamma \Rightarrow 0$, la ecuación 3 se vuelve una buena aproximación. Las soluciones altamente no ideales, como las soluciones de compuestos hidrofóbicos, tienen coeficientes de actividad superiores a 1 y esto da valores de solubilidad sumamente inferiores a la solubilidad ideal [37].

Debido a la importancia de este parámetro ha sido necesario el desarrollo de estrategias que permitan mejorar la solubilidad y/o velocidad de disolución de un fármaco. Algunas opciones son las formulaciones lipídicas, reducción de tamaño de partícula, solubilización micelar, complejos de inclusión y amorfización, modificación cristalina, modificación de pH, fluidos supercríticos, cosolvencia, uso de surfactantes, entre otras que se muestran en la Figura 1.[38,39]

Figura 1. Técnicas para mejorar la solubilidad y disolución de fármacos

Fuente: Elaboración propia con información de [38,39]

Las estrategias de solubilización para moléculas con baja solubilidad acuosa básicamente se pueden agrupar en dos tipos; la modificación del medio de disolución y la modificación del soluto, en este último cuando se considera mayor el peso que representa red cristalina de la molécula a solubilizar. En la modificación del disolvente se busca mitigar la contribución negativa del coeficiente de actividad del disolvente creando el ambiente propicio de solvatación, sin afectar la red cristalina. Este tipo de estrategia incluye el uso de mejoradores de la solubilidad, como sería el uso de cosolventes, emulsificantes o agentes complejantes, hidrotrópicos o de ajuste de pH [37].En la modificación del soluto es necesario alterar las características

físicas del cristal para reducir los impedimentos provenientes de la red cristalina, ya sea por métodos mecánicos o por la incorporación de un componente secundario sin modificar el efecto de la hidrofobicidad del soluto [37].

3.2. Dispersiones sólidas

Sekiguchi and Obi emplearon el concepto de dispersión sólida por primera vez en 1961, cuando estudiaron el comportamiento de disolución en mezclas eutécticas de sulfonamida y un acarreador soluble en agua. Detectaron que se lograba una mejora de la humectabilidad debido a la presencia de fármaco en estado microcristalino [40]. Además observaron que promueve la reducción de tamaño de partícula y la formación de estados amorfos de alta energía [2,3,6]. Es una técnica eficiente que en comparación con otras destaca por su simplicidad, bajo costo y ventajas tecnológicas [41].

Entre sus principales ventajas se encuentra el enmascaramiento de sabores, permite la distribución homogénea de bajas cantidades de fármaco, se produce una mejora de la velocidad de disolución debido a que se mejora la humectabilidad y las partículas producidas tienen un tamaño reducido a nivel molecular. Sin embargo, pueden presentar falta de reproducibilidad, disminución de la mejora de la velocidad disolución con el tiempo así como inestabilidad física y dificultad para incorporarse en una forma farmacéutica. [2,3,6,41–43]

Una dispersión sólida puede definirse como una técnica o grupo de productos sólidos donde uno o más fármacos hidrofóbicos son dispersados

en un acarreador inerte o matriz hidrofílica sólida altamente soluble. La matriz o acarreador puede ser cristalina o amorfa y el fármaco puede encontrarse molecularmente disperso en estado cristalino, semicristalino o amorfo. [2,3,41,43,44]

Dadas la naturaleza de fármacos y acarreadores puede darse la producción de diferentes tipos de dispersiones sólidas. Una clasificación clásica es la que incluye las mezclas eutécticas y soluciones sólidas. [2,3,6]

La clasificación de estos sistemas depende de distintos enfoques, pueden ser clasificadas según el estado físico del acarreador, al número de componentes, en base a su estructura, entre otras. En la Tabla 3 se muestra un resumen de las principales clasificaciones realizadas por distintos autores.

Tabla 3. Clasificación de dispersiones sólidas

Criterio de clasificación	Clasificación	Características	
1. En base al estado físico del acarreador	**1ª. generación**	El acarreador y el fármaco se encuentran en estado cristalino	
	2ª. generación	El acarreador es amorfo y el fármaco puede ser amorfo o cristalino ya que se encuentra en estado supersaturado	
	3ra generación	Se utilizan surfactante o emulsificantes como acarreadores para evitar problemas de precipitación o recristalización	
	4ª generación	Se emplean principalmente para generar patrones de liberación modificada	
	5ª generación	Su mejora radica en la creación de estructuras de tamaño nanométrico	
2. En base a su estructura	**Mezclas eutécticas**	Formadas por dos componentes miscibles en estado líquido e inmiscibles en estado sólido. La mezcla tiene un solo punto de fusión (temperatura eutéctica). Dispersión del fármaco como finos cristales.	
	Soluciones sólidas: Fármaco y un	**Según su miscibilidad**	**Soluciones sólidas continuas**: componentes miscibles en cualquier proporción

	acarreador en forma cristalina.		**Soluciones sólidas discontinuas**: la solubilidad de los componentes es limitada
		Según distribución	**Intersticiales**: si el soluto se encuentra en el intersticio o espacios del solvente
			Substitucionales: si la molécula de soluto reemplaza a una molécula de solvente además de tener una estructura cristalina
	Soluciones y suspensiones vítreas	**Solución vítrea:** sistema homogéneo donde el soluto se disuelve en un solvente vítreo	
		Suspensión vítrea: cuando el fármaco está suspendido en la superficie del solvente en su estado vítreo	
3. Número de componentes	**Binarias**	2 componentes	
	Ternarias	3 componente	
	Multicomponente	Más de 3 componentes	
4. Otros sistemas	**Dispersión microfina cristalina**	Dispersión cristalina de un fármaco en el acarreador	
	Soluciones sólidas amorfas	Moléculas de soluto dispersas molecularmente pero de forma irregular en el solvente amorfo	
	Dispersión sólida amorfa	Distribución del fármaco en estado amorfo molecularmente disperso en un acarreador	
	Soluciones vítreas amorfas	Formadas con acarreadores para liberación rápida. El fármaco molecularmente disperso es liberado conforme se disuelve el acarreador para formar una solución supersaturada	
	Suspensión sólida cristalina	Involucra dispersar partículas de fármaco cristalino en un acarreador cristalino altamente soluble	

Elaboración propia con información de [4,6,38–41,44,45][1]

3.2.1. Métodos de fabricación de dispersiones sólidas

La fabricación de dispersiones sólidas abarca un gran número de métodos que deben ser seleccionados en base a las características fisicoquímicas de cada fármaco y las características propias de cada método. Los dos tipos de métodos más utilizados son los métodos por fusión y los métodos de

[1] Información más detallada sobre los tipos de dispersiones sólidas se encuentran disponibles, tales como Singh S, Singh Baghel R, Yadav L. Review On Solid Dispersion. Int J Pharm Life Sci 2011;2:1078–95, Janssens S, Mooter G Van Den. Review : physical chemistry of solid dispersions. J Pharm Pharmacol 2009;61:1571–86. doi:10.1211/jpp/61.12.0001.

evaporación de solvente, cada uno de estos métodos incluye técnicas especializadas para procesos de producción farmacéuticos. Algunos otros han sido descritos en la literatura también como el amasado y la co-molienda. Algunas de las técnicas incluidas en estos métodos se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Métodos de fabricación de dispersiones sólidas

Fuente: Elaboración propia con información de [2,3,49,4,6,12,43,44,46–48]

En los métodos de evaporación de disolvente el fármaco y el acarreador son disueltos en un disolvente o mezcla de estos que después es evaporado. Su mayor desventaja radica en que puede darse la plastificación del acarreador aún con pequeñas cantidades de disolvente, lo que conlleva a una inestabilidad física. Otros retos importantes de esta técnica es lograr evaporar el disolvente a niveles no tóxicos así como encontrar una mezcla de disolventes adecuada en caso de ser necesario. Las temperaturas de trabajo en este método son bajas comparadas con los métodos por fusión

lo que la hace ideal para fármacos termo sensibles. Entre las técnicas más destacadas que se usan se encuentra el secado por aspersión que adicionalmente permite la "construcción" de partículas casi esféricas lo que adiciona buenas propiedades reológicas a los productos finales [2–4,6,43,44,47].

En los métodos por fusión se genera una mezcla fundida dispersa donde el fármaco y el acarreador se calientan previamente hasta fusión o temperatura de transición vítrea, esta mezcla posteriormente se enfría y solidifica rápidamente [2–4,6,43,44,47].

La simplicidad y bajo costo con respecto a otras técnicas son sus principales ventajas. En contraste se puede encontrar incompatibilidades y degradación térmicas debido a las características intrínsecas del proceso. [44,47].

Desde su concepción en 1961, los medicamentos que fueron diseñados como dispersiones sólidas se fueron incrementando, en la Tabla 4 se muestra una lista de medicamentos comercializados que dentro de su formulación incluyen estos sistemas, como se puede observar los métodos de fabricación más utilizados son la HME y el secado por aspersión, a pesar de esto, no se encuentra reportado en la bibliografía la fabricación de dispersiones sólidas de TbHCl por HME. Además se puede ver que los principales acarreadores utilizados para HME son el PEG6000, PVP VA64®, HPMC, HPMCAS y HPC.

Estudios recientes sobre HME, han reportado el uso de acarreadores como Eudragit®EPO, Kollicoat®IR [50], HPMC, HPC, Copolímero de Polivinilpirrolidona vinilacetato (Kollidon® VA), Soluplus®, HPMCAS),

etilcelulosa, PVA, PLA, PLGA, matrices lipídicas (ácido esteárico, cera de carnauba, etc.), entre muchos otros que se han sumado a la investigación de dispersiones sólidas. [35]

Tabla 4. Dispersiones sólidas en medicamentos comercializados

Marca comercial	Fármaco	Acarreador	Método de fabricación
Gris-PEG® Pedinol Pharmacal Inc	Griseofulvina	PEG6000	Extrusión en caliente
Cesamet®Valeant Pharmaceuticals	Nabilona	PVP	Método de solvente
Kaletra®Abbott	Loponavir, ritonavir	PVPVA	Extrusión en caliente
Sporanox® Janssen Pharmaceutical	Itraconazol	HPMC	Secado por aspersión
Intelence® Tibotec	Etravirina	HPMC	Secado por aspersión
Certican®Novartis	Everolimus	HPMC	Secado por aspersión
Isoptin SR-E® Abbott	Verapamilo	HPC/HPMC	Secado por aspersión
Nivadil® Fujisawa Pharmaceutical	Nivaldipino	HPMC	Extrusión en caliente
Prograf® Fujisawa Pharmaceutical	Tacrolimus	HPMC	Secado por aspersión
Rezulin® Sankyo-Parke Davis	Troglitazone	PVP	Secado por aspersión
Kalydeco®Vertex Pharmaceuticals	Ivacaftor	HMPCAS	Secado por aspersión
Zelboraf® Roche/Genentech	Vemurafenib	HPMCAS	Coprecipitación
Incivek®Vertex Pharmaceuticals	Telaprevir	HPMCAS	Secado por aspersión
Novir® Abbot	Ritonavir	PVPVA	Extrusión en caliente
Nimotop® Bayer	Nimodipino	S/D	S/D
Crestor® AstraZeneca	Rosuvastatina cálcica	HPMC	Secado por aspersión
Orkambi® Vertex Pharamacuticals	Lumaceftor/ Iracaftor	HMPCAS/ LSS	Secado por aspersión
Noxafil® Shering-Plough	Posaconazol	HPMCAS	Extrusión en caliente
Fenoglide® Valeant Pharmaceuticals	Fenofibrato	PEG/ Poloxamer	Secado por aspersión
Cymbalta® Eli Lilly	Duloxetina	HMPCAS	S/D
Eucreas®/Galvumet®Novartis	Vildagliptin/ Metformina HCl	HPC	Extrusión en caliente
Samsca® Otsuka	Tolvaptan	S/D	Granulación

Viekira®Abbvie	Ombistasvir/ Pavitaprevir/ Ritonavir	PVPVA/ TPGS	Extrusión en caliente
Stivarga® Bayer	Regorafenib	PVP K25	S/D
Vendexta® Abbvie	Venetoclax	PVP VA/ Tween 80®	S/D
Lynparza® Astra Zeneca	Olaparib	PVP VA	Extrusión en caliente
PEG: polietilenglicol; PVP: Polivinilpirrolidona; PVPVA: Polivinilpirrolidona vinil acetato; HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa; HPMCAS: Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato; HPC: Hidroxipropilcelulosa; LSS: Laurilsulfato de sodio; TPGS: D-alfa-tocoferol polietilenglico succinato (vitamina E TPGS); S/D: Sin datos.			

Elaboración propia con información de [6,38,57–59,39,41,51–56]

3.3. Extrusión de materiales fundidos (HME)

La HME es un proceso que consiste en hacer pasar materias primas a temperaturas elevadas en un canal de extrusión que consiste en uno o dos tornillos, donde son fundidos, que finalmente pasan por una matriz para obtener un producto uniforme. Los materiales fundidos, debido a las altas fuerzas de corte, son mezclados íntimamente y finalmente el producto se enfría para que el producto solidifique.[44,48]

Entre sus principales ventajas se encuentra que se pueden fundir polímeros para funcionar como aglutinantes, no es necesario el uso de solventes lo que permite la reducción de etapas de proceso, el nivel de mezclado permite obtener producto con alta uniformidad y según el tipo de equipo extrusor, la configuración de las etapas se puede diseñar a conveniencia del objetivo final del producto [12]. Es altamente escalable y es aplicable para obtener diferentes sistemas de liberación ya sea de liberación sostenida, prolongada o inmediata como son pellets [60–65], tabletas [66–68], gránulos [69,70], *films* [71–73], implantes [74,75], implantes oftálmicos, tabletas efervescentes, entre otros. [12].

Sus principales desventaja radican en la alta energía que se genera durante el proceso debido a las altas fuerzas de corte y temperaturas elevadas, lo que puede dificultar el procesamiento de fármacos sensibles. [12,44]

Su uso para la fabricación de diferentes tipos de dispersiones sólidas en matrices poliméricas con diferentes fármacos modelo, se ha documentado como técnica para mejoramiento de la solubilidad de fármacos Clase II y IV. Esto debido a que facilita por sí mismo las interacciones fármaco-polímero. Su versatilidad permite la fabricación de sistemas de liberación controlada, extendida, modificada o blanco dirigido. [2,3,6,46,76–81]

El proceso de extrusión está conformado principalmente por 4 etapas: alimentación, fusión, mezclado y descarga. Estas etapas se describen a continuación y un esquema del proceso se muestra en la Figura 3.

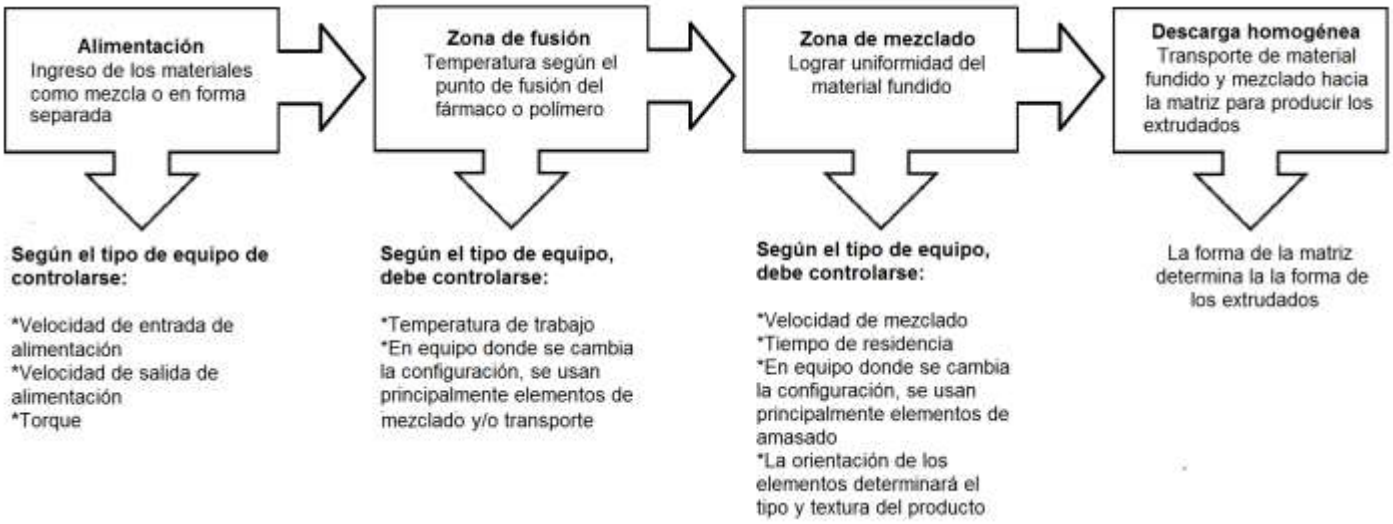
Alimentación: Según el diseño del equipo y del proceso se realiza la carga de los componentes de la formulación. Esta etapa se puede realizar alimentando la mezcla de los componentes o se alimenta cada componente para para llevar a cabo la mezcla en el extrusor. Si el equipo permite modificar la configuración esta etapa se realiza con elementos de transporte. La velocidad de alimentación y el torque son los principales parámetros de control durante el proceso. [12,44]

- Etapa de fusión: Se calienta el contenido según la temperatura de fusión de la mezcla. La temperatura de trabajo en esta etapa es el parámetro de control del proceso. [12,44]
- Etapa de mezclado: Esta etapa se lleva a cabo con elementos de amasado/mezclado y es de la que depende la uniformidad del producto,

por eso se vuelve crucial la orientación y tipo de giro del tornillo para lograr la calidad de la mezcla. [44,82]

- Etapa de descarga: Se realiza el transporte homogéneo de la mezcla para formar finalmente el extrudado. [44]

Figura 3. Esquema general del proceso de extrusión en caliente



Fuente: tomado y modificado de [12,44]

3.3.1. Equipos de extrusión

Los equipos para la HME se denominan extrusores y no hay una gran variedad, consiste en uno o dos tornillos entrelazado en un túnel. Según la cantidad de tornillos se encuentran disponibles extrusores con un solo tornillo (SSE, por sus siglas en inglés *single-screw extruder*) o con dos tornillos "gemelos" (TSE, por sus siglas en ingles twin-screw extruder). En este último tipo de extrusor se puede incluir el efecto del tipo de rotación, que puede ser en el mismo sentido (*co-rotating*) o en sentido opuesto (*counter rotating*). La alimentación de los equipos de extrusión puede realizarse por *flooding* o

inundación, para lograrlo se establece la velocidad del tornillo en rpm (revoluciones por minuto) y en base a esta velocidad se da la tasa de alimentación. También puede realizarse por *starve* o inanición estableciendo una tasa de alimentación en un alimentador [82–85].

Los SSE tienen funciones básicas de transporte, fusión y bombeo, se pueden alimentar tanto por inundación como por inanición. Tiene como ventaja su simplicidad mecánica y bajo costo. Los TSE tienen altos rendimientos, tienen una gran capacidad de mezcla y evitan el sobre calentamiento. Puede manejar altas presiones y velocidades las cuales favorecen las altas fuerzas de corte [55,82,83,85–87].

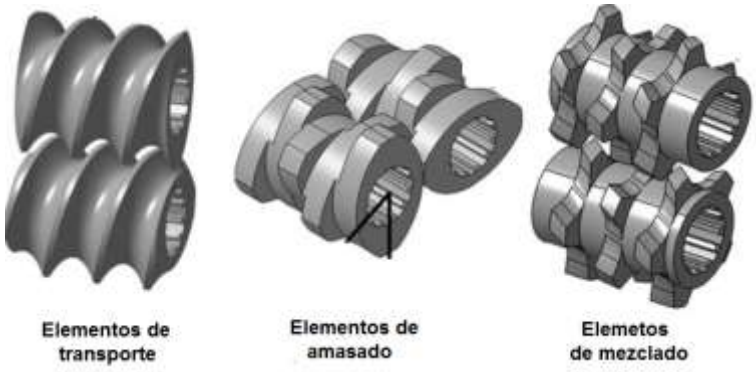
Los tornillos del extrusor pueden tener una configuración definida o variable (ver Figura 4). Los tornillos pueden ser modulares con una serie de zonas que se ensamblan entre sí para cubrir la longitud de los tornillos. La configuración dependerá del tipo de elementos del que esté constituido el tornillo. Los elementos de los tornillos pueden ser de transporte, amasado o mezclado (ver Figura 5). Según el acomodo pueden presentar diferentes configuraciones según el número y disposición de estos elementos [82–85].

La configuración del tornillo tiene un efecto importante en el desempeño del proceso de extrusión y debe estudiarse para obtener el proceso adecuado.

Figura 4. Ejemplo de extrusor de configuración variable (a) y definida (b)

Tomado y modificada de: a) [88] y b) cortesía de Department of industrial and physical pharmacy, Purdue University

Figura 5. Elementos del tornillo de extrusión



Tomado, modificado y traducido de [83]

Se han identificado como parámetros críticos del proceso de HME a dos tipos de parámetros: los parámetros fijos, donde pueden considerarse la configuración del tornillo y el diseño de la matriz de salida y los parámetros continuos, que incluyen la velocidad del tornillo, velocidad de alimentación

y la temperatura del canal de extrusión. Los diferentes niveles usados en los parámetros de proceso van a influenciar la energía mecánica, el tiempo de residencia y la temperatura del material. [89]

3.3.2. Excipientes para HME

Los MSO extruidos son mezclas complejas de fármaco y excipientes. Los excipientes pueden clasificarse como acarreadores, formadores de matriz, agentes modificadores de la liberación, agentes de carga y aditivos diversos. Entre los agentes acarreadores y formadores de matriz de manera general se utilizan polímeros que deben cumplir con ciertas características para lograr su procesabilidad por HME, estas son:

a) Termoplasticidad: que permita la deformabilidad para ser transportado por el túnel de extrusión. Un buen indicador de este parámetro es la Tg (temperatura de transición vítrea), un rango adecuado se ha documentado entre 50 y 180°C.
b) Estabilidad térmica: para soportar las temperaturas de trabajo sin degradarse.
c) Baja viscosidad de fusión: para lograr la transportación en el túnel de extrusión.
d) Baja higroscopicidad: para evitar que el alto contenido de humedad pueda afectar la estabilidad.
e) Alta capacidad de solubilización: es una propiedad deseable, ya que el polímero puede disolver grandes cantidades de fármacos.
f) No debe ser tóxico y debe estar aprobado para consumo humano [35,85,90,91].

Los acarreadores pueden ser de tipo polimérico o no polimérico. Entre los portadores poliméricos más utilizados están la polivinilpirrolidona (PVP) o sus polímeros, como la polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), diversos grados de polietilenglicol (PEG), ésteres de celulosa y acrilatos de celulosa, óxidos de polietileno (PEO) de diversos pesos moleculares, derivados de polimetacrilato y poloxámeros, los poli (ésteres) alifáticos termoplásticos como el ácido poliláctico (PLA), el poli (glicólido) (PGA) y el poli (lactida-co-glicólido) (PLGA), el copolímero de lactida y glicólido, se han utilizado en la HME.

El uso de polímeros en los procesos de HME puede requerir el uso de plastificantes, su selección dependerá de factores como la compatibilidad polímero-plastificante y la estabilidad del plastificante. Su objetivo es reducir la Tg y mejorar la procesabilidad.

La selección del polímero acarreador así como del plastificante necesario para un proceso de HME puede requerir de un enfoque de múltiples pruebas que pueden incluir realizar estudios calorimétricos, pruebas de soluciones saturadas del fármaco, estudios de interacción con análisis de imagen, casting de solventes, comportamiento de disolución, estabilidad física, entre otros. En el caso de plastificantes también pueden utilizarse evaluaciones reológicas y de viscosidad. [59,92–97]

Como se menciona anteriormente, suele ser necesario el uso de plastificantes que son compuestos de bajo peso molecular capaces de reducir la Tg de los polímeros para hacerlos más flexibles y reducir la temperatura de procesamiento de la HME. Los materiales usados como plastificantes más utilizados son la triacetina, el éster de citrato, el succinato

de vitamina E D-alfa tocoferil PEG 1000 (TPGS), los surfactantes y los polietilenglicoles de bajo peso molecular.

Adicionalmente puede utilizarse otros excipientes dependiendo del tipo de forma farmacéutica y del objetivo de la formulación. Las referencias de fabricación de dispersiones sólidas por HME son extensas, debido a su relativa simplicidad.

La versatilidad de la HME se ha reportado en la bibliografía en procesos como la formación de sales [35,88], cocristales [35,88,98], complejos amorfos [35,88], granulación húmeda continua [84,99], *melt granulation* [35,83], dispersiones sólidas [81,94,100–107], *three-dimensional printing* [35], *Abuse-deterrent drug delivery systems* [35], *SMEDDS* [35], tabletas entéricas [108], entre otros.

4. Co-procesados farmacéuticos

4.1 Excipientes

La producción de MSO, por su versatilidad, facilidad de su producción, así como su mayor seguridad por encima de otros sistemas, es muy popular. Los productores de tabletas han desarrollado procesos de producción y materiales que permitan su rápida fabricación y bajo costo [109]. La introducción de nuevos materiales o incluso las nuevas "formas" de materiales, así como nueva tecnología en maquinaria han permitido procesos de compresión más confiables y simplificados [110]. Para el caso de tabletas, la compresión directa es la vía preferida porque es la más sencilla, y con menos pasos involucrados.

A pesar de la popularidad y versatilidad de los MSO, no todos los materiales farmacéuticos tienen las características necesarias para un proceso de fabricación de compresión directa, que es el proceso de primera elección debido a la cantidad reducida de operaciones unitarias para su fabricación, el ahorro en el número de operaciones unitarias, la eliminación de la exposición de factores de estrés de los materiales (como calor y humedad) y la reducción de los riesgos de fabricación. Se considera que menos del 20% de los materiales para compresión pueden ser utilizados para procesos de compresión directa, debido a la falta de propiedades de flujo, lubricación o cohesión [110]. Lo anterior ha llevado a la búsqueda de nuevos materiales con propiedades farmacotécnicas mejoradas que cumplan con los requerimientos fisicoquímicos de flujo, compresibilidad, densidad y solubilidad para llevar a cabo un proceso de compresión directa.

