



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE QUÍMICA

**“Desarrollo de un co-procesado de un fármaco  
antimicótico de velocidad de disolución mejorada  
mediante la técnica de granulación por fusión en un  
mezclador de alto corte”**

**“TESIS”**

## MAESTRÍA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS

### Presenta

Lic. En C. BQ. BM. Abigail Garcia Radilla

### Directora

Dra. En F. y T.F. Mariana Ortiz Reynoso,  
Facultad de Química, UAEMex.

### Co-tutor

Dr. En C. Jonnathan G. Santillan Benítez,  
Facultad de Química, UAEMex.

### Asesora externa

Dra. En C. y T.F. Edna Teresa Alcantara Fierro,  
Facultad de Química, UAEMex.

Toluca de Lerdo, Estado de México, 11 de diciembre de 2023.



## DEFINICIONES

**Aglutinante:** Son materiales que actúan como adhesivos y cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos (1).

**Área bajo la curva:** Es la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica (2).

**Biodisponibilidad:** Es la cantidad de fármaco que pasa inalterada al torrente sanguíneo para posteriormente fijarse a sus receptores diana y ejercer la acción farmacológica (3).

**C<sub>max</sub>:** La concentración máxima o exposición sistémica máxima (2).

**Co-procesado de un ingrediente activo farmacéutico:** La combinación de un ingrediente activo con un *acarreador* polimérico que interactúan a nivel molecular a través de procesos físicos sin cambios químicos significativos para obtener un material con propiedades biofarmacéuticas mejoradas respecto a la mezcla simple de los componentes (4,5).

**Dispersión sólida:** Distribución homogénea de uno o más principios activos en un *acarreador* polimérico (6).

**LogP:** “Coeficiente de reparto o coeficiente de partición (P)”, permite determinar de modo cuantitativo, el grado

de lipofilia (también denominada hidrofobicidad) de una molécula, permitiendo inferir cómo se comportará en el entorno de los fluidos biológicos del organismo y como será su paso mediante difusión pasiva a través de membranas biológicas (7).

**Polímero:** Proviene del griego poli: muchos, varios y mero: unidad de repetición, es una cadena de unidades de repetición o monómeros (del griego mono=uno, unidad) que se unen entre sí por enlaces covalentes y se repiten formando una macro-molécula (decenas de millones de unidades repetidas) (8).

**Polimorfismo:** El término multidisciplinar «polimorfismo», del griego *poli* (varios) y *morfos* (formas), es la capacidad de los sólidos para adoptar diferentes configuraciones espaciales (9).

**Tiempo de vida media:** El tiempo requerido para reducir la concentración plasmática a la mitad de su valor inicial (2).

**T<sub>max</sub>:** “Tiempo máximo” es el tiempo expresado en minutos que indica el momento en el que el fármaco alcanza su concentración máxima en sangre (2).

## ABREVIATURAS

**ANOVA:** Análisis de Varianza

**API:** Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrediente Activo Farmacéutico)

**BCSE:** Biopharmaceutical Classification System of Excipients (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Excipientes)

**BDDCS:** Biopharmaceutics Drug Distribution and Classification System (Sistema de Clasificación y Distribución de Fármacos Biofarmacéuticos)

**CD:** Ciclodextrinas

**CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité de Medicamentos de Uso Humano)

**CMA:** Critical Material Attributes (Atributos Críticos del Material)

**CPP:** Critical Process Parameter (Parámetros Críticos del Proceso).

**CQA:** Critical Quality Attributes (Atributos Críticos de Calidad)

**DS:** Dispersión Sólida

**DS's:** Dispersiones Sólidas

**DSA:** Dispersiones Sólidas Amorfas

**DSC:** Differential Scanning Calorimetry (Calorimetría Diferencial de Barrido)

**DSLCL:** Dispersiones Sólidas De Liberación Controlada

**DTP:** Distribución del Tamaño de Partícula

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América)

**FEUM:** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

**FMEA:** Failure Mode and Effect Analysis (Modo de Falla y Análisis de Efectos)

**FMECA:** Failure Mode Effects and Criticality Analysis (Análisis de Modo de Falla y Análisis de Criticidad)

**gr:** gramos

**HACCP:** Hazard Analysis and Critical Control Points (Análisis de Riesgo y Puntos Críticos de Control)

**HAZOP:** Hazard Operability Analysis (Análisis de Operabilidad de Peligros)

**HME:** Hot Melt Extrusión (Extrusión por Fusión en Caliente)

**HPMC:** Hidroxipropilmetilcelulosa.

**HPMCAS:** Acetato de Hidroxipropilmetilcelulosa Succinato.

**HPMCP:** Hidroxilpropilmetilcelulosa Ftalato.

**HSM:** High Shear Mixer (Mezclador de Alto Corte)

**ICH:** International Conference on Harmonization (Consejo Internacional para la Armonización)

**KTZ:** Ketoconazol

**mg:** miligramos

**min:** minutos

**ml:** mililitros

**°C:** Grados centígrados

**PAT:** Process Analítica Technologies (Tecnologías Analíticas de Procesos)

**PEG:** Polietilenglicol.

**PM:** Peso Molecular

**PVP:** Povidona.

**PVP/VA:** Polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo

**QbD:** Quality by Design (Calidad por Diseño)

**QTPP:** Target Product Quality Profile (Perfil de Calidad del Producto Objetivo)

**rpm:** revoluciones por minuto

**SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

**SCF:** Supercritical Fluids (Fluidos Supercríticos)

**SEM:** Standard Error of the Mean (Error Estándar de la Media)

**Td:** Degradation Temperature (Temperatura de Degradación)

**Tg:** Glass Transition (Temperatura de Transición Vítrea)

**Tm:** Melting Temperature (Temperatura de Fusión)

**TPP:** Target Product Profile (Perfil del Producto Objetivo)

**VDI:** Velocidad de Disolución Intrínseca

**μm:** Micrometros

## INDICE

1.	MARCO TEÓRICO .....	17
1.1	Micosis .....	17
1.2	Antimicóticos .....	19
1.3	Ketoconazol .....	22
1.3.1	Propiedades fisicoquímicas del ketoconazol .....	24
1.3.2	Indicación terapéutica.....	25
1.3.3	Farmacodinamia.....	25
1.3.4	Farmacocinética del ketoconazol .....	26
1.3.5	Efectos adversos .....	29
1.4	Sistema de clasificación biofarmacéutica de medicamentos .....	30
1.5	Co-procesado farmacéutico .....	33
1.6	Propiedades físicas y biofarmacéuticas de un fármaco sólido.....	37
1.6.1	Polimorfismo farmacéutico .....	37
1.6.2	Solubilidad, disolución y velocidad de disolución .....	38
1.6.3	Tamaño y área de la superficie de las partículas .....	39
1.7	Estrategias para mejorar la solubilidad de un principio activo.....	40



1.8	Dispersión sólida.....	44
1.8.1	Dispersión sólida por granulación por fusión en un mezclador de alto corte.	51
1.8.2	Granulación .....	52
1.8.3	Mezclador de alto corte .....	53
1.8.3.1	Parámetros críticos del mezclador de alto corte.....	54
1.9	Sistemas matriciales (acarreadores).....	55
1.9.1	Clasificación de los acarreadores utilizados en dispersiones sólidas..	56
1.9.2	Papel de los acarreadores en las dispersiones sólidas por fusión .....	57
1.9.3	Temperatura de transición vítrea.....	61
1.9.4	Plastificante .....	62
1.9.5	Posibles acarreadores poliméricos y plastificantes para las dispersiones sólidas del presente estudio.....	63
1.9.5.1	Polietilenglicol (PEG).....	63
1.9.5.2	Polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/VA) .....	66
1.9.5.3	Copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus®) .....	67
1.9.5.4	Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) .....	68
1.9.5.5	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).....	72
1.10	Técnicas para caracterización de DS.....	73
1.10.1	Microscopía con el análisis computarizado de imagen .....	73
1.10.1.1	Descripción del equipo .....	73
1.10.1.2	Parámetros para el análisis de tamaño y forma de las partículas .....	74
1.10.2	Calorimetría diferencial de barrido .....	77
1.10.2.1	Descripción del equipo .....	80
1.10.3	Difracción de rayos X.....	81
1.10.3.1	Descripción del equipo .....	81
1.10.4	Prueba de disolución para granulados farmacéuticos .....	83



1.10.4.1	Medición de la velocidad de disolución .....	84
1.10.4.2	Medición de la solubilidad .....	94
1.10.4.3	Disolución intrínseca .....	95
1.10.4.4	Disolución aparente.....	96
1.11	Modelo matemático para predecir la interacción fármaco-polímero.....	99
1.12	Aplicación del diseño de experimentos en el desarrollo farmacéutico ..	100
2.	ANTECEDENTES .....	104
2.1	Enfermedades micóticas en México.....	104
2.2	La tecnología de dispersiones sólidas con mayor interés científico en la última década .....	104
2.3	Estudio del comportamiento de las dispersiones sólidas amorfas .....	105
2.4	Comportamiento de disolución del ketoconazol dependiente del pH....	106
2.5	Caracterización del estado sólido de las dispersiones sólidas amorfas.	109
2.6	Dispersiones sólidas mediante la técnica de evaporación de solvente.	110
2.7	Uso de dispersión sólida para mejorar los medicamentos oncológicos pocos solubles.....	111
2.8	Dispersión solida del diazepam por el método de granulación por fusión en un mezclador de alto corte. ....	111
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	116
4.	JUSTIFICACIÓN .....	118
5.	PREGUNTA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	120
6.	HIPÓTESIS.....	120
7.	OBJETIVOS.....	122
7.1	OBJETIVO GENERAL .....	122
7.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	122
8.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	124
8.1	Materiales .....	124
8.2	Métodos .....	125
8.2.1	Preparación de la curva de calibración estándar de KTZ.....	125



8.2.2	Formulaciones .....	126
8.2.2.1	Mezclas físicas .....	126
8.2.2.2	Método de fusión a pequeña escala.....	126
8.2.2.3	Fabricación de los co-procesados mediante granulación por fusión de alto corte .....	128
8.2.3	Evaluación y control de riesgo para el desarrollo del proceso de fabricación de los co-procesados de una DS mediante la técnica de granulación por fusión en un mezclador de alto corte. ....	130
8.2.4	Análisis térmico .....	136
8.2.4.1	Modelo predictivo de la miscibilidad fármaco-polímero .....	137
8.2.5	Aparato Fisher-Johns .....	138
8.2.6	Difracción de rayos X de polvos .....	138
8.2.7	Microscopía con análisis computarizado de imagen .....	139
8.2.8	Prueba de disolución in vitro .....	140
8.2.9	ANOVA.....	141
9.	RESULTADOS.....	143
9.1	Método analítico.....	143
9.2	PRIMERA ETAPA DEL PROYECTO: PRUEBAS PRELIMINARES .....	144
9.2.1	Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de materias primas, mezclas físicas y dispersiones sólidas a pequeña escala. ....	144
9.2.2	Predicción teórica de la miscibilidad fármaco-polímero.....	150
9.2.3	Determinación del punto de fusión de los materiales puros .....	151
9.2.4	Efecto de la temperatura de fusión, el tipo del polímero y la concentración del plastificante en la cinética de disolución del KTZ .....	151
9.2.4.1	Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y PVP/VA 64 .....	152
9.2.4.2	Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y Soluplus®.....	155
9.2.4.3	Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y HPMCAS .....	156
9.3	SEGUNDA ETAPA DEL PROYECTO: FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO DE CO-PROCESADOS DE KTZ.....	159



9.3.1	Caracterización del estado sólido de los co-procesados de ketoconazol 159	
9.3.2	Análisis del tamaño y forma de los co-procesados de KTZ.....	163
9.3.3	Perfil de disolución de los co-procesados de ketoconazol .....	169
10.	DISCUSIÓN .....	173
11.	CONCLUSIÓN .....	181
12.	ANEXOS.....	183
12.1	Preparación del medio de disolución .....	183
12.2	Preparación de las diluciones para la curva de calibración del KTZ .....	184
12.2.1	Curva de calibración de KTZ en HCl 0.1 N pH: 1.2.....	184
12.2.1.1	Barridos de la curva de calibración de KTZ en HCl 0.1N pH:.....	185
12.2.2	Curva de calibración del KTZ en buffer de fosfato pH:6.8 .....	186
12.3	Termogramas individuales .....	187
12.3.1	Termogramas materias primas .....	187
12.3.2	Termogramas mezclas físicas (API:Polímero).....	192
12.3.3	Termogramas de mezclas físicas (Polímero:Plastificante) .....	201
12.3.4	Termogramas de dispersiones sólidas a pequeña escala .....	204
12.3.5	Termogramas de co-procesados de KTZ .....	209
12.4	Difractogramas individuales .....	212
12.4.1	Difractogramas de materias primas .....	212
12.4.2	Difractogramas de co-procesados .....	217
12.5	Descripción del proceso de granulación por fusión en el mezclador de alto corte 221	
13.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	224
14.	REFERENCIAS.....	227

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del ketoconazol. ....	23
Figura 2. Mecanismo de acción del ketoconazol.....	26
Figura 3. Representación LADME de tabletas orales de 200 mg de ketoconazol .....	28
Figura 4. Curva de concentración plasmática de 200 mg de ketoconazol .....	28
Figura 5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	33
Figura 6. Efectos de la estructura de las partículas sobre las propiedades fundamentales y funcionales de las partículas.....	36
Figura 7. Distribución de solubilidad de los 200 principales fármacos orales comercializados en EE. UU. y Europa. ....	41
Figura 8. Diagrama general de una dispersión sólida .....	45
Figura 9. Principales ventajas biofarmacéuticas de las dispersiones sólidas. ....	46
Figura 10. Propiedades físicas de los diferentes tipos de dispersiones.....	51
Figura 11. Pasos de la granulación.....	53
Figura 12. Mecanismo de granulación. ....	53
Figura 13. Parámetros críticos del proceso y tres formas de fabricar dispersiones sólidas en un mezclador de alto corte.....	55
Figura 14. Clasificación de los acarreadores utilizados en las dispersiones sólidas.....	57
Figura 15. Estructura química de polietilenglicol .....	65
Figura 16. Varias aplicaciones de PEG.....	66
Figura 17. Estructura química de PVP/VA .....	66
Figura 18. Estructura química de Soluplus®.....	68
Figura 19. Estructura química HPMCAS y los grupos funcionales que conforman la molécula. ....	70
Figura 20. Estructura química de HPMC.....	72
Figura 21. Componentes del instrumento Morphologi G3 .....	74
Figura 22. Parámetros para describir el tamaño de partícula.....	75
Figura 23. Definición de parámetros para la caracterización de la forma de partículas....	77
Figura 24. Esquema de un equipo de DSC.....	81
Figura 25. Componentes de difractómetro .....	83

Figura 26. Aparatos de disolución intrínseca. a) Disco rotatorio (aparato de Wood), b) Disco estacionario .....	96
Figura 27. Celda de flujo continuo (USP 4).....	98
Figura 28. Circuito abierto y cerrado.....	99
Figura 29. Artículos publicados de 2008 a 2018 en PubMed y Science Direct utilizando como palabras clave “dispersión sólida”, “dispersión sólida y secado por aspersión” y dispersión sólida y extrusión por fusión en caliente” .....	105
Figura 30. Comparación de los aparatos USP, medios de disolución, volumen de medios, velocidad de agitación y especies más utilizados para los estudios de biodisponibilidad de las dispersiones solidas amorfas. ....	106
Figura 31. Experimento del comportamiento de disolución del ketoconazol nativo dependiente del pH.....	108
Figura 32. Experimento del comportamiento de disolución dependientes del pH de dispersiones sólidas amorfas con diferentes fracciones de tamaño de partícula.....	109
Figura 33. Estado sólido de las dispersiones sólidas amorfas. ....	110
Figura 34. Perfil de disolución in vitro de dispersiones sólidas mediante el método de evaporación de solvente. ....	111
Figura 35. Efectos de la concentración del fármaco, el procedimiento de enfriamiento y el método de adición del aglutinante en la disolución de diazepam .....	113
Figura 36. Representación esquemática de la preparación de las diluciones de KTZ en HCl 0.1 N a diferentes concentraciones.....	126
Figura 37. Representación esquemática del proceso experimental a pequeña escala..	128
Figura 38. Representación esquemática del proceso de granulación por fusión en un mezclador de alto corte.....	130
Figura 39. Diagrama de causa-efecto para la identificación de riesgos para el co-procesado de velocidad de disolución mejorada.....	133
Figura 40. Proceso experimental del análisis de los eventos termicos de las muestras	137
Figura 41. Proceso experimental de la determinación del punto de fusión de las muestras puras. ....	138
Figura 42. Proceso experimental del análisis del tamaño y forma del KTZ puro y de los co-procesado.....	139
Figura 43. Proceso experimental de la prueba de disolución in vitro.....	141
Figura 44. Curva de calibración del ketoconazol estándar en HCl 0.1 N a una $\lambda$ :223 nm. ....	143

Figura 45. Curva de calibración del ketoconazol estándar en buffer de fosfato 6.8 a una $\lambda$ :208 nm.....	144
Figura 46. Termograma de las materias primas.....	146
Figura 47. Temperatura de transición vítrea de los polímeros puros (PVP/VA 64 y HPMCAS HF), plastificantes (PEG1450 y TEC) y mezclas físicas.....	147
Figura 48. Termogramas de mezclas físicas binarias y ternaria en diferentes proporciones. ....	148
Figura 49. Termogramas de dispersiones sólidas en diferentes proporciones. ....	149
Figura 50. Parámetros de interacción F-H del KTZ y HPMCAS, PVP/VA y Soluplus® en diferentes proporciones de mezclas binarias .....	151
Figura 51. Perfiles de disolución de KTZ puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:PVP/VA 64 en HCl 0.1 N.....	154
Figura 52. Perfiles de disolución de KTZ puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:Soluplus® en HCl 0.1 N. ....	156
Figura 53. Perfiles de disolución del fármaco puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:HPMCAS en buffer de fosfato pH: 6.8. ....	158
Figura 54. Termograma y porcentaje de cristalinidad de los co-procesados de KTZ.....	161
Figura 55. Difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD).....	163
Figura 56. Distribución del tamaño de las partículas de los co-procesados de KTZ.....	166
Figura 57. Circularidad HS de los co-procesados de KTZ.....	167
Figura 58. Imágenes representativas de partículas de cada lote de co-procesado. ....	168
Figura 59. Figura. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de PVP/VA 64 con 25 y 33% (m/m).....	170
Figura 60. Figura. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de Soluplus® con 33 y 50% (m/m).....	170
Figura 61. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de HPMCAS HF con 33 y 60% (m/m).....	171

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las micosis.....	17
Tabla 2. Clasificación de los fármacos antimicóticos .....	20