La ingeniería de partículas busca la mejora de los materiales a través del entendimiento profundo de sus mecanismos de formación, mediante la aplicación de conocimientos de diversas ciencias [111]. De manera general, implica la manipulación de niveles del estado sólido como partículas individuales, cristales y sólidos a granel. A nivel de partículas, involucra propiedades individuales (como forma y tamaño); a nivel de cristal implica la disposición de moléculas individuales en el cristal. Ambos niveles pueden causar cambios a nivel de sólido a granel, lo que implica cambios en las propiedades funcionales de los materiales, tales como fluidez, compresibilidad, desintegración, disolución, tableteabilidad, etc. [112]

En las industrias farmoquímica (IFQ) y farmacéutica (IF) las operaciones unitarias de molienda, mezclado de polvos, granulación y cristalización son

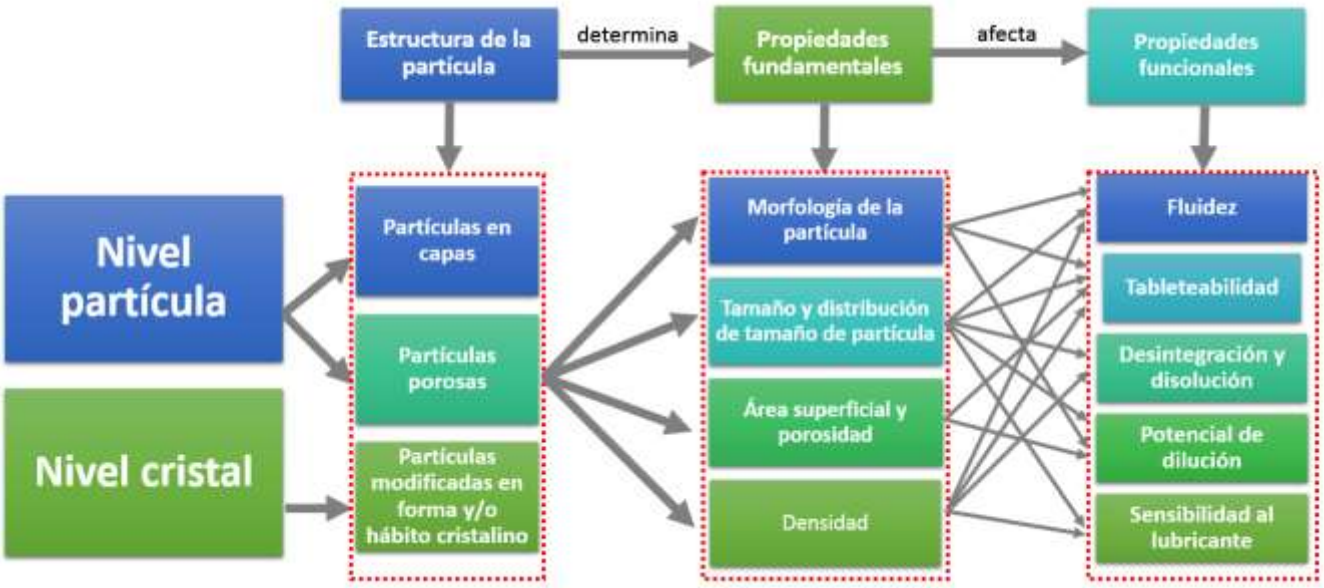
procesos de modificación particular que suponen un enorme reto que debe ser atendido por farmacéuticos e ingenieros, ya que involucran el estudio de las propiedades de los materiales a niveles moleculares (como el hábito cristalino), particulares (tamaño de partícula, energía y carga superficial, entre otras) y a granel (densidad, flujo o compresibilidad). La ingeniería de partículas es entonces una actividad multidisciplinaria con incidencia en las etapas de preformulación, formulación, producción y control de calidad en la IF. En los últimos 10 años la ingeniería de partículas en la IF se ha convertido en un tópico de importancia cada vez mayor. Particularmente la complejidad de los sólidos multiparticulados requerirá en los próximos años de un conocimiento más profundo de fenómenos superficiales para comprender los procesos relacionados con estos productos. Algunas de las ventajas de la ingeniería de partículas aplicada a los sólidos farmacéuticos son la disminución de la aglomeración de polvos (no deseada), mejora de propiedades de flujo, aumento de carácter hidrofílico y solubilidad, incremento en la tasa de disolución y optimización de procesos de fabricación. [113] En última estancia el co-procesamiento de excipientes y principios activos es una aplicación de la ingeniería de partículas en la IF.

Algunos ejemplos de ingeniería de partículas a productos farmacéuticos son: estudio del efecto de la humedad en el almacenamiento en el estado físico de dispersiones sólidas, fabricación de sistemas liposomales, encapsulamiento de fármacos, sistemas nanopartículados, aplicación de tecnología *liquid pellet*, y dispersiones sólidas amorfas.[2]

[2] Véase por ejemplo Volumen especial de Ingeniería de partículas para aplicaciones de sistemas de liberación de fármacos de la revista *Pharmaceutics*, disponible en: https://www.mdpi.com/journal/pharmaceutics/special_issues/Particle_Drug_Delivery

Las propiedades de las partículas se pueden dividir en dos grupos: Las propiedades fundamentales, que son las que están determinadas por las propiedades del estado sólido como morfología, tamaño, área superficial, porosidad y densidad de las partículas, y las propiedades funcionales, como la fluidez y el tiempo de desintegración, entre otras. Estas últimas están determinadas por las primeras, es decir, son interdependientes. Debido a que las propiedades fundamentales están dadas principalmente por la estructura de la partícula, resulta congruente considerar que las características estructurales afectan las propiedades funcionales de los materiales [112]. Este enfoque podemos verlo resumido en la Figura 6.

Figura 6. Efecto de la estructura de partícula en las propiedades fundamentales y funcionales de las partículas



Modificado y traducido de [112]

El co-procesamiento es la operación que consiste en que dos o más partículas diferentes se combinen a través de uniones físicas para dar paso a un material de múltiples funciones y con propiedades mejoradas respecto a la mezcla simple de los componentes iniciales [111,112]. Los co-procesados farmacéuticos son materias primas que permiten facilitar y bajar los costos de la fabricación de los MSO.

En el caso de los excipientes co-procesados, cuyo uso es común en la fabricación de MSO, lo que se busca es una sinergia en la funcionalidad de cada uno de los componentes, así como enmascarar las propiedades indeseables de los ingredientes individuales. [114,115] En los principios activos co-procesados, se pretende paliar las carencias en las propiedades funcionales de las que frecuentemente adolecen los fármacos, y que no tienen la restricción de que no puede modificarse químicamente la molécula porque se alterarían las propiedades terapéuticas.

Dependiendo de la propiedad que se desea mejorar (generalmente flujo, compresibilidad o solubilidad), la selección de los ingredientes adecuados permite obtener un material con propiedades superiores a las derivadas de solo la mezcla física, que comúnmente lo clasifica como material multifuncional. Los co-procesados comenzaron a utilizarse en la IF en los años 80 con la introducción de excipientes como *Cellactose 80*® y *Prosolv*®, que son materiales hoy ampliamente usados en este campo [116]. En la Tabla 5 se muestran ejemplos de co-procesados de algunas empresas con presencia en México, ya sea directa o a través de distribuidores.

Tabla 5. Excipientes co-procesados de algunas empresas con presencia en México

Empresa	Producto	Componentes	Usos
Roquette	Tabulose® sc	Celulosa microcristalina/ Carboximetilcelulosa	Estabilizante de suspensiones
	Pearlitol® flash	Manitol / almidón	Diluente para CD
	Pearlitol SD, DC	Manitol texturizado	Diluente para CD
	Neosorb P 550 SD	Sorbitol CD	Diluente para CD
	Starch N-A 200	Almidón de maíz / silica coloidal (mezcla)	Diluente para CD / aglutinante
	Tackidex®	Almidón de papa / Dextrina	Diluente para CD
	Glucidex®	Maltodextrina de maíz, secada por aspersión	Diluente para CD
	SweetPearl® P300 DC	Maltitol	Diluente para CD
	Sorb- Cel M	Ácido cítrico, bicarbonato de sodio PVP, manitol y PEG	Coprocesado para efervescentes
	Sorb- Cel R	Ácido cítrico, bicarbonato de sodio, PVP, Manitol, Sorbitol y PEG	Coprocesado para efervescentes
Meggle	Starlac®	α-lactosa/almidón de maíz	Diluente para CD Desintegrante
	Tablettose®	α-lactosa aglomerada	Diluente para CD
	Flowlac®	α-lactosa monohidratada secada por aspersión	Diluente CD
	Cellactose®	Celulosa/α-lactosa secada por aspersión	Diluente para CD
	Microcelac®	α-Lactosa/Celulosa microcristalina secada por aspersión	Diluente para CD
	Starlac®	α-Lactosa/almidón de maíz secado por aspersión	Diluente para CD
	Combilac®	α-lactosa monohidratada/ celulosa microcristalina/ almidón de maíz	Diluente para CD
	Retalac®	Hipromelosa / α-lactosa monohidratada	Diluente para liberación modificada
	Xilitab®	Xilitol / Celulosa sódica microcristalina	Diluente para CD
Colorcon	Starch 1500 ®	Almidón de maíz pregelatinizado	Diluente para CD Aglutinante Desintegrante
	Starcap 1500®	Almidón de maíz/Almidón de maíz pregelatinizado	Diluente para CD Desintegrante
	Startab®	Almidón de maíz pregelatinizado	Diluente para CD
DVA Mexicana	F-melt® c	D-Manitol/Xylitol/MCC/ Crospovidona/Fujicalin	Diluente para CD Desintegrante
	F-melt® m	D-Manitol/Xylitol/MCC/ Crospovidona/Neusilin	Diluente para CD Desintegrante
BASF	Ludiflash®	D-manitol / crospovidona, acetato de polivinilo / povidona	Diluente para CD Aglutinante Desintegrante
	Ludipress®	α-lactosa / povidona / crospovidona	Diluente para CD Desintegrante
D.M.V. The Netherlands	Pharmatose DCL 40	Lactitol / Lactosa anhidra	Diluente para CD
HELM DE MEXICO S.A. de C.V.	A-Tab	Fosfato dicálcico dihidratado Granular	Diluente para CD
	A-Tab MD	Fosfato dicálcico anhídrido y Maltodextrina	Diluente para CD
	Celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina, secada por aspersión diferentes tamaños de partícula	Diluente para CD

	Pharmatose 100M	Lactosa monohidratada tamizada	Diluente para CD
	Helmcel MRC-591	Celulosa microcristalina / carboximetilcelulosa sódica	Agente Dispersante
	Supertab 11, 14 SD, 50ODT	α-lactosa monohidratada secada por aspersión	Diluente para CD
	Supertab 30 GR	Lactosa monohidratada aglomerada	Diluente para CD
	Supertab 40LL	Lactosa monohidratada / lactitol monohidratado granular	Diluente para CD
JRS Pharma	Prosolv SMCC	Celulosa microcristalina / Dióxido de silicio	Diluente para CD
	Prosolv Easytab	Celulosa microcristalina / dióxido de silicio / almidón glicolato de sodio / Estearil Fumarato de sodio	Compuesto de excipientes para CD
FMC	Avicel CE 15	Celulosa microcristalina / Goma guar	Diluente para CD
	Celocal	Celulos microscritalina / Sulfato de calcio	Diluente para CD
Spi polyols	Advantose FC 96	Fructosa / Almidón de maíz	Diluente para CD
	Advantose 100	Maltosa	Diluente para CD
	Barcroft CS 90	Carbonato de calcio, Almidos	Diluente para CD
	Barcroft premix ST	Hidroxido de alumino y Magensio / Sorbitol	Diluente para CD
ISP	Plasdone S-630	Polivinilpirrolidona vinilacetato	Diluente para CD
Resinas industriales	Carbofarma GA 10	Acacia / Carbonato de calcio	Diluente para CD
	Carbofarma GM11	Maltodextrina / Carbonato de calcio	Diluente para CD

CD: Compresión directa

Fuente: elaboración propia con información de [110,117–123]

Como puede verse en el rubro de los excipientes co-procesados la mayor aplicación es la compresión directa, que como vimos anteriormente, es la vía de fabricación ideal para tabletas farmacéuticas.

De acuerdo con la Guía de Excipientes Co-procesados del Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (IPEC, por sus siglas en inglés, International Pharmaceutical Excipients Council), un material co-procesado es una combinación de dos o más excipientes diseñados para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no se puede lograr mediante una simple mezcla física, y sin un cambio químico significativo. Sin embargo, en algunos casos, puede ocurrir la formación de los componentes necesarios, como la formación de sal in situ [124]. El alcance de esta guía son los excipientes modificados sin haber sufrido la formación de enlaces covalentes resultantes del co-procesamiento. Como está indicado en su nombre, el documento no es normativo, sino únicamente una referencia internacional que puede no satisfacer todas las preguntas de los

proveedores (fabricantes y distribuidores), usuarios (fabricantes de medicamentos) y entidades regulatorias locales.

El hecho de que el co-procesamiento modifica la funcionalidad de los excipientes sin alterar la estructura química de los mismos, resulta atractivo en términos de la optimización del desempeño tecnológico (farmacotécnico) de las materias primas para la fabricación de medicamentos, puesto que el uso de estos materiales puede significar ahorros importantes en el proceso de fabricación y reducir significativamente la cantidad y frecuencia de errores posibles durante la producción de estos insumos. En los MSO, los materiales co-procesados permiten mejorar las propiedades de compresibilidad, flujo, deslizado y lubricado; por ejemplo, al optimizarse propiedades como la distribución del tamaño de partícula y la densidad, pueden optimizarse el efecto de llenado (de matrices y cápsulas), el potencial de dilución, la sensibilidad al lubricante y la velocidad de deformación. Los resultados del co-procesamiento varían de acuerdo a la combinación de características de los materiales y al proceso de co-procesamiento seleccionados.

La investigación de nuevos materiales co-procesados confirma los datos mostrados en la Tabla 5, ya que los artículos científicos disponibles se concentran en la búsqueda de nuevos excipiente con propiedades mejoradas para ser utilizados en los procesos de compresión directa. El diseño de nuevos materiales co-procesados está basado en la mejora de excipientes convencionales como es la celulosa microcristalina (CMC), Benabbas, R. et. al., reportó el desarrollo de un co-procesado de CMC con ácido algínico granulado por alto corte. El material obtenido demostró tener

buena tableteabilidad así como flujo y desintegración mejorados [125]. Srilaxmi G. Rao, et. al., desarrollaron un co-procesado de sorbitol y manitol por tecnología NanoCrySP®, que mostró propiedades de compresión mejoradas contra Compressol®, un excipiente de composición similar fabricado por HME [126]. También se reportó la fabricación de un co-procesado a base de quistosano, que según mencionan los autores no se encuentra actualmente un co-procesado comercial con este producto. El nuevo material fue procesado a base de quitosano, crospovidona y manitol por un proceso de secado por aspersión [127]. Estos trabajos fueron reportados solamente en 2021, y en su totalidad son excipientes y fueron diseñados específicamente para lograr su procesamiento por compresión directa.

Algunos otros trabajos realizados en 2020, también son co-procesados de excipientes como manitol [128], almidón glicolato de sodio [129] y chitosano y kaolin [130].

4.2. Principios activos

Como se menciona en las secciones anteriores los principios activos co-procesados representan menor cantidad con respecto a los excipientes, tanto en los trabajos de investigación como en los productos disponibles en el mercado. Como se muestra en la Tabla 6, de los principios activos comercializados en México los denominados como co-procesados por los mismos distribuidores o fabricantes están diseñados para procesos de compresión directa (en la tabla 6 se muestran como co-procesado-DC y para encapsulado), sin embargo, ningún principio activo en la Tabla 6 está destinado para tener una disolución mejorada.

También hay una buena proporción de principios activos que no son co-procesados, como los que son micronizados o mezclas para favorecer de alguna manera el proceso de fabricación.

Tabla 6. Principios activos distribuidos por algunas empresas con presencia en México

Empresa	Producto	Características
Gylsa	Acetaminofén DC 90%	Co-procesado - DC
	Claritromicina 33%	Mezcla
	Clavulanato de Potasio + Avicel (1:1)	Mezcla
	Clavulanato de Potasio + Syloid (1:1)	Mezcla
	Glimeprida Micronizada	Micronizado
	Glucosamina Sulfato 2KCl Malla 40 y 100	Micronizado
	Ibuprofeno DC 90%	Co-procesado - DC
	Itraconazol Pellets 22%	Co-procesado - Encapsulado
	Lansoprazol Pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado
	L-Carnitina DC 90%	Co-procesado - DC
	Omeprazol Pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado
	Orlistat Pellets 50%	Co-procesado - Encapsulado
	Metformina HCl DC 90%	Co-procesado - DC
	Tamsulosin HCl Pellets 0.2%	Co-procesado - Encapsulado
	Tamsulosin HCl Pellets 0.12%	Co-procesado - Encapsulado
	Venlafaxina Pellets 33%	Co-procesado - Encapsulado
CPQ	Ácido acetil salicílico 90%DC	Co-procesado - DC
	Paracetamol 90%DC	Co-procesado - DC
	Amoxi trihidratada + clavulanato potásico 4:1	Mezcla
	Amoxicilina trihidratada compactada	Co-procesado - Prop. Reológicas mejoradas
	Ampicilina trihidratada compactada	Co-procesado - Prop. Reológicas mejoradas
	Cefalexina monohidratada compactada	Co-procesado - Prop. Reológicas mejoradas
	Cilastatina+imipenem	Mezcla
	Clavulanato de potasio siloid 1:1	Mezcla
	Clavulanato de potasio+avicel 1:1	Mezcla
	Dicloxacilina sodica monohidratada compa	Co-procesado - Prop. Reológicas mejoradas
	Itraconazole pellets 22%	Co-procesado - Encapsulado
	Lansoprazol pellets 8.5 %	Co-procesado - Encapsulado
	Omeprazol pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado
	Esomeprazol pellets mups 22.5 %	Co-procesado - Encapsulado
	Tamsulosina pellets 0.02 %	Co-procesado - Encapsulado
	Tamsulosina pellets 0.16%	Co-procesado - Encapsulado
Sinbiotik	Esomeprazol Magnesico Pellets 8.5 %	Co-procesado - Encapsulado
	Ibuprofeno DC90	Co-procesado - DC
	Lansoprazol Pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado
	Metformina DC95	Co-procesado - DC
	Omeprazol Pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado

	Tamsulosina Hcl Pellets 0.2%	Co-procesado - Encapsulado
	Venlafexina Hcl Pellets 35%	Co-procesado - Encapsulado
Helm	Acetaminofén D.C. 90% Coarse	Co-procesado - DC
	Acetaminofén D.C. 90% Fino	Co-procesado - DC
	Acetaminofén Microencapsulado	Microencapsulado
	Duloxetina HCl Pellets 20%	Co-procesado - Encapsulado
	Ibuprofeno 25, 38, 50 y 70	Modificado - Molido
	Ibuprofeno D.C. 90%	Co-procesado - DC
	Metformina HCl D.C. 90%	Co-procesado - DC
	Metocarbamol D.C.	Co-procesado - DC
	Omeprazol Pellets 8.5 %	Co-procesado - Encapsulado
	Tamsulosina HCl Pellets al 0.2%	Co-procesado - Encapsulado
Uquifa	Omeprazole pellets	Co-procesado - Encapsulado
	Omeprazole pellets	Co-procesado - Encapsulado
Química USP	Aciclovir micronizado	Micronizado
	Amoxicilina trihidratada d/c	Co-procesado - DC
	Ampicilina anhidra compactada	Co-procesado - Prop. Reológicas mejoradas
	Itraconazole pellets 22%	Co-procesado - Encapsulado
	Lansoprazole pvo / pellets	Co-procesado - Encapsulado
	Nimesulide micronizado	Micronizado
	Omeprazole pellets	Co-procesado - Encapsulado
	Omeprazole pellets 8.5%	Co-procesado - Encapsulado

Elaboración propia con información de [122,131–135]

En la investigación sobre nuevos co-procesados o partículas compuestas de principios activos existen numerosos trabajos para la mejora de propiedades de compresión y también para la mejora de la velocidad de disolución, sin embargo, es de resaltar que estos trabajos no se ven reflejados en los productos disponibles en el mercado, ya que la investigación de nuevos principio activos con propiedades mejoradas es basta pero por razones que no son parte de la discusión de este trabajo, no logran estar disponibles comercialmente. Probablemente dependerá de las regulaciones alrededor de estos materiales y que la ventajas económicas no son tan grandes como las ventajas tecnológicas.

Una de las técnicas utilizadas para la mejora de las propiedades de compresión e incluso la mejora de la velocidad de disolución es la cristalo-co-aglomeración, Maghsoodi, Maryam et. al., usó esta técnica para

obtener aglomerados desintegrantes de naproxeno, que tuvieron un mejor flujo, empaquetamiento y compactabilidad, además la velocidad de disolución de tabletas mejoró significativamente con el incremento de desintegrante. [136] Su uso se ha reportado en la fabricación de aglomerados de naproxeno/paracetamol de CD [137], de aglomerados de talco/bromhexina de CD y liberación prolongada [138], de aglomerados de ibuprofeno/talco de CD y de liberación extendida. [139]

Otra técnica utilizada de manera exitosa en principios activos es el co-secado por aspersión que permite la modificación del hábito cristalino y la formación de estructuras *core-shell* para lograr las mejoras necesarias en el proceso de compresión en partículas de paracetamol-PVP-lactosa o manitol o HPC. En la mejora de velocidad de disolución hay reportes de su uso en partículas de paracetamol/PVP. [112,140]

Otras técnicas reportadas en el co-procesamiento de partículas de principio activo es la cristalización anti-solvente, cristalización esférica, *Spray freeze drying*, evaporación de solvente y co-molienda es seco [112].

Es destacar que los métodos utilizados son muy variados, sin embargo, en esta investigación no se encontraron artículos relacionados con la fabricación de un principio activo co-procesado por la técnica de HME.

5. Planteamiento del problema

La IF es quizás, junto con la aeronáutica, la que más regulación tiene en el mundo. Además requiere constante innovación para subsistir debido a las exigencias de seguridad y eficacia de los medicamentos, pero también a la creciente competencia tanto en la modalidad de medicamentos de

patente como en la de los genéricos. En este sentido requiere de nuevos procesos y de materias primas que supongan ventajas frente a los ya conocidos. En el ámbito de los materiales, hay un espacio de oportunidad para innovar, que consiste en el diseño de productos con mejores propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas. Los co-procesados son la respuesta a esta necesidad de innovación. En este trabajo se propone el diseño y desarrollo de un fármaco co-procesado de disolución mejorada para responder a la necesidad de tener procesos rápidos, eficientes y seguros en la IF.

6. Objetivo

Obtener un co-procesado de TbHCl de disolución mejorada mediante la fabricación de una dispersión sólida por extrusión de materiales fundidos.

6.1. Objetivos específicos

a. Determinar los factores de estudio, mediante un análisis de riesgo para el co-procesamiento de una dispersión sólida fabricada por la técnica de extrusión de materiales fundidos.
b. Realizar estudios de preformulación mediante calorimetría diferencial de barrido y evaluación de la disolución de mezclas binarias para seleccionar los materiales a evaluar en la fabricación del material co-procesado.
c. Evaluar las formulaciones mediante la realización de un diseño experimental de cribado para determinar los efectos principales en la velocidad de disolución.

d. Complementar el diseño experimental para la evaluación de los efectos secundarios e interacciones que afectan la velocidad de disolución y obtener el modelo de la respuesta.
e. Evaluar las formulas del diseño complementario mediante prueba de disolución para analizar el diseño.
f. Realizar la optimización de la formulación y el proceso para la obtención del prototipo cuya velocidad de disolución supere en más del 20% la del principio activo original.
g. Evaluar el prototipo final mediante ANOVA de 1 vía para realizar la verificación del modelado

6.2. Hipótesis de investigación

El uso de la extrusión de materiales fundidos (HME) promoverá la formación de dispersiones sólidas de TbHCl y un acarreador para obtener un co-procesado de disolución mejorada.

7. Metodología

7.1. Análisis de riesgo para el co-procesamiento de una dispersión sólida

La calidad por diseño es un metodología que considera "construcción" de la calidad desde el diseño del producto deseado, en este sentido determinar las características o especificaciones críticas a cumplir en un producto terminado es determinante para lograr la calidad deseada. Atendiendo a esta metodología se realizó el perfil de calidad del producto objetivo (QTPP, por sus siglas en ingles *Quality target product profile*), tomando como referencia el ICH Q9. Para determinar los atributos críticos de calidad se considera la definición del ICH Q9, donde se indica "un CQA

es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto". [141]

Una vez realizado el QTTP se realiza un diagrama de Ishikawa y una matriz de riesgos para evaluar los principales factores que pueden afectar la dispersión sólida y plantear el diseño de experimentos en base a los atributos críticos de los materiales y parámetros críticos del proceso.

7.2. Estudios de preformulación

7.2.1. Selección de materiales

La selección se realizó considerando que los materiales cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- Termoplasticidad para poder realizar el proceso de extrusión
- Buena estabilidad térmica
- Diferentes mecanismos de solubilización
- Antecedentes de su uso en la formulación de dispersiones sólidas
- Incremento de la velocidad de disolución en los perfiles de disolución de los estudios de preformulación.
- Mostrar interacciones con el polímero de prueba durante los estudios calorimétricos.

7.2.2. Estudios calorimétricos

Se realizaron estudios en los materiales individuales y en mezclas binarias 1:1 de los materiales seleccionados con TbHCl. Se realizaron los estudios en calorímetro marca Mettler Toledo modelo DSC-3, pesando con exactitud en

balanza analítica Marca OHAUS modelo Pioneer PA214, muestras (n=2) de 5 mg y fueron colocadas en crisoles de aluminio perforados de 40 μL de capacidad. Se realizó el estudio en un intervalo de temperatura de 30 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min bajo atmósfera inerte de nitrógeno con un flujo de 10 mL/min.

7.2.3. Estudios de disolución de mezclas binarias

Se pesaron muestras de 49 mg (n=3) de TbHCl y sus respectivas mezclas binarias, las cuales fueron colocadas en cápsulas 00 azul/blanco. Se utilizó como medio de disolución 900 mL de ácido acético 0.1 M con 1% de tensoactivo lauril sulfato de sodio en aparato I. Se realizó un perfil de disolución tomando alícuotas de 3.0 mL a 15, 30 y 45 min.[3]

Las muestras se leyeron en espectrofotómetro Thermoscientific a 320 nm con celda de cuarzo de 1 cm.[4]

7.3. Estudio de cribado y fabricación de formulas

Para establecer el diseño experimental se determina realizar un estudio de cribado a partir de un diseño factorial completo 2^k (k=4) para evaluar los

[3] Las técnicas para la cuantificación de TbHCl son variadas dependiendo de la forma farmacéutica y al tipo de método para mayor información se puede consultar el artículo de Kanakapura B, Penmatsa VK. Analytical methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceuticals and biological materials. J Pharm Anal 2016;6:137–49. doi:10.1016/j.jpha.2016.01.003.