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del ketoconazol .....	24
Tabla 4. Propiedades farmacológicas de tabletas orales de 200 mg de ketoconazol .....	29
Tabla 5. Ejemplos de co-procesados de principios activos y su característica mejorada .	36
Tabla 6. Clasificación en función de la solubilidad .....	39
Tabla 7. Estrategias para mejorar la baja solubilidad de fármacos poco solubles en sistemas acuosos y su sitio de implementación.....	41
Tabla 8. Métodos de preparación de las dispersiones sólidas. ....	46
Tabla 9. Clasificación de las dispersiones sólidas.....	48
Tabla 10. Tipos de dispersiones sólidas .....	49
Tabla 11. Factores críticos que interfieren en la miscibilidad del fármaco y el polímero..	59
Tabla 12. Energía de enlace y fuerza relativa de las interacciones intermoleculares API-Polímero .....	60
Tabla 13. Productos comercializados que utilizan dispersiones sólidas amorfas .....	60
Tabla 14. Plastificantes más utilizados por el método de granulación por fusión .....	63
Tabla 15. Contenido de los grupos sustituyentes de HPMCAS.....	70
Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas de los polímeros.....	73
Tabla 17. Definición de parámetros para la caracterización del tamaño de partículas .....	75
Tabla 18. Descripción general de los efectos térmicos del DSC .....	78
Tabla 19. Diferentes aparatos de pruebas de disolución.....	88
Tabla 20. Tabla comparativa de los diferentes modelos matemáticos .....	91
Tabla 21. Micosis identificadas en 45 de 108 pacientes hospitalizados con diversas enfermedades inmunosupresoras. México, 1999-2000.....	104
Tabla 22. Propiedades fisicoquímica de los tres polímeros seleccionados para la fabricación de dispersiones sólidas.....	124
Tabla 23. Proporciones de dispersiones sólidas a pequeña escala (lote de 500 mg).....	127
Tabla 24. Pasos de la fabricación de los co-procesados de KTZ.....	129
Tabla 25. TPP para el co-procesado de KTZ.....	131
Tabla 26. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) del co-procesado de ketoconazol .....	131
Tabla 27. Matriz de riesgos para determinación de CMAs y CPPs .....	133
Tabla 28. Clasificación de nivel de riesgos .....	136

Tabla 29. Eventos térmicos principales..... 151

## RESUMEN

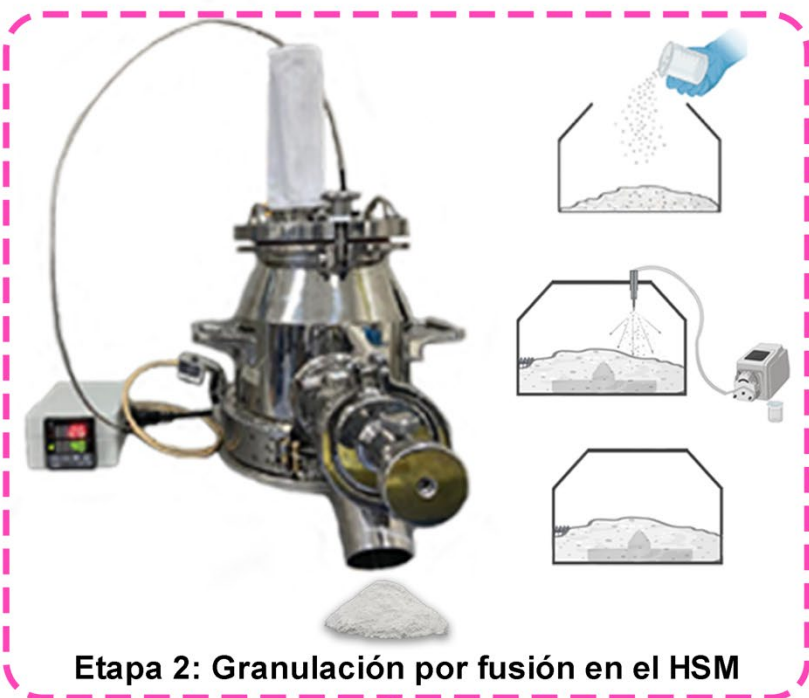
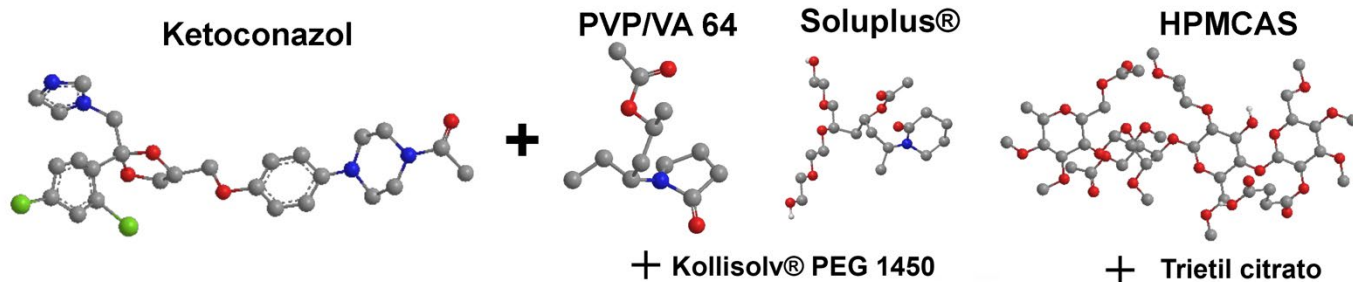
**Introducción:** La mayoría de los fármacos comercializados y en desarrollo carecen de buena solubilidad, mejorar este parámetro es un reto en la industria farmacéutica. El co-procesamiento es un método asequible y rentable de obtener ingredientes activos altamente funcionales. Se incluyen pequeñas cantidades de excipientes en la formulación, lo que da como resultado productos con propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas mejoradas. La evidencia científica indica que la granulación por fusión favorece la disolución y biodisponibilidad de fármacos poco solubles. **Objetivo:** Desarrollar un co-procesado de ketoconazol (KTZ) con mayor velocidad de disolución que el KTZ puro mediante granulación por fusión. **Métodos:** El proyecto se dividió en dos etapas: Etapa I: Mediante un análisis de Flory-Huggins, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y pruebas de disolución (USP I, canastas) en dispersiones sólidas a pequeña escala, se optimizó la temperatura de procesamiento, la cantidad de *acarreador* polimérico (Soluplus®, PVP/VA 64 y HPMCAS) y de plastificante (Kollisolv® PEG 1450 y citrato de trietilo). Etapa II: Preparación de los co-procesados pilotos mediante granulación por fusión en el mezclador de alto corte en concentraciones bajas y altas de KTZ utilizando los polímeros ya mencionados como *acarreador* fundible. Se implementó la calidad por diseño (QbD) para identificar los factores críticos de materiales y del proceso. Luego, las partículas se caracterizaron por DSC, difracción de rayos X en polvo (XRPD), análisis computarizado de imagen (forma y tamaño) y pruebas de disolución (USP I). **Resultados:** Etapa I: Los datos del parámetro de interacción de Flory-Huggins fueron consistentes con los resultados in vitro de las DS a base de HPMCAS HF y PVP/VA, lo que demuestra que estos polímeros mejoraron la velocidad de disolución del KTZ en todas las proporciones evaluadas. Etapa II: El porcentaje de cristalinidad por DSC y la DRX indica que los co-procesados a base de PVP/VA 64 y HPMCAS, forman una dispersión sólida de suspensión vítrea, debido al hecho



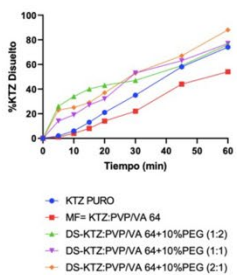
de que el fármaco está presente como partículas cristalinas en el *acarreador* polimérico. Esto mejoró la velocidad de disolución en ambas proporciones de HPMCAS y para PVP/VA 64 solo con cantidades más altas de KTZ.



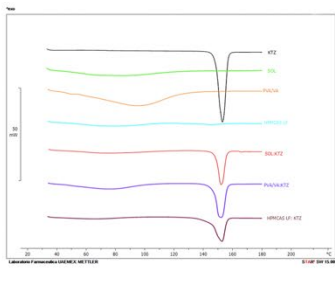
### RESUMEN GRÁFICO



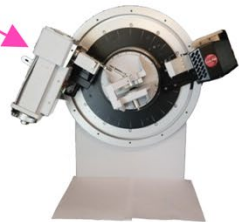
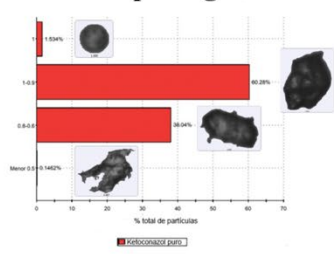
USP Aparato 1 "Canasta"



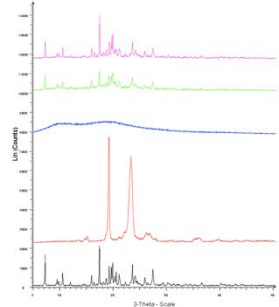
DSC-3



Morphologi G3



XRPD





## 1. MARCO TEÓRICO

### Micosis

Los hongos forman parte de los cinco reinos de los seres vivos, son un grupo de organismos eucariontes que pueden ser unicelulares y pluricelulares, estos organismos son heterótrofos, tienen una pared celular rígida formada por quitina, glucano y ergosterol, algunos de ellos viven como saprofitos, que subsisten en materia muerta o en descomposición; simbiontes, son microorganismos que viven conjuntamente y ambos obtienen ventajas de su asociación. Comensales, que mantiene una relación entre ellos beneficiándose uno y el otro no resulta perjudicado; o viven como parásitos, son microorganismos que se establecen sobre o en el interior de un anfitrión, en el caso de los patógenos, la relación es perjudicial para el anfitrión. Las enfermedades causadas por hongos se denominan **micosis**, estas se pueden clasificar en función del tejido infectado (**Tabla 1**) y de las características específicas de cada uno de los microorganismos (10). Los principales factores de riesgo para contraer infecciones fúngicas son los pacientes que tienen enfermedades que causan inmunosupresión como personas que padecen de enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes, personas enfermas de cáncer, SIDA, pacientes que han tenido algún trasplante, traumatismo, quemaduras, recién nacidos de muy bajo peso al nacer, ancianos y que se encuentran hospitalizadas (11).

Tabla 1. Clasificación de las micosis

Fuente: (10)

MICOSIS	CARACTERÍSTICAS	HONGOS	PATOLOGÍA
<b>Micosis superficiales</b>	Son infecciones de la capa más externa queratinizada de la piel, el cabello y las uñas. No son destructivas, de alguna manera su importancia es desde el punto de vista estético, no son dolorosas ni contagiosas.	<i>Piedraia hortae</i> <i>Phaeoannelomyces wernickü</i> <i>Malassezia fúrfur</i> Género <i>Trichospora</i>	Piedra negra Tiña negra Pitiriasis versicolor Piedra blanca
<b>Micosis cutáneas</b>	Son infecciones de la capa más profunda de la epidermis, el cabello y uñas.	Género <i>Microsporum</i> Género <i>Trichophyton</i>	Dermatofitosis Tina ungueal Onicomycosis
<b>Micosis subcutáneas</b>	Afectan capas más profundas de la dermis, como la córnea, el	<i>Epidermophyton floccosum</i>	Queratitis micótica Cromoblastomicosis



	<p>músculo y el tejido conjuntivo. Estas micosis abarcan un amplio espectro de hongos.</p> <p>El hongo entra a los tejidos, regularmente por un traumatismo; generalmente siempre están en un solo lugar y rara vez se diseminan a nivel sistémico.</p>	<p>Género <i>Trichophyton</i></p> <p><i>E. floccosum</i></p> <p>Género <i>Candida</i></p> <p>Género <i>Aspergillus</i></p> <p>Género <i>Trichosporon</i></p> <p>Género <i>Geotrichum</i></p> <p>Género <i>Fusarium</i></p> <p>Género <i>Aspergillus</i></p> <p>Género <i>Candida</i></p> <p>Género <i>Cladosporium</i></p> <p>Género <i>Fonsecaea</i></p> <p>Género <i>Phialophora</i></p>	
<p><b>Micosis endémicas</b></p>	<p>También conocidas como micosis sistémicas, a estos patógenos se le consideran microorganismos primarios sistémicos debido a su posibilidad de infectar personas sanas y en pacientes con un sistema inmunitario comprometido resultarían graves incluso potencialmente mortales.</p>	<p><i>Blastomyces dermatitidis</i></p> <p><i>Histoplasma capsulatum</i></p> <p><i>Coccidioides immitis</i></p> <p><i>Penicillium marneffeii</i></p> <p><i>Paracoccidioides brasiliensis</i></p>	<p>Blastomycosis</p> <p>Histoplasmosis</p> <p>Coccidioidomycosis</p> <p>Penicilosis</p> <p>Paracoccidloidomycosis</p>
<p><b>Micosis oportunistas</b></p>	<p>Son infecciones producidas por hongos que normalmente se desarrollan como comensales en el ser humano, estos microorganismos provocan infecciones en pacientes inmunodeprimidos cuyo sistema inmune no es capaz de detener el crecimiento de las células fúngicas y por lo tanto los hongos llegan a crecer a expensas del sistema de los pacientes.</p>	<p><i>Aspergillus fumigatus</i></p> <p><i>A. flavus</i></p> <p><i>A. niger</i></p> <p><i>A. terreus</i></p> <p><i>Candida albicans</i></p> <p><i>C. glabrata</i></p> <p><i>C. parapsilosis</i></p> <p><i>C. tropicalis</i></p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Género <i>Trichosporon</i></p> <p>Género <i>Acremonium</i></p> <p>Género <i>Fusarium</i></p> <p>Género <i>Paecilomyces</i></p> <p>Género <i>Scedosporium</i></p>	<p>Aspergilosis</p> <p>Candidiasis</p> <p>Criptococosis</p> <p>Tricosporonosis</p> <p>Hialohifomicosis</p> <p>Cigomicosis</p> <p>Feohifomicosis</p> <p>Neumocistosis</p>

---

Género *Rhizopus*  
Género *Mucor* Género  
*Absidia* Género  
*Alternaria* Género  
*Curvularia* Género  
*Bipolaris* Género  
*Wangiella*  
*Pneumocystis jiroveci*

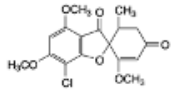
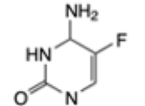
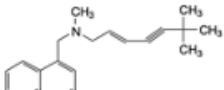
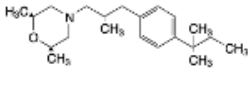
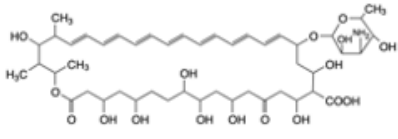
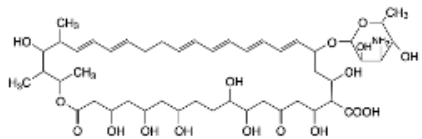
---

## Antimicóticos

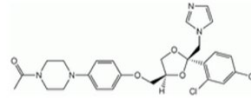
Los antimicóticos se dividen en agentes fungicidas y fungistáticos, los primeros son susceptibles de matar a los hongos y los segundos inhiben su crecimiento y proliferación (12). La proliferación de las infecciones fúngicas y el alto porcentaje de morbilidad y mortalidad se debe a la poca cantidad de fármacos antimicóticos y de amplio espectro. Los antimicóticos se clasifican con base a su origen, en naturales o sintéticos. Los naturales son antimicóticos generados por microorganismos, generalmente son metabolitos secundarios de estos, teniendo la capacidad de inhibir procesos metabólicos primarios esenciales de los hongos. Los sintéticos se clasifican en polienos (antibióticos), azoles (imidazoles y triazoles), equinocandinas y alilaminas (**Tabla 2**) (13). Los derivados imidazólicos regularmente son los fármacos candidatos de casi todas las micosis superficiales (14).

Tabla 2. Clasificación de los fármacos antimicóticos

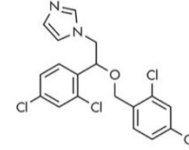
Fuente: Elaboración propia con información de (13)

GRUPO DE ANTIMICÓTICOS	FÁRMACO			
Polienos	 Griseofulvina	 Flucitosina	 Amorolfina	 Griseofulvina
	 Anfotericina B	 Nistatina		

**Imidazoles**



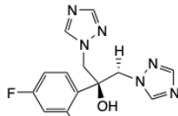
**Ketoconazol**



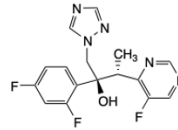
**Miconazol**

**Azoles**

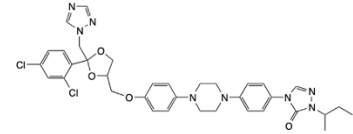
**Triazoles**



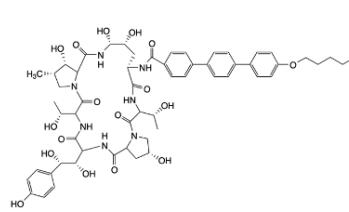
**Fluconazol**



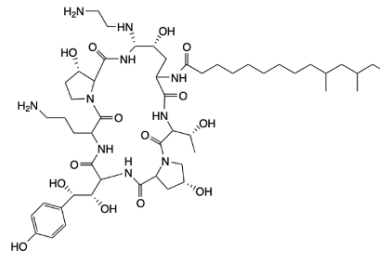
**Voriconazol**



**Itraconazol**

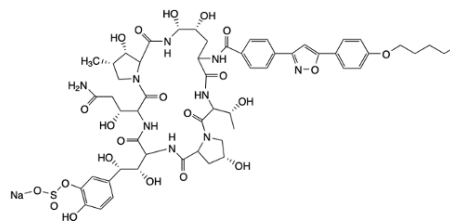


**Anidulafungina**

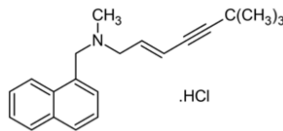


**Caspofungina**

**Equinocandinas**



**Micafungina**



## Terbinafina

### Alilaminas

---

### Ketoconazol

El ketoconazol (KTZ) -“cis-1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina”- es el primer fármaco antimicótico oral de amplio espectro aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) en 1981 (15); es un fármaco lipofílico [ $\log P = 3.73$  (16)] antifúngico azólico de la familia de los imidazoles (14); químicamente se caracteriza por la presencia del grupo imidazol y de un

grupo piperazina, y es un derivado sintético de la fenilpiperazina, siendo su fórmula molecular  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  (Figura 1a). Es una molécula covalente con enlaces polares, pero la geometría molecular hace que la molécula sea no polar. Esta falta de centros polares está asociada a la baja solubilidad en agua. El ketoconazol es una mezcla racémica, presenta estereo-isomerismo debido a la presencia de dos centros quirales en su molécula, por lo tanto, forma dos enantiómeros *cis*-(2R,4S)-(+)-KET y *cis*-(2S,4R)-(-)-KET (Figura 1b) (17,18). La pureza enantiomérica es controlada de forma rutinaria mediante la prueba de rotación óptica específica. No se ha observado polimorfismo en el ketoconazol (19).