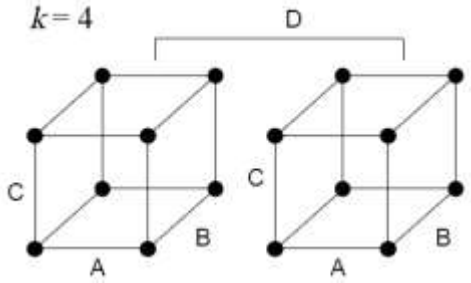
[4] Resultados de validación. Precisión del sistema: coeficiente de variación (CV) 0.9%, criterio de aceptación CV ≤ 1.5%, cumple. Linealidad del sistema: coeficiente de determinación (r2) 0.98, criterio de aceptación r2 ≥ 0.98, cumple. Exactitud y repetibilidad del método: CV ≤ 3% para todas las muestras e intervalo de confianza (IC) 97 – 103%, criterio de aceptación CV ≤ 3% e IC 97 -103%, cumple. Linealidad del método: r2 = 0.99, IC 97 – 103% y CV ≤3% para todas las muestras, criterio de aceptación r2 ≥ 0.98, CV ≤ 3% e IC97 -103%, cumple. Precisión del método: CV = 1.0%, criterio de aceptación CV ≤ 3%, cumple.

efectos principales de los factores seleccionados en el análisis de riesgo de la sección 7.1 bajo el esquema de la Figura 7.

Para determinar las corridas experimentales se utilizó paquete estadístico *Statgraphics Centurion XVI* y se obtuvieron las corridas aleatorias para la fabricación de las fórmulas de prueba.

Las formulaciones derivadas del diseño de experimentos se realizaron pre-mezclando aprox. 4g de TbHCl y Xilitol de acuerdo a la matriz de experimentación del diseño de experimentos y se transfirieron al alimentador de un extrusor de doble tornillo Haake MiniLab, Thermo Electron, Newington, NH, US. Se alimentaron los lotes y se extruyeron a través de una matriz de 1 mm de diámetro, al término del tiempo de residencia se abrió la válvula y el extrudado fue colocado en frasco de vidrio y se enfriaron a temperatura ambiente. Las condiciones de extrusión se realizaron de acuerdo al diseño de experimentos de la Tabla 17 y Tabla 20, así como la temperatura de trabajo se mantuvo fija para ambos polímeros a 120°C.

Figura 7. Diseño factorial 2^4



Tomado de: https://slideplayer.es/slide/1580276/

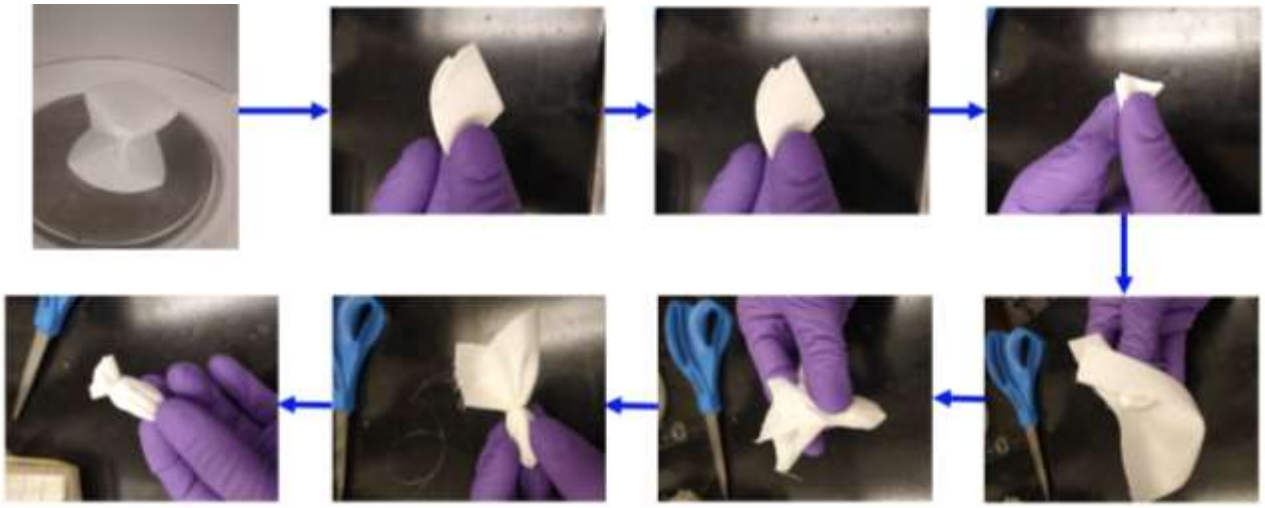
7.4. Evaluación de las formulaciones del diseño experimental de cribado

7.4.1. Estudios de disolución: La respuesta de salida para el diseño de experimentos se obtuvo de la pendiente del perfil de disolución. Para realizar el estudio se realizó disolución de polvos bajo las condiciones de la Tabla 7. [17]

Tabla 7. Condiciones del estudio de disolución de polvos

Condiciones del proceso de disolución	
Aparato de disolución	Aparato I (Se pesaron 15 mg de muestra y fueron colocados en papel filtro para evitar que el material cayera al medio)
Medio de disolución	900 mL de HCl 0.001 N (3 vasos por lote)
Tiempos de muestreo	5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 min
Alícuota	5 mL

Figura 8. Preparación de muestras para disolución de polvos



La preparación de las muestras (n=3) se realizó como se muestra en la Figura 8. La prueba se realizó en aparato I colocando la muestra en papel filtro Wathman con un tamaño de poro de 11 micras y para evitar fuga de

material sin disolver, el papel filtro con el material se colocó en tela de nylon para permitir el paso solo del material disuelto tal como se muestra en la Figura 8.

La cuantificación de las muestras obtenidas se realizó por espectrofotometría UV a 222 nm en celdas de cuarzo y se obtuvo la concentración de cada punto del perfil de acuerdo a la curva de calibración.

Se calculó el porcentaje disuelto en cada punto del perfil de disolución y se obtuvo el valor de la pendiente de la regresión lineal como parámetro de velocidad de disolución.

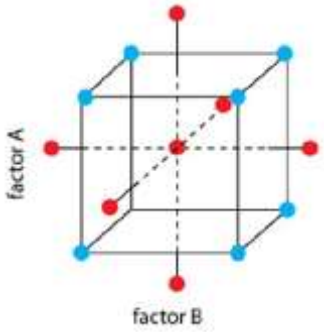
7.4.2. Estudios calorimétricos: Se realizaron estudios calorimétricos en los extrudados obtenidos en el diseño de experimentos en calorímetro DSC 8000 Perkin-Elmer, Windsor, Bershire, UK. Se evaluaron muestras de 5 mg molidas en mortero y tamizadas por malla #100, en un rango de temperatura de 50-250°C a una velocidad de 10°C/min bajo atmósfera inerte de nitrógeno bajo flujo de nitrógeno.

7.4.3. Difracción de rayos X (XRPD): Se realizaron estudios en muestras de extrudados molido en mortero con pistilo y tamizados por malla #100. La difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro de rayos X Rigaku SmartLab (Tokio, Japón). Las mediciones se realizaron con radiación CuKα a 40 kV y 44mV en un rango de ángulos 2θ de 5 – 40°, con una velocidad de barrido de 4° /min y un tamaño de paso de 0.02°.

7.5. Diseño central compuesto con puntos estrella

Una vez analizado el diseño de cribado del punto 7.3, se realiza un diseño central compuesto con puntos estrella para determinar la curvatura (búsqueda de segundo orden) de los factores que tuvieron efecto en la respuesta de salida velocidad de disolución, de acuerdo al esquema de la Figura 9. Esto es posible ya que este tipo de estudios pueden derivarse de estudios de 2^k completos como el indicado en la sección 7.1. Para determinar las corridas experimentales se utilizó paquete estadístico *Statgraphics Centurion XVI* y se obtuvieron las corridas aleatorias para la fabricación de las fórmulas de prueba.

Figura 9. Diseño central compuesto con puntos estrella



7.6. Evaluación de formulas del diseño central compuesto con puntos estrella

Se realiza la evaluación de la disolución de acuerdo a lo indicado en el punto 7.4.1

7.7. Optimización de la formulación

Una vez determinados los efectos principales, secundarios y las interacciones del diseño estadístico, se realizó el ajuste del modelo matemático y se utilizó para predecir la velocidad de disolución, teniendo como objetivo maximizar la respuesta en la TbHCl sin co-procesar, por paquete estadístico *Statgraphics Centurion XVI*.

7.8. Evaluación de reproducibilidad del prototipo final

Con las condiciones de fabricación obtenidas del modelado se fabricaron 3 series de 4 lotes consecutivos bajo las mismas condiciones. Para verificar el modelado se realiza una ANOVA de 1 vía para la respuesta de salida que es la pendiente del perfil de disolución.

7.8.1. Pruebas reológicas: Los extrudados obtenidos se procesaron en un molino de bolas por 5 minutos y se realizaron pruebas de densidad aparente y compactada. Se obtuvieron los parámetros de índice de Car y Hausner.

7.8.2. Estudios de distribución de tamaño de partícula: Se realizaron determinaciones en muestras (n=2) de 11 m^3 inyectadas por DSU (por sus siglas en inglés *dispersion sample unit*) de TbHCl y el co-procesado obtenido, en equipo Morphologi bajo objetivo de 10x. Se obtuvieron los parámetros D_{10}, D_{50} y D_{90}.

7.8.3. Análisis automatizado de imagen: Para la determinación de la forma de partícula se tomaron muestras (n=2) de 11 m^3 inyectadas por DSU (por sus siglas en inglés *dispersion sample unit*) de TbHCl y el co-

procesado obtenido, en equipo Morphologi bajo objetivo de 10x. Se obtuvieron los parámetros de elongación, convexidad y circularidad.

7.8.4. Estudios calorimétricos: en el prototipo final se realizaron como se indica en el apartado 7.4.2.

7.8.5. Análisis estadístico: se realizó a través de *Statgraphics Centurion XVI*. El ANOVA de 1 vía se realizó en para verificar el modelado de la velocidad de disolución dada por la pendiente de la regresión del perfil de disolución. Además se realizó el ANOVA de1 vía para el resto de las respuestas de salida, para comparar el efecto del producto co-procesado y sin procesar.

8. RESULTADOS

8.1. Análisis de riesgo para el co-procesamiento de una dispersión sólida

8.1.1. Perfil de calidad del producto objetivo

En la Tabla 8 se muestra el perfil de calidad del producto objetivo (QTPP, por sus siglas en ingles *Quality Target Product Profile*), tomando como referencia el ICH Q8. El QTPP se realizó en base a la monografía de la FEUM 12ed., en el caso de la velocidad de disolución se realizó un perfil de disolución del fármaco puro en base a la metodología de punto 7.4.1.

Con el QTPP es necesario realizar un análisis de riesgo; primero se realizó un diagrama de causa-efecto (Figura 11) para identificar las características de los componentes de la formulación, del principio activo, del equipo y proceso de extrusión que pueden afectar directamente el perfil de calidad (Tabla 8).

8.1.2. Análisis de riesgo

En la Figura 11 se muestra el análisis de causa efecto donde se incluyeron los atributos del polímero, plastificante y principio activo que pueden impactar en QTTP De la misma forma se incluyeron los parámetros del equipo, proceso de extrusión, condiciones de la mezcla y ambientales que pueden tener efecto en el producto final. Derivado del análisis de causa-efecto anterior, se determinó la matriz de estimación de riesgos de los atributos de los materiales y parámetros del proceso con la finalidad de detectar los factores que requieren estudio. La matriz de riesgo se muestra en la Tabla 9.

Tabla 8. Perfil de calidad del producto objetivo

En relación con	Parámetro del Perfil	Objetivo / Especificación	Justificación	¿Es un CQA?
Atributos Físicos	Descripción*	Polvo blanco o casi blanco	Parámetro que puede determinar la apariencia del producto final y la aceptación del paciente	NO
	Solubilida*	Totalmente soluble en alcohol deshidratado y metanol. Ligeramente soluble en acetona. Poco soluble en agua.	Permite clasificar el fármaco de acuerdo al SCB así como elegir una estrategia de formulación y forma farmacéutica adecuada. La solubilidad es una propiedad que no será modificada por el proceso, se modificará la velocidad con la que se da el proceso.	SI
	Identidad*	El espectro IR de la muestra debe coincidir con el espectro del estándar.	Es crítico para la seguridad y eficacia, pero los parámetros de proceso y excipientes a utilizar no afectan la identidad del TbHCl	SI
	Pérdida por secado*	No más de 0.5%	El TbHCl no exhibe degradación por hidrólisis	NO
Atributos Químicos	Ensayo*	98 – 101%	Puede afectar a la seguridad y eficacia. Las variables del proceso pueden afectar el ensayo del medicamento. El contenido de principio activo solo se verá afectado por la formulación	SI
	Cloruros*	Debe responder a la prueba	No es crítico ya que las condiciones del proceso y los excipientes no afectan la estructura química del compuesto	NO
	Sustancias relacionadas*	No detectadas	La degradación puede afectar la seguridad por lo que deben controlarse las impurezas durante el proceso. No hay evidencia científica de que las variables de formulación y proceso pueden afectar los productos de degradación.	SI
Atributos fisicoquímicos / biofarmacéuticos	Velocidad de disolución**	Pendiente del perfil de disolución: 0.2161	La velocidad de disolución es crucial para el desarrollo del co-procesado. La mejora de la velocidad de disolución permitirá evaluar el desempeño del producto final.	Si

*FEUM 12ª edición

**Determinación interna, Laboratorio de Farmacia de la UAEMex.

Figura 10. Diagrama de causa efecto para identificación de riesgo para el co-procesado de disolución mejorada

Polímero	Proceso de extrusión	Mezcla
Cantidad	Tiempo de residencia	
Tipo de polímero (características químicas)	Velocidad de alimentación	Tipo de mezclado
Termo-plasticidad (Tg)	Velocidad del tornillo	Uniformidad de la mezcla
Solubilidad del principio activo	Temperatura	
Viscosidad	Torque	

Equipo	Plastificante	Activo	Condiciones ambientales
Diseño del tornillo (uno/dos tornillos, configuración, dimensiones)	Tipo	Térmicamente estable	Temperatura
Tipo de alimentación (volumen del lote, velocidad)	Cantidad	Compatibilidad con los componentes	Humedad relativa
Dirección de giro de los tornillos	Estabilidad térmica	Solubilidad en el polímero	Exposición a la luz
	Estado físico		

Co-procesado de disolución mejorada

Tabla 9. Matriz de riesgos para determinación de CMAs y CPPs

a. Matriz de riesgos para Atributos Críticos de los Materiales (**CMAs**)

Material		Factor de Riesgo	¿Afecta un CQA?	¿Cuál?	Nivel de Riesgo
Polímero	Cantidad	Determina la cantidad de fármaco a solubilizarse	SI	Velocidad de disolución	Deben estudiarse la cantidades que permitan un mejora de la velocida de disolución
	Tipo de polímero	El mecanismo de solubilización por formación de micelas o complejos puede generar distintas interacciones en tipo e intensidad lo que podrá o no favorecer la velocidad de disolución	SI	Velocidad de disolución	Según el tipo de polímero podemos obtener o no la dispersión sólida o la velocidad de disolución deseada
	Termoplasticidad	Una Tg demuestra plasticidad para llevar a cabo el proceso de HME. Un intervalo de Tg adecuado es de 70 a 110 °C	No	Ninguno	Los polímeros seleccionados tiene una Tg adecuada para el proceso de HME
Principio activo	Térmicamente estable	La temperatura de trabajo puede degradar el fármaco.	SI	Sustancias relacionadas	Se trabajará a una temperatura inferior a la temperatura de degradación
	Compatibilidad con los componentes	La incompatibilidad puede generar productos de degradación.	Si	Sustancias relacionada	No se han encontrado incompatibilidades del fármaco con algún polímero para su uso en HME
	Solubilidad en el polímero de prueba	El que sea soluble en el polímero fundido favorece la dispersión.	Si	Velocidad de disolución	Se encuentra reportado en la literatura que el TbHCl es soluble en el Soluplus® fundido
Plastificante	Tipo	Plastificante que no sea sólido puede afectar la descarga y la manipulación del producto final.	SI	Velocidad de disolución	Se escoge un plastificante líquido a la temperatura de trabajo que no se degrade y solidifique a temperatura ambiente
	Cantidad	Puede afectar la procesabilidad de la mezcla	Si	Velocidad de disolución	La cantidad dependerá de la cantidad de fármaco

	Estabilidad térmica	Puede generar productos de degradación si no es estable a la temperatura de trabajo	SI	Sustancia relacionadas	Se seleccionará un material estable a la temperatura de trabajo
	Estado físico	Es importante el estado físico para la descarga del producto	No	Ninguno	Seleccionar un material que solidifique a temperatura ambiente

b. Matriz de riesgos para determinación de Parámetros Críticos de Proceso (**CPPs**)

Proceso	Parámetro	Factor de Riesgo	¿Afecta un CQA?	¿Cuál?	Nivel de Riesgo
Extrusión	Tiempo de residencia	Tiene influencia en la propiedades reológicas así como en la uniformidad de la dispersión	SI	Velocidad de disolución	Es necesario estudias el tiempo para determinar su influencia en la velocidad de disolución
	Velocidad de alimentación	La velocidad de alimentación puede afectar el tiempo de residencia así como la efectividad de la mezcla	SI	Velocidad de disolución	En el equipo que se utiliza no hay manera de controlar la velocidad, depende de la velocidad del tornillo
	Velocidad del tornillo	Afecta la uniformidad del producto final	SI	Velocidad de disolución	Es necesario etudias la velocidad del tornillo en la velocidad de disolución
	Temperatura	La temperatura de trabajo estará dada por la temperatura de transición vítrea de los polímeros que es muy inferior a la temperatura de degradación del fármaco	SI	Sustancia relacionadas Ensayo	A la temperatura de trabajo seleccionada no hay evidencia científica de degradación de los materiales seleccionados
	Torque	Si el torque es demasiado alto puede haber problemas de seguridad con el equipo. Si el torque es bajo la mezcla podría no ser eficiente.	Si	Velocidad de disolución	No es un parámetro que pueda manipularse, se controla que el torque se menor a 400 N/cm pero mayor a 100 N/cm
Caracterísiti-cas del equipo	Diseño del tornillo (uno/dos	Puede afectar la uniformidad y el proceso de fabricación de la dispersión sólida	SI	Velocidad de disolución	No requiere estudio ya que el equipo a trabajar no puede

	tornillos, configuración, dimensiones)				cambiarse el diseño del tornillo
	Tipo de alimentación	Puede afectar la velocidad de alimentación y la salida del producto.	SI	Velocidad de disolución	El equipo a utilizar solo tiene alimentación inundación y depende de la velocidad del tornillo
	Dirección de giro de los tornillos	Puede influir en la homogeneidad de la mezcla o la formación de las dispersión sólida	SI	Velocidad de disolución	Se usa el counter-rotating (dirección opuesta) ya que es el más utilizado ya que no requiere altos torques, permite altas velocidades de corte
Condiciones ambientales	Temperatura	La temperatura ambiental puede afectar en el seteo de las condiciones de extrusión	No	Ninguno	El equipo se mantiene en una campaña de extracción con condiciones ambientales controladas
	Humedad relativa	La humedad relativa puede afectar en el seteo de las condiciones de extrusión y puede provocar deterioro del equipo a largo plazo	No	Ninguno	
	Exposición a la luz	Puede degradar los materiales sensibles a la luz	SI	Velocidad de disolución	No hay evidencia de que los materiales utilizados sean sensibles a la luz

Nivel de riesgo		¿Requiere investigación?
Bajo	**B**	No se requiere
Medio	**M**	Puede requerirse
Alto	**A**	Se requiere

De acuerdo con lo anterior, podemos obtener los factores de estudio, que en este caso son los indicados que requieren investigación (en color rojo). Los factores de estudio derivados del análisis de riesgo son:

Tipo de polímero

Cantidad de polímero

Velocidad del tornillo

Tiempo de residencia

8.2. Estudios de preformulación y selección de materiales.

Los estudios de preformulación se realizaron en 3 etapas; la primera consistió en realizar una revisión bibliográfica sobre las principales características fisicoquímicas de 3 polímeros de última generación que fueron donados por la empresa BASF. De acuerdo a estas características y las necesidades específicas del proceso de HME se seleccionaron los más adecuados para el estudio.

8.2.1. Selección de materiales

Considerando los criterios de inclusión de la sección 7.2.1 criterios, se estudiaron 3 polímeros que se describen brevemente a continuación, para determinar su factibilidad de uso en la HME para la fabricación de dispersiones sólidas.

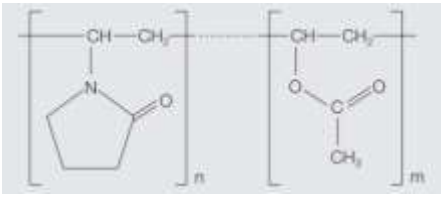
Se realiza un investigación sobre los criterios de inclusión para los polímeros PVP VA64®, Soluplus® y Kolliphor® 188.

***PVP VA 64*®:** Es un copolímero de vinilpirrolidona-vinilacetato, es polímero anfifílico de alta polaridad y aceptación de protones. Se obtiene del entrecruzamiento de PVP con un monómero bifuncional. Se usa ampliamente en formas farmacéuticas sólidas, como aglutinante y formador de matriz. Tiene buenas propiedades para la formación de películas, alta afinidad a superficies tanto hidrofílicas como hidrofóbicas y presenta baja higroscopicidad. Está documentado su uso en la fabricación de dispersiones sólidas con Flutamida, carbamazepina, celecoxib, nifedipino, entre otros. De acuerdo con Pub Chem y su estructura química tiene 3 centros de formación de puentes de hidrógeno, la fórmula química

se puede observar en la Figura 11, lo que podría permitir la interacción con el fármaco. [142,143]

También se encuentra documentado su uso para mejorar la velocidad de disolución de fármacos clase II, su uso puede ser en combinación con otros polímeros para lograr procesos de HME en formas farmacéuticas de liberación inmediata y modificada. [1,93,142,144]

Figura 11. Fórmula química de copolímero de vinilpirrlidona-vinilacetato (PVP VA64®)

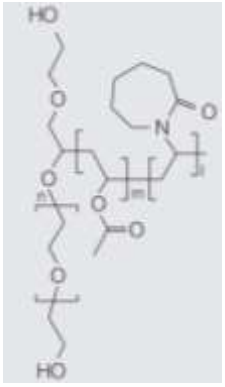


Fuente: tomado de [145]

Soluplus®: Copolímero Polivinil Caprolactama- Acetato de Polivinilo-Polietilenglicol, que presenta propiedades anfifílicas. Entre sus principales usos se encuentran como formador de matriz y solubilizador por su capacidad de formar micelas. Presenta una baja higroscopicidad y Tg. [142] Su uso en la fabricación de dispersiones sólidas por HME se ha documentado para fármacos como tadalafil [146], metformina, paracetamol [147], cinarizina [105], entre otros. [89,148,149]

De acuerdo con pubchem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) presenta 4 centros de aceptación y 2 centros de donación para formar puentes de hidrogeno, esto podría indicar la factibilidad de interacciones entre el fármaco y el polímero (ver Figura *12*).

Figura 12. Estructura química del copolímero polivinil caprolactama-acetato de polivinilo- polietilenglicol

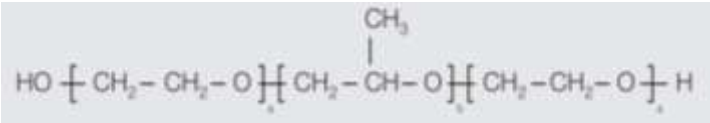


Fuente: Tomado de [150]

Kolliphor® 188: Es un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno no iónico que se utiliza como agente solubilizante. Tiene la capacidad de formar micelas y es altamente hidrofílico. Su capacidad solubilizante puede darse por que logra conjugar el fármaco a la micela o dentro de la micela (ver Figura 13).

Se ha documentado su uso en la fabricación de dispersiones sólidas para fármacos como Desloratadina [151], cefuroxima [152], rivaroxaban [149], entre otros.

Figura 13. Estructura química del poloxamer 188



Fuente: Tomado de [153]

De acuerdo con pubchem, presenta 3 centros de aceptación y 1 centros de donación para formar puentes de hidrogeno, lo que podría promover la interacción con el fármaco.

En la Tabla 10, se muestra un resumen de las principales características de los polímeros para selección.

Tabla 10. Principales características de los polímeros para selección

Característica / Polímero	***PVP VA64®***	***Soluplus®***	***Kolliphor® 188***
Termoplasticidad	Si	Si	No
T_g	101 °C	70 °C	T_m: 55 °C
Estabilidad térmica	Si (degradación hasta 270 °C)	Si (degradación hasta 278 °C)	Si (degradación hasta 180 °C)
Higroscopicidad	baja	baja	baja
Mecanismo de solubilización	Complejación	Complejación y miscelización	Miscelización

Tm: temperatura de fusión; Tg: temperatura de transición vítrea.

Elaboración propia con información de [1,142]

8.2.2. Estudios calorimétricos

En la Figura 15, 16 y 17 se observan los termogramas de los materiales individuales y las mezclas binarias. En la Figura 15, 16 y 17 encontramos el termograma del clorhidrato de TbHCl, que en concordancia con la bibliografía el evento endotérmico encontrado alrededor de los 208°C corresponde con el punto de fusión, así como se observa la descomposición exotérmica después de los 300°C. En la Figura 15 y 16 se muestran los eventos térmicos de los polímeros de prueba, estos se identificaron como la temperatura de transición vítrea aproximadamente a 70°C y 100°C, de Soluplus® y PVP VA64® respectivamente. En la Figura 16 se encontró la temperatura de fusión a 60°C del Kolliphor®.

Por último, en la Figura 15, 16 y 17 también se muestran los termogramas de las mezclas binarias de TbHCl y los polímeros en estudio. En todos los casos se puede observar una reducción del pico de fusión del TbHCl por la interacción de este con cada uno de los polímeros, dada por la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica. En el caso de Soluplus® está documentado en un estudio de Schittny, A. et. al., donde realizaron por microscopia de platina caliente, encontraron que el fármaco fue soluble en el polímero fundido. [102]

Figura 14. Resultados del estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con soluplus®

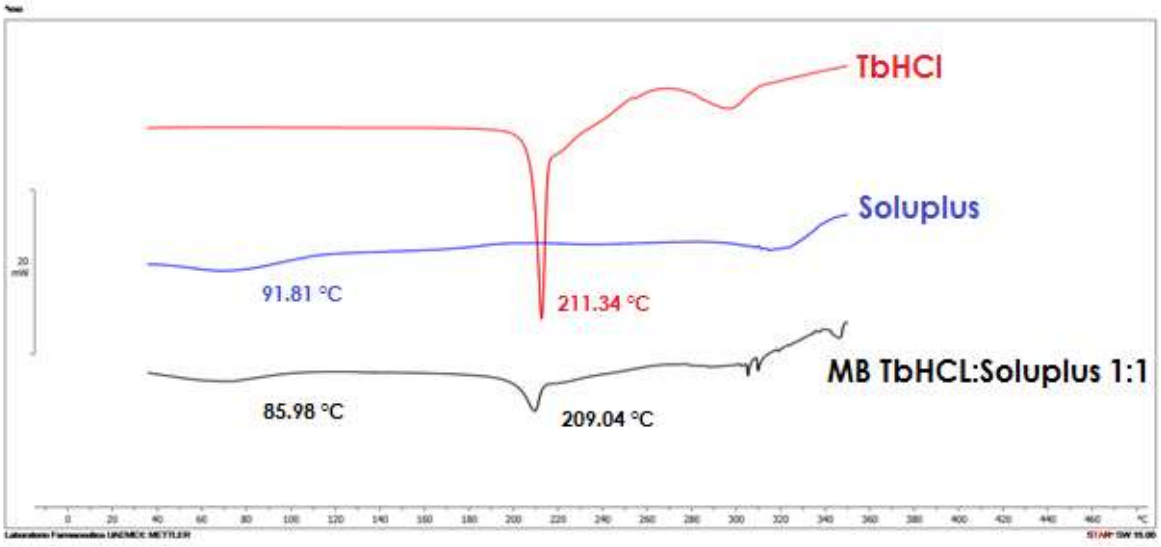


Figura 15. Resultados de estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con PVPVA64®

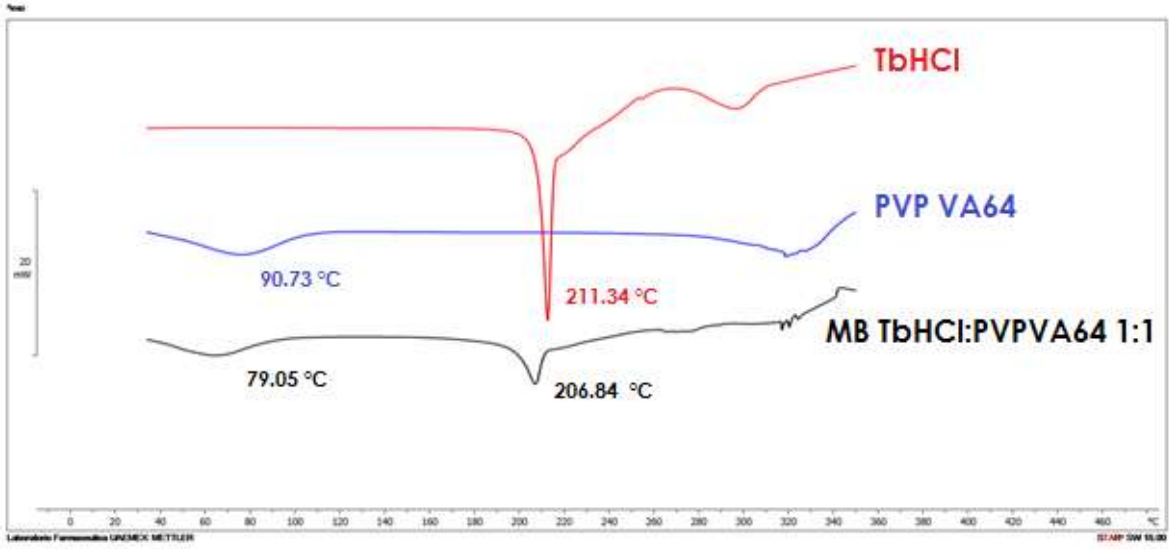
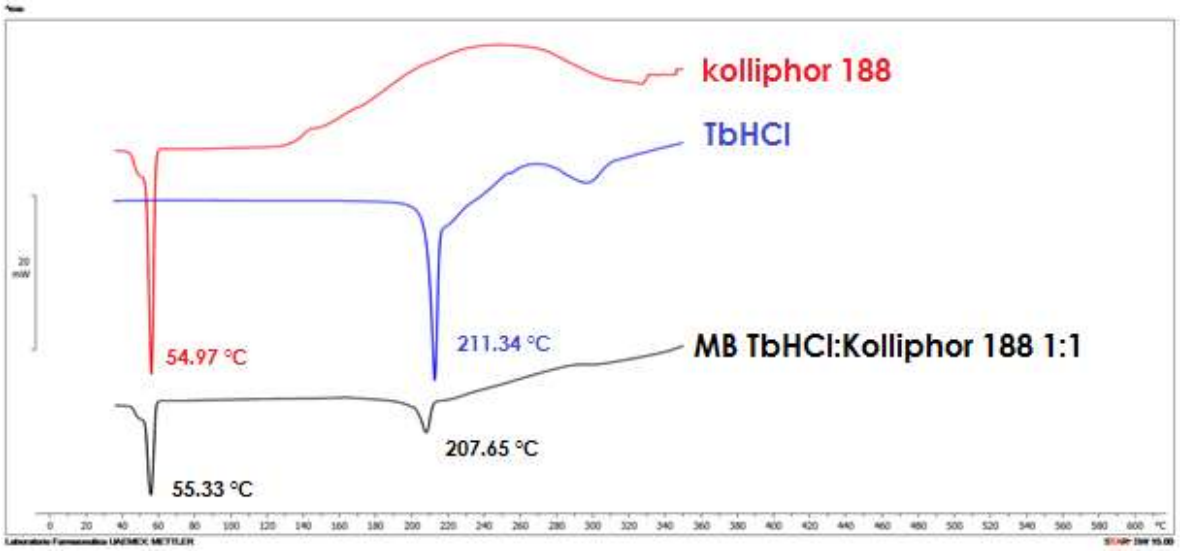


Figura 16. Resultados de estudio calorimétrico de mezclas binarias de TbHCl con Kolliphor® 188



8.2.3. Estudios de disolución de mezclas binarias

Los resultados de los estudios de disolución se resumen en la Tabla 11 y la Figura 18 donde se muestra un incremento de la velocidad de disolución del TbHCl con todos los polímeros de prueba, se observó un incremento de la velocidad de disolución a los 45 min del 13, 20 y 26% para Kolliphor® 188, PVPVA64® y Soluplus® respectivamente.

Los resultados fueron analizados por ANOVA de una vía para detectar diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje disuelto al minuto 45 y la velocidad de disolución dada por la pendiente del perfil de disolución.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje disuelto a los 45 minutos en la mezcla binaria que contiene Soluplus® y PVP VA64® con un valor de *p*=0.0331 y con un nivel de confianza del 95%. Como se observa en la Figura 18, el incremento del % disuelto es superior al 20% mientras que no hay diferencia significativa con respecto al Kolliphor® 188.

Tabla 11. Resultados de porciento disuelto de TbHCl y sus mezclas binarias

	% disuelto (n = 2)						**Velocidad de disolución**
	15 min		**30 min**		**45 min**		
	Promedio (%)	**D.E.**	**Promedio (%)**	**D.E.**	**Promedio (%)**	**D.E.**	
TbHCl	74.78	2.06	75.13	2.11	75.33	2.30	0.0182
Kolliphor 188	89.82	15.53	90.39	15.11	88.91	14.69	0.0457
Kollidon VA 64	95.50	14.41	94.72	15.92	95.23	9.69	0.1213
Soluplus	89.42	7.32	90.96	8.50	101.96	2.03	0.4182

Figura 17. Perfil de disolución de mezclas binarias de clorhidrato de TbHCl y polímeros

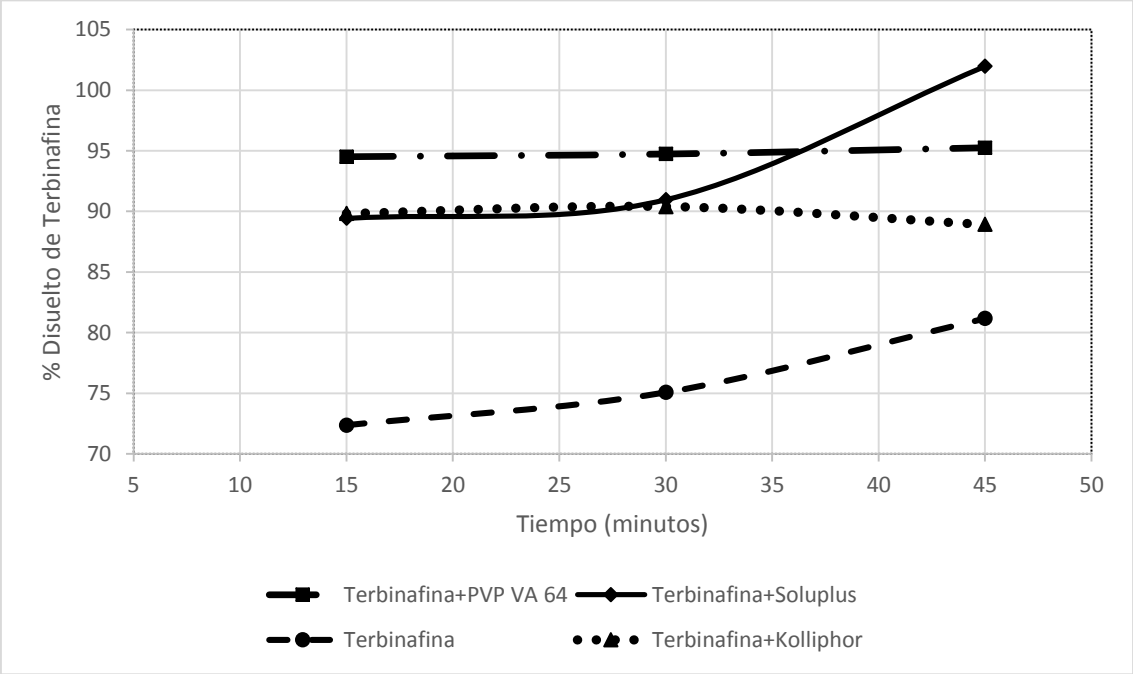
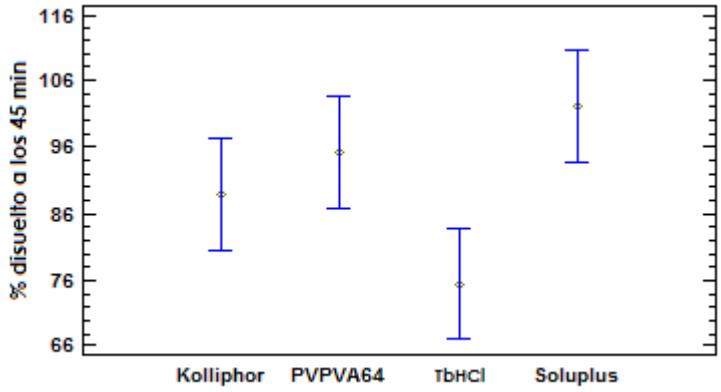


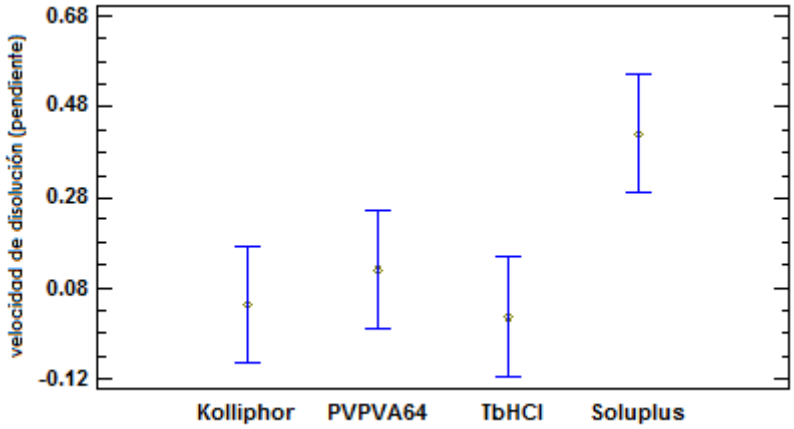
Figura 18. Prueba múltiple de rangos para el porcentaje disuelto a los 45 min.



Para la velocidad de disolución representada por la pendiente del perfil de disolución, se encontraron diferencias significativas para el polímero

Soluplus® con un valor de *p*=0.0266, la velocidad de disolución no es afectada para el resto de los polímeros de prueba, como se muestra en la Figura 19.

Figura 19. Prueba múltiple de rangos para el valor de la pendiente



Para todos los polímeros de estudio el incremento de la velocidad de disolución fue máximo un 25% aproximadamente, sin embargo, lo materiales fueron seleccionados de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión y además, ya que el proceso de HME genera una alta fuerza de corte y provoca una mezcla muy profunda entre los componentes, se considera que el co-procesamiento por esta técnica puede generar una reducción de tamaño de partícula por la acción del alto corte y una mejora de la humectabilidad.

Con los estudios de selección de materiales concluidos, se resumió en la Tabla 12 el cumplimiento de los 6 criterios indicados al principio de esta sección. Dado que la velocidad de disolución no se modifica significativamente con el polímero Kolliphor® 188 así como no tiene una

temperatura de transición vítrea, se descartó para llevar a cabo el estudio de cribado para el proceso de HME.

Por otro lado al reunir todas las características de la Tabla 12 se continúa el estudio con los polímeros PVP VA64® y Soluplus®.

Tabla 12. Matriz de criterios de selección por polímero

Característica / Polímero	*PVP VA64®*	*Soluplus®*	*Kolliphor® 188*
Termoplasticidad ***T_g***	Si 101 °C	Si 70 °C	No T_m: 55 °C
Estabilidad térmica	Si (degradación hasta 270 °C)	Si (degradación hasta 278 °C)	Si (degradación hasta 180 °C)
Mecanismo de solubilización	Complejación	Complejación y miscelización	Miscelización
Uso en dispersiones sólidas	Si	Si	Si
Incremento de la velocidad de disolución	Si	Si	No
Interacción en los estudios calorimétricos	Si	Si	Si

Tm: temperatura de fusión; Tg: temperatura de transición vítrea

8.3. Estudio de cribado y fabricación de formulas

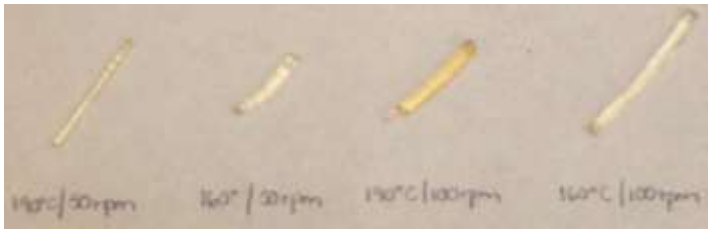
De manera inicial se realizaron pruebas para determinar la temperatura de trabajo de los polímeros de prueba así como las velocidades de tornillo y tiempo de residencia según los materiales a probar.

Para determinar las condiciones de proceso del diseño de experimentos se realizaron pruebas preliminares solo con los polímeros de prueba, trabajando a diferentes temperaturas y velocidades. Las pruebas realizadas se muestran en la Tabla 13, en todos los casos se trabajaron en rangos de temperatura recomendados por el fabricante de los polímeros. En las pruebas realizadas se aprecia el cambio de coloración con el aumento de temperatura para ambos polímeros y en el caso específico del Soluplus® no pudo trabajarse en la Tg reportada por el fabricante debido a que bajo esas

condiciones se "forzaba" el equipo, ya que se presentó un "rechinido" muy fuerte y tuvo que detenerse el equipo.

Para el polímero PVPVA64® no se presentaron problemas durante el proceso. Una parte importante del proceso de extrusión fue verificar que no se excediera el límite de torque del equipo que es 500 N*cm. En todos los casos el torque máximo no fue mayor a 80 N*cm esto debido a que los polímero por sí solos tienen las características necesarias para el proceso de extrusión y no se presentaron problemas con el proceso de extrusión.

Tabla 13. Corridas de prueba con polímeros en estudio

Condiciones de prueba	**Extrudados obtenidos**
Pruebas con polímero Soluplus® n= 50 y 100 rpm T= 100, 150, 185, 190 y 200 °C Tiempo de residencia: 10 min Problemas presentados Rechinido a 100°C (se detuvo el equipo y no se logró obtener el extrudado) Se observa "quemado" a 200°C	
Pruebas con polímero PVPVA64® n= 50 y 100 rpm T= 160 y 190 °C Tiempo de residencia: 10 min Problemas presentados Ninguno	

n=velocidad del tornillo (rpm), T=temperatura de la cámara (°C)

Al concluir las pruebas con los polímeros se iniciaron pruebas adicionando el principio activo. El objetivo del proyecto de investigación es obtener un

prototipo de un principio activo co-procesado de disolución mejorada, ya que la dosis del producto es una dosis media (tabletas de 125 y 250 mg) se busca tener una concentración alta de activo en el co-procesado.

En la Tabla 14 , se muestran las condiciones probadas con diferentes cantidades de principio activo y diferentes condiciones de proceso. Para el caso de la formulación conteniendo 80% de principio activo en ningún caso se logró obtener el producto a través de la salida de extrusión del equipo y se observó que el producto mostraba cambios de coloración bajo las diferentes condiciones; incluso disminuyendo el tamaño de lote no logró extrudarse y el torque subió tanto que el equipo detiene el proceso a modo de protección. Se logró reducir el torque aumentando la cantidad de polímero y reduciendo el tamaño de lote a 1.5 g, sin embargo no logró extrudarse por la salida del equipo.

Tabla 14. Pruebas preliminares para el proceso de extrusión de TbHCl

Formulación	Condiciones de proceso	Observaciones
API: 80% Polímero: 20%	T= 90,100, 160 °C n= 25, 75, 100 rpm t= 5,10 min	Se observaron torques por encima de 200 N*cm a temperaturas encima de 100°C, pero se observaron cambios de coloración. Incremento del torque por encima de 500 N*cm. El torque disminuyó cuando se redujo tamaño de lote de 4 a 2 g pero persistió el cambio de coloración.
API: 70% Polímero: 30%	T= 90, 100, 110, 120, 130 °C N= 25, 100 rpm T=5 y 10 min	Incremento del torque por encima de 500 N*cm Se logró obtener el torque sin cambio de coloración reduciendo el tamaño del lote de 4 a 1.5 g, sin embargo no se logra extrudar por la salida del equipo.
API:50% Polímero: 50%	T= 110 °C n=25 rpm t= 5 y 10 min	Sin problemas de torque. No se logra extrudar por la salida del equipo.

n=velocidad del tornillo (rpm), T=temperatura de la cámara (°C), t=tiempo de residencia (min), API: Principio activo farmacéutico (por sus siglas en ingles Active Pharmaceutical Ingredient)

Con las pruebas realizadas se determinó la necesidad de agregar un plastificante en estado sólido para permitir una mejor procesabilidad. Se introdujo a la fórmula Xilitol como plastificante lo que permitió procesar 4g de producto y también permitió obtener el producto por la salida del equipo de extrusión. Las fórmulas de prueba se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Fórmulas y condiciones de proceso para formulas con plastificante

Formulación	**Condiciones de proceso**	**Observaciones**
API: 50% Polímero: 30% Xilitol: 20%	T= 110, 120 y 130 °C n= 100 rpm t= 5,20 min	Se logran alimentar 4g Torque en promedio 70 Se logra extrudar por la salida del equipo
API: 50% Polímero: 45% Xilitol: 5%	T= 110, 120 y 130 °C n= 100 rpm t= 5,20 min	Se logran alimentar 4g Torque en promedio en 100 Se logra extrudar por la salida del equipo
API: 70% Polímero: 20% Xilitol: 10%	T= 110, 120 y 130 °C n= 100 rpm t= 5,20 min	Se logran alimentar 4g Torque en promedio 100 Se logra extrudar por la salida del equipo

n=velocidad del tornillo (rpm), T=temperatura de la cámara (°C), t=tiempo de residencia (min), API: Principio activo farmacéutico (por sus siglas en ingles Active Pharmaceutical Ingredient)

Con los datos colectados de las pruebas preliminares se establecieron los niveles de los factores de estudio determinados por el análisis de riesgo. Se mantuvo fija la temperatura para ambos polímeros en 120 °C.

De acuerdo al análisis de riesgo y a la selección de materiales de las secciones anteriores los factores se definieron según lo indicado en la Figura 15.

Bajo este diseño de experimentos se establecieron las siguientes hipótesis estadísticas:

H_0: La velocidad de disolución no es afectada por los factores del diseño.

H_A: La velocidad de disolución si es afectada por los factores del diseño.

Tabla 16. Factores y niveles del diseño de cribado

	Factores y niveles		
	Factores	**Codificación de factores**	**No. de niveles**
TIPO DE POLÍMERO	Tipo de polímero	X1	(Soluplus®, PVP VA64®)
	Cantidad de polímero	X2	(20 y 45%)
PARÁMETRO DE PROCESO	Velocidad del tornillo	X3	25 y 100 rpm
	Tiempo de residencia	X4	5 y 20 min

La secuencia de experimentación fue obtenida por paquete estadístico *statgraphics centurión XV*, de acuerdo a la Tabla 17.

Como respuesta de salida del diseño experimental se realizó el estudio de disolución para evaluar los efectos principales sobre la velocidad de disolución dada por la pendiente del perfil de disolución.

Las corridas experimentales se realizaron para lotes de 4g c/u, bajos las condiciones y proporciones mencionadas en la Tabla 17; el extrudado obtenido fue recolectado y almacenado en viales de vidrio para su posterior análisis.

Tabla 17. Secuencia de experimentación de acuerdo a DDE

Corrida	*Polímero*		*API:Poli:Xyl*		*Vel tornillo (rpm)*		*Tiempo residencia (min)*	
1	-1	VA 64	1	70:20:10	-1	25	1	20
2	1	Soluplus	1	70:20:10	-1	25	-1	5
3	1	Soluplus	-1	50:45:5	1	100	-1	5
4	1	Soluplus	-1	50:45:5	1	100	1	20
5	-1	VA 64	-1	50:45:5	1	100	-1	5
6	1	Soluplus	-1	50:45:5	-1	25	1	20
7	-1	VA 64	1	70:20:10	1	100	1	20
8	1	Soluplus	1	70:20:10	1	100	-1	5
9	-1	VA 64	1	70:20:10	1	100	-1	5
10	1	Soluplus	-1	50:45:5	-1	25	-1	5
11	-1	VA 64	-1	50:45:5	-1	25	-1	5
12	-1	VA 64	1	70:20:10	-1	25	-1	5
13	-1	VA 64	-1	50:45:5	1	100	1	20
14	1	Soluplus	1	70:20:10	1	100	1	20
15	-1	VA 64	-1	50:45:5	-1	25	1	20
16	1	Soluplus	1	70:20:10	-1	25	1	20

API:Poli:Xyl (hace mención a las proporciones utilizadas de Principio activo farmacéutico:Polímero:Xilitol, en el orden indicado)

Los extrudados obtenidos se muestran a continuación:

Experimento 1

Experimento 2

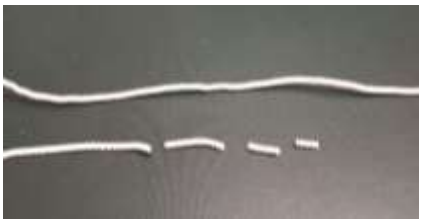
Experimento 3

Experimento 4

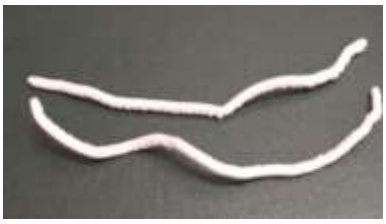
Experimento 5

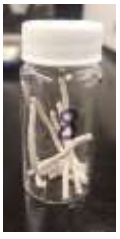
Experimento 6

Experimento 7

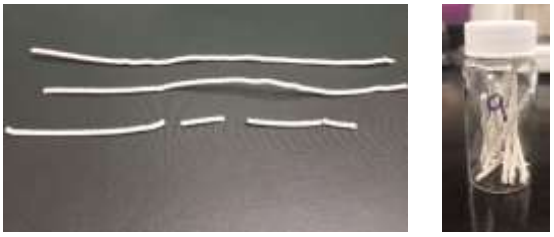


Experimento 8





Experimento 9



Experimento 10

Experimento 11

Experimento 12

Experimento 13

Experimento 14

Experimento 15

Experimento 16

8.4. Evaluación de las formulaciones del diseño experimental de cribado

8.4.1. Estudios de disolución

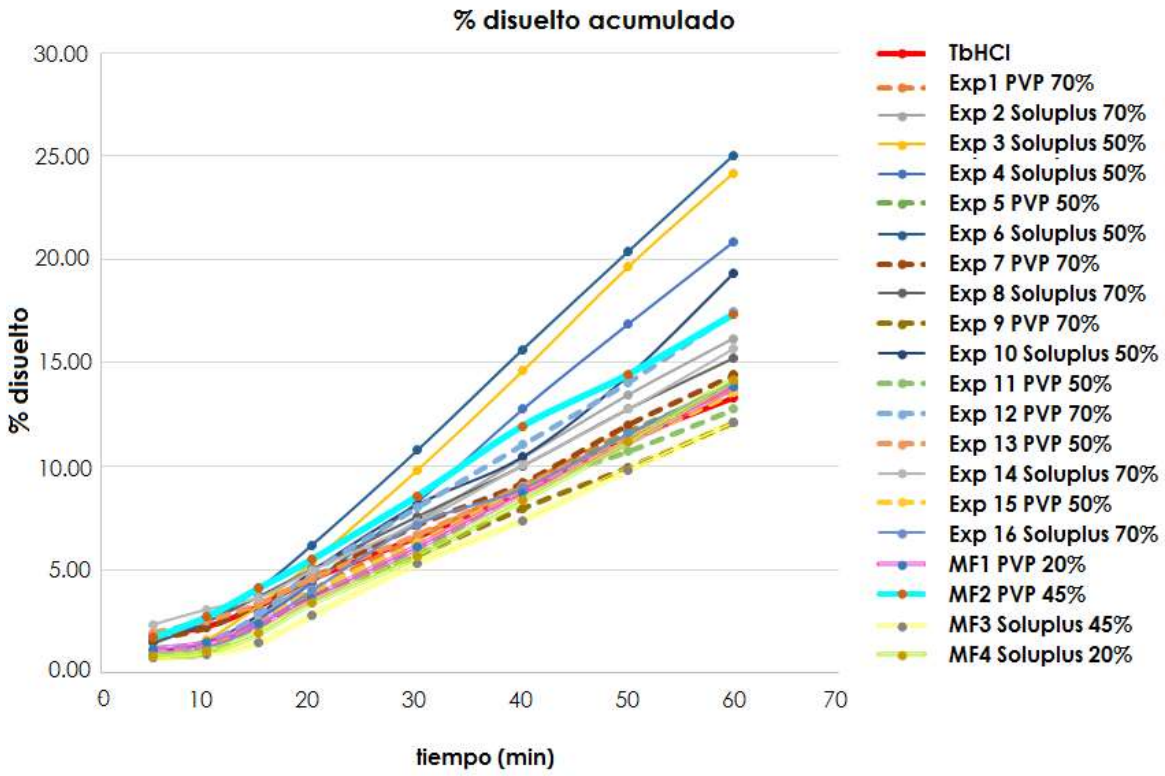
Se realizaron perfiles de disolución graficando el porcentaje disuelto acumulado en función del tiempo. Se obtuvieron los datos de la regresión

lineal del perfil y el valor de la pendiente fue sometido a análisis estadístico por paquete *Statgraphics Centurion XV*.