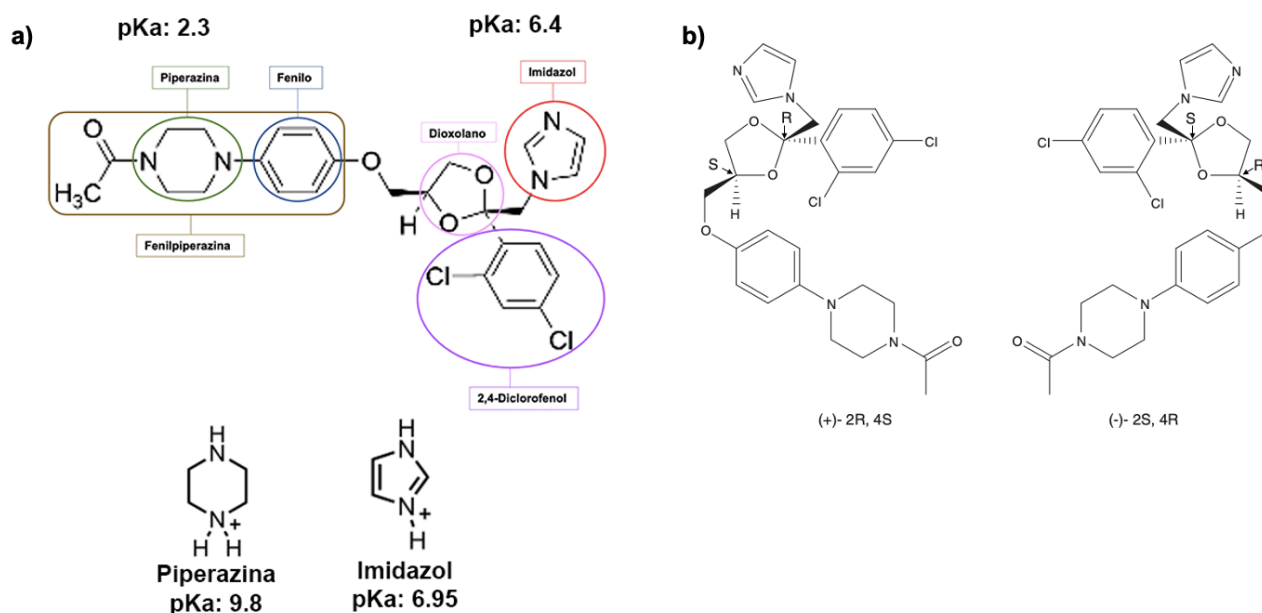


Figura 1. Estructura química del ketoconazol. a) La molécula está conformada de diferentes grupos: piperazina, fenilo, fenilpiperazina, dioxolano, imidazol, y 2,4-Diclorofenol, se muestran algunos valores de  $pK_a$  reportados en la literatura. b) Estereoisómeros, *cis*-enantiómeros de ketoconazol; (2R,4S)-(+)-KTZ, dextroketoconazol y (2S,4R)-(-)-KTZ, levoketoconazol o DIO-902.

Fuente: Modificado de (18,20,21)

### Propiedades fisicoquímicas del ketoconazol

Físicamente el KTZ se encuentra en cristales, es un polvo blanco o ligeramente beige, inodoro. Sus propiedades fisicoquímicas se encuentran en la Tabla 3. Tiene un punto de fusión (en el cual la sustancia pasa del estado sólido al estado líquido) de 148 - 152 °C con una presión de vapor de  $6.41 \times 10^{-14}$  mm Hg a 25 ° C (22). Es fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol y ligeramente soluble en alcohol (20). La solubilidad en agua es de 0.29 mg/L a 20 °C, lo que afecta la absorción si la administración es por la vía oral. La molécula presenta baja solubilidad en agua debido a su estructura hidrófoba (23) y es una base débil, con valores de  $pK_{a1} = 3.96$  (amina);  $pK_{a2} = 6.75$  (imina);  $pK_a = 4.6$  (22). El artículo de A. Agiba *et al.*, muestra dos valores diferentes de pKa los cuales son 6.15 y 2.94 (24), en otras plataformas se indican otros valores de pKa que son 6.4 y 2.3 (Figura 1) estos valores de pKa son virtualmente insoluble en soluciones neutras o ligeramente ácidas (25), con alto peso molecular (PM= 531.44 Da) (26). Como ya se mencionó anteriormente el ketoconazol es una base débil, por lo tanto requiere acidez para su disolución y absorción; de hecho, solo se puede solubilizar en condiciones extremadamente ácidas (27).

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del ketoconazol (20,28)

<b>NOMBRE DE LA PROPIEDAD</b>	<b>VALOR</b>
Peso molecular	531.4 g/mol
Punto de fusión	146 °C
Temperatura de transición vítrea	42.1
Temperatura de degradación	221.3
Soluble	Cloruro de metileno, metanol, ligeramente soluble en alcohol.
Insoluble	En agua soluble a 0.29 mg/L a 20 °C Otro reporte: En agua $17 \frac{\mu g}{ml}$ (29)

### Indicación terapéutica

El KTZ es un fármaco de amplio espectro contra muchas especies de hongos que se usa para el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales (tópicas) y sistémicas (30). En la industria farmacéutica, hay diferentes presentaciones de medicamentos con ketoconazol según la vía de administración recomendada; las hay sólidas y semisólidas y se aplican en diferentes tratamientos. Para las infecciones fúngicas superficiales, está la administración por la vía tópica: cremas; para la infección candidiasis cutáneas, pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, tinea corporis, cruris, manus y pedis. Polvo, prescrito en candidiasis cutáneas, pitiriasis versicolor, tiña inguinal y tiña corporal. Gel, en la profilaxis de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y pitiriasis capitis. En la administración oral, están fórmulas contra la candidiasis mucocutánea crónica, coccidioomicosis, histoplasmosis, cromomicosis, paracoccidioomicosis, infecciones cutáneas graves y blastomicosis (31). En el mercado está disponible en tabletas de 200 mg, una crema al 2% y un champú al 1% o al 2% (32). Así mismo, este fármaco se utiliza en la Unión Europea desde el 23 de abril de 2012 denominado “Medicamento huérfano” (fármaco utilizado en enfermedades raras), para el tratamiento del síndrome de Cushing. Esta enfermedad se caracteriza por la producción excesiva del cortisol, hormona producida por las glándulas suprarrenales (33). De igual manera se ha utilizado para el crecimiento excesivo de vello (hirsutismo), y como tratamiento de segunda línea para cáncer de próstata avanzado (34).

### Farmacodinamia

El mecanismo de acción del ketoconazol consiste en detener el crecimiento de las células fúngicas, evitando así que los hongos crezcan y se propaguen por todo el cuerpo. El mecanismo de acción molecular del KTZ es la inhibición de la enzima microsomal 14 $\alpha$ -desmetilasa, que cataliza la conversión de lanosterol en ergosterol. Por lo tanto, el KTZ interrumpe la síntesis de ergosterol a través de la inhibición competitiva de la 14 $\alpha$ -desmetilasa (**Figura 2**). Esta inhibición metabólica también resulta en la acumulación de 14 $\alpha$ -metil-3,6-diol (esteroles), un metabolito tóxico (32,35). Dado que el ergosterol es un componente importante de las membranas celulares de los hongos, los niveles reducidos de este componente dañan la pared celular y alteran su permeabilidad (17). El KTZ también puede afectar de manera similar o tener un mayor potencial ante las membranas celulares del hospedero, de ahí su toxicidad (36).

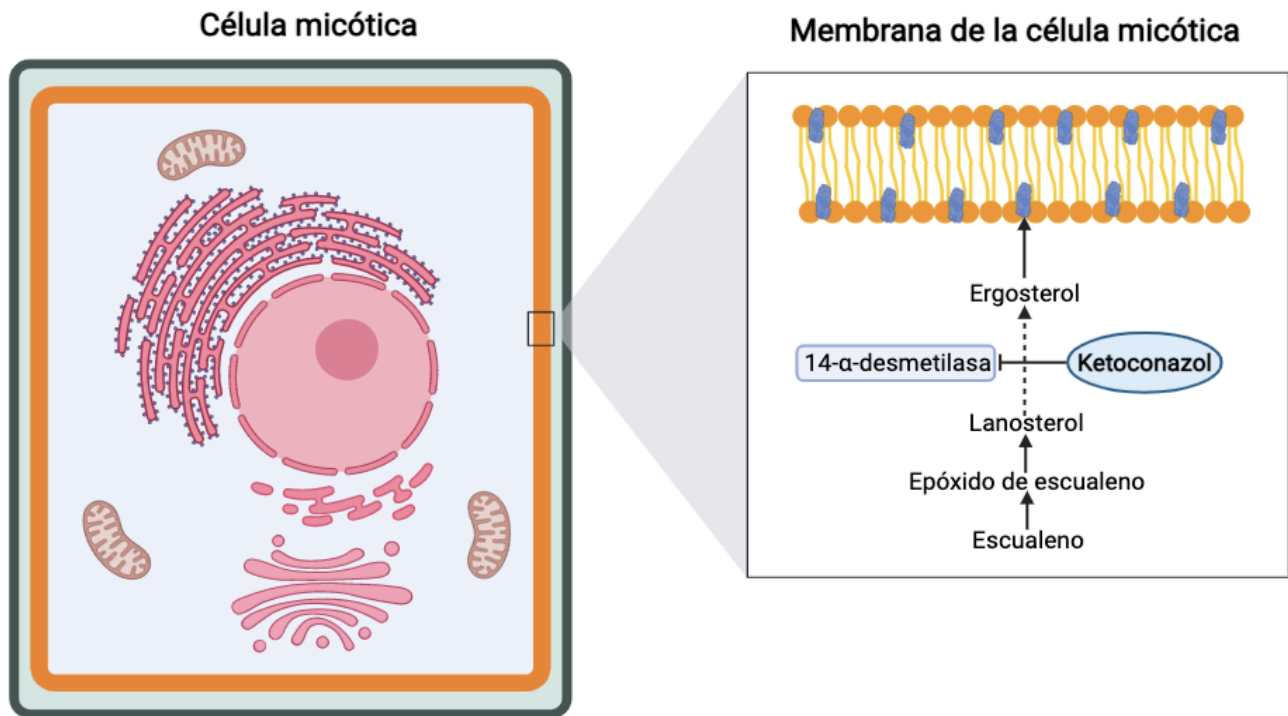


Figura 2. Mecanismo de acción del ketoconazol.

Elaboración propia con información de (37)

#### Farmacocinética del ketoconazol

Se ha informado una biodisponibilidad del 76%, la biodisponibilidad del ketoconazol administrado por la vía oral depende del pH del medio gástrico en el estómago. Un aumento en el pH a valores superiores a tres se vuelve cada vez más insoluble disolviéndose un 10% en 1 hora, lo que da como resultado una disminución de la absorción del fármaco. Por el contrario, si se tiene un pH inferior a tres, la solubilidad del fármaco se incrementa en un 85% en 5 minutos y se lleva a término en 30 minutos (35). El ketoconazol se absorbe en el tracto gastrointestinal (**Figura 3**). Después de la administración oral, el ketoconazol se disuelve en las secreciones gástricas y se convierte en la sal de hidrócloruro, mediante la

protonación de los nitrógenos de imidazol y piperazina, antes de su absorción en el estómago (22,38). Una sola dosis oral de 200 mg produce una  $C_{max}$  de 2.5 a 3  $\mu\text{g/ml}$  con una  $T_{max}$  de 1 a 4 h (Tabla 4). Su volumen de distribución estimado es de 25.41 L o 0.36 L/kg (35) como se muestra en la **Figura 4**. El ketoconazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, está unido principalmente a la albúmina aproximadamente en un 84% y el 15% se asocia a las células sanguíneas para un total de 99% de unión en el plasma. Se han encontrado concentraciones más altas en el hígado, los pulmones, los riñones, la médula ósea y el miocardio (32), de igual manera alcanza concentraciones eficaces en la piel, los tendones, las lágrimas y la saliva; en el tejido vaginal produce concentraciones 2.4 veces menor que el plasma. La penetración en el SNC, los huesos y el líquido seminal es mínima. Se ha encontrado que el ketoconazol ingresa a la leche materna y atraviesa la placenta en estudios con animales (35). No penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. El ketoconazol se metaboliza parcialmente, en el hígado; los anillos de imidazol y piperazina se oxidan y degradan, también se produce la O-desalquilación oxidativa y la hidroxilación aromática. La eliminación de ketoconazol es bifásica, con una vida media inicial de 2 horas y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. Del 2 al 4% de la dosis de ketoconazol se elimina sin cambios en la orina. Más del 95% se elimina a través del metabolismo hepático. El ketoconazol tiene un aclaramiento estimado de 8.66 L/h (32,35).

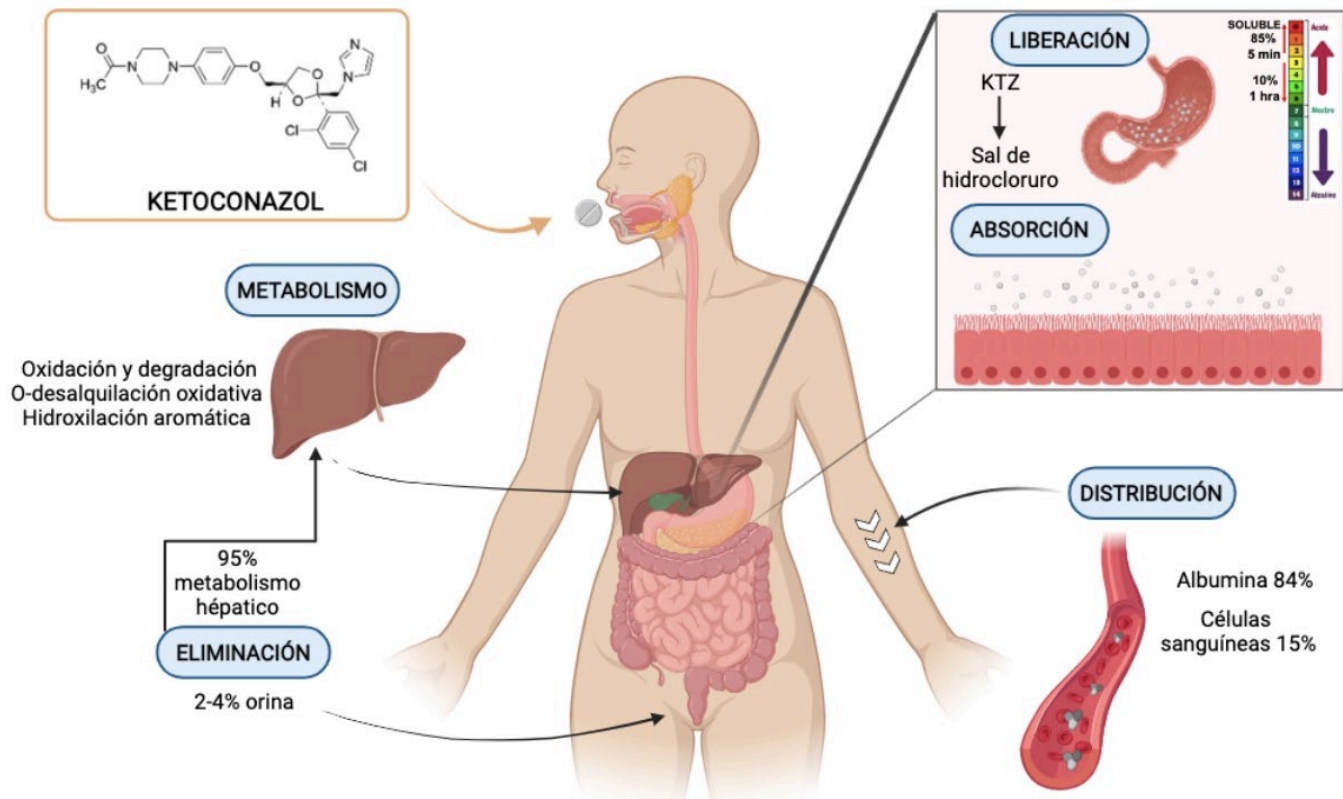


Figura 3. Representación LADME de tabletas orales de 200 mg de ketoconazol

Fuente: Elaboración propia con información de (22)

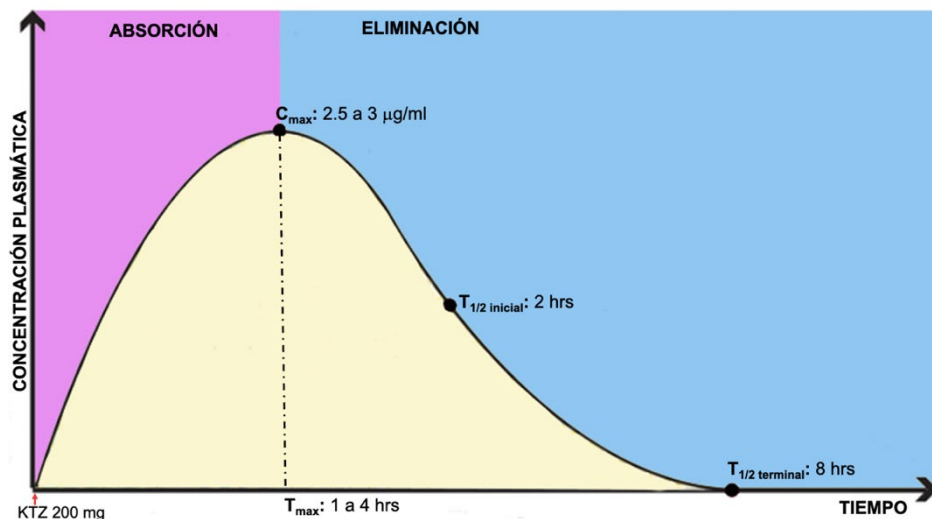


Figura 4. Curva de concentración plasmática de 200 mg de ketoconazol

Fuente: Elaboración propia con información de (37)

Tabla 4. Propiedades farmacológicas de tabletas orales de 200 mg de ketoconazol (37)

<b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS</b>	<b>VALOR</b>
Tiempo de vida media (h)	7-10
Volumen de distribución	25.41 L o 0.36 L/Kg
Unión de proteína plasmática	84%
Aclaramiento	8.66 L/h
Área bajo la curva	14.74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$
$C_{\text{max}}$	2.5-3 $\mu\text{g}/\text{ml}$
$T_{\text{max}}$	1-4 h
logP	3.73 (16)
Absorción	Variable
Hidrosolubilidad	Baja
Razón de concentración sérica: LCR	<0.1
Eliminación	Hepática

#### Efectos adversos

Recientemente, la FDA anunció que el tratamiento oral con ketoconazol puede causar daños graves en el hígado (hepatotoxicidad), potencialmente puede resultar en un trasplante de hígado o la muerte. Pacientes que no presentaban factores de riesgo obvios de enfermedades hepáticas y fueron tratados con dosis altas de ketoconazol durante cortos periodos de tiempo y pacientes que recibieron dosis bajas durante periodos largos, presentaron daño hepático grave. De igual manera, causa gastrotoxicidad, náuseas, vómito, y exantema. Asimismo, dosis elevadas provoca problemas de las glándulas suprarrenales (insuficiencia suprarrenal) al disminuir la producción corporal de las hormonas corticosteroides (testosterona y cortisol) (10,22).

El 26 de julio de 2013, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) recomendó suspender la autorización de comercialización de ketoconazol de uso oral. Por esta razón la FDA aprobó los cambios en la etiqueta para evitar la prescripción y reflejar los daños que presenta el medicamento (39,40). Aunque no se ha ordenado el retiro del medicamento del mercado, ya no se utiliza como fármaco de primera línea, solo en pacientes que son intolerantes a otras terapias, cuando no se disponga de terapias antimicóticas alternativas u hongos que generan resistencia a otros fármacos. En formulaciones de medicamentos por la vía tópica no se han asociado estos efectos adversos (26).

#### Sistema de clasificación biofarmacéutica de medicamentos

El **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)** propuesto por Gordon Amidon en 1995, clasifica a las moléculas de los fármacos de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad; estos dos factores están directamente relacionados con el proceso de absorción *in vivo* (41). Este sistema está diseñado para asegurar la predicción farmacocinética *in vivo* de la solubilidad y permeabilidad *in vitro* o *in vivo* (42). El SCB agrupa los fármacos en cuatro categorías. La clase I, que es altamente soluble y altamente permeable, incluye compuestos que normalmente se absorben rápidamente. Ejemplos: paracetamol, diazepam y fluoxetina. La clase II, baja solubilidad y alta permeabilidad, consiste en moléculas cuya tasa de absorción está limitada por la velocidad de disolución. Los ejemplos incluyen ketoconazol, diclofenaco y felodipino. La clase III, alta solubilidad y baja permeabilidad, comprende principios activos que, debido a su permeabilidad, presentan una absorción limitada. Ejemplos de estos son aciclovir, amoxicilina y fluconazol. La clase IV, baja solubilidad y baja permeabilidad, incluye fármacos con baja biodisponibilidad oral que causan problemas importantes cuando se administran por vía oral, por lo que a menudo se prefieren vías alternativas de administración. Ejemplos de estos son anfotericina, nistatina y fenazopiridina (41). Esta clasificación ha evolucionado con el tiempo, tanto para adaptar nuevas formas farmacológicas como para hacer que los parámetros sean más relevantes en un contexto fisiológico.

El volumen para establecer la solubilidad ha permanecido sin cambios desde 1995 que son 250 ml, fundamentado en el volumen de agua habitualmente usado para tomar los medicamentos (43). La guía CEDER de 1997 utilizaron un valor de pH de 1 a 8, mientras

que el 2000 la pauta cambió de acuerdo a lo publicado por la FDA al rango de pH de 1 a 7.5 a  $37 \pm 1^\circ \text{C}$  para una concentración de dosis máxima de 250 ml. Aunque para el 2015 el rango de pH se estableció de 1 a 6.8, tratando de que los parámetros tengan mayor relevancia biológica. Con este último fin, instituciones internacionales establecieron en 2016 un rango de pH de 1.2 a 6.8 (44,45).

La medición para la solubilidad es aún más variable cuando se utilizan diferentes conceptos. Por ejemplo, tanto en 2000 como en 2015, la FDA fijo como parámetro la solubilidad de la mayor concentración (dosis) en 250 ml de medio acuoso (46,47). Al mismo tiempo, la OMS determina la solubilidad de la dosis única más alta administrada, que en algunos casos puede ser de dos o más unidades en 250 ml (48,49). Algunas partes han considerado el uso de dosis disponible comercialmente para que la referencia sea más fácil de entender y más relevante para la industria (50). Los criterios de la OMS se cambiaron en el mismo año 2015, siendo "fármaco altamente soluble" cuando la dosis terapéutica única más alta, según lo definido por la autoridad reguladora, es soluble en 250 ml o menos en medio acuoso, en el rango de pH de 1.2 a 6.8, a  $37^\circ \text{C} \pm 1^\circ \text{C}$  (51).

En 2006 se añadió un apartado para considerar la solubilidad de los ácidos débiles solo en el rango de pH de entre 5 y 7.4, porque son insolubles en el estómago, pero sí en el intestino delgado y es ahí donde son absorbidos. Sin embargo en la guía publicada en el 2015 este parámetro se eliminó (48,51,52).

El SCB es una guía que está en constante evolución para adecuarse a los fármacos nuevos que van surgiendo, además de que busca ser cada vez más relevante y una herramienta que sirva para la evaluación de fármacos *in vitro*, reemplazando algunas pruebas *in vivo*.

En el 2005, Wu y Benet modificaron el SCB propuesto por Amidon *et al.* (43) conocido como sistema de clasificación y distribución de fármacos biofarmacéuticos (BDDCS, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutics Drug Distribution and Classification System*), que confirman la relación entre la permeabilidad intestinal y la tasa metabólica. Demostraron que, si la vía de eliminación del fármaco es metabólica, significa que el activo es altamente permeable; y si se excreta por la bilis y los riñones, se dice que el fármaco tiene baja permeabilidad. Esto es para asegurar que la actividad farmacológica *in vivo* de las cuatro categorías sea predecible (42,53,54). En 2010, Mayordomo *et al.*, ajusto el SCB,



fragmentando la clase II en IIa, que son los fármacos de baja velocidad de disolución; este problema se puede mitigar variando la dosificación de la formulación sólida cristalina; y clase IIb, mantienen una solubilidad limitada, por lo que se deben utilizar estrategias para solubilizar el fármaco previamente a su administración (55). La IUPAC ha definido el término “solubilización de un fármaco” como un proceso por el cual un agente aumenta la solubilidad o la velocidad de disolución de un soluto en forma sólida o líquida (56). En 2017 Vasconcelos *et al.*, investigó el potencial de los excipientes, especialmente los tensoactivos, para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos y propuso un sistema de clasificación biofarmacéutica de excipientes (BCSE, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutical Classification System of Excipients*) (57). La Figura 5 muestra la modificación del SCB propuesta por los autores ya mencionados.

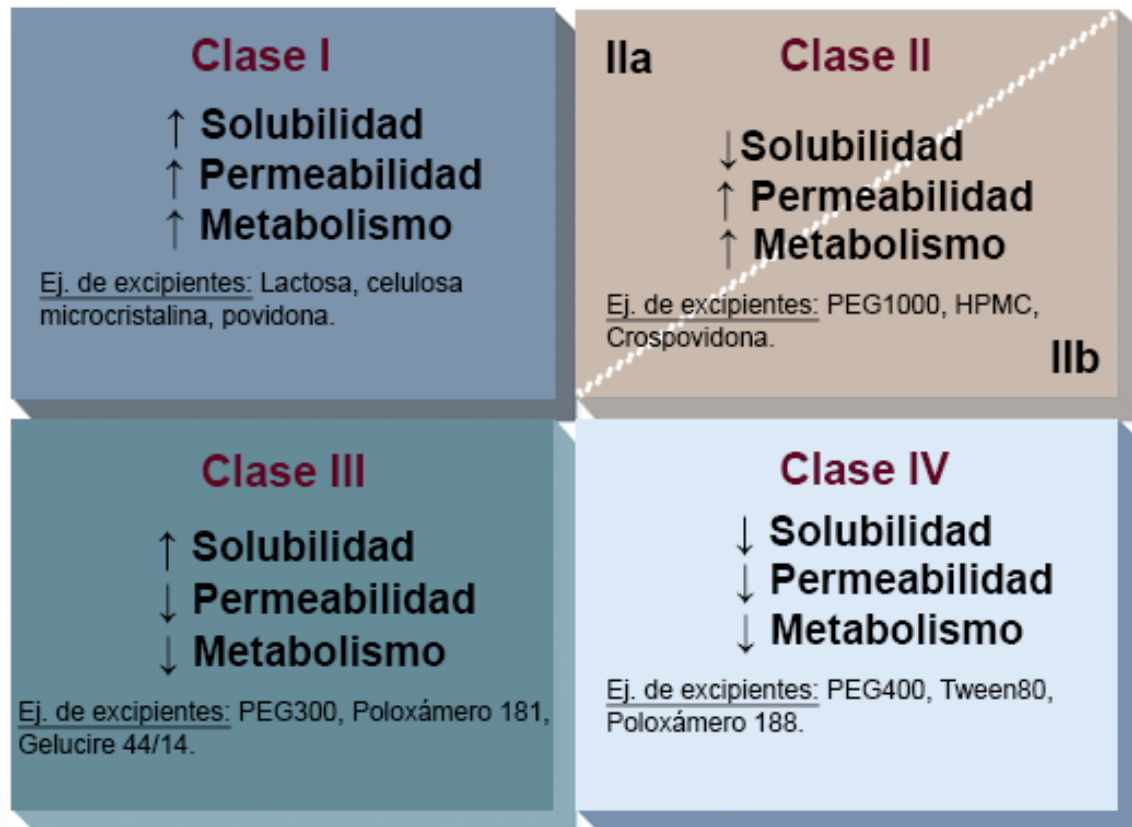


Figura 5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Amidon *et al.*, (58), modificada con información adicional proporcionada por Wu y Benet (53), Mayordomo *et al.*, (55) y Vasconcelos *et al.*, (57).

Fuente: Elaboración propia con información de (53,55,57,58)

#### Co-procesado farmacéutico

La introducción de co-procesados en la industria farmacéutica surgió a finales de la década de 1980 con el desarrollo de "excipientes de diseño" para mejorar sus propiedades biofarmacéuticas. En los últimos años, el concepto también se ha centrado en principios activos para mejorar propiedades como la velocidad de disolución, la compresibilidad, el flujo, la absorción, el sabor, etc., como un enfoque de **ingeniería de partículas** (59). El desarrollo de principios activos co-procesados se define como la combinación de un ingrediente activo farmacéutico (API, por sus siglas en inglés, *Active Pharmaceutical Ingredient*) con al menos un *acarreador* que interactúan a nivel molecular a través de

procesos físicos sin cambios químicos significativos, para obtener un material con propiedades biofarmacéuticas mejoradas comparado a la mezcla simple de los componentes (4,5).

Mediante este procedimiento se logra la formación de interacciones físicas como puentes de hidrógeno o asociación iónica y no por enlaces covalentes de las moléculas de los ingredientes involucrados (4). Con esta metodología se busca una asociación y refuerzo mutuo de las funciones y características del principio activo y del *acarreador*, así como disminuir las propiedades no deseadas de estos.

Los nuevos principios activos desarrollados muchas veces carecen de las capacidades que son requeridas para la formación adecuada de tabletas o para permitir su correcta disolución y absorción, por lo que se vuelve importante mejorar estas características para obtener una formulación eficaz; en este sentido el co-procesado permite esto sin la necesidad de modificaciones químicas lo cual optimiza el uso de materiales y costos energéticos, así también simplifica el proceso industrial, lo que en última instancia significa un abaratamiento en la fabricación de la formulación con una mayor calidad del producto.

En los últimos años la **ingeniería de partículas** comenzó a tomar una relevancia cada vez más importante en la industria farmacéutica, esta área multidisciplinaria se encarga del estudio de la interacción entre los diferentes fármacos y los *acarreadores* utilizados para formar los co-procesados, permitiendo mejorar las técnicas y los materiales utilizados para la formación de nuevos materiales (5,60). En la literatura científica se menciona que la elección correcta entre el fármaco y al menos un *acarreador* es fundamental para lograr un co-procesado con características mejoradas, ya que se deben elegir aquellos que tengan interacciones intermoleculares adecuadas para lograr la combinación eficaz de ambos mediante métodos físicos (60).

Las evaluaciones de las partículas obtenidas mediante el co-procesamiento se llevan a cabo de forma morfológica y de forma funcional. Las denominadas propiedades fundamentales de las partículas tales como: tamaño, forma, porosidad, densidad, etc. influyen en las propiedades funcionales como son: la fluidez, velocidad de disolución, la capacidad de desintegración y la compresibilidad (**Figura 6**). Mejorando la formación de las partículas y sus propiedades morfológicas se mejoran las propiedades funcionales de material co-procesado (61,62).

Todas estas características son las que se buscan mejorar al momento de diseñar una nueva forma farmacéutica por lo que la formación adecuada del co-procesado de principio activo se vuelve una actividad clave en la industria.

El desarrollo de principios activos co-procesados es un área relativamente nueva y la disponibilidad de estos está en constante incremento, principalmente aquellos fármacos disponibles con esta metodología son de baja solubilidad o aquellos de los que es difícil obtener un comprimido, así como principios activos altamente comerciales de los que se desea mejorar sus características para obtener un producto más competitivo o de liberación modificada, a continuación se muestra una lista de algunos co-procesados de principios activos disponibles en el mercado (**Tabla 5**). Las diferentes técnicas utilizadas para la formación de los co-procesados buscan maximizar las interacciones positivas entre el *acarreador* y el principio activo (60). Se debe tomar en consideración los equipos disponibles en laboratorio o industria y la capacidad de escalamiento de cada uno de estos, así como el tipo de co-procesado que se desea obtener, algunas de las metodologías disponibles a nivel industrial y a nivel de laboratorio son: co-secado por aspersion, cristalización antisolvente, cristalización esférica, evaporación de solvente, co-aglomeración cristalina, co-molienda en seco, extrusión por fusión y granulación por fusión (63)

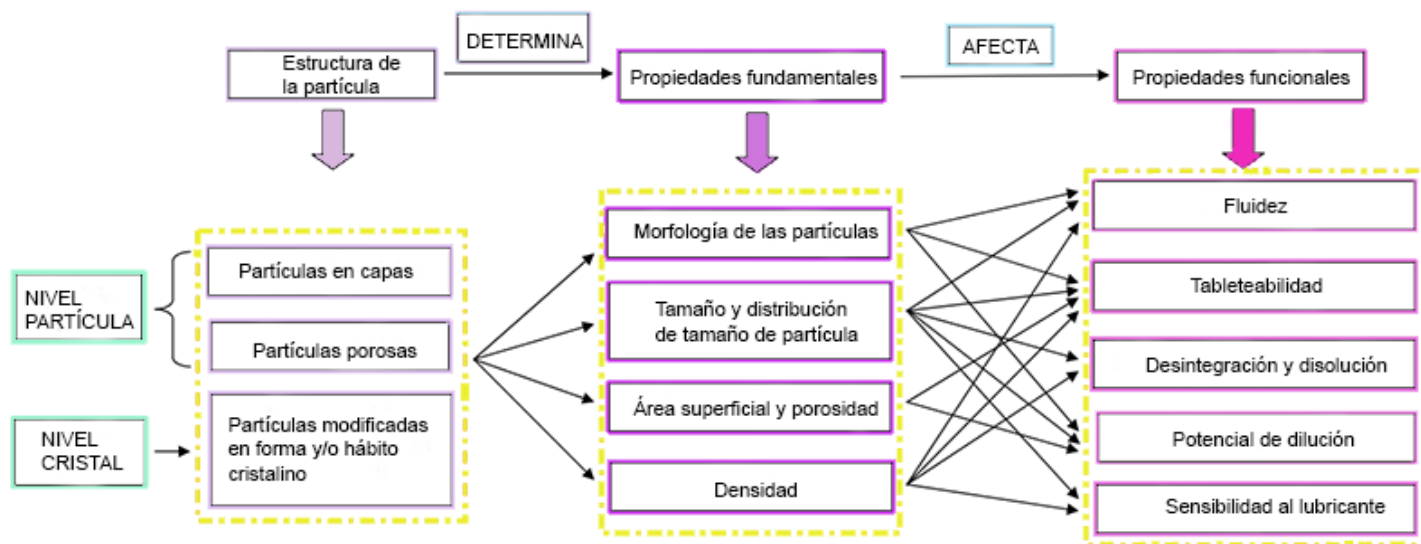


Figura 6. Efectos de la estructura de las partículas sobre las propiedades fundamentales y funcionales de las partículas.

Fuente: Modificado de (61)

Tabla 5. Ejemplos de co-procesados de principios activos y su característica mejorada

Producto	Característica mejorada	Ref.
Acetaminofen/PVP K30 (80:1)	Tableteabilidad	(64)
Acetaminofen/PVP K30 (40:1)	Tableteabilidad	(64)
Paracetamol/metilcelulosa (100:1)	Flujo	(65)
Naproxeno/Glicolato de almidón sódico (98:2)	Flujo	(66)
Fenitoína/HPMC TC-5 tipo R (1:5)	Tasa de disolución	(67)
Indometacina/manitol (4:96)	Tasa de disolución	(68)

Nifedipina/manitol, (9:91)	Tasa de disolución	(68)
Ibuprofeno/HPMC E5, (100:0.025)	Flujo	(69)
Ácido ascórbico/nano-sílice, (100:1)	Flujo	(70)

#### Propiedades físicas y biofarmacéuticas de un fármaco sólido

La gran parte de los productos farmacéuticos que están en el mercado y los que se desarrollan en la actualidad son formas farmacéuticas sólidas; esto se debe a que son más fáciles de manipularse y a que tienen una mejor estabilidad química en comparación con los líquidos (71). Las propiedades y estructura de los materiales sólidos deben conocerse, ya que determinan el proceso de fabricación y el rendimiento del medicamento. Un sólido es un material que conserva tanto su forma como su volumen a lo largo del tiempo y se puede encontrar en diferentes arreglos espaciales. Una posibilidad de arreglo del estado sólido son los cristales, que son formas sólidas que tienen la misma composición química, poseen unidades repetidas de redes tridimensionales infinitas y a la subdivisión mínima posible de esta estructura se le conoce como celda unitaria. Cada celda unitaria se diferencia de otras por las disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina (72). Otra opción es cuando en el sólido no hay un orden estructural en sus tres dimensiones; entonces el material se describe como amorfo, esté a nivel molecular tiene propiedades similares a los líquidos y a nivel macroscópico, tiene propiedades de sólidos (73). Si existe un orden en una o dos dimensiones, son cristales líquidos; estos son un estado intermedio entre sólido y líquido; regularmente se les denomina como estado mesomórfico, en el cual la materia tiene un grado de orden molecular intermedio (74).