Los perfiles obtenidos de los 16 experimentos realizados se muestran en la Figura 20 donde podemos apreciar las diferencias en los perfiles de disolución con respecto al perfil de disolución del TbHCl (se muestra en color rojo en todas las figuras). El experimento 6 que incluye Soluplus® al 45% y 50% de fármaco presentó un incremento del 200% en el porcentaje disuelto a los 60 min, así como también se aprecia un incremento superior de la velocidad de disolución de los materiales procesados por HME contra sus respectivas mezclas física.

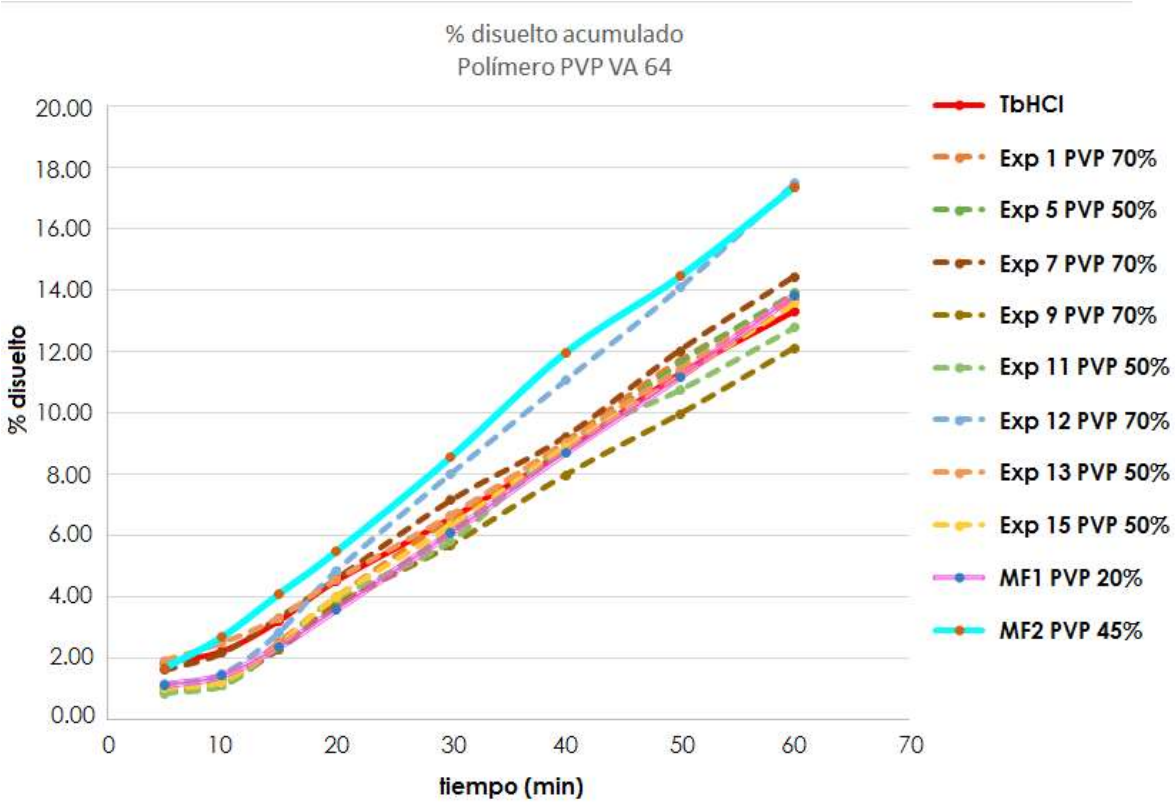
Para mejor identificación en las gráficas hay que considerar que se indica en las leyendas el número del experimento en primer lugar, seguido del polímero utilizado y finalmente se indica la cantidad de fármaco en la formulación, en porcentaje.

Figura 20. Perfiles de disolución del diseño de cribado



En la Figura 21, podemos observar que el incremento de la velocidad de disolución no fue significativo para los extrudados obtenidos con el polímero PVP VA64®, incluso una de las mezclas físicas (identificada en color azul aqua) presentó mayor incremento de la velocidad de disolución con respecto a las muestras procesadas por HME. Algunos de los experimentos y la mezcla física con 20% de polímero y 70% de fármaco parecieran "retrasar" la velocidad de disolución.

Figura 21. Perfiles de disolución de extrudados obtenidos con PVPVA64®



En el caso de las muestras procesadas con Soluplus®, ver se observó un incremento significativo de las muestras extrudadas con respecto al TbHCL y sus mezclas física, estas últimas parecieran "retrasar" la velocidad de disolución. Pero en contraste con los extrudados por PVPVA64®, en todos los casos de extrudados se presentó un incremento de la velocidad de disolución y en el caso del experimento 6 y 3 el incremento es muy significativo.

Por otro lado, el incrementó de la cantidad de polímero en la fórmula aumentó la velocidad de disolución para ambos polímeros, como se muestra en la Figura 24 y Figura 25.

Figura 22. Perfiles de disolución de extrudados obtenidos con Soluplus®

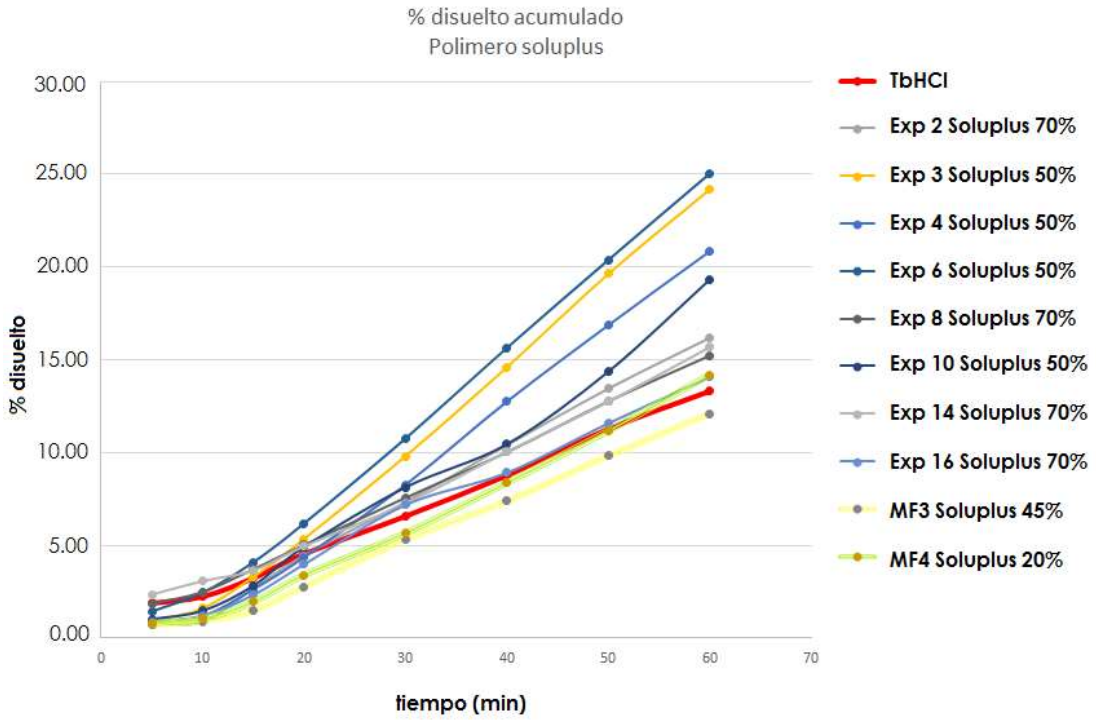


Figura 23. Perfiles de disolución con 20% de polímero

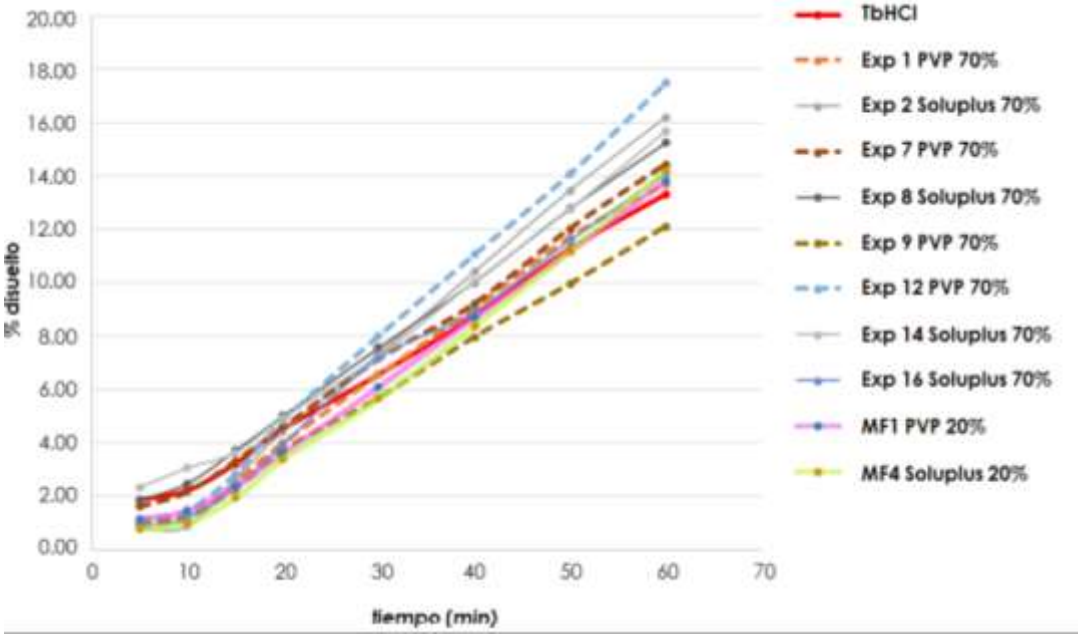
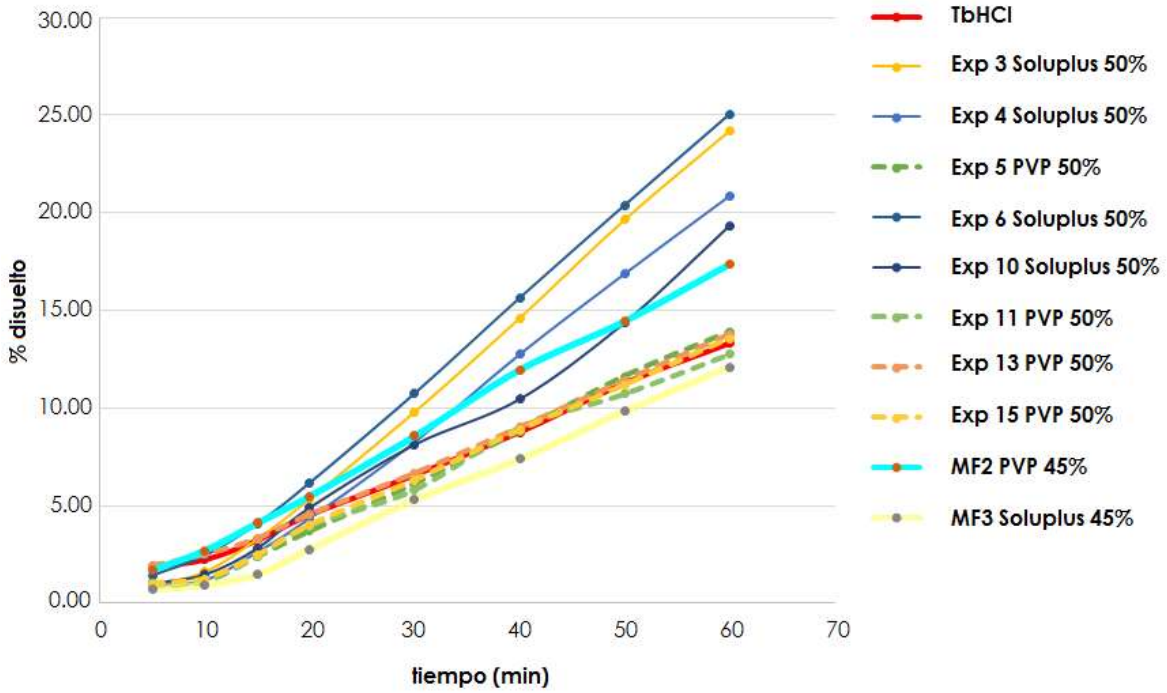


Figura 24. Perfiles de disolución con 45% de polímero



Con los datos obtenidos de los estudios de disolución se graficaron los perfiles, se ajustaron a una regresión lineal y los datos de la pendiente se ingresaron al diseño de experimentos para su análisis estadístico. Las pendientes obtenidas de los perfiles se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados de la pendiente de perfiles de disolución

Corrida	*Polímero*	*API:Poli:Xyl*	*Vel tornillo (rpm)*	*Tiempo residencia (min)*	*Pendiente de la regresión lineal*
1	-1	-1	-1	1	0.2456
2	1	-1	-1	-1	0.2946
3	1	1	1	-1	0.4401
4	1	1	1	1	0.3819
5	-1	1	1	-1	0.2471
6	1	1	-1	1	0.4436
7	-1	-1	1	1	0.2383
8	1	-1	1	-1	0.2496
9	-1	-1	1	-1	0.2094
10	1	1	-1	-1	0.3890
11	-1	1	-1	-1	0.2287
12	-1	-1	-1	-1	0.1732
13	-1	1	1	1	0.2206
14	1	-1	1	1	0.2468
15	-1	1	-1	1	0.2386
16	1	-1	-1	1	0.2500

El análisis de varianza de la Tabla 19 y el diagrama de Pareto de la Figura 25 muestra que hay un efecto significativo del tipo de polímero y de la cantidad de polímero utilizada, a mayor cantidad de polímero se incrementa la velocidad de disolución, así como la mayor velocidad de disolución se encontró con el polímero Soluplus®. El ajuste al modelo fue del 89.85 % con el siguiente modelo matemático:

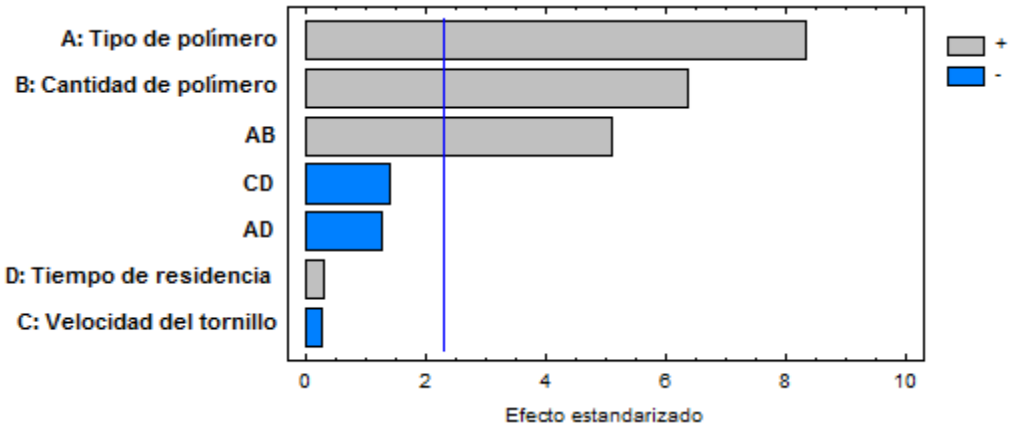
Velocidad de disolución = 0.281069 + 0.0558812*Tipo de polímero + 0.0426312*Cantidad de polímero - 0.00184375*Velocidad del tornillo + 0.00210625*Tiempo de residencia + 0.0340688*Tipo de polímero*Cantidad de polímero - 0.00848125*Tipo de polímero*Tiempo de residencia - 0.00943125*Velocidad del tornillo*Tiempo de residencia

Tabla 19. Análisis de varianza para la velocidad de disolución

Fuente	*Suma de Cuadrados*	*g.l.*	*Cuadrado Medio*	*Razón-F*	*Valor-P*
A:Tipo de polímero	0.0499634	1	0.0499634	69.64	0.0000
B:Cantidad de polímero	0.0290788	1	0.0290788	40.53	0.0002
C:Velocidad del tornillo	0.0000543906	1	0.0000543906	0.08	0.7900
D:Tiempo de residencia	0.0000709806	1	0.0000709806	0.10	0.7612
AB	0.0185709	1	0.0185709	25.88	0.0009
AD	0.00115091	1	0.00115091	1.60	0.2409
CD	0.00142318	1	0.00142318	1.98	0.1967
Error total	0.0057396	8	0.000717451		
Total (corr.)	0.106052	15			

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 89.8524 porciento

Figura 25. Diagrama de Pareto para velocidad de disolución



Como se muestra en los resultados, los factores principales que afectan la velocidad de disolución en este diseño son la cantidad y el tipo de polímero. Así como también encontramos que no hay efecto de los parámetros de proceso para este diseño de experimentos.

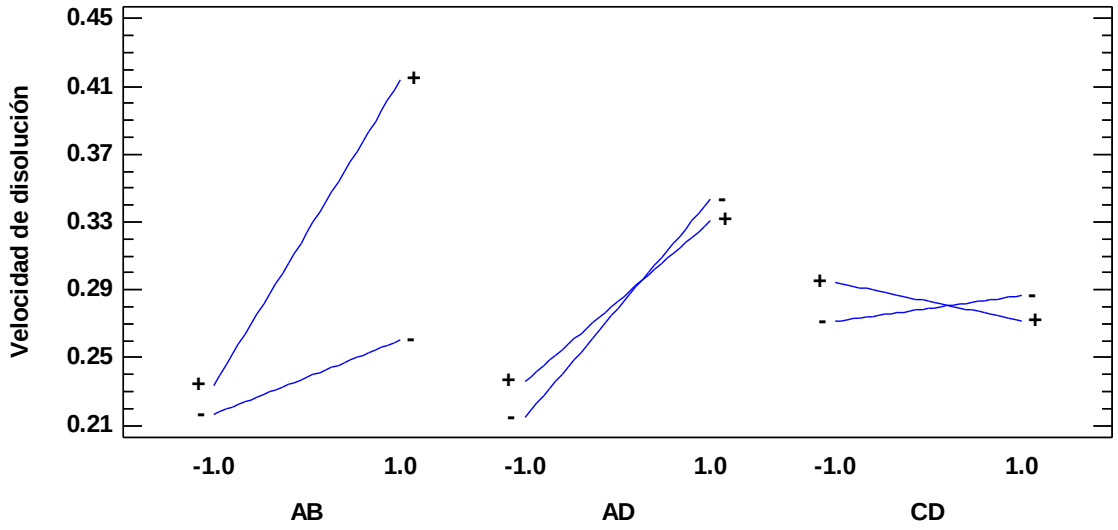
En el diagrama de Pareto también se muestra un efecto significativo de la interacción AB. Como se puede ver en la Figura 26, para el nivel bajo de tipo de polímero (PVP VA64®) no hay un efecto importante de la concentración

de polímero en la velocidad de disolución, esto es que no hay una mejora de la velocidad de disolución a pesar del incremento de la concentración.

En cambio con el nivel alto de tipo de polímero (Soluplus®) hay un efecto importante en la velocidad de disolución, esto es que a medida que se incrementa la concentración de polímero se incrementa la velocidad de disolución dada por la pendiente del perfil de disolución.

Ya que es un estudio de cribado estas interacciones deben ser tomadas con ciertas reservas, ya que el efecto al no tener puntos centrales no está completamente caracterizado.

Figura 26. Gráfico de interacciones



8.4.2. Estudios calorimétricos

Se realizaron los estudios calorimétricos para todas las fórmulas producidas del diseño de cribado. En la Figura 27 se muestran los termogramas de TbHCl, PVP VA64® y los extrudados fabricados con el mismo polímero. En la parte inferior de la gráfica podemos encontrar el termograma del TbHCl con un evento endotérmico en aprox. 214 °C que de acuerdo con la literatura es el punto de fusión, en el caso del PVP VA64® se muestra una inflexión aproximadamente en los 100°C coincidente con la temperatura de transición vítrea.

Los siguientes termogramas muestran los extrudados fabricados con PVP VA64® donde en los experimentos con mayor cantidad de fármaco (Experimentos 1, 7, 9 y12) se muestra un evento térmico pequeño entre 123 y 124°C, que es coincidente con que la formulación de estos experimentos contiene una mayor cantidad de fármaco, evento térmico podría estar relacionado con la parte del fármaco que se encuentra con cierto grado de cristalinidad o una afectación importante de la red cristalina para TbHCl. En los experimentos con menor cantidad de fármaco no se encuentran eventos térmicos relacionados con el punto de fusión del fármaco, lo que está asociado con la solubilidad del fármaco en el polímero de prueba.

Con lo que respecta a los termogramas de Soluplus® (Figura 28) y sus extrudados, el comportamiento fue muy similar teniendo un evento endotérmico entre 127 y 129°C que estar relacionado con cierto grado de cristalinidad o una afectación importante de la red cristalina para TbHCl , además estos experimentos son los que presentan la concentración más alta de API y más baja de polímero, por lo que hay una cantidad importante

de API en la muestra para que pueda ser afectada su estructura cristalina de manera tal que desapareciera el pico de fusión por completo.

Figura 27. Termogramas de extrudados preparados con PVP VA 64®

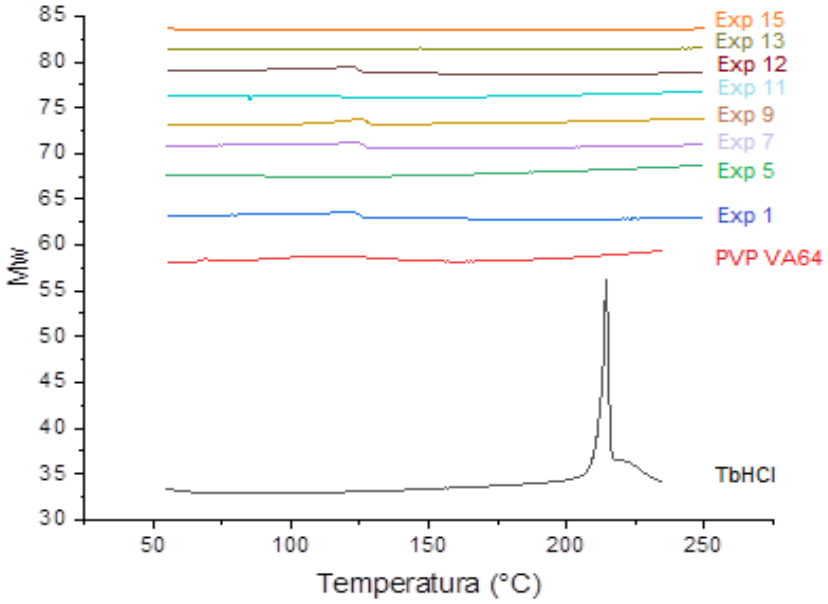
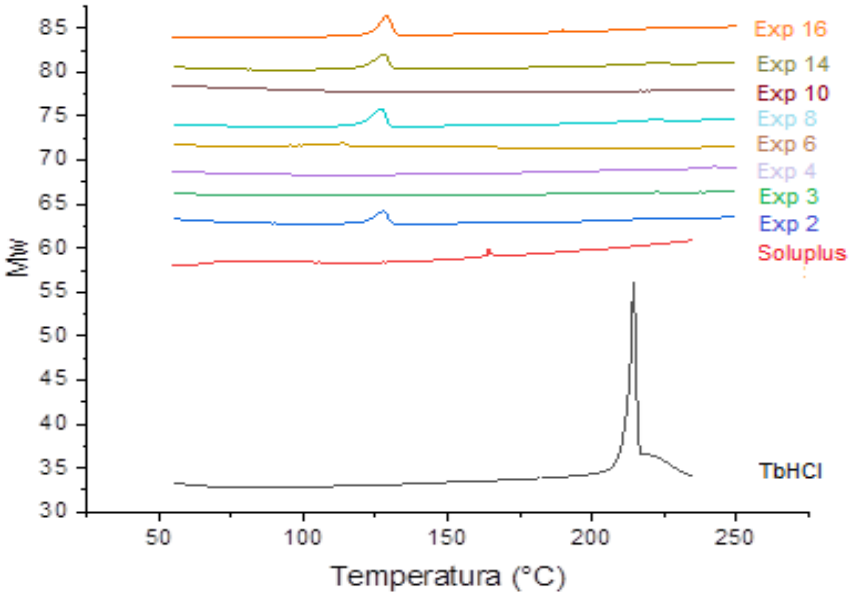


Figura 28. Termogramas de extrudados preparados con Soluplus®



8.4.3. Difracción de rayos X (XRPD)

Se realizaron los difractogramas de los extrudados fabricados y se compararon con el del fármaco. Como se muestra en la Figura 30 y 31, los picos característicos del fármaco permanecen en todos los extrudados fabricados para ambos polímeros. Esto indica que la cristalinidad del fármaco permanece aún después del proceso de extrusión.