#### Polimorfismo farmacéutico

El **polimorfismo farmacéutico** es la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales o estructuras diferentes y existir en más de un estado cristalino (9). Cada sistema cristalino puede generar un polimorfo diferente o isoformo. El **isomorfismo** se refiere a las diferencias en morfología externa de un cristal,

también denominado hábito cristalino. El isomorfo puede o no ser alterado con la transformación polimórfica (72). Es importante tener en cuenta que si un fármaco presenta dos o más polimorfos influye en las propiedades farmacotécnicas y biofarmacéuticas del API, como son la fluidez, la densidad aparente y la velocidad de disolución (9).

Solubilidad, disolución y velocidad de disolución

La **solubilidad** se define como la concentración máxima de soluto en un volumen de disolvente puro que puede contener en solución a una temperatura determinada, que alcanza el equilibrio termodinámico y no cambia con el tiempo. Cuando el soluto se disuelve, las moléculas se disocian entre sí y tiene lugar la solvatación en la que el espacio entre las moléculas del soluto se reemplaza por moléculas de disolvente. En la literatura, la “**concentración de saturación (Cs)**” también se conoce como “solubilidad” (75). La solubilidad se puede expresar en forma precisa o en términos generales, en el segundo caso se utiliza para la clasificación descriptiva del fármaco (Tabla 6) (20). En términos precisos se expresa en unidades g/L, g/100 g, g%, o mg/ml (76). La solubilidad depende de varios factores, tanto del medio como del fármaco. Algunos de estos factores incluyen el polimorfismo (ya que cada polimorfo posee diferentes propiedades físicas), el área superficial, la estructura del sólido cristalino o amorfo, las interacciones intermoleculares, la polaridad del soluto y el solvente, la termodinámica de la disolución, temperatura y la ionización de soluto y solvente, el pH del solvente, entre otros (76). La **solubilidad de equilibrio** es el límite de concentración, esto concierne a que un exceso de sólido se disuelve homogéneamente en un solvente en condiciones de temperatura específicas. El equilibrio se establece cuando la superficie del sólido y el disolvente dejan de cambiar significativamente durante un período de tiempo. La **solubilidad aparente** es la cantidad de soluto disuelto que puede ser mayor o menor que la solubilidad de equilibrio, cuando esta aumenta se debe a la saturación temporal y luego disminuye en condiciones termodinámicamente estables; y si es menor, significa que hay una disolución incompleta por falta de tiempo para alcanzar el equilibrio (75,77). La **disolución** es un proceso cinético de dispersión/disociación de un soluto en un disolvente para formar una solución, y la velocidad a la que este proceso se logra se denomina **velocidad de disolución**.

La solubilidad, disolución y velocidad de disolución se encuentran entre los parámetros más importantes para lograr la concentración deseada de un fármaco oral en el tracto gastrointestinal. Esto significa que las moléculas del fármaco deben disolverse en

grandes cantidades en los fluidos gastrointestinales de base acuosa y ser permeables a través de las membranas celulares al sistema circulatorio para lograr un efecto terapéutico específico (73). Por ejemplo, los fármacos poco solubles en agua tienen tiempos de disolución muy largos, lo que hace que la velocidad de disolución sea el paso limitante en el proceso de absorción (1). Por el contrario, si el fármaco se disuelve rápidamente, la velocidad de absorción dependerá principalmente de la capacidad para atravesar la membrana celular (78).

En resumen, la baja solubilidad en agua o disoluciones acuosas puede retrasar o limitar la absorción del fármaco (79).

Tabla 6. Clasificación en función de la solubilidad **(20)**

<b>TÉRMINO DESCRIPTIVO</b>	<b>CANTIDAD DE DISOLVENTE (VOLUMEN) PARA DISOLVER 1 PARTE (MASA) DE SOLUTO</b>
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Moderadamente soluble	De 30 a 100 partes
Poco soluble	De 100 a 1000 partes
Muy poco soluble	De 1000 a 10 000 partes
Prácticamente insoluble o insoluble	Mayor que o igual a 10 000 partes

#### Tamaño y área de la superficie de las partículas

El tamaño y la forma de las partículas son parámetros críticos que influyen en los medicamentos, ya que afectan las propiedades físicas y la procesabilidad de las formas farmacéuticas, afectando la velocidad de disolución, solubilidad, las propiedades de flujo, la uniformidad del contenido y la dosificación. La estabilidad de los medicamentos también depende en cierta medida de la distribución del

tamaño de partícula (DTP). El área superficial de las partículas es importante para determinar la velocidad de las reacciones químicas (80,81). Este parámetro aumenta cuando se administra en una forma subdividida muy fina con mayor superficie; en comparación con la administración de un material más grueso, el material fino a menudo con diámetro micrométrico o nanométrico que tienen una superficie específica se disuelve más rápidamente y mejora la absorción por difusión pasiva (78). Por lo tanto, es importante controlar el tamaño de las partículas, el diámetro y la DTP para obtener información sobre el control de la biodisponibilidad de las formulaciones, para producir un producto de resistencia, calidad y pureza aceptables (82).

Estrategias para mejorar la solubilidad de un principio activo

Hoy en día, los fármacos insolubles representan aproximadamente el 40% de los 200 principales fármacos orales comercializados en EE. UU. y Europa. Casi un 34% de los fármacos son moderadamente, ligeramente y poco solubles, junto con los fármacos insolubles ocupan un gran grupo del mercado, comparado con los fármacos que son muy solubles, totalmente solubles y solubles que abarcan un 26.5% (**Figura 7**) (83). Esto genera un reto para la ciencia farmacéutica. Sin embargo, en la actualidad se dispone de una variedad de tecnologías que permiten una disolución más rápida del fármaco y una mayor solubilidad aparente, se dividen en tres clases; modificaciones químicas, físicas y de administración (**Tabla 7**); se pueden llevar a cabo individual o combinados (83), estas son realizadas por la industria farmoquímica o farmacéutica, las modificaciones físicas y de administración las realizan netamente la industria farmacéutica, mientras que las químicas se realizan en conjunto.

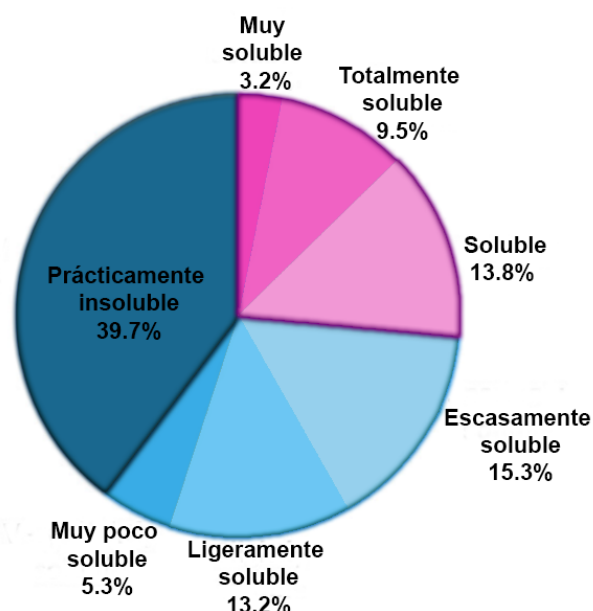


Figura 7. Distribución de solubilidad de los 200 principales fármacos orales comercializados en EE. UU. y Europa.

Fuente: Modificado de (83)

Tabla 7. Estrategias para mejorar la baja solubilidad de fármacos poco solubles en sistemas acuosos y su sitio de implementación.

Fuente: Elaboración propia con información de (83–89)

MODIFICACIÓN	TECNOLOGÍA	INDUSTRIA QUE LO REALIZA
<b>Vía de administración:</b> Es una estrategia utilizada cuando los fármacos son muy liposolubles y con un metabolismo hepático rápido.	-	Farmacéutica
<b>Química:</b> Afecta directamente a la estructura del fármaco y facilita la	<b>Modificación de pH:</b> El pH puede influenciar la solubilidad de API ionizables cambiando su grado de ionización en	Farmacéutica

interacción entre el fármaco y el medio acuoso

función del pKa. En forma ionizada, muestra mayor solubilidad que la forma neutra.

**Diseños de profármacos:** El API se administran en una forma que, después de procesos fisiológicos los convierte en su forma activa. Sin embargo, cuando se somete a un proceso de biotransformación, adquiere la forma química que mejor proporciona su efecto terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un *acarreador* para promover su disolución en el ambiente intestinal del que se separa el API cuando se absorbe, pero en una forma que debe ser procesada por los citocromos hepáticos para obtener su forma activa.

Farmoquímica

**Modificaciones cristalinas:** Significa un cambio en la forma de organización de las moléculas del API favoreciendo la disociación de las moléculas en un medio acuoso.

**Física:** Utiliza las propiedades físicas para aumentar la solubilidad mediante el uso de coadyuvantes, cambiando el estado final de la formulación o realizando modificaciones termodinámicas.

1. **Polimorfos metaestables:** Se utiliza para fabricar fármacos que promueven la deposición de moléculas de fármacos en una forma polimórfica altamente soluble en medios acuosos.
2. **Hidrotropía:** La forma hidratada del fármaco significa que las moléculas de agua se encuentran entre las propias moléculas del fármaco, lo que facilita la disociación de las moléculas del API debido a que ya existen interacciones fármaco-agua.
3. **Formación de sales:** Se basa en la transferencia de protones de una clase de fármaco ionizable a un contra ion, lo que permite estabilizar la molécula y formar así una sal del fármaco. La ionización facilita la interacción fármaco-medio acuoso.
4. **Co-cristales:** Es una forma cristalina que contiene un arreglo de un API y un co-formador (pequeños ácidos orgánicos). Se preparan principalmente por métodos en solución y por métodos en estado sólido. El co-formador promueve la solubilidad en medios acuosos.

Farmoquímica

**Reducción de tamaño de partícula:** Mejora la relación volumen-superficie en contacto con el agua porque el área de superficie en contacto con el ambiente acuoso es mayor y las moléculas del fármaco se dispersan más fácilmente.

1. **Nanotecnología:** Puede incluir el uso de varias sustancias que funcionen como captoras de moléculas del fármaco, limitando así el tamaño de las partículas que lo contienen, esta estrategia implica la formación nuevas partículas del fármaco alrededor de un núcleo o contenidas por una nano-red. Farmoquímica y farmacéutica
2. **Micronización:** Es la reducción física de las partículas de fármacos existentes mediante diversas estrategias, como compresión mecánica, vibración por ultrasonido o la extrusión.

**Complejo de inclusión:** Una o más moléculas de fármaco se introducen en otra molécula más grande que permite la interacción con el fármaco, formando así un complejo que “oculta” al fármaco.

1. **Ciclodextrinas:** Son oligosacáridos cíclicos con extremos hidrofílicos e hidrofóbicos que pueden formar complejos de inclusión o «encapsulaciones moleculares» hidrosolubles con una variedad de fármacos lipofílicos poco solubles.

**Tensoactivos:** Las moléculas de los tensoactivos forman complejos entre sus moléculas y las moléculas hidrofóbicas, los tensoactivos pueden ser muy variados, pueden ser iónicos, o neutros. Suelen ser anfipáticos, por lo que pueden interactuar con fases hidrofóbicas e hidrofílicas al mismo tiempo.

**Cosolventes:** Es una sustancia que interactúa favorablemente tanto con el agua como con el fármaco, por lo que el fármaco se predisuelve en el cosolvente, facilitando la dispersión de las moléculas del fármaco en el medio acuoso. Farmacéutica

**Dispersión sólida:** Consiste en un principio activo distribuido a nivel molecular en una red formada por el *acarreador*, que usualmente es un polímero, con

propiedades que permiten la disolución rápida del fármaco en el medio.

---

#### Dispersión sólida

La **dispersión sólida (DS)** se obtiene mediante algún método para aumentar la velocidad de disolución y solubilidad aparente de fármacos de baja solubilidad (**Figura 8**). Sekiguchi y Obi hicieron su primer intento de DS mediante el método de fusión en 1961. El proceso implicó fundir sulfatiazol en el *acarreador* (urea), luego enfriaron y pulverizaron. Encontraron una mezcla homogénea de los dos componentes (90). Así, Chiou y Riegelman en 1971 definieron el término “dispersión sólida” como: la distribución homogénea de uno o más sustancias activas hidrófobas en al menos un *acarreador* inerte (matriz, portador o vehículo) hidrofílico en estado sólido con una conformación amorfa o cristalina (6,86,91). Esta tecnología provee ventajas biofarmacéuticas (**Figura 9**) importantes para mejorar la disolución de fármacos de baja solubilidad. La DS pueden ser fabricadas por diferentes metodologías como son: evaporación de solventes, fusión o por la combinación de ambos (**Tabla 8**), dependiendo del método se utiliza el equipo más adecuado. Así mismo se puede categorizar según sus componentes, DS binarias (API + Polímero) y DS multicomponentes (API + Polímero + excipiente funcional) o mediante el estado físico del *acarreador*, en cinco generaciones (**Tabla 9**). El *acarreador* polimérico actúa como un solvente sólido que disocia/dispersa las moléculas del fármaco en partículas amorfas o cristalinas a través de interacciones intermoleculares con el *acarreador* polimérico; existen seis tipos de dispersión sólida (**Tabla 10**) (92,93).

Una dispersión se puede categorizar de diversas formas dependiendo del tamaño y el estado de la materia dispersada; como se muestra en la **Figura 10**, existen tres formas principales de dispersión: dispersión gruesa (suspensiones), dispersión coloidal (nanopartículas) y dispersión molecular (estado líquido o sólido) (94). Los factores críticos que pueden surgir durante la producción de DS y afectar la estabilidad física de los sólidos, son la temperatura, la humedad y la presión (95).

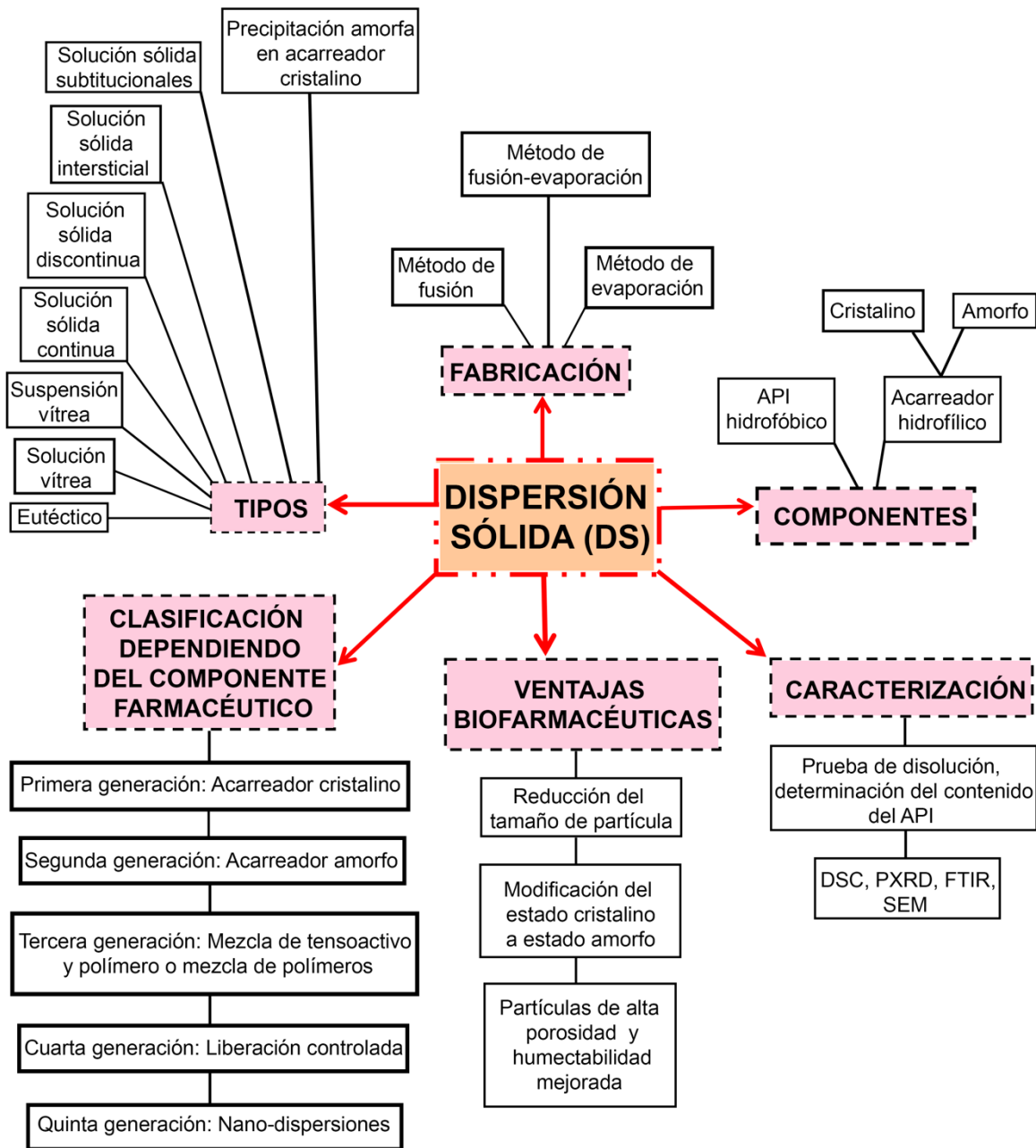


Figura 8. Diagrama general de una dispersión sólida

Fuente: Elaboración propia con información de (92,96,97)

<p><b>Reducción del tamaño de partícula</b></p> <p>Hay una mayor exposición del área de superficie. Cuando la DS entra en contacto con un medio acuoso, el acarreador se disuelve y el fármaco se libera en forma de pequeñas partículas coloidales.</p>	<p><b>Modificación de la estructura cristalina</b></p> <p>La dispersión de las moléculas del API en el acarreador permite que el fármaco esté contenido en una forma amorfa, lo que provoca la aceleración de la liberación del fármaco y aumenta la velocidad de disolución, mejorando así significativamente la absorción del fármaco.</p>
<p><b>Partículas con alta porosidad</b></p> <p>Depende de las características del acarreador. Un mayor aumento de la porosidad acelerará la velocidad de liberación del fármaco.</p>	<p><b>Partículas con humectabilidad mejorada</b></p> <p>Una contribución significativa a la solubilidad mejorada es la humectación del fármaco, posiblemente usando tensoactivos.</p>

Figura 9. Principales ventajas biofarmacéuticas de las dispersiones sólidas.

Fuente: Elaboración propia con información de (6,86,92)

Tabla 8. Métodos de preparación de las dispersiones sólidas.