Figura 29. Difractogramas de extrudados fabricados con PVP VA64®

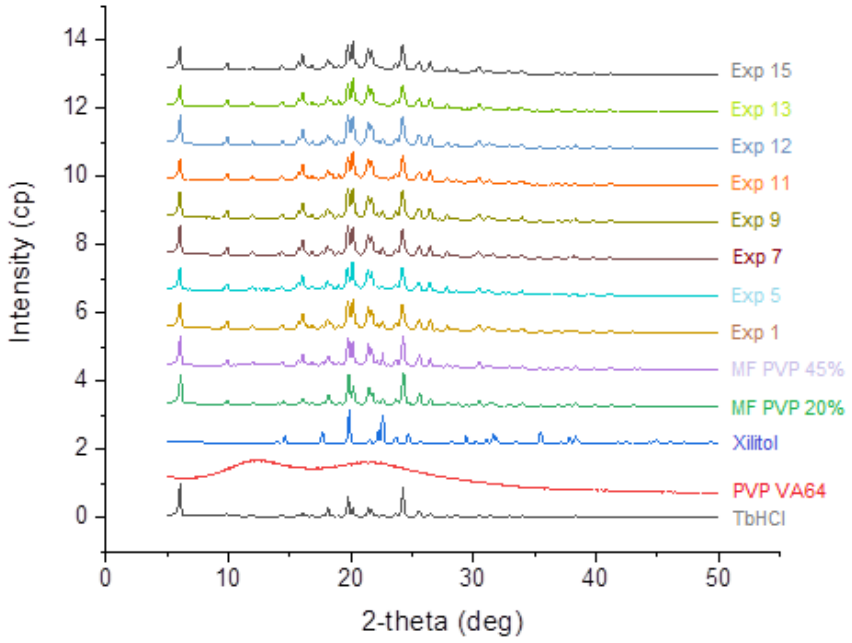
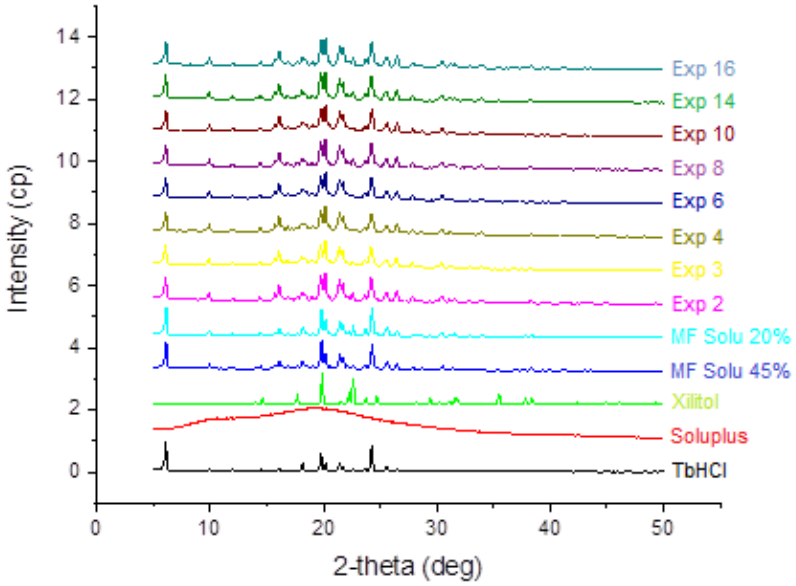


Figura 30. Difractogramas de extrudados fabricados con Soluplus®



8.5. Diseño central compuesto con puntos estrella

Derivado del estudio de cribado se encontró que los factores que afectan la velocidad de disolución fueron el tipo y cantidad de polímero, ambos de manera positiva.

Con la determinación de los factores principales que afectan la velocidad de disolución de los extrudados de TbHCl se continúa con la caracterización de los efectos secundarios y sus interacciones realizando un análisis factorial con puntos estrella para determinar si existe curvatura de los efectos evaluados, además permite determinarla con una cantidad menor de experimentos que si se realizan diseño factoriales completos.

Debido a que el tipo de polímero es un factor categórico en el que no puede determinarse un punto medio, se seleccionó el polímero que presentó un mayor efecto, siendo el Soluplus® el que presentó el mayor

efecto en la respuesta de salida evaluada y se estudiaron nuevos puntos para la concentración de polímero tal como se muestra en la Tabla 20 , en esta se indica el valor codificado según el paquete estadístico y el valor de trabajo para las pruebas a realizar. Además se consideró en el diseño como factor de estudio, el efecto con mayor importancia después de la concentración de polímero, que en este caso fue el tiempo de residencia ya que el Pareto indicó que tiene un efecto positivo en la respuesta. Se incluyó para poder tener un diseño factorial y no unifactorial y así concluir con la caracterización de los efectos y llevar a cabo la optimización de la respuesta.

Se mantuvieron fijas ciertas condiciones como es la temperatura de proceso en 120°C que es la temperatura en la que se trabajaron las primeras corridas experimentales así como la velocidad del tornillo que a pesar de que no fue significativo presento un efecto negativo, de tal manera que se utilizó la velocidad baja de 25 rpm.

Se realizaron los perfiles de disolución de 11 nuevas corridas y se realizó una regresión lineal para tomar el valor de la pendiente como valor de la velocidad de disolución. Los perfiles obtenidos se muestran en la Figura 32.

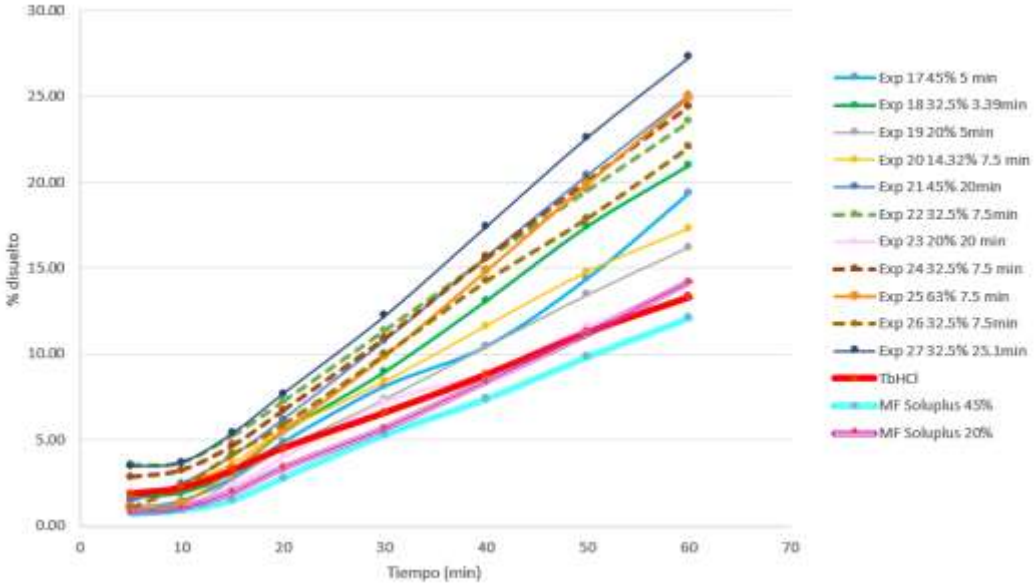
H_0: La velocidad de disolución no es afectada por los factores del diseño.

H_A: La velocidad de disolución si es afectada por los factores del diseño.

Tabla 20. Diseño central compuesto con puntos estrella

Corrida	Cantidad de polímero		Tiempo de residencia	
	Codificación	Valor (%)	Codificación	Valor (min)
17	1	45.00	-1	5.00
18	0	32.50	-1.41421	3.39
19	-1	20.00	-1	5.00
20	-1.41421	14.32	0	7.50
21	1	45.00	1	20.00
22	0	32.50	0	7.50
23	-1	20.00	1	20.00
24	0	32.50	0	7.50
25	1.41421	63.63	0	7.50
26	0	32.50	0	7.50
27	0	32.50	1.41421	25.106

Figura 31. Perfiles de disolución del diseño central con puntos estrellas



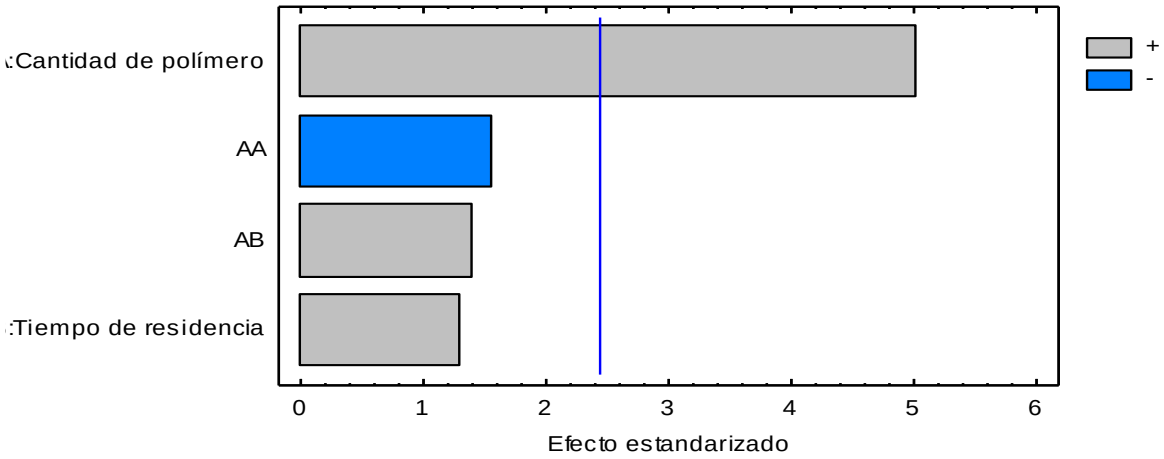
Del análisis estadístico se obtuvo como efecto significativo la cantidad de polímero de manera que la velocidad de disolución aumentó al aumentar la cantidad de polímero, como se muestra en la Figura 33 y la Tabla 21.

Tabla 21. Análisis de varianza para la velocidad de disolución

Fuente	*Suma de Cuadrados*	*gl*	*Cuadrado Medio*	*Razón-F*	*Valor-P*
A:Cantidad de polímero	0.0319599	1	0.0319599	25.30	0.0024
B:Tiempo de residencia	0.00212848	1	0.00212848	1.68	0.2420
AA	0.00307175	1	0.00307175	2.43	0.1700
AB	0.00246016	1	0.00246016	1.95	0.2124
Error total	0.00758068	6	0.00126345		
Total (corr.)	0.047201	10			

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 73.2326 porciento

Figura 32. Diagrama de Pareto para la velocidad de disolución



8.6. Optimización de la formulación y proceso para la obtención del prototipo.

Derivado del diseño central con puntos estrella, se pudo obtener el modelo matemático como se muestra en la Tabla 22 y Ecuación 1, con el que se logra explicar el 73.23% del comportamiento de la velocidad de disolución con los factores de estudio.

Tabla 22. Coeficientes de regresión para a velocidad de disolución

Coeficiente	***Estimado***
constante	0.392412
A:Cantidad de polímero	0.063206
B:Tiempo de residencia	0.0163114
AA	-0.0222914
AB	0.0248

Ecuación 1. Modelo matemático ajustado a grados de libertad

Vel = 0.392412 + 0.063206*Cantidad de polímero + 0.0163114*Tiempo de residencia - 0.0222914*Cantidad de polímero^2 + 0.0248*Cantidad de polímero*Tiempo de residencia

Para lograr la optimización del proceso de extrusión se fijó como objetivo obtener el doble de la velocidad de disolución, lo que nos permite obtener un prototipo con una mayor concentración de fármaco, de tal manera que al fijar este objetivo (pendiente: 0.4322) se obtuvieron las condiciones de la Tabla 23.

Tabla 23. Cálculo de las condiciones de optimización para prototipo final

Factor	*Valor óptimo codificado*	*Valor óptimo natural*
Cantidad de polímero	0.70753	42.2%
Tiempo de residencia	0.183915	15.88 min

La metodología de superficie de respuesta permite identificar los niveles óptimos de un proceso después de una etapa de experimentación previa, en este caso el diseño 2^4. Una vez que se concluyó esta etapa, en la optimización buscamos "movernos" en la región experimental para encontrar los niveles adecuados de los factores de estudio. Como se muestra en la Figura 33, es notable que la velocidad disolución más alta se encuentra en los niveles altos de los factores: tiempo de residencia y cantidad de polímero. Con esta metodología es posible encontrar el punto óptimo, que es la mejor combinación de niveles de los factores de estudio y

su objetivo es determinar si el diseño se ajusta a un modelo de segundo orden. Con el diseño 24 se logró ajustar a un modelo de primero orden en un 89.9% al movernos en la región experimental se encontró un ajuste por encima del 70%, que a pesar de no ser muy alto es un % que podría permitir el modelado con un alto nivel de ajuste al objetivo de optimización. También indica que la respuesta de salida se ajusta mejor a un modelo de primer orden que a uno de segundo orden.

En la Figura 34 se muestra la gráfica contornos donde es posible "movernos" en la región donde la respuesta de salida se encuentre cercana o en el valor optimo, que en este caso es el doble de la velocidad de disolución, sin embargo, en los diseño de puntos estrella las condiciones óptimas puede arrojar condiciones de los factores difíciles de alcanzar, entonces la gráfica de contornos puede ayudar a "moverse" dentro de las regiones que nos den la región deseada.

Figura 33 Gráfico de superficie de respuesta para la velocidad de disolución de extrudados de TbHCl

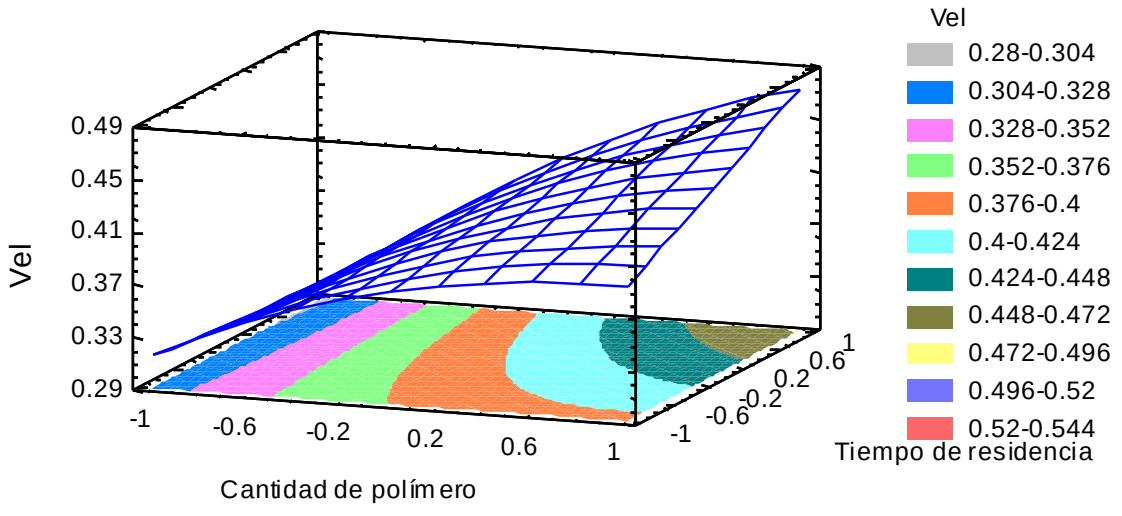
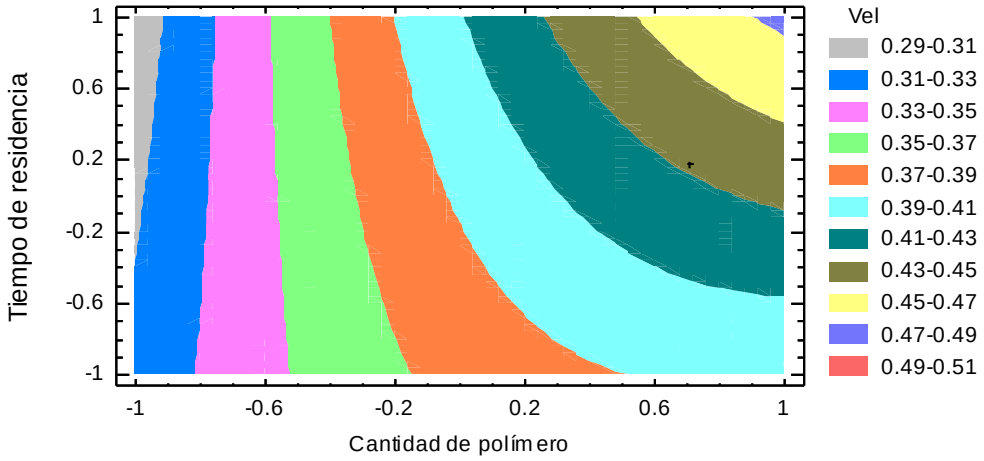


Figura 34. Gráfica de contornos para la velocidad de disolución



Finalmente se fabricaron los lotes prototipo bajo las condiciones de la Tabla 24.

Tabla 24. Condiciones para fabricación del prototipo final

Factor de estudio	Condiciones de proceso
Tipo de polímero	Soluplus®
Cantidad de polímero	42.2%
Tiempo de residencia	15.88 min
Velocidad del tornillo	25 rpm

Con estas condiciones se llevó a cabo la fabricación de 3 series de 4 lotes del prototipo final y se llevó a cabo la evaluación que se considera en la siguiente sección.

8.7. Evaluación de reproducibilidad del prototipo final

De cada una de las 3 series se llevó a cabo la evaluación de su perfil de disolución, estudios calorimétricos, difracción de rayos X de polvos y algunas pruebas reológicas. Para los estudios de disolución se realizó un ANOVA de 1 vía para determinar la verificación del modelado, tomando como factor

el número de lote en 3 niveles que corresponde a 1 lotes de fabricado de cada una de las series fabricadas.

Estas evaluaciones tienen como finalidad verificar el modelado, verificar la reproducibilidad y caracterizar el prototipo final.

8.7.1. Perfil de disolución

Los perfiles de disolución fueron realizados como se muestra en la metodología y sus resultados fueron analizados por ANOVA de 1 vía teniendo en cuenta las siguientes hipótesis.

H_0: no hay diferencias significativas en los niveles del factor

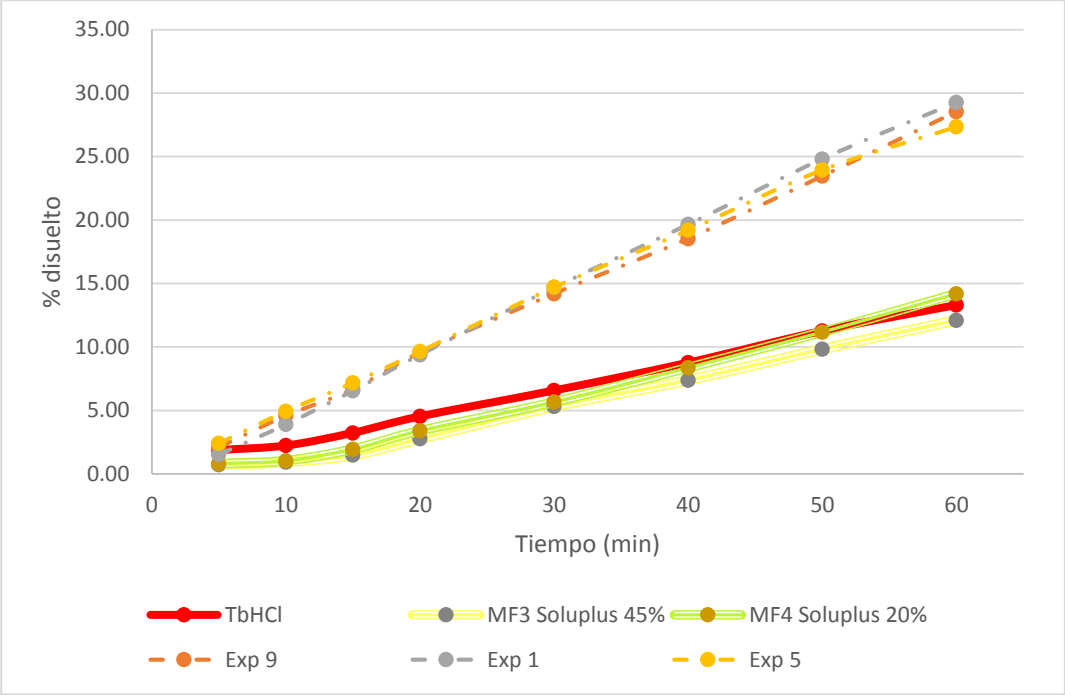
H_A: hay diferencias significativas en 1 o más niveles del factor

Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 35, como se puede observar los 3 lotes analizados con un comportamiento muy similar, lo cual se comprobó con la regresión lineal realizada y la comparación de las pendientes de los perfiles. El resumen de los datos de regresión se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25. Pendientes de los perfiles para verificación del modelado

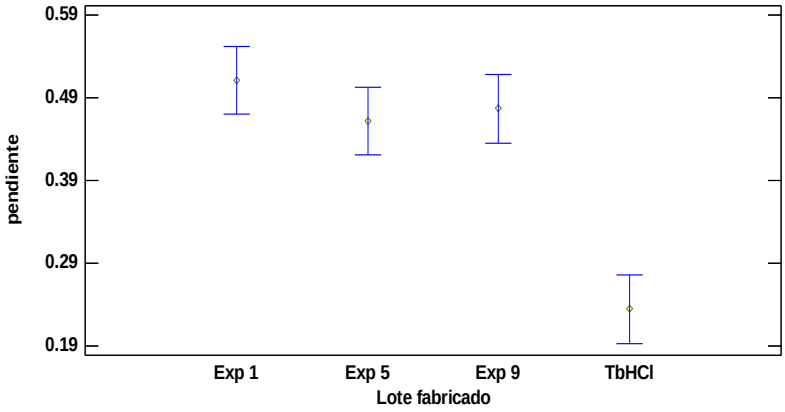
Experimento	Corrida	Pendiente V1	Pendiente V2	Pendiente V3	Media	r^2 V1	r^2 V2	r^2 V3
1	1	0.5261	0.4926	0.5157	0.5114	0.9994	0.9994	0.9988
5	2	0.4767	0.4119	0.4973	0.4619	0.9991	0.9968	0.9935
9	3	0.4768	0.5458	0.408	0.4768	0.9997	0.9965	0.9992
TbHCl	*	0.2547	0.2073	0.2402	0.2340	0.9949	0.9963	0.9658
V1= vaso 1; V2= vaso 2; V3= vaso 3.								

Figura 35. Perfiles de disolución para verificación del modelado



El ANOVA de 1 vía mostró diferencia significativa (p=0.0002) entre la pendiente del perfil de disolución del TbHCl y la pendiente de los productos co-procesados. Como se muestra en la Figura 36, no hay diferencia entre los lotes co-procesados por HME con el polímero Soluplus®, además como se menciona en apartado de optimización de la formulación, el objetivo para el modelado fue obtener una pendiente de 0.4322, que representa el doble de la pendiente de la velocidad de disolución del principio activo sin co-procesar. En promedio para los experimentos evaluados nos arrojaron un valor de pendiente de 0.4833. Esto nos indica que se tuvo un modelado exitoso de la velocidad de disolución.

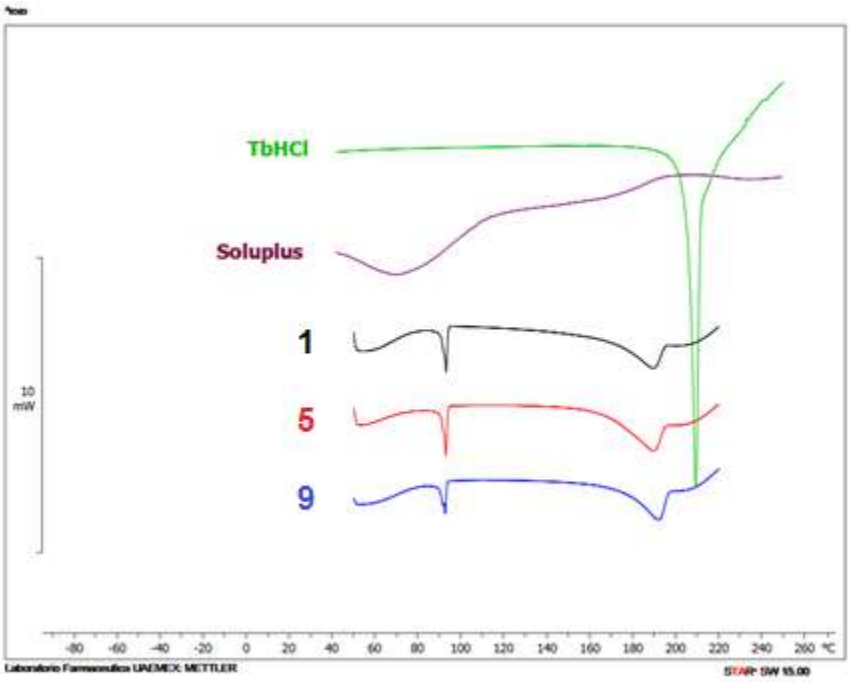
Figura 36. Gráfico de medias para la pendiente del perfil de disolución



8.7.2. Estudios calorimétricos

Se evaluaron los prototipos finales por calorimetría para confirmar el tipo de dispersión sólida obtenida, como se muestra en la Figura 37 se observa una reducción importante del pico de fusión que, como se mencionó anteriormente está relacionado con la solubilidad que presenta el fármaco en el polímero de prueba. Además también se puede apreciar un corrimiento de la temperatura de fusión en aproximadamente 20°C. Esto puede estar relacionado con la parte no solubilizada del material en la matriz polimérica así como el pico a 90°C podría ser un desplazamiento de la Tg de Soluplus®.

Figura 37. Termogramas del prototipo final



8.7.3. Pruebas reológicas

El proceso de HME también puede provocar la densificación de los materiales durante el proceso, considerando que el polímero fundido puede actuar como aglutinante. Lo anterior, es interesante ya que además de la mejora de la velocidad de disolución también se puede encontrar una mejora de las propiedades de flujo y por lo tanto evaluar la factibilidad del prototipo fabricado para procesos de compresión directa.

Se determinaron algunas pruebas reológicas ajustadas a un bajo volumen ya que los lotes obtenidos del proceso de extrusión no fueron mayores a 4g. Según la metodología después de la molienda en probeta de 10 mL se realizó la prueba de densidad aparente y compactada para determinar el índice de Car y Hausner. La determinación se realizó en base a las

condiciones indicadas en la Tabla 26, todas las condiciones fueron ajustadas de la prueba indicada en la FEUM 11ª Ed.

Tabla 26. Condiciones de densidad aparente y compactada

Volumen de la probeta	10 mL
Cantidad de muestra	Aprox. 5 g
Altura para consolidación	6 cm

Los resultados se muestran en la Tabla 27, se puede observar que el prototipo muestra un "excelente flujo" lo que lo hace candidato para procesos de compresión, incluso podría indagarse su funcionalidad para procesos de compresión directa. No se realizó un ANOVA debido a la falta de muestras para realizar un comparativo estadístico por lo que solo se muestra un resultado por cada experimento.

Tabla 27. Resultados de pruebas reológicas

Prueba	**Exp 1**	**Exp 5**	**Exp 9**	**Promedio 3 experimentos**	**Desviación estándar**
Densidad aparente (g/mL)	0.5934	0.5886	0.5898	0.5906	0.002498
Densidad compactada (g/mL)	0.6368	0.6317	0.6488	0.6391	0.008778
Interpretación	Excelente flujo	Excelente flujo	Excelente flujo	Excelente flujo	

8.7.4. Estudios de distribución de tamaño de partícula

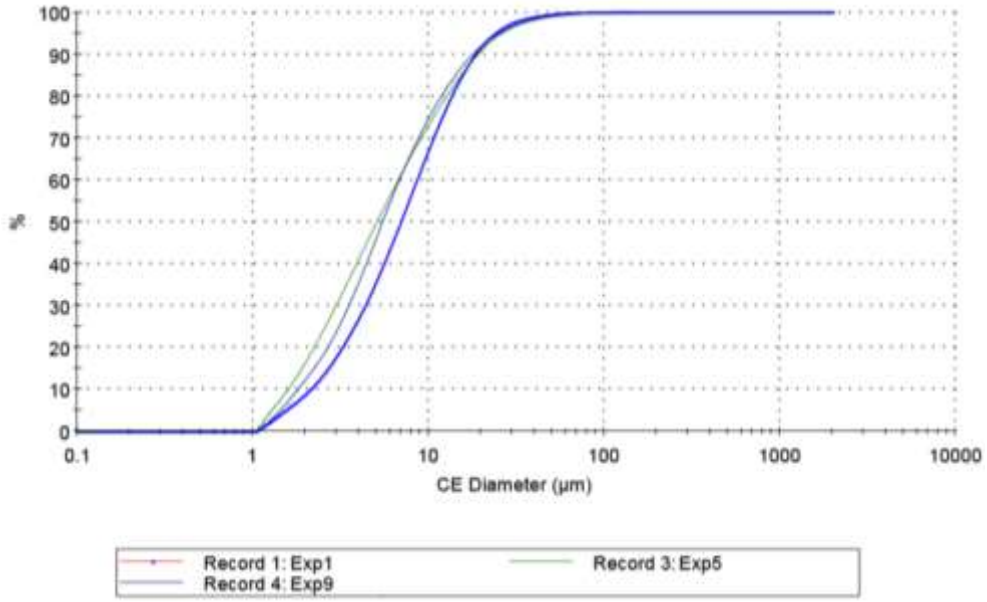
Se obtuvieron los parámetros D_{10}, D_{50} y D_{90} de cada uno de los co-procesados y el principio activo sin co-procesar. Los resultados se muestran en la Tabla 28 y la Figura 38, se observó un tamaño menor en el co-procesado con respecto al TbHCl sin procesar. Para el D_{10} y D_{50} la desviación estándar es menos de 1 μm así como para el D_{90} está cerca de 4 μm, por lo que podríamos decir que la distribución es muy similar. Sería deseable realizar más mediciones, sin embargo, debido a la cantidad limitada de

muestra solo se realiza una medición para la caracterización del co-procesado.

Tabla 28. Resultados de la caracterización de tamaño de partícula (distribución por número)

Lote	D_{10} (µm)	D_{50} (µm)	D_{90} (µm)
Exp 1	1.6	3.8	11.5
Exp 5	1.6	5.1	19.1
Exp 9	1.8	5.5	17.8
TbHCl	2.6	11.0	24.3

Figura 38. Distribución de tamaño de partícula por número de co-procesados

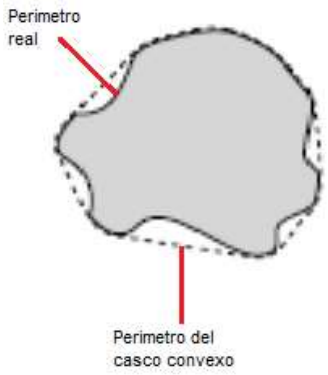


8.7.5. Análisis automatizado de imagen

Se obtuvieron los parámetros de elongación, convexidad y circularidad para todos los co-procesados y el principio activo sin co-procesar.

La convexidad está definida como una medida de la rugosidad superficial de la partícula y se calcula dividiendo el perímetro del casco convexo entre el perímetro real de la partícula (ver Figura 39). El máximo valor es 1.00 e indica que se tiene una superficie regular, valores cercanos a 0 son partículas muy irregulares.

Figura 39. Convexidad de una partícula



Como se observa en la Tabla 29, los valores de convexidad son muy similares, para este parámetro el mayor valor de convexidad (1.00) corresponde a partículas con superficies regulares y lisas, esto para el caso de los co-procesados y el fármaco. Por lo que la rugosidad superficial entre los co-procesados y el fármaco sin co-procesar no es diferente.

Tabla 29. Resultados de convexidad

Lote	D_{10}	D_{50}	D_{90}
Exp 1	0.95	0.99	1.00
Exp 5	0.94	0.98	1.00
Exp 9	0.94	0.99	1.00
TbHCl	0.87	0.98	1.00

Por otro lado, se realizaron las mediciones de elongación y circularidad que están relacionadas con la relación de aspecto de las partículas. La elongación se calcula como 1-Aspect ratio, sus valores van de 0-1 y una

partícula simétrica en todos sus planos tendrá una elongación de 0, como un círculo o un cuadrado. Una partícula en forma de barra tendrá un valor muy alto de elongación.

En la Tabla 30 podemos observar los valores de circularidad así como su distribución, comparando los co-procesados con el fármaco sin co-procesar. Como se puede observar las partículas de los co-procesados son menos elongadas que las partículas de los fármacos sin co-procesar.

Tabla 30. Resultados de elongación para co-procesados

Lote	**D_{10}**	**D_{50}**	**D_{90}**
Exp 1	0.12	0.31	0.52
Exp 5	0.12	0.31	0.51
Exp 9	0.11	0.28	0.49
TbHCl	0.18	0.48	0.64

De manera congruente con los resultados de elongación la circularidad es mayor en las pruebas para los co-procesados (ver Tabla 31 y Figura 42), lo que significa que estos últimos tiene una forma más circular que el TbHCl, esto es atribuible al proceso de extrusión, ya que como se mencionó anteriormente es técnica puede permitir la aglomeración.

Figura 40. Gráfico de distribución de elongación

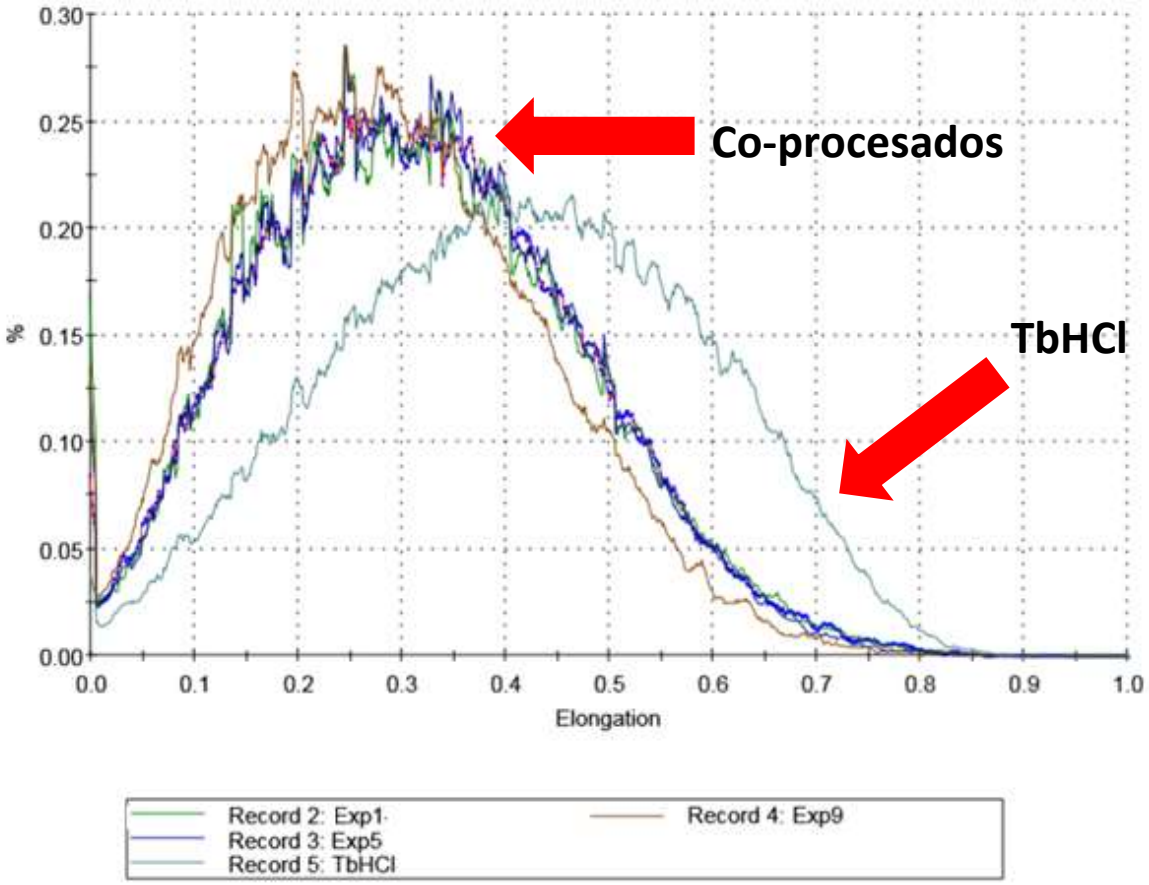
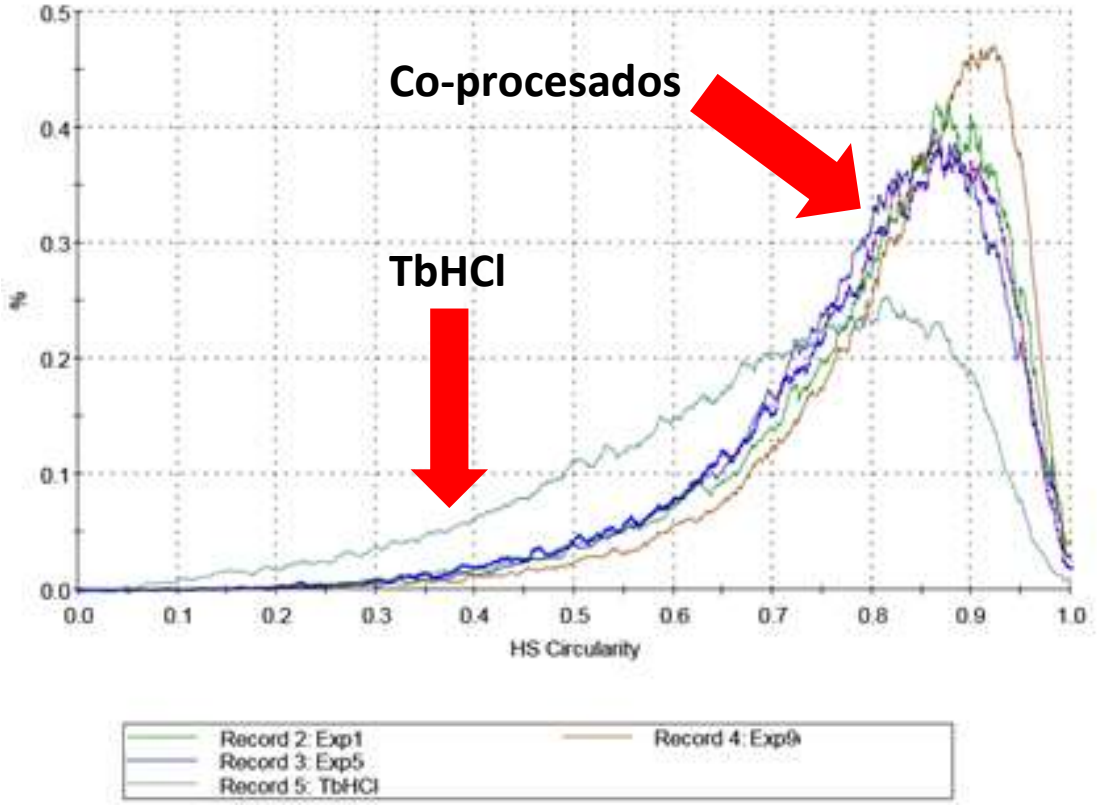


Tabla 31. Resultado de circularidad para co-procesados

Lote	D_{10}	D_{50}	D_{90}
Exp 1	0.60	0.83	0.94
Exp 5	0.61	0.82	0.93
Exp 9	0.65	0.88	0.95
TbHCl	0.41	0.71	0.89

Figura 41. Gráfico de distribución de circularidad para co-procesados



9. Discusión

La técnica de HME es una técnica utilizada para el mejoramiento de la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos con baja solubilidad acuosa, este enfoque de formulación involucra un fármaco hidrofóbico y un acarreador hidrofílico. Los productos procesados por esta técnica se caracterizan por tener una alta uniformidad de contenido así como una alta densificación. [103] La mayor velocidad de disolución que presentan las dispersiones sólidas se debe a que su liberación se da en finas partículas en el medio acuoso, lo que mejora su velocidad de disolución. [2,3,41,43,44,103,154]

A simple vista, todos los extrudados muestran que el fármaco está uniformemente disperso en el acarreador tras la salida del equipo. A pesar de que los difractogramas de los extrudados evidencian que el fármaco mantiene su estado cristalino, los termogramas muestran que los fármacos se amorfizan tras el paso del extrusor.

La pregunta interesante aquí radica en conciliar dos resultados aparentemente opuestos: el aumento de la solubilidad, por un lado, con la confirmación del estado cristalino, por el otro. Es posible que la mayoría del fármaco en el extrudado se encuentre en estado amorfo (por ello apenas sí se detecta el evento térmico de punto de fusión), sin embargo persiste una pequeña fracción del fármaco en estado cristalino, que es detectada en el difractograma. Por lo tanto, sería deseable realizar estudios cuantitativos de las porciones amorfa y cristalina. Otra explicación, sobre la gran reducción del pico del punto de fusión del TbHCl en la dispersión sólida, es que el fármaco es soluble en el Soluplus® fundido como lo menciona Schittny, et.

al. (2018), en un estudio donde determinaron la solubilidad de una serie de fármacos de baja solubilidad con diferentes acarreadores para fabricar dispersiones sólidas por HME. En este estudio, se observaron las mezclas de fármaco y acarreador por microscopia de platina caliente para determinar la solubilidad de los fármacos de prueba en los acarreadores, encontrando resultados similares. [102]

De acuerdo con la clasificación recopilada en la Tabla 3, la dispersión sólida del prototipo final del co-procesado contiene al fármaco en forma cristalina disperso en el acarreador hidrofílico amorfo; es decir, que el sistema puede denominarse como una dispersión microfina cristalina. De ser este el caso, la acción de alto corte del extrusor permite una mezcla intensa que da como resultado una dispersión más homogénea de las partículas finas y por lo tanto se incrementa la velocidad de disolución. [39,103]

Los perfiles de disolución de los extrudados mostraron un incremento del 200% de la velocidad de disolución, con este incremento el extrudado tiene una concentración del 57% de fármaco, en el mercado no existe un co-procesado a la venta de disolución mejorada pero los co-procesados de principio activos disponibles para compresión directa se encuentra desde un 85% hasta 95%. Ya que el objetivo de este prototipo es diferente difícilmente se podría tener una comparación valida sobre el contenido de principio activo que debe tener este tipo de productos. La concentración del co-procesado dependería del polímero seleccionado, el método de fabricación y la hidrofobiciad del principio activo.

Con este estudio se planteó el objetivo de duplicar la velocidad de disolución, sin embargo, al utilizar un diseño de experimentos con puntos

estrella, se pudieron evaluar puntos fuera del diseño original, esto permitió observar que el aumento de la concentración del polímero de prueba aumenta la velocidad de disolución, si quisiéramos "sacrificar" contenido de fármaco se podría continuar la experimentación aumentado aún más el contenido de polímero. La concentración final del co-procesado dependería del beneficio que se muestre en la velocidad de liberación y la cantidad de principio activo co-procesado que tendría que formularse en una tableta, así como si este incremento permite una procesabilidad y velocidad de disolución superior.

La selección de un polímero para el proceso de HME o cualquier otro tipo de método de fabricación, es un proceso que actualmente considera realizar un número importante de pruebas con diferentes polímeros y así lograr determinar cuál es el más adecuado. [94,155] Algunos autores consideran que el proceso de selección debe incluir algunas características como el bajo requerimiento de materiales, así como resultados rápidos y reproducibles. [59,92–96] Aunque se hicieron pruebas para la selección de materiales, se probaron algunos polímeros que presentaron diferentes mecanismos de solubilización y uno de ellos mostró un buen resultado, sin embargo, en la literatura se ha reportado el uso de Eudragit RLPO® [156], HMPCAS [157], Eudragit EPO® [103], L-100 [158], L10, *Pharmacoat* [159] principalmente para modelos de fármacos que son bases débiles como el TbHCl. Esta son alternativas que pueden probarse para determinar si pueden tenerse resultados superiores a los de este trabajo. En la literatura los trabajos realizados con TbHCl mostraron un incremento de la velocidad de disolución con PEG y PVP del 20 y 40% [21,22] , con el uso de poloxamer por *melt-granulation* el incremento fue 2.6 veces mayor [160]. Este último valor es muy

cercano al obtenido en este trabajo y ambos son superiores a las dispersiones solidas obtenidas con PVP y/o PEG.

En la caracterización del prototipo final se verificó la eficiencia del modelado obteniendo un co-procesado con la velocidad de disolución objetivo (duplicada), además se pudo observar en la distribución de tamaño de partícula que el tamaño de partícula del prototipo y del fármaco sin procesar es muy parecido sin embargo, se encontraron diferencias en la forma de partícula encontrando que el prototipo tiene un índice de circularidad mayor así como el TbHCl presenta un índice de elongación mayor, por lo que podemos indicar que el co-procesamiento por HME nos permitió obtener un producto con una mejor forma de partícula, que sumado a la densificación del co-procesamiento se vio favorecido el flujo del material, como se observó en las pruebas reológicas realizadas donde encontramos que el prototipo de acuerdo al índice de Car y Huasner presenta un excelente flujo según los parámetros farmacopeicos indicado en la FEUM 11ª edición.

Como se mostró en la sección de resultados, la fabricación del prototipo de disolución mejorada se logró a través de estos sistemas denominados dispersiones sólidas, sin embargo, su clasificación puede verse desde diferentes enfoques, de acuerdo con los componentes del sistema podemos decir que se obtuvo una dispersión sólida ternaria (3 componentes). Desde el punto de vista del estado físico del acarreador se obtuvo una dispersión sólida de tercera generación, esta clasificación se caracteriza por que el acarreador es un surfactantes o emulsificante, como es el caso del Soluplus®. [41,44]

La bibliografía reporta que los principales parámetros del proceso que pueden afectar el proceso de HME son los diseños del tornillo y del túnel, la matriz de salida, las velocidades del tornillo y alimentación así como la temperatura del túnel. El equipo utilizado en este trabajo tuvo distintas condiciones "fijas" debido a su diseño por lo que solo pudo experimentarse con la velocidad del tornillo, el tiempo de residencia y la temperatura, sin embargo, varios parámetros dependen unos de otros. No fue posible controlar la velocidad de alimentación sin embargo, esta es dependiente de la velocidad del tornillo y con su incremento disminuye el tiempo de residencia así como la combinación con la velocidad del tornillo y de alimentación puede modificar el torque que aunque no es un parámetro que se pueda setear en el equipo debe vigilarse para que sea no sea tan alto que pueda provocar un paro del equipo (como protección a un daño) ni tan bajo que se reduzca la eficiencia del mezclado, en el equipo utilizado por recomendación del fabricante no debe ser menor a 100 N/cm [89].

Los parámetros que fueron posibles controlar no representaron un efecto importante en la velocidad de disolución, esto es una ventaja ya que futuras investigaciones en este fármaco pueden centrarse solamente en la formulación y sus concentraciones.

10. Conclusiones

- Se cumplió el objetivo general de este trabajo de investigación con la obtención co-procesado de TbHCl de disolución mejorada mediante la fabricación de una DS por HME
- Se obtuvo el doble de la velocidad de disolución de la TbHCl con el acarreador Soluplus, mediante su co-procesamiento en una dispersión sólida fabricada por HME.
- La aplicación de los conceptos de QbD permitió determinar efectivamente los factores de estudios para el DDE
- La HME demostró ser una técnica eficaz y "sencilla" para mejorar la velocidad de disolución mediante la fabricación de DS
- La técnica de análisis de riesgo permitió determinar 4 factores de estudio de manera eficiente para determinar el diseño de experimentos
- Con los estudios de preformulación seleccionados fue posible una se lección adecuada de los materiales para la fabricación del co-procesado.
- El uso de un diseño experimental 2^4 fue eficiente para evaluar los efectos principales en la velocidad de disolución del co-procesado fabricado.
- La velocidad de disolución determinada por la pendiente del perfil de disolución permitió la selección de las formulaciones prototipo.
- La superficie de respuesta y el modelo matemático permitieron determinar el punto óptimo de la cantidad de polímero para duplicar

la velocidad de disolución, esto se encuentra por encima del 20% de incremento determinado de manera inicial en este trabajo.

- Se comprobó la eficiencia del modelado de la formulación al no encontrar diferencias significativas en el análisis de varianza de la velocidad de disolución del prototipo final.
- La dispersión sólida obtenida contiene el API en forma cristalina, lo que evita los problemas relacionados con la estabilidad de las dispersiones sólidas amorfas.
- Se obtuvo el conocimiento de la tecnología de extrusión de materiales fundidos con un creciente interés dentro de la IF a nivel internacional que puede permitir su empleo en la industria mexicana.
- Se logró una vinculación con el College of Pharmacy y el Food Science department de Purdue University para trabajar en futuras líneas de investigación de interés para ambas instituciones.

11. Perspectivas

- Es necesario realizar estudios para obtener co-procesados con otros diferentes polímeros que permitan la obtención de dispersiones sólidas cristalinas.
- Realizar estudios cuantitativos de la cristalinidad para comprobar los termogramas obtenidos en este estudio.
- Es necesario continuar con estudios en tabletas para determinar la mejora de la velocidad de disolución en tabletas.
- Es necesario realizar estudios de estabilidad en el co-procesado obtenido y en tabletas con el co-procesado formulado.

12. Referencias

[1] BASF. Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers. Solubilizer Compendium. Lampertheim, Germany: 2011.

[2] Gowardhane AP, Kadam NV, Dutta S. Review on Enhancement of Solubilization Process. Am J Drug Discov Dev 2014;4:134–52. doi:10.3923/ajdd.2014.134.152.

[3] Chaudhary A, Nagaich U, Gulati N, Sharma VK, Khosa RL. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review 2012;2:32–67.

[4] Xiong X, Zhang M, Hou Q, Tang P, Suo Z, Zhu Y, et al. Solid dispersions of telaprevir with improved solubility prepared by co-milling: formulation, physicochemical characterization, and cytotoxicity evaluation. Mater Sci Eng C 2019;105:110012. doi:10.1016/j.msec.2019.110012.

[5] Potter C, Tian Y, Walker G, McCoy C, Hornsby P, Donnelly C, et al. Novel supercritical carbon dioxide impregnation technique for the production of amorphous solid drug dispersions: A comparison to hot melt extrusion. Mol Pharm 2015;12:1377–90. doi:10.1021/mp500644h.

[6] Janssens S, Mooter G Van Den. Review : physical chemistry of solid dispersions. J Pharm Pharmacol 2009;61:1571–86. doi:10.1211/jpp/61.12.0001.

[7] Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharm 2012;2012:1–10. doi:10.5402/2012/195727.

[8] Wade JB. Physicochemical Principles Governing Agglomeration and Growth Kinetics. Handb. Pharm. Wet Granulation, Elsevier; 2019, p. 3–35. doi:10.1016/B978-0-12-810460-6.00002-6.

[9] Liu J, Cao F, Zhang C, Ping Q. Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion. Acta Pharm Sin B 2013;3:263–72. doi:10.1016/j.apsb.2013.06.007.

[10] Rodriguez-aller M, Guillarme D, Veuthey J, Gurny R. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. J Drug Deliv Sci Technol 2015;30:1–10. doi:10.1016/j.jddst.2015.05.009.

[11] Glomme A, Dressman JB. Comparison of a Miniaturized Shake-Flask Solubility Method with Automated Potentiometric Acid / Base Titrations and Calculated Solubilities. J Pharm Sci 2005;94:1–16. doi:10.1002/jps.20212.

[12] Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. Drug Dev Ind Pharm 2007;33:909–26. doi:10.1080/03639040701498759.

[13] Phillips DJ, Pygall SR, Cooper VB, Mann JC. Overcoming sink limitations in dissolution testing: a review of traditional methods and the potential utility of biphasic systems. J Pharm Pharmacol 2012;64:1549–59. doi:10.1111/j.2042-7158.2012.01523.x.

[14] Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm Sci Technol Today 2000;3:58–63. doi:10.1016/S1461-5347(99)00237-0.

[15] Medicamentos PLM. PLM 2016. http://www.medicamentosplm.com.

[16] Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). Clin Exp Dermatol 1989;14:110–3. doi:10.1111/j.1365-2230.1989.tb00904.x.

[17] Kuminek G, Rauber GS, Riekes MK, Campos CEM de, Monti GA, Bortoluzzi AJ, et al. Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. J Pharm Biomed Anal 2013;78–79:105–11. doi:10.1016/j.jpba.2013.02.001.

[18] Munguia-Perez R, Rivera A, Duarte-Escalante E, Ortiz-Segura G, Castañeda-Antonio D, Avelino-Flores F, et al. Etiologic Diversity of Onychomycosis in Mexican Patients with Chronic-Degenerative Diseases. J Pure Appl Microbiol 2018;12:1215–9. doi:10.22207/JPAM.12.3.22.

[19] INEGI. "Estadísticas a Propósito Del Día De Muertos" (2 de noviembre). Inst Nac Estadística y Geogr 2017:1–12.

[20] IMSS. Guía de Práctica Clínica GPC Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido Evidencias y Recomendaciones. 2012.

[21] Arunprasad K, Narayanan N, Rajalakshmi G. Preparation and Evaluation of Solid Dispersion of Terbinafine Hydrochloride. Int J Pharm Sci Rev Res 2010;3:130–4.

[22] Kumar N, Jain A, Singh C, Kumar R. Development, characterization and solubility study of solid dispersion of terbinafine hydrochloride by solvent evaporation method. Asian J Pharm 2008;2:154. doi:10.4103/0973-8398.43301.

[23] Najir T, Adhav B, Sa P. Composition of terbinafine HCl polymeric gel for mucosal drug delivery. Int J Biol Pharm Allied Sci 2016;5:2146–68.

[24] Uzqueda M, Martín C, Zornoza A, Sánchez M, Vélaz I. Physicochemical characterization of terbinafine-cyclodextrin complexes in solution and in the solid state. J Incl Phenom Macrocycl Chem 2010;66:393–402. doi:10.1007/s10847-009-9656-0.

[25] Vemula SK. Development and characterization of fast disintegrating tablets of Terbinafine hydrochloride 2011;4:2273–5.

[26] Shi H, Xie Y. Solubility and thermodynamics of terbinafine hydrochloride in different neat and binary solvents: Measurement, correlation and molecular interactions. J Mol Liq 2017;243:293–301. doi:10.1016/j.molliq.2017.08.052.

[27] Thatai P, Sapra B. Transungual Gel of Terbinafine Hydrochloride for the Management of Onychomycosis: Formulation, Optimization, and Evaluation. AAPS PharmSciTech 2017;18:2316–28. doi:10.1208/s12249-017-0711-7.

[28] Tayel SA, El-Nabarawi MA, Tadros MI, Abd-Elsalam WH. Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: Design, in vitro characterization and in vivo estimation of the ocular irritation and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits. Int J Pharm 2013;443:293–305. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.12.049.

[29] Gaba B, Fazil M, Khan S, Ali A, Baboota S, Ali J. Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. Bull Fac Pharmacy, Cairo Univ 2015;53:147–59. doi:10.1016/j.bfopcu.2015.10.001.