Fuente: Elaboración propia con información de (96–98)

<b>MÉTODO DE PREPARACIÓN</b>	<b>TÉCNICA</b>
<p><b>Método de evaporación del solvente:</b></p> <p>Consiste en la solubilización del fármaco y el <i>acarreador</i> en un solvente volátil que luego se elimina por evaporación. Permite evitar la descomposición térmica del fármaco y el <i>acarreador</i>, ya que la evaporación se produce a bajas temperaturas.</p>	<p><b>Secado por pulverización:</b> Permite evaporar un disolvente muy rápido, resultando en la rápida transformación de la solución de fármaco-polímero a partículas de fármaco-polímero. Este proceso se lleva a cabo en un equipo de lecho fluidizado.</p> <p><b>Procesamiento criogénico:</b> Implica métodos de precipitación de micro/nanopartículas provocando cambios bruscos de temperatura del sistema de moléculas de fármacos poco solubles. Consiste en disolver el fármaco y el <i>acarreador</i> en un disolvente adecuado, que luego se congela en presencia de nitrógeno líquido para formar DS liofilizado (secado por congelación). Para obtener un tiempo de</p>

liofilización aceptable, el solvente debe tener una presión de vapor suficientemente alta.

**Coprecipitación:** Consiste en la formación de partículas a base de un “anti-disolvente”. El *acarreador* se disuelve en un solvente orgánico adecuado, se mantiene la mezcla y se agrega el ingrediente activo, se agrega inmediatamente el anti-disolvente (agua), el precipitado formado se filtra, se lava y se seca para eliminar el solvente. Se obtiene un polvo a granel “micro-precipitado”.

**Electrohilado:** Muy utilizado en la industria de polímeros, pero poco extendida en la industria farmacéutica. Consiste en hacer pasar a través de un capilar una mezcla homogénea del ingrediente activo, el *acarreador* polimérico y el solvente, que, bajo la influencia de un campo eléctrico, provoca una alta tensión superficial de la solución, lo que resulta en la evaporación del solvente, produciendo fibras de 50 nm a 50  $\mu$ m.

**Tecnología de fluidos supercríticos:** (SCF, por sus siglas en inglés, *Supercritical fluids*). El API y el *acarreador* se dispersa en el disolvente súper-crítico, el más utilizado es el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), y luego se pulveriza por medio de una boquilla en la cámara de expansión en un entorno de baja presión, lo que genera la nucleación del activo y el *acarreador*, produciendo las dispersiones sólidas.

---

**Método de fusión:** Consiste en dos materiales sólidos e implica suspender el fármaco en un *acarreador* profundido en condiciones de temperatura controlada y alto cizallamiento para formar una mezcla sólida de fusión uniformemente dispersa. Este método solo se puede utilizar si el fármaco y el *acarreador* son compatibles y se mezclan a la temperatura de calentamiento; si no son compatibles, se observarán dos fases líquidas o una suspensión en la mezcla caliente dando como resultado una DS heterogénea.

**Extrusión por fusión en caliente:** (HME, por sus siglas en inglés, *Hot Melt Extrusión*), el fármaco y el *acarreador* se mezclan simultáneamente, se calientan, se funden, se homogenizan y finalmente se extrudan. El cizallamiento provocado por el tornillo giratorio separa las partículas del fármaco en el polímero fundido, lo que da como resultado una dispersión homogénea. La extrusión por fusión en caliente produce DS amorfas que mejoran la solubilidad del fármaco.

**KinetiSol®:** Es un nuevo método patentado basado en la fusión mediante la rotación de un conjunto de impulsores que crean fricción y cizallamiento, lo que lleva la mezcla del ingrediente activo y el *acarreador* a un estado fundido y disperso del fármaco en el polímero en unos pocos segundos, fabricando dispersiones sólidas monofásicas

**Granulación por fusión:** Es una técnica adecuada para fármacos sensibles a la oxidación y a la hidrólisis, debido a que el oxígeno y la humedad pueden eliminarse durante el proceso. Los equipos más

empleados en la granulación por fusión son el lecho fluido y el mezclador de alto corte, el *acarreador* actúa como un aglutinante para generar DS.

---

### Método de fusión- evaporación del solvente

Es una combinación de ambos métodos. La DS se prepara primero disolviendo el fármaco en un solvente adecuado y luego se incorpora la solución en un *acarreador* fundido, seguido de la eliminación del solvente y la consecuente solidificación. El uso de solventes puede afectar el estado polimórfico del fármaco precipitado en el DS.

---

Tabla 9. Clasificación de las dispersiones sólidas

Fuente: Elaboración propia con información de (6,96,99,100)

GENERACIÓN	PRINCIPIO
Primera	DS cristalina, un fármaco se dispersa en un <i>acarreador</i> cristalino formando una mezcla eutéctica o monotética. Los polímeros cristalinos tienden a formar dispersiones de fármacos más estables y, por lo tanto, son adecuados para el almacenamiento a largo plazo; sin embargo, tienen la desventaja de que sus dispersiones sólidas no son tan solubles como sus contrapartes amorfas, además tienen una solubilidad limitada, y no son capaces de disolver grandes cantidades de fármaco por sí mismos.
Segunda	Contienen <i>acarreadores</i> amorfos. El fármaco se dispersa molecularmente de manera irregular dentro de un <i>acarreador</i> amorfo (generalmente polímeros). Las dispersiones sólidas amorfas se pueden clasificar dependiendo de su estabilidad con el polímero.
Tercera	Los tensioactivos o autoemulsionantes se introducen como <i>acarreadores</i> , aditivos o plastificantes para aumentar la estabilidad del fármaco para evitar la precipitación y recristalización en el <i>acarreador</i> polimérico. Puede mejorar

	las propiedades humectantes de los fármacos y evitar su precipitación, debido a la saturación mediante la absorción en la capa externa de las partículas o por la formación de micelas.
Cuarta	Las dispersiones sólidas de liberación controlada (DSL) pueden liberar una cantidad adecuada de fármaco por un periodo de tiempo prolongado, mejorando el cumplimiento del paciente, reduciendo los efectos secundarios y promoviendo la actividad terapéutica prolongada de los fármacos poco solubles.
Quinta	Estas DS tienen como objetivo mejorar las propiedades funcionales del producto final creando estructuras de tamaño nanométrico y micrométrico para proporcionar efectos funcionales programados y controlados tanto de las moléculas del fármaco como de <i>acarreadores</i> . Las nanopartículas aumentan en el orden decenas de veces la solubilidad de las moléculas.

Tabla 10. Tipos de dispersiones sólidas

Fuente: Modificado y traducido de (92,93)

TIPO	OBSERVACIONES	ESTADO FÍSICO DEL ACARREADOR	ESTADO FÍSICO DEL FÁRMACO
Eutéctica	El punto de fusión de la mezcla está por debajo del punto de fusión de los componentes individuales (API y <i>acarreador</i> ). El fármaco se precipita en forma cristalina. El primer tipo de dispersión sólida preparada.	Cristalino	Fármaco disperso como partículas cristalinas en el <i>acarreador</i>
Precipitación amorfa en <i>acarreador</i> cristalino	El fármaco se precipita en forma amorfa. Raramente encontrado.	Cristalino	Fármaco disperso como grupos amorfos en matriz



Solución sólida continua	Los dos componentes son miscibles en toda la proporción	Cristalino	Fármaco molecularmente disperso en toda la matriz
Solución sólida discontinua	Parcialmente miscible, dos fases, aunque el fármaco esté molecularmente disperso.	Cristalino	Fármaco molecularmente disperso en toda la matriz
Solución sólida sustitucional	El diámetro molecular del fármaco difiere menos del 15% del diámetro del <i>acarreador</i> . En ese caso, el fármaco y el <i>acarreador</i> son sustitutivos.	Cristalino	Fármaco molecularmente disperso en toda la matriz
Solución sólida Intersticial	Diámetro molecular del fármaco inferior al 59% del diámetro del <i>acarreador</i> . Por lo general, miscibilidad limitada, discontinua. Ejemplo: Fármaco en espacios intersticiales helicoidales de PEG.	Cristalino	Fármaco molecularmente disperso en toda la matriz
Suspensión vítrea	Partículas precipitadas suspendidas en un disolvente vítreo	Amorfo	Fármaco disperso como grupos amorfos/partículas dispersas en la matriz.
Solución vítrea	Requiere miscibilidad o solubilidad sólida, formación de complejos o enfriamiento rápido.	Amorfo	Fármaco molecularmente disperso en toda la matriz

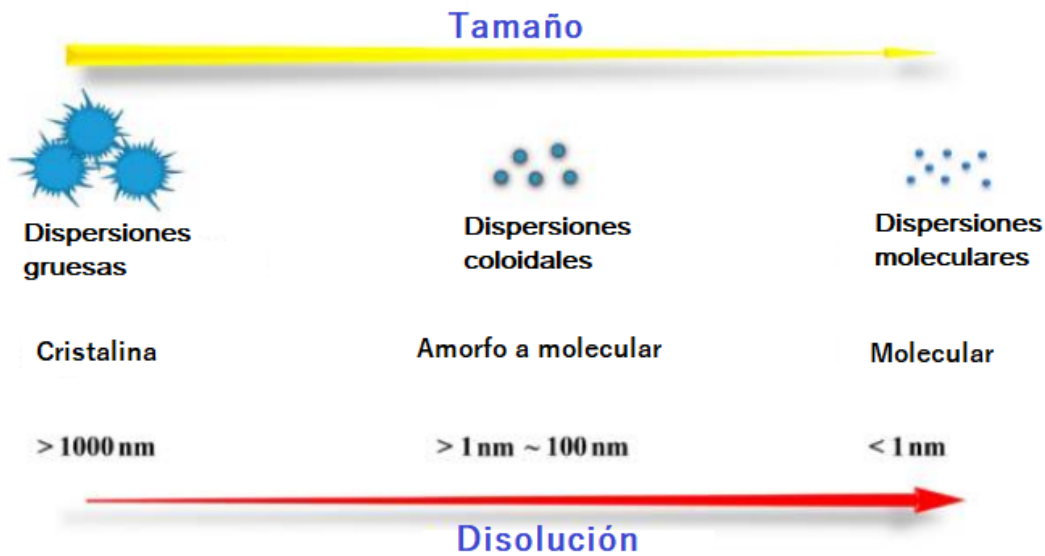


Figura 10. Propiedades físicas de los diferentes tipos de dispersiones

Fuente: Modificado de (94).

Dispersión sólida por granulación por fusión en un mezclador de alto corte.

La fabricación de dispersiones sólidas mediante el proceso de granulación por fusión generalmente se realiza en un mezclador de alto corte (101). La granulación por fusión es ahora un proceso viable que ahorra el uso de solventes orgánicos o acuosos, utilizando *acarreadores* poliméricos fundibles regularmente en estado sólido que funcionan como aglutinantes cuando se someten a bajas temperaturas (50-90 °C) generando que se derrita o ablanden (102,103). El *acarreador* polimérico se puede adicionar de tres formas: por aspersion, en polvo o previamente fundido (Figura 13). Consiste en dispersar uno o más API en al menos un *acarreador* polimérico, ambos en estado sólido, dado que esta tecnología no alcanza temperaturas tan altas, puede aceptar un número limitado de polímeros. Generalmente trabaja con materiales de bajo punto de fusión o transiciones vítreas en un intervalo de 50 a 80 °C (102,104). La ventaja de este método es que es un proceso anhidro que evita la posible hidrólisis (104). El principio activo preserva su integridad y actividad farmacológica, ya que el fármaco no se expone a altas temperaturas durante períodos prolongados (95). Este método tiene ventajas como la mejora de compactabilidad (105), fluidez, velocidad de disolución del API, puede controlarse la

liberación del fármaco, enmascaramiento de sabor y los aglutinantes poliméricos de fusión favorecen rápidamente la solidificación por enfriamiento (104).

El proceso comienza con la fase de mezclado. Los componentes se mezclan con el impulsor principal durante unos minutos, después comienza el proceso de granulación, las velocidades se van aumentando progresivamente para distribuir el *acarreador* polimérico (agente aglutinante) y lograr una mayor temperatura. Esto da como resultado la fusión del aglutinante y el ingrediente activo, generando una asociación íntima o molecular de las partículas, obteniendo la formación del granulado. Hay dos tipos de granulación por fusión: coalescencia e inmersión. Durante este proceso el *chopper* (cortador) evita la formación de granulos grandes (aglomerados). El paso final es el proceso de enfriamiento (102). El mezclado, granulación y secado/enfriamiento del granulado se da en un solo paso (103).

#### Granulación

La granulación se define como la unión de partículas de polvo, generando un aumento del tamaño de partículas con mejores propiedades mecánicas y morfológicas. Estas estructuras de mayor tamaño son denominadas gránulos y tienden a tener mejores propiedades reológicas (**Figura 11**). La granulación se realiza tradicionalmente de dos formas: por vía seca, que consiste en compactar las partículas primarias de polvos sometidos a alta presión en una tableteadora o un compactador de rodillos; y por vía húmeda, que se inicia mezclando los polvos a los que se les agrega un líquido cuya base es agua o un solvente orgánico y que puede llevar disuelto un agente aglutinante (102,106). Cuando se agrega aglutinante, las partículas sólidas se unen en varios estados, con una pequeña cantidad del aglutinante se llega aún estado pendular, donde las partículas se mantienen unidas por fuerzas de Van der Waals debido a la tensión superficial y por la fuerza viscosa del aglutinante. A medida que se agrega más aglutinante, se obtiene un estado funicular y, a medida que la cantidad de aglutinante continúa aumentando, se alcanza un estado capilar, en el que las partículas se mantienen unidas por fuerzas de puente capilar desplazando el aire interpuesto. La adición excesiva de aglutinante conduce a un estado de suspensión indeseable durante la granulación (Figura 12) (107). Es importante mencionar que el término granulación y aglomeración se utilizan como sinónimos; sin embargo, a veces se usan de manera diferente, y esta es la forma más correcta de hacerlo, ya que en cualquier proceso de granulación se quiere evitar la

aglomeración; esto es el crecimiento excesivo de los granulados, que se debe a tiempos de amasado más prolongados, mayor cantidad de aglutinante y la velocidad del impulsor (104).

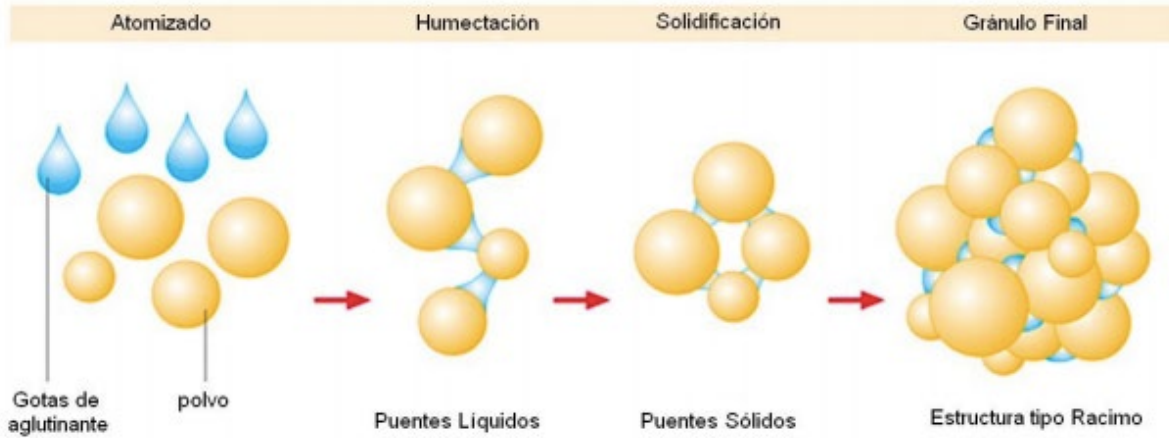


Figura 11. Pasos de la granulación

Funte: Imagen de (107)

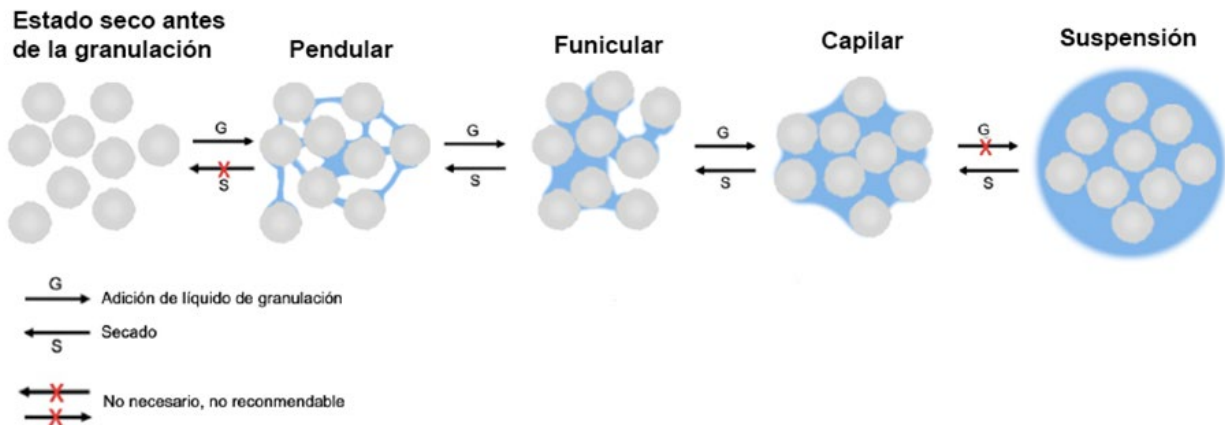


Figura 12. Mecanismo de granulación. Distribución del líquido de granulación entre las partículas sólidas durante su formación y secado.

Fuente: Elaboración propia con información de (106)

Mezclador de alto corte

El **mezclador de alto corte (HSM, por sus siglas en inglés, *high shear mixer*)**, consta de un recipiente cerrado de acero inoxidable que contiene un impulsor principal (mezclador, generalmente hélices de tres aspas) que mezcla y permite la formación del granulado, que regularmente giran a altas velocidades, que van desde 100 a 1500 rpm; y un cortador o *chopper* que gira a una velocidad máxima de alrededor de 1500 rpm para evitar la formación de grandes gránulos o aglomerados, y puede equiparse con una camisa calefactora (102,108). Su objetivo es distribuir homogéneamente los componentes de una formulación farmacéutica (excipiente y API) por unidad de volumen.

#### 1.8.3.1 Parámetros críticos del mezclador de alto corte

El HSM tiene una serie de parámetros críticos (Figura 13) que deben ser ajustados de acuerdo a los requerimientos de la formulación, aunque existen ciertas condiciones críticas que influyen directamente en la calidad del producto obtenido.