[30] Vaghasiya H, Kumar A, Sawant K. Development of solid lipid nanoparticles based controlled release system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. Eur J Pharm Sci 2013;49:311–22. doi:10.1016/j.ejps.2013.03.013.

[31] Wu W. The Mechanism of Improvement of Film Solubility:Design and Evaluation of Film Forming System with Terbinafine as a Model Drug 2021.

[32] Baheti A, Srivastava S, Sahoo D, Lowalekar R, Prasad Panda B, Kumar Padhi B, et al. Development and Pharmacokinetic Evaluation of Industrially Viable Self-microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) for Terbinafine. Curr Drug Deliv 2016;13:65–75. doi:10.2174/1567201812666150120153357.

[33] Karekar P, Salunkhe N, Yadav A, Bangar D, Yadav D. Modulation of physico-chemical properties of terbinafine HCL by using solid dispersion technique. Res J Pharm Technol 2014;7:450–3.

[34] Kumari R, Chandel P, Kapoor A. Paramount Role of Solid Dispersion in Enhancement of Solubility. INDO Glob J Pharm Sci 2013;3:78–89.

[35] Tambe S, Jain D, Agarwal Y, Amin P. Hot-melt extrusion: Highlighting recent advances in pharmaceutical applications. J Drug Deliv Sci Technol 2021;63. doi:10.1016/j.jddst.2021.102452.

[36] Rao VM, Sanghvi R, Zhu H. Chapter 1 -Solubility of Pharmaceutical Solids. Dev Solid Oral Dos Forms 2009. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00001-1.

[37] Ong HJ, Pinal R. Drug Solubilization by Means of a Surface-Modified Edible Biopolymer Enabled by Hot Melt Extrusion. J Pharm Sci 2018;107:402–11. doi:10.1016/j.xphs.2017.10.022.

[38] Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. Int J Pharm 2011;420:1–10. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.08.032.

[39] Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. J Pharm Sci 2016;105:2527–44. doi:10.1016/j.xphs.2015.10.008.

[40] Singh S, Baghel RS, Yadav L. a Review on Solid Dispersions. Int J Biol Pharm Allied Sci 2021;10:1078–95. doi:10.31032/ijbpas/2021/10.3.5397.

[41] Mishra DK, Dhote V, Bhargava A, Jain DK. Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery : basics to clinical applications. Drug Deliv Transl Res 2015;5:552–65. doi:10.1007/s13346-015-0256-9.

[42] Nanaki S, Eleftheriou RM, Barmpalexis P, Kostoglou M, Karavas E, Bikiaris D. Evaluation of Dissolution Enhancement of Aprepitant Drug in Ternary Pharmaceutical Solid Dispersions with Soluplus® and Poloxamer 188 Prepared by Melt Mixing. Sci 2019;1:11. doi:10.3390/sci1010011.v1.

[43] B PK, Rao S, K.V RM, Ravi KS, Dr. BR. Solid dispersion technique: A tool for enhancing bioavailability of poorly soluble drugs. J Chem Pharm Sci 2011;4:170–9.

[44] Jadav NB, Paradkar A. Solid dispersions. Nanopharmaceuticals, Elsevier; 2020, p. 91–120. doi:10.1016/B978-0-12-817778-5.00005-1.

[45] Thommes M, Ely DR, Carvajal MT, Pinal R. Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. Mol Pharm 2011;8:727–35. doi:10.1021/mp1003493.

[46] Andrews GP, Jones DS. Hot melt extrusion - Processing solid solutions? J Pharm Pharmacol 2014;66:145–7. doi:10.1111/jphp.12202.

[47] Maniruzzaman M, Morgan DJ, Mendham AP, Pang J, Snowden MJ, Douroumis D. Drug–polymer intermolecular interactions in hot-melt extruded solid dispersions. Int J Pharm 2013;443:199–208. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.11.048.

[48] Tran P, Pyo Y-C, Kim D-H, Lee S-E, Kim J-K, Park J-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. Pharmaceutics 2019;11:132. doi:10.3390/pharmaceutics11030132.

[49] Turton R, Virginia W. Cooling processes and congealing. Encycl. Pharm. Technol., 2002, p. 627–40.

[50] Bhatt U, Suryanarayana Murty U, Banerjee S. Theoretical and experimental validation of praziquantel with different polymers for selection of an appropriate matrix for hot-melt extrusion. Int J Pharm 2021;607:120964. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120964.

[51] Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. Acta Pharm Sin B 2013;4:18–25. doi:10.1016/j.apsb.2013.11.001.

[52] Zannou EA, Li P, Tong W-Q (Tony). Chapter 40 – Product Lifecycle Management (LCM). Dev Solid Oral Dos Forms 2009:911–21. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00040-0.

[53] Jaskirat S, Manpreet W, Harikumar SL. SOLUBILITY ENHANCEMENT BY SOLID DISPERSION METHOD : A REVIEW. J Drug Deliv Ther 2013;3:148–55.

[54] Chavan RB, Lodagekar A, Yadav B, Shastri NR. Amorphous solid dispersion of nisoldipine by solvent evaporation technique : preparation , characterization, in vitro, in vivo evaluation , and scale up feasibility study. Drug Deliv Transl Res 2020:1–16. doi:10.1007/s13346-020-00775-8.

[55] Gala UH, Miller DA, Williams RO. Harnessing the therapeutic potential of anticancer drugs through amorphous solid dispersions. BBA - Rev Cancer 2020;1873:188319. doi:10.1016/j.bbcan.2019.188319.

[56] Pas T, Verbert S, Appeltans B, Van den Mooter G. The influence of crushing amorphous solid dispersion dosage forms on the in-vitro dissolution kinetics. Int J Pharm 2020;573:118884. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118884.

[57] Couillaud BM, Espeau P, Mignet N, Corvis Y. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. ChemMedChem 2019;14:8–23. doi:10.1002/cmdc.201800612.

[58] Vasconcelos T, Marques S, das Neves J, Sarmento B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. Adv Drug Deliv Rev 2016;100:85–101. doi:10.1016/j.addr.2016.01.012.

[59] Stanković M, Frijlink HW, Hinrichs WLJ. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. Drug Discov Today 2015;20:812–23. doi:10.1016/j.drudis.2015.01.012.

[60] Emara LH, Abdelfattah FM, Taha NF, El-Ashmawy AA, Mursi NM. In vitro evaluation of ibuprofen hot-melt extruded pellets employing different designs of the flow through cell. Int J Pharm Pharm Sci 2014;6:192–7.

[61] Emam MF, Taha NF, Mursi NM, Emara LH. Preparation, characterization and in-Vitro/in-Vivo evaluation of meloxicam extruded pellets with enhanced bioavailability and stability. Drug Dev Ind Pharm 2021;47:163–75. doi:10.1080/03639045.2020.1862175.

[62] Young CR, Crowley M, Dietzsch C, McGinity JW. Physicochemical properties of film-coated melt-extruded pellets. J Microencapsul 2007;24:57–71. doi:10.1080/02652040601058483.

[63] Young CR, Dietzsch C, McGinity JW. Compression of controlled-release pellets produced by a hot-melt extrusion and spheronization process. Pharm Dev Technol 2005;10:133–9. doi:10.1081/PDT-200049695.

[64] Palem CR, Dudhipala N, Battu SK, Goda S, Repka MA, Yamsani MR. Combined dosage form of pioglitazone and felodipine as mucoadhesive pellets via hot melt extrusion for improved buccal delivery with application of quality by design approach. J Drug Deliv Sci Technol 2015;30:209–19. doi:10.1016/j.jddst.2015.10.017.

[65] Young CR, Koleng JJ, McGinity JW. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process. Int J Pharm 2002;242:87–92. doi:10.1016/S0378-5173(02)00152-7.

[66] Liu J, Zhang F, McGinity JW. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. Eur J Pharm Biopharm 2001;52:181–90. doi:10.1016/S0939-6411(01)00162-X.

[67] Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW. Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. Int J Pharm 2006;310:90–100. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.11.042.

[68] Kidokoro M, Shah NH, Malick AW, Infeld MH, McGinity JW. Properties of tablets containing granulations of ibuprofen and an acrylic copolymer prepared by thermal processes. Pharm Dev Technol 2001;6:263–75. doi:10.1081/PDT-100002203.

[69] Majumder M, Rajabnezhad S, Nokhodchi A, Maniruzzaman M. Chemico-calorimetric analysis of amorphous granules manufactured via continuous granulation process. Drug Deliv Transl Res 2018;8:1658–69. doi:10.1007/s13346-018-0519-3.

[70] Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, Beck J, Douroumis D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. Colloids Surfaces B Biointerfaces 2011;86:275–84. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.04.007.

[71] Palem CR, Dudhipala NR, Battu SK, Repka MA, Yamsani MR. Development, optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery. Drug Dev Ind Pharm 2016;42:473–84. doi:10.3109/03639045.2015.1104346.

[72] Palem CR, Kumar Battu S, Maddineni S, Gannu R, Repka MA, Yamsani MR. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology. Pharm Dev Technol 2013;18:186–95. doi:10.3109/10837450.2012.693505.

[73] Prodduturi S, Manek R V., Kolling WM, Stodghill SP, Repka MA. Solid-state stability and characterization of hot-melt extruded poly(ethylene oxide) films. J Pharm Sci 2005;94:2232–45. doi:10.1002/jps.20437.

[74] Bode C, Kranz H, Fivez A, Siepmann F, Siepmann J. Often neglected: PLGA/PLA swelling orchestrates drug release: HME implants. J Control Release 2019;306:97–107. doi:10.1016/j.jconrel.2019.05.039.

[75] Ghalanbor Z, Körber M, Bodmeier R. Improved lysozyme stability and release properties of Poly(lactide-co- glycolide) implants prepared by hot-melt extrusion. Pharm Res 2010;27:371–9. doi:10.1007/s11095-009-0033-x.

[76] Solanki NG, Lam K, Tahsin M, Gumaste SG, Shah A V., Serajuddin ATM. Effects of Surfactants on Itraconazole-HPMCAS Solid Dispersion Prepared by Hot-Melt Extrusion I: Miscibility and Drug Release. J Pharm Sci 2019;108:1453–65. doi:10.1016/j.xphs.2018.10.058.

[77] Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot Melt Extrusion for Amorphous Solid Dispersions: Temperature and Moisture Activated Drug–Polymer Interactions for Enhanced Stability. Mol Pharm 2013;10:3665–75. doi:10.1021/mp400165b.

[78] Fule R, Amin P. Development and evaluation of lafutidine solid dispersion via hot melt extrusion: Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. Asian J Pharm Sci 2014;9:92–106. doi:10.1016/j.ajps.2013.12.004.

[79] Abu-Diak OA, Jones DS, Andrews GP. An investigation into the dissolution properties of celecoxib melt extrudates: Understanding the role of polymer type and concentration in stabilizing supersaturated drug concentrations. Mol Pharm 2011;8:1362–71. doi:10.1021/mp200157b.

[80] Kallakunta VR, Sarabu S, Bandari S, Batra A, Bi V, Durig T, et al. Stable amorphous solid dispersions of fenofibrate using hot melt extrusion technology: Effect of formulation and process parameters for a low glass transition temperature drug. J Drug Deliv Sci Technol 2020;58:101395. doi:10.1016/j.jddst.2019.101395.

[81] Djuris J, Nikolakakis I, Ibric S, Djuric Z, Kachrimanis K. Preparation of carbamazepine-Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting. Eur J Pharm Biopharm 2013;84:228–37. doi:10.1016/j.ejpb.2012.12.018.

[82] Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. Drug Dev Ind Pharm 2007;33:909–26. doi:10.1080/03639040701498759.

[83] Thompson MR. Twin screw granulation – review of current progress. Drug Dev Ind Pharm 2015;41:1223–31. doi:10.3109/03639045.2014.983931.

[84] Seem TC, Rowson NA, Ingram A, Huang Z, Yu S, de Matas M, et al. Twin screw granulation - A literature review. Powder Technol 2015;276:89–102. doi:10.1016/j.powtec.2015.01.075.

[85] Patil H, Tiwari R V, Repka MA. Hot-Melt Extrusion : from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. AAPS PharmSciTech 2016;17:20–42. doi:10.1208/s12249-015-0360-7.

[86] Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. ISRN Pharm 2012;2012:1–9. doi:10.5402/2012/436763.

[87] Chokshi R, Zia H. Hot-Melt Extrusion technique: A Review. Iran J Pharm Res 2004;3:3–16.

[88] Daurio D, Nagapudi K, Alvarez-núñez F. Melt Extrusion 2013;9:223–42. doi:10.1007/978-1-4614-8432-5.

[89] Kolter K, Karl M, Gryczke A. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. 2nd Revise. Ludwigshafen, Germany: 2012.

[90] McGinity JW, Koleng JJ, Repka MA, Zhang F. Hot-melt extrusion technology. Encycl Pharm Technol 2007;19:203–26.

[91] Kachrimanis K, Nikolakakis I. Polymers as Formulation Excipients for Hot-Melt Extrusion Processing of Pharmaceuticals. vol. 2. 2015. doi:10.1002/9781119041412.ch5.

[92] Repka MA, Bandari S, Kallakunta VR, Vo AQ, McFall H, Pimparade MB, et al. Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. Int J Pharm 2018;535:68–85. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.10.056.

[93] Auch C, Harms M, Mäder K. Melt-based screening method with improved predictability regarding polymer selection for amorphous solid dispersions. Eur J Pharm Sci 2018;124:339–48. doi:10.1016/j.ejps.2018.08.035.

[94] Tian Y, Jacobs E, Jones DS, McCoy CP, Wu H, Andrews GP. The design and development of high drug loading amorphous solid dispersion for hot-melt extrusion platform. Int J Pharm 2020;586:119545. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119545.

[95] Mathers A, Hassouna F, Malinová L, Merna J, Růžička K, Fulem M. Impact of Hot-Melt Extrusion Processing Conditions on Physicochemical Properties of Amorphous Solid Dispersions Containing Thermally Labile Acrylic Copolymer. J Pharm Sci 2020;109:1008–19. doi:10.1016/j.xphs.2019.10.005.

[96] Fule R, Paithankar V, Amin P. Hot melt extrusion based solid solution approach: Exploring polymer comparison, physicochemical characterization and in-vivo evaluation. Int J Pharm 2016;499:280–94. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.12.062.

[97] Desai D, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H, Phuapradit W, et al. Selection of Solid-State Plasticizers as Processing Aids for Hot-Melt Extrusion. J Pharm Sci 2018;107:372–9. doi:10.1016/j.xphs.2017.09.004.

[98] Walsh D, Serrano DR, Worku ZA, Madi AM, O'Connell P, Twamley B, et al. Engineering of pharmaceutical cocrystals in an excipient matrix: Spray drying versus hot melt extrusion. Int J Pharm 2018;551:241–56. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.09.029.

[99] Shah A V, Serajuddin ATM. Twin Screw Continuous Wet Granulation. Handb. Pharm. Wet Granulation, Elsevier; 2019, p. 791–823. doi:10.1016/B978-0-12-810460-6.00008-7.

[100] Jones DS, Margetson DN, McAllister MS, Yu T, Shu L, McCoy CP, et al. Thermodynamically stable amorphous drug dispersions in amorphous hydrophilic polymers engineered by hot melt extrusion. Chem Eng Res Des 2014;92:2046–54. doi:10.1016/j.cherd.2014.08.022.

[101] Monschke M, Wagner KG. Amorphous solid dispersions of weak bases with pH-dependent soluble polymers to overcome limited bioavailability due to gastric pH variability – An in-vitro approach. Int J Pharm 2019;564:162–70. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.04.034.

[102] Schittny A, Ogawa H, Huwyler J, Puchkov M. A combined mathematical model linking the formation of amorphous solid dispersions with hot-melt-extrusion process parameters. Eur J Pharm Biopharm 2018;132:127–45. doi:10.1016/j.ejpb.2018.09.011.

[103] Feng J, Xu L, Gao R, Luo Y, Tang X. Evaluation of polymer carriers with regard to the bioavailability enhancement of bifendate solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. Drug Dev Ind Pharm 2012;38:735–43. doi:10.3109/03639045.2011.623703.

[104] Fan W, Zhang X, Zhu W, Di L. The Preparation of Curcumin Sustained-Release Solid Dispersion by Hot-Melt Extrusion—Ⅱ. Optimization of Preparation Process and Evaluation In Vitro and In Vivo. J Pharm Sci 2020;109:1253–60. doi:10.1016/j.xphs.2019.11.020.

[105] Tian B, Ju X, Yang D, Kong Y, Tang X. Effect of the third component on the aging and crystallization of cinnarizine-soluplus® binary solid dispersion. Int J Pharm 2020;580:119240. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119240.

[106] Albarahmieh E, Alkhalidi BA, Al-Hiari Y. Evaluation of amorphous dispersion of a cellulose ester-colophony mix for ibuprofen controlled release processed by HME and spin coating. Carbohydr Polym 2020;241:116265. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116265.

[107] Zhang Q, Zhao Y, Zhao Y, Ding Z, Fan Z, Zhang H, et al. Effect of HPMCAS on recrystallization inhibition of nimodipine solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and dissolution enhancement of nimodipine tablets. Colloids Surfaces B Biointerfaces 2018;172:118–26. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.08.030.

[108] Andrews GP, Jones DS, Diak OA, McCoy CP, Watts AB, McGinity JW. The manufacture and characterisation of hot-melt extruded enteric tablets. Eur J Pharm Biopharm 2008;69:264–73. doi:10.1016/j.ejpb.2007.11.001.

[109] Rasenack N, Müller BW. Crystal habit and tableting behavior. Int J Pharm 2002;244:45–57. doi:10.1016/S0378-5173(02)00296-X.

[110] Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharm Sci 2005;8:76–93.

[111] Vehring R. Expert Review Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying 2008;25. doi:10.1007/s11095-007-9475-1.

[112] Li Z, Lin X, Shen L, Hong Y, Feng Y. Composite particles based on particle engineering for direct compaction. Int J Pharm 2017;519:272–86. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.01.030.

[113] Williams DR. Particle Engineering in Pharmaceutical Solids Processing : Surface Energy Considerations. Curr Pharm Des 2015;21:2677–94.

[114] Saha S, Shahiwala AF. Multifunctional coprocessed excipients for improved tabletting performance. Expert Opin Drug Deliv 2009;6:197–208. doi:10.1517/17425240802708978.

[115] Nachaegari SK, Bansal AK. Coprocesed Excipients for Solid Dosage Form. Pharm Technol 2004:52–64. doi:10.1007/978-1-4939-2996-2.

[116] Hernandez OC (UAM). Elaboración de excipientes coprocesados para su uso en Compresión Directa en la producción de Comprimidos de Metformina y Atorvastatina Vo . Bo . del comité tutoral Tutor : Dra . Luz María Melgoza Contreras Asesores : Dr . Efrén Hernández B. Universidad Autónoma Metropolitana, 2015.

[117] Roqutte. Porductos n.d. https://www.roquette.com/-/media/contenus-gbu/pharma/documentation/roquette-pharma-product_catalog-2019-10-546.pdf.

[118] Meggle. Productos n.d.

[119] Colorcon. Porductos n.d.

[120] Pharma J. Productos n.d.

[121] BASF. Productos n.d.

[122] HELM. Productos n.d.

[123] DVA. Productos n.d.

[124] IPEC. Co-processed Excipient Guide 2017.

[125] Benabbas R, Sanchez-Ballester NM, Bataille B, Sharkawi T, Soulairol I. Development and pharmaceutical performance of a novel co-processed excipient of alginic acid and microcrystalline cellulose. Powder Technol 2021;378:576–84. doi:10.1016/j.powtec.2020.10.027.

[126] Rao SG, Parmar PK, Reddy KV, Bansal AK. Preparation and Characterization of Co-Processed Mannitol and Sorbitol Using NanoCrySP Technology. AAPS PharmSciTech 2021;22:201. doi:10.1208/s12249-021-02071-1.

[127] Patil S, Pandit A, Godbole A, Dandekar P, Jain R. Chitosan based co-processed excipient for improved tableting. Carbohydr Polym Technol Appl 2021;2:100071. doi:10.1016/j.carpta.2021.100071.

[128] Olayemi OJ, Nock-Anyebe S. Evaluation of Novel co-processed excipient for fast disintegration of aspirin tablet formulations. J Pharm Bioresour 2021;18:1–11. doi:10.4314/jpb.v18i1.1.

[129] Suciati R, Setiyadi G. Optimization of sodium starch glycolate and red bean starch (Phaseolus vulgaris L.) Co-processed disintegrant as disintegrating agent of ondansetron hydrochloride fast-disintegrating tablet. Pharmacon J Farm Indones 2021.

[130] Yarangsee C, Wattanaarsakit P, Sirithunyalug J, Leesawat P. Particle Engineering of Chitosan and Kaolin Composite as a Novel Tablet Excipient by Nanoparticles Formation and Co-Processing. Pharmaceutics 2021;13:1844. doi:10.3390/pharmaceutics13111844.

[131] Gylsa. Productos n.d. https://gylsa.com.mx/wp-content/uploads/2017/05/Catalogo-2017-Gylsa.pdf.

[132] CPQ G. Productos n.d. https://grupocpq.com/index.php?r=site%2Fcategories&line_id=1&name=farmaceutica-humana.

[133] Uquifa. Prouctos n.d.

[134] USP Q. Productos n.d.

[135] Sinbiotik. Productos n.d. http://www.sinbiotik.com.mx/listaInternacional.php?cat=humano.

[136] Maghsoodi M, Taghizadeh O, Martin GP, Nokhodchi A. Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-co-agglomeration technique. Int J Pharm 2008;351:45–54. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.09.033.

[137] Pawar AP, Paradkar AR, Kadam SS, Mahadik KR. Crystallo-co-agglomeration: A novel technique to obtain ibuprofen-paracetamol agglomerates. AAPS PharmSciTech 2004;5:57–64. doi:10.1208/pt050344.

[138] Jadhav N, Pawar A, Paradkar A. Design and evaluation of deformable talc agglomerates prepared by crystallo-Co-agglomeration technique for generating heterogenous matrix. AAPS PharmSciTech 2007;8:E61–7. doi:10.1208/pt0803059.

[139] Pawar A, Paradkar A, Kadam S, Mahadik K. Agglomeration of ibuprofen with talc by novel crystallo-co-agglomeration technique. AAPS PharmSciTech 2004;5:30–5. doi:10.1208/pt050455.

[140] Gonnissen Y, Remon JP, Vervaet C. Development of directly compressible powders via co-spray drying. Eur J Pharm Biopharm 2007;67:220–6. doi:10.1016/j.ejpb.2006.12.021.

[141] Harmonisation ico. Ich harmonised tripartite guideline pharmaceutical development Q8(R2). vol. 8. 2009.

[142] Pereira GG, Figueiredo S, Fernandes AI, Pinto JF. Polymer selection for hot-melt extrusion coupled to fused deposition modelling in pharmaceutics. Pharmaceutics 2020;12:1–63. doi:10.3390/pharmaceutics12090795.

[143] Jagtap PS, Tagad RR, Shendge RS. A brief review on Kollidon. J Drug Deliv Ther 2019;9:493–500. doi:10.22270/jddt.v9i2.2539.

[144] Pina MF, Zhao M, Pinto JF, Sousa JJ, Craig DQM. The influence of drug physical state on the dissolution enhancement of solid dispersions prepared via hot-melt extrusion: A case study using olanzapine. J Pharm Sci 2014;103:1214–23. doi:10.1002/jps.23894.

[145] Slámová M, Školáková T, Školáková A, Patera J, Zámostný P. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. J Drug Deliv Sci Technol 2020;56:101518. doi:10.1016/j.jddst.2020.101518.

[146] Tousif Ayyub K, Moravkar K, Maniruzzaman M, Amin P. Effect of melt extrudability and melt binding efficiency of polyvinyl caprolactam polyvinyl acetate polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus®) on release pattern of hydrophilic and high dose drugs. Mater Sci Eng C 2019;99Effect o:563–74. doi:10.1016/j.msec.2019.01.126.

[147] Wei M, Lei X, Fu J, Chen M, Li J, Yu X, et al. The use of amphiphilic copolymer in the solid dispersion formulation of nimodipine to inhibit drug crystallization in the release media: Combining nano-drug delivery system with solid preparations. Mater Sci Eng C 2020;111:110836. doi:10.1016/j.msec.2020.110836.

[148] Lee JH, Jeong HS, Jeong JW, Koo TS, Kim DK, Cho YH, et al. The development and optimization of hot-melt extruded amorphous solid dispersions containing rivaroxaban in combination with polymers. Pharmaceutics 2021;13:1–20. doi:10.3390/pharmaceutics13030344.

[149] Yurtdaş-Kırımlıoğlu G. A promising approach to design thermosensitive in situ gel based on solid dispersions of desloratadine with Kolliphor® 188 and Pluronic® F127. J Therm Anal Calorim 2021. doi:10.1007/s10973-020-10460-0.

[150] Sankari T, Al-Hariri S. Preparation and characterization of cefuroxime axetil solid dispersions using poloxamer 188. Brazilian J Pharm Sci 2018;54:1–10. doi:10.1590/s2175-97902018000417644.

[151] Eur CP, Jpe C. Kollidon VA 64 Fine. 2021.

[152] BASF. Technical Information Soluplus. 2010.

[153] Geismar KP. Kolliphor ® P 188 Geismar. 2020.

[154] De Mohac LM, Raimi-Abraham B, Caruana R, Gaetano G, Licciardi M. Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. J Drug Deliv Sci Technol 2020;57:101750. doi:10.1016/j.jddst.2020.101750.

[155] Zhang J, Han R, Chen W, Zhang W, Li Y, Ji Y, et al. Analysis of the Literature and Patents on Solid Dispersions from 1980 to 2015. Molecules 2018;23:1697. doi:10.3390/molecules23071697.

[156] Bagde A, Patel N, Patel K, Nottingham E, Singh M. Sustained release dosage form of noscapine HCl using hot melt extrusion (HME) technique: formulation and pharmacokinetics. Drug Deliv Transl Res 2021;11:1156–65. doi:10.1007/s13346-020-00838-w.

[157] Jermain S V., Lowinger MB, Ellenberger DJ, Miller DA, Su Y, Williams RO. In Vitro and in Vivo Behaviors of KinetiSol and Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions of a Weakly Basic Drug and Ionic Polymer †. Mol Pharm 2020;17:2789–808. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00108.

[158] Özgüney I, Shuwisitkul D, Bodmeier R. Development and characterization of extended release Kollidon® SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion. Eur J Pharm Biopharm 2009;73:140–5. doi:10.1016/j.ejpb.2009.04.006.

[159] Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. Eur J Pharm Sci 2013;48:371–84. doi:10.1016/j.ejps.2012.12.012.

[160] Soni A, Society AE, Kumar A. PREFORMULATION STUDY OF TERBINAFINE FOR NOVEL DRUG DELIVERY PREFORMULATION STUDY OF TERBINAFINE FOR NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM 2021.