La velocidad de rotación del impulsor es una variable crítica en el proceso de granulación, esta se debe ajustar de forma adecuada para generar un producto idóneo, de acuerdo a los estudios de Schaefer *et. al.*, al aumentar la velocidad del impulsor genera un tamaño medio de gránulo más grande y una distribución de tamaño más estrecha. Otro de los parámetros críticos, es la cantidad de carga que se adiciona al mezclador, ya que, si la carga es excesivamente baja, la cantidad de grumos puede ser extremadamente alta, lo que conlleva a generar gránulos con una morfología irregular, además que la adición de la carga debe ser uniforme para evitar irregularidades que generen grumos. Otro de los parámetros importantes que influye en la calidad del producto es el tiempo de amasado. Se recomienda que sean tiempos de amasado cortos, ya que al ir incrementando este tiempo se forman grumos en la mezcla. Por último, es recomendable medir el consumo eléctrico del aparato, ya que este indica cambios en el proceso de amasado que influyen directamente en el estado del polímero que se está mezclando (109).

## Parámetros críticos del proceso

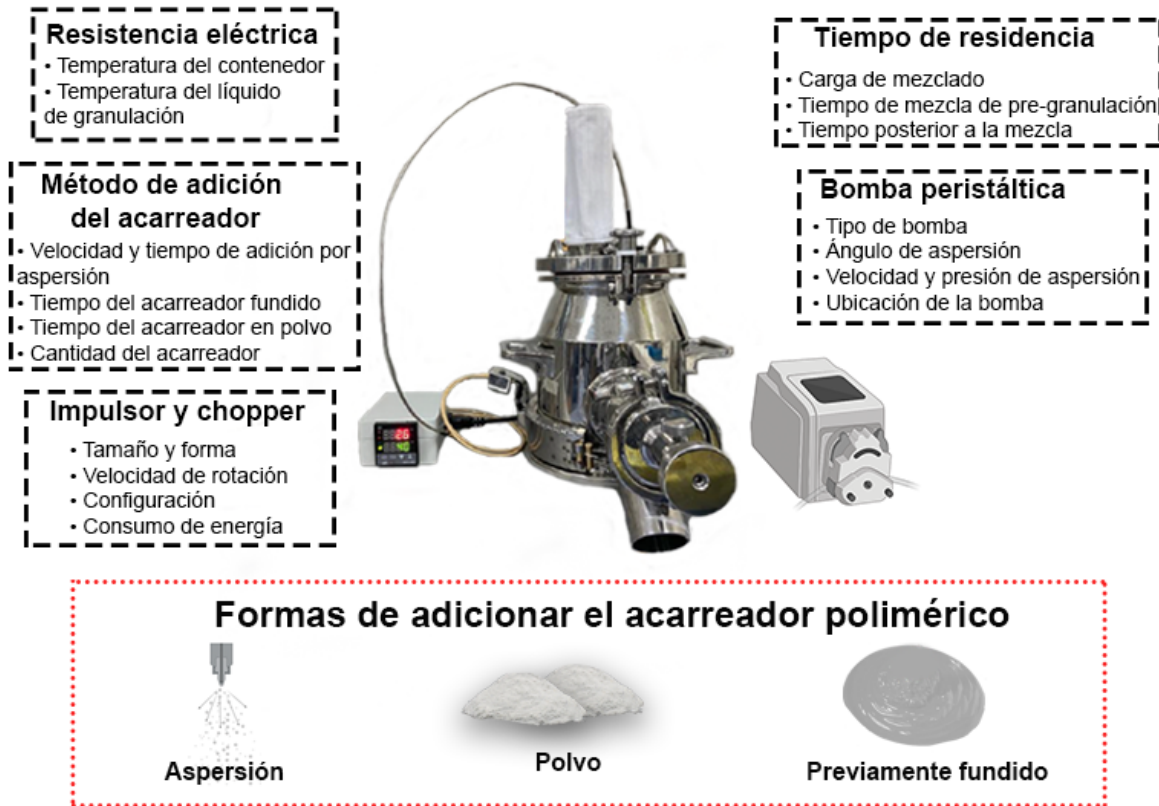


Figura 13. Parámetros críticos del proceso y tres formas de fabricar dispersiones sólidas en un un mezclador de alto corte.

Fuente: Elaboración propia con información de (110)

### Sistemas matriciales (*acarreadores*)

En las últimas décadas, se han desarrollado sistemas matriciales o también conocidos como **acarreadores**, permiten que un fármaco sea liberado de manera controlada o pueda dirigirse a un área específica del cuerpo. Los *acarreadores*, generalmente poliméricos, se encargan de llevar el fármaco disperso; estos sistemas prolongan y regulan la liberación del principio activo. El ajuste en el perfil de liberación del fármaco depende de las propiedades de los *acarreadores*. Estos sistemas de liberación controlada pueden verse influenciados por condiciones fisiológicas, tales como motilidad, iones, pH y enzimas (111). Estos polímeros dificultan el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las

partículas y a su vez oponen resistencia a la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución (112). La elección de los *acarreadores* es un atributo crítico para la calidad del producto final, conforme a sus características, se pueden discernir tres tipos de *acarreadores*: a) inertes, plásticas o insolubles, b) hidrofílicos y c) lipídicos (111).

#### Clasificación de los *acarreadores* utilizados en dispersiones sólidas

La selección de *acarreadores* para la dispersión sólida tiene una gran influencia en el comportamiento de disolución y la estabilidad física de la DS (113).

Los *acarreadores* utilizados en las dispersiones sólidas se clasifican en: *acarreadores* poliméricos y no poliméricos. Los primeros son los ***acarreadores primarios*** estos se agrupan en polímeros no iónicos/no dependientes de pH (se dividen en polímeros de polivinilactama y éteres de celulosa) y los polímeros iónicos/ dependientes del pH (divididos en polímeros catiónicos y aniónicos); y los segundos son los ***acarreadores auxiliares*** (no polimérico) (Figura 14).

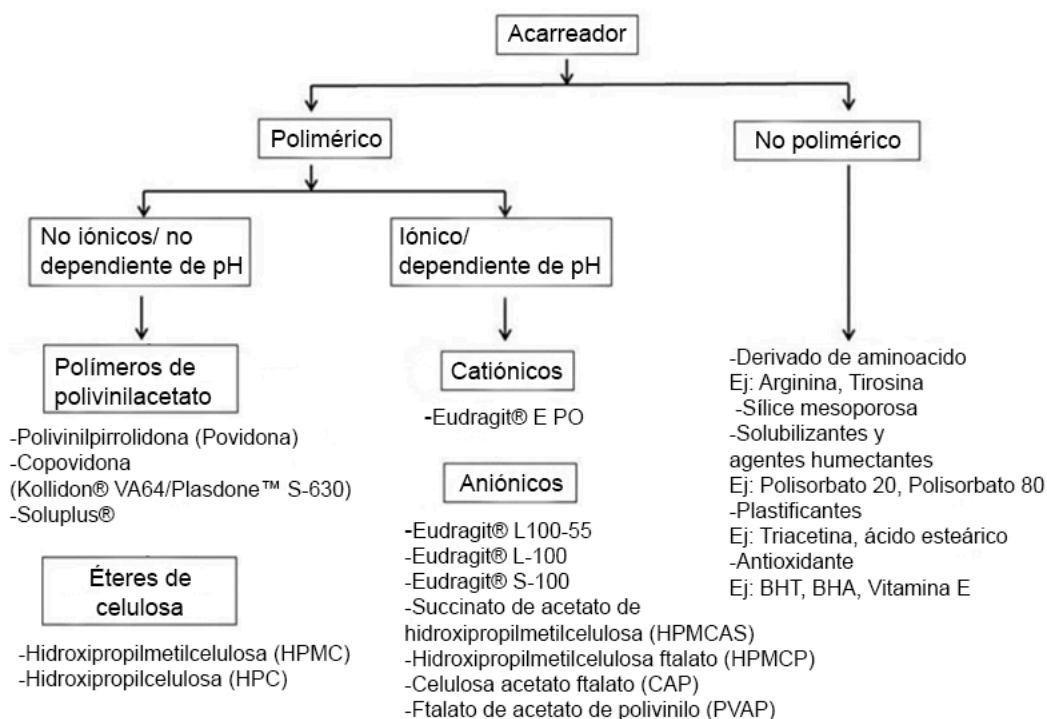


Figura 14. Clasificación de los acarreadores utilizados en las dispersiones sólidas

Fuente: Traducido de (95)

#### Papel de los *acarreadores* en las dispersiones sólidas por fusión

En el presente trabajo se llevará a cabo el desarrollo de DS mediante el método de granulación por fusión. Para fabricar una DS exitosa y eficiente, es necesario tomar en cuenta las propiedades químicas del polímero y el API, así como el proceso de fabricación (95). Para seleccionar los polímeros correctos en una fórmula, es fundamental tener un conocimiento previo de las propiedades fisicoquímicas y moleculares tanto del API como del polímero basándonos en evidencia científica (100,114,115). Los polímeros amorfos son preferidos para la preparación de DS, porque el estado amorfo requiere menos energía para disolverse en solución; sin embargo, son menos estables (116,117). Una de las razones de la inestabilidad de las formulaciones con polímeros amorfos es su alta capacidad de absorción de agua del ambiente con el tiempo y tienden a disolverse en ella. Sin embargo, esta propiedad les confiere una mejor capacidad de humectación, lo que es deseable para mejorar la solubilidad del fármaco que acarrean (117–119). Es importante saber que las propiedades fisicoquímicas del polímero nos permiten ver su comportamiento teórico en la

formulación, pero considerando la gran cantidad de fármacos disponibles, estas propiedades deben probarse experimentalmente en la formulación con el fármaco (6). El arreglo del estado sólido en que el fármaco se presenta en la DS también afecta el resultado final de la solución; para mejorar la solubilidad, es deseable tener el fármaco en estado amorfo, pero los que permanecen cristalinos en una DS confieren una mayor estabilidad de la formulación, a costa de solubilidad (6,100). Otro factor a considerar es la hidrofobicidad tanto del fármaco como del polímero. La mayoría de los fármacos poco solubles son hidrofóbicos; y requieren de un *acarreador* que les permita ingresar en el organismo de forma “pre-disuelta”; los polímeros hidrofóbicos forman formulaciones más estables con los fármacos hidrofóbicos, porque se unen más estrechamente, y a la vez se requieren menores cantidades de polímero para formar la dispersión que sus contrapartes hidrofílicas (120,121). También facilitan que el estado sobresaturado del fármaco se alcance con mayor facilidad (121). Sin embargo, los polímeros hidrofóbicos tienen la desventaja de una pobre solubilidad y requieren más energía para liberar al fármaco que acarrean, a diferencia de los polímeros hidrofílicos (122). Se ha demostrado que los *acarreadores* poliméricos hidrofílicos mejoran la solubilidad y velocidad de disolución. Conforme el *acarreador* hidrofílico se disuelve, la molécula del fármaco se libera, lo que conlleva a una solución sobresaturada del fármaco (6). También existen polímeros anfifílicos que tienen la ventaja de formar micelas con el fármaco, que tienen un gran impacto en la solubilidad del fármaco, incluso mayor que la que se obtiene en el estado amorfo del fármaco; esta formación de micelas se puede lograr agregando agentes tensoactivos a la formulación; Soluplus® es un excelente ejemplo de este tipo de *acarreador*/tensoactivo (123–125). Finalmente, se debe considerar si la formulación resultante es monofásica o bifásica, es decir, si el fármaco y el polímero forman una sola fase o, por el contrario, forman fases separadas. Esto afecta la estabilidad final de la formulación porque las dispersiones monofásicas son más estables que aquellas que presentan fases distintas entre el polímero y el fármaco.

Para obtener una buena DS se deben tener en cuenta varios factores. Uno de ellos, es considerar la viscosidad del polímero a las temperaturas de fusión, y/o transición vítrea, y tener un conocimiento previo de la miscibilidad de los componentes. En la Tabla 11 se muestran los factores críticos que interfieren en la miscibilidad del fármaco:polímero.

Tabla 11. Factores críticos que interfieren en la miscibilidad del fármaco y el polímero  
(95,103,126–129)

FACTOR CRÍTICO	DEFINICIÓN
<b>Viscosidad de fusión:</b>	Los polímeros con baja viscosidad de fusión y alta conductividad térmica exhiben una fusión más eficiente. Por otro lado, si la viscosidad del polímero es muy alta, limitará la miscibilidad del polímero con el API. Otro factor es la temperatura de fusión/transición vítrea.
<b>Punto de fusión/temperatura de transición vítrea:</b>	Los polímeros deben seleccionarse con una temperatura de fusión baja ( <i>T<sub>m</sub></i> , por sus siglas en inglés, <i>melting temperature</i> ), para facilitar el manejo del material en el método de fusión, el proceso debe realizarse a una temperatura alta, unos 20 °C por encima del punto de fusión o transición vítrea del polímero, esto con la intención de que el <i>acarreador</i> polimérico se mantenga en un estado fluido para proveer la dispersión de las moléculas del API entre las cadenas poliméricas; pero inferior al punto de fusión del fármaco para mantener una estabilidad de la formulación adecuada. El punto de fusión o transición vítrea puede verse afectado por el peso molecular, la distribución del peso molecular del polímero, la higroscopicidad y la presencia de impurezas monoméricas.
<b>Miscibilidad/ Solubilidad:</b>	Para obtener la miscibilidad del polímero/fármaco (sistema monofásico), es recomendable realizar un diagrama de fases para seleccionar la concentración del polímero, ya que el punto de fusión y la transición vítrea puede ser diferente, de igual manera para tener una idea de la temperatura adecuada del proceso, para así evitar la degradación del fármaco. Por lo tanto, la temperatura del procesamiento debe de estar por debajo de la temperatura de degradación del polímero. Además, una cantidad alta de polímero y baja cantidad de API en la formulación garantiza que el API no cristalice y también evita la fusión/nucleación de partículas de API amorfas bajo compactación, pero dará como resultado un mayor tamaño del comprimido. Es preferible elegir polímeros que garanticen la sobresaturación del ingrediente activo en los fluidos GI para optimizar la absorción del fármaco, lo que resulta en una biodisponibilidad mayor.

Por otro lado, las interacciones intermoleculares entre API-Polímero, permiten la formación y estabilización de la DS, y aquellas interacciones con el medio, que permiten la liberación del fármaco en el momento correcto, son las interacciones iónicas (la fuerza más fuerte), enlace de hidrógeno (interacción más común), interacción dipolo-dipolo e interacciones de Van de Waals (**Tabla 12**) (100,114,118,130). En la **Tabla 13** se muestran los productos farmacéuticos comercializados que utilizan dispersiones sólidas amorfas (DSA).

Tabla 12. Energía de enlace y fuerza relativa de las interacciones intermoleculares API-Polímero

Fuente: Información de (130)

<b>TIPO DE INTERACCIÓN</b>	<b>ENERGÍA DE ENLACE (kJ/mol)</b>	<b>FUERZA RELATIVA APROXIMADA</b>
Interacción iónica	850-1700	1000
Enlace de hidrógeno	10-170	100
Interacción dipolo-dipolo	2-8	10
Fuerza de Van der Waals	Aprox 1	1

Tabla 13. Productos comercializados que utilizan dispersiones sólidas amorfas

Fuente: Información de (95)

<b>Nombre comercial</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Tecnología</b>	<b>Polímero</b>	<b>Forma de la dosis</b>	<b>Aprobación de la FDA</b>
-------------------------	-------------------	----------------	-------------------	-----------------	--------------------------	-----------------------------

Isoptin® ER-E	Abbott	Verapamilo	HME	HPC/HPMC	Tableta	S/D <sup>1</sup>
Cesamet®	Valeant	Nabilona	Evaporación de solventes	PVP	Tableta	1985
Sporanox®	Janssen	Itraconazol	Capas de lecho fluidizado	HPMC	Capsula	1992
Nivadil®	Fujisawa	Nivaldipina	S/D1	HPMC	Tableta	1989
Prograf®	Fujisawa	Tacrolimus	Evaporación de solventes	HPMC	Capsula	1994
Kaletra®	Abbott	Ritonavir/ Lopinavir	HME	PVP/VA 64	Tableta	2007
Intelence®	Janssen	Etravirina	Secado por pulverización	HPMC	Tableta	2008
Zortress®	Novartis	Everolimus	Secado por pulverización	HPMC	Tableta	2010
Norvir®	Abbott	Ritonavir	HME	PVP/VA64	Tableta	2010
Onmel®	Stiefel	Itraconazol	HME	HPMC	Tableta	2010
Zelboraf®	Roche	Vemurafenib	Precipitación controlada por disolvente	HPMCAS	Tableta	2011
Incivek®	Vertex	Telaprevir	Secado por pulverización	HPMCAS	Tableta	2011
Kalydeco®	Vertex	Ivacaftor	Secado por pulverización	HPMCAS	Tableta	2012

#### Temperatura de transición vítrea

La **temperatura de transición vítrea** ( $T_g$ , por sus siglas en inglés, Glass Transition) se define como la temperatura a la que un material pasa de un estado “vítrea” a un estado “gomoso”. El estado vítreo es el estado en el que las cadenas poliméricas tienen un movimiento restringido, y se vuelve gomoso o blando al aumentar la temperatura; esto quiere decir que las cadenas poliméricas tienen una mayor movilidad molecular. Por lo tanto,

---

<sup>1</sup> S/D: Sin dato

hay una mayor absorción de energía para aumentar su temperatura y movilidad. La  $T_g$  es una propiedad de los sistemas amorfos. El peso molecular (PM) de los polímeros está directamente relacionado con su  $T_g$ . Asimismo, los polímeros de alto peso molecular mantienen una  $T_g$  alta (Ej.: HPMCAS). La literatura científica demuestra que al fabricar una DSA es ideal utilizar polímeros con una  $T_g$  lo suficientemente alta para reducir la movilidad molecular, lo que atenúa la tendencia a la cristalización del API, así como su contenido y peso molecular del polímero disminuye la movilidad molecular de los API's amorfos. La movilidad molecular está relacionada con la viscosidad del material. Además, el peso molecular (PM) del polímero está directamente relacionado con su viscosidad intrínseca, un polímero con alto PM generará una capa de alta viscosidad alrededor de las partículas de la DSA, lo que conducirá a la liberación controlada del API por difusión, y afectará la disolución del API. Por el contrario, un polímero de bajo PM se disuelve rápidamente y el fármaco se libera por completo.

Otro factor que afecta la  $T_g$  de los sólidos amorfos, es la higroscopicidad (absorción de humedad), si se absorbe agua a cualquier temperatura en un sistema amorfo, puede ocurrir una transición del estado vítreo al gomoso (95).

#### Plastificante

Los plastificantes mantienen regularmente un bajo peso molecular y tienen la capacidad de generar un aumento en la movilidad de las cadenas poliméricas, haciéndolas más flexibles; en la tecnología de DS se utilizan para reducir la  $T_m$  y la  $T_g$  del activo, la  $T_g$  y la viscosidad de fusión de los polímeros y la  $T_g$  de la mezcla API: Polímero, esto se logra a través de la miscibilidad a nivel molecular. La inclusión de un plastificante como tercer componente en una DS ofrece ventajas tales como una temperatura de procesamiento más baja, mejores condiciones de procesamiento, provocando la interacción entre el activo y el polímero, manteniendo la estabilidad física y favoreciendo la velocidad de disolución de las dispersiones sólidas (DS's) (95,104,130,131). Los efectos adversos suelen ser una  $T_g$  inferior a la deseada, la desnaturalización térmica de los plastificantes durante el procesamiento y una mayor higroscopicidad que puede afectar la estabilidad física del producto durante el procesamiento o el almacenamiento. La **Tabla 14** muestra los plastificantes aprobados por la FDA más utilizados (104,131).

Tabla 14. Plastificantes más utilizados por el método de granulación por fusión

Fuente: Traducido de (104)

TIPO	EJEMPLO
Ésteres de citrato	Citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo
Ésteres de ácidos grasos	Estearato de butilo, monoestearato de glicerol, alcohol estearílico
Ésteres de sebacato	Sebacato de dibutilo
Ésteres de ftalatos	Ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, fosfato de dioctilo
Derivados de glicol	Polietilenglicol, propilenglicol
Vitamina E	Succinato de D- $\alpha$ -tocoferil succinato de polietilenglicol 1000
TPGS	
Otros	Triacetina, aceite mineral, aceite de ricino

Posibles *acarreadores* poliméricos y plastificantes para las dispersiones sólidas del presente estudio.

#### 1.9.5.1 Polietilenglicol (PEG)

El PEG es un compuesto sintético y se puede sintetizar por polimerización aniónica de óxido de etileno y cualquier iniciador de hidroxilo. El grupo hidroxilo puede ser agua, etilenglicol o cualquier diol. También se pueden derivar a partir de epoxietano mediante polimerización por apertura de anillo. La fórmula del PEG es  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$  (Figura 15), donde “n” es el número de grupos oxietileno en el polímero. El PEG es un polímero semicristalino que tiene dominios cristalinos y amorfos (6,132), tiene una estructura altamente flexible y biocompatible, es anfifílico y está libre de obstáculos estéricos. Además, presenta una alta capacidad de hidratación: a mayor polaridad, mayor hidrofilia; por lo tanto, mejora la solubilidad en agua del principio activo. El PEG también es altamente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos e inorgánicos (132).

El número adjunto al nombre de PEG indica el peso molecular. Los grados PEG 100 a PEG 700 son líquidos a temperatura ambiente, aquellos entre 1000 a 2000 son sólidos blandos y los PEG con peso molecular superiores a 2000 son sólidos cristalinos con un punto de fusión de aproximadamente 63 °C. El peso molecular del PEG es un factor importante para el destino y la vida media en el cuerpo, es más soluble a pesos moleculares más altos y tiene un pH entre 4.5-7.5 (20). La degradación térmica del PEG se acelera a 195 °C con un peso molecular superior a 20 kDa. El PEG tiene alta termosensibilidad con bajo potencial redox, la mezcla con PEG de diferentes pesos moleculares puede regular la *Tg*; el *Tm* es bajo y varía de 55 a 68 °C (6). De igual forma, la alta polaridad de PEG aumenta las interacciones hidrofóbicas con fármacos hidrofóbicos, lo cual es una propiedad relevante para la solubilización. Los fármacos hidrofóbicos no pueden romper la estructura reticular del agua, mientras que los PEG promueven la solubilización al disminuir la polaridad del sistema de disolventes. El PEG tiene muchos usos farmacéuticos y varias formas de dosificación aprobadas por la FDA de los Estados Unidos de América. En la (

**Figura 16)** se muestran las aplicaciones de los PEG en un sistema de administración de fármacos (132).

Se ha utilizado PEG de varios pesos moleculares como co-solventes y plastificantes (93). El PEG de alto peso molecular se ha usado ampliamente para la microencapsulación de fármacos. Para mejorar la solubilidad de fármacos hidrofóbicos, se suele emplear el mecanismo de solubilización micelar, que se produce cuando la concentración de tensoactivo supera su concentración micelar crítica (CMC). El tensoactivo primero reduce la tensión superficial y mejora la humectación de los sólidos. Entonces se forman micelas por encima de la CMC, atrapando el fármaco y aumentando su solubilidad (132). La tecnología de DS's utiliza PEG con un peso molecular entre 1,500 a 20,000 para mejorar el API (133).

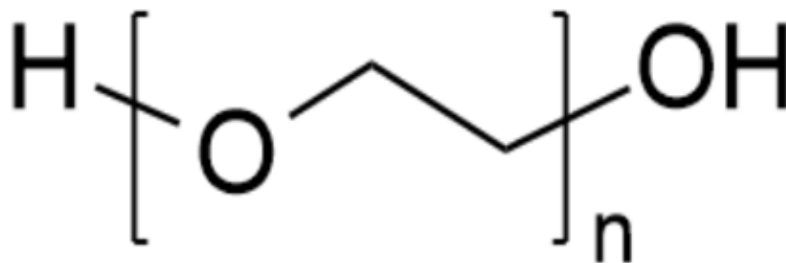


Figura 15. Estructura química de polietilenglicol (132)

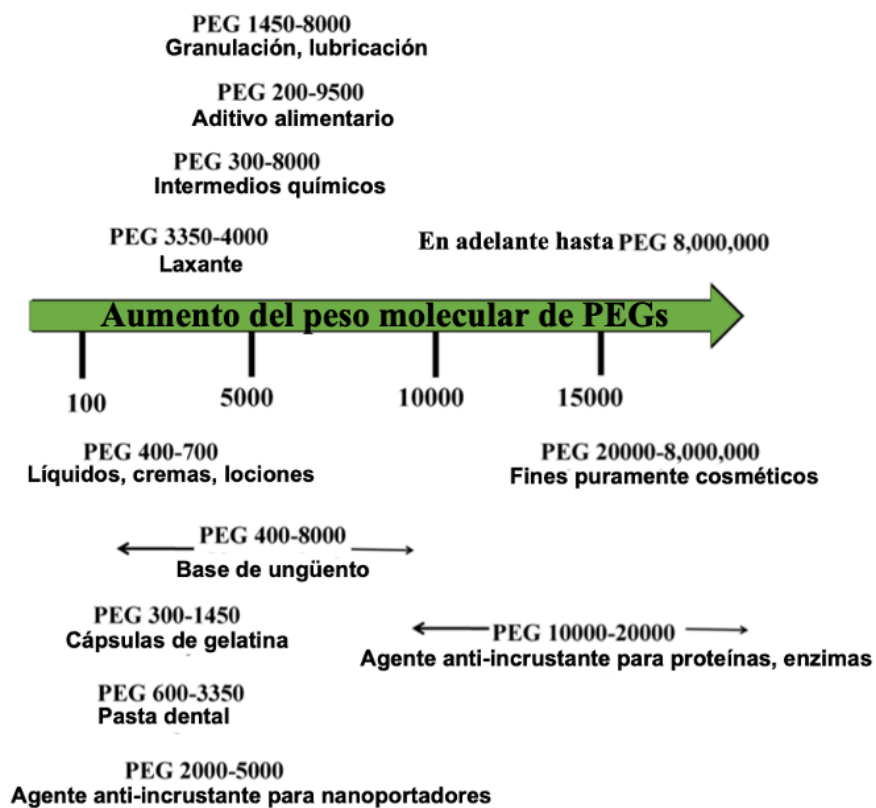


Figura 16. Varias aplicaciones de PEG

Fuente: Traducido de (132)

#### 1.9.5.2 Polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP/VA)

El PVP/VA es un copolímero amorfo compuesto por el monómero hidrofílico polivinilpirrolidona (PVP) y el monómero hidrófobo acetato de vinilo (VA) (134). La fórmula de PVP/VA es  $(C_6H_9NO)_n \times (C_4H_6O_2)_m$  (Figura 17) (135). Se conoce con los nombres comerciales Kollidon® VA64, Kollidon® SR (BASF, Alemania) y Plasdone™ S-630 (Ashland, EE. UU.) (6). Kollidon® SR contiene un 80% de acetato de polivinilo y un 19% de polivinilpirrolidona (Kollidon® 30) en una mezcla física. La porción de PVP es soluble en agua, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, glicerol y propilenglicol, es menos soluble en éter, hidrocarburos cíclicos, alifáticos y alicíclicos, la parte de acetato de vinilo es insoluble en agua (136). Su densidad aparente varía entre 0.2 a 0.3 g/mol y tiene una  $T_g$  relativamente alta (Tabla 16) (137). Se usa en la industria farmacéutica como aglutinante en vía húmeda (granulación) y seca (tecnología de compresión directa), recubrimiento de películas en aerosoles, formador de poros en recubrimiento y enmascaramiento de sabor (137–139). Es uno de los polímeros más utilizados en las formulaciones de DSA mediante HME y secado por aspersión debido a su capacidad para inhibir la recristalización después de la disolución y estabilizar fármacos amorfos (113). Este copolímero se comercializa en diferentes proporciones de monómeros, lo cual cambia la temperatura de transición vítrea (134).

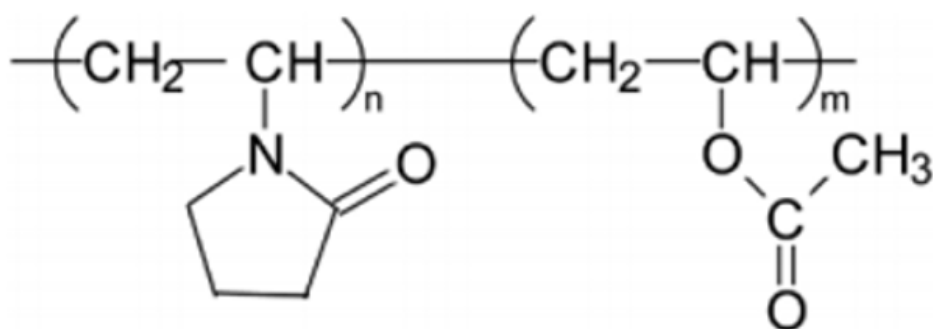


Figura 17. Estructura química de PVP/VA (134)

### 1.9.5.3 Copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus®)

El Soluplus® es un copolímero de injerto de tres polímeros, compuesto por polietilenglicol (13% PEG 6000), polivinilcaprolactama (57%) y acetato de polivinilo (30%) (6), conocido como polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCL-PVAc-PEG) (**Figura 18**). Es un copolímero anfifílico amorfo cuya estructura PEG aporta hidrofilia y los dominios de vinilcaprolactama y acetato de vinilo son lipofílicos. Es soluble en agua, acetona, metanol y etanol, ya que Soluplus® puede formar micelas con un núcleo hidrofóbico; por su naturaleza anfifílica a alta concentración, el polímero formará soluciones acuosas turbias debido a la formación de micelas más grandes, tiene un color blanco a amarillento, con un peso molecular de aprox. 118,000 g/mol (entre 90,000 y 140,000 g/mol) (6,140), una concentración micelar crítica de 7.6 mg/L y una  $T_g$  baja de aprox. 70 °C (Tabla 16). Soluplus® actúa como un *acarreador* polimérico para DS's mediante la tecnología de HME y el secado por aspersion, capaces de solubilizar API aumentando la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, ya que se ha demostrado que aumenta la absorción de medicamentos a través de la pared intestinal cuando se usa en solución sólida. Se ha informado en la literatura científica que los parámetros de solubilidad de Soluplus® están en el rango de 20 a 23 MPa<sup>1/2</sup> [MPa: megapascal. 2,0455 MPa<sup>1/2</sup> = 1 (J cm<sup>-3</sup>)<sup>1/2</sup> = 1 cal<sup>1/2</sup>cm<sup>-3/2</sup>] (6,141,142).

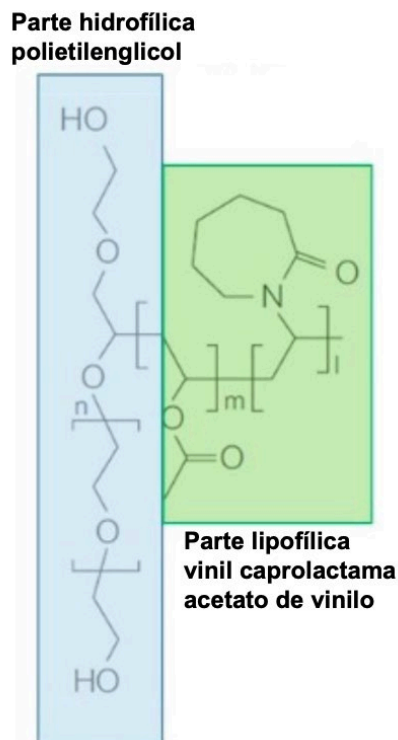


Figura 18. Estructura química de Soluplus®

Fuente: Traducido de (143)

#### 1.9.5.4 Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)

Es un polímero sintético derivado de la celulosa anfifílica amorfa, su estructura se muestra en la **Figura 19**. HPMCAS está disponible en diferentes grados (L, M y H) con el grado de sustitución (contenido % en peso) de los grupos acetyl (hidrofóbico) y succinato (hidrofílico) y tamaño de partícula, cada grado tiene un tamaño de partícula fino (F), con  $D_{50}$  alrededor de  $5 \mu m$  y  $D_{90}$  cerca de  $10 \mu m$  y granulares (G), menores de 1 mm (Tabla 15). La solubilización del *acarreador* polimérico depende del pH. Los tres grados son insolubles en soluciones acuosas ácidas. Por lo tanto, no se solubiliza en el fluido gástrico, pero se hincha y disuelve potencialmente en la parte superior del intestino delgado, este polímero tiene un potencial de ionización por la presencia de un grupo succinato en su estructura, se ioniza por encima de pH: 6. Como resultado, en condiciones de pH intestinal, permanece principalmente en forma ionizada; cuando el polímero se encuentra en soluciones acuosas de pH superiores a 5, mantiene una estabilidad de los coloides (fármacos/polímero) y en estado no ionizado tiene una alta  $T_g$  y es insoluble en agua cuando el pH es aprox. inferior



a 5 (6,144). Ueda *et al.*, encontraron que en las DS's, la recristalización y la velocidad de disolución del fármaco depende de la proporción de los grupos funcionales acetil y succinato (145). El HPMCAS tiene una alta capacidad para formar dispersiones coloidales con los fármacos, es un compuesto anfipático con regiones hidrofóbicas, forma complejos con fármacos hidrofóbicos insolubles en agua, y por la porción hidrofílica interactúa con la solución acuosa (146). HPMCAS es un buen polímero para la fabricación de las DS porque mantiene la viscosidad de fusión (170 °C el grado L es el más viscoso después M, la H es la más baja), alta  $T_g$ : 120° C, buena estabilidad térmica y baja higroscopicidad (95); asimismo, este *acarreador* polimérico tiene una naturaleza dúctil a una temperatura de aproximadamente 130 °C (147). No se aglomera, sino que las moléculas permanecen dispersas, lo que permite una mayor solubilidad del complejo polímero-API (148), densidad: 1.285 g/cm<sup>3</sup> (146). La evidencia científica muestra que los diferentes grados de HPMCAS afectan significativamente el desempeño del polímero como *acarreador* de DS's, siendo una de sus ventajas comprobadas que mantiene la sobresaturación del fármaco modelo de baja solubilidad e inhibe la precipitación del fármaco por la formación de partículas coloidales en soluciones acuosa.

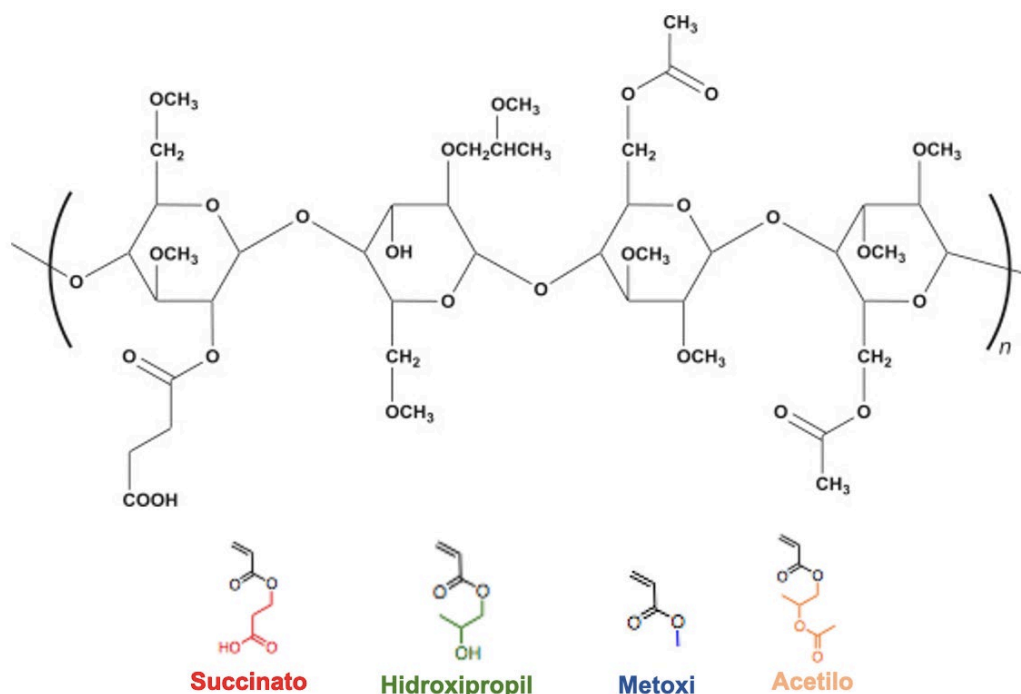


Figura 19. Estructura química HPMCAS y los grupos funcionales que conforman la molécula.

Fuente: Modificado de (149,150)

Tabla 15. Contenido de los grupos sustituyentes de HPMCAS. Todos los datos son % en peso.

Fuente: Elaboración propia con información de (146,148).



GRADO	CONTENIDO % (m/m)				Tg	Td	pH	DTP	
	ACETIL	SUCCINATO	METOXIL	HIDROXIPROPOXI				Fina	Granular (G)
					°C		(F)		
L	5-9%	14-18%	20-24%	5-9%	119	258	5.8		
M	7-11%	10-14%	21-25%	5-9%	120	267	6	5-10 $\mu m$	<1 mm
H	10-14%	4-8%	22-26%	6-10%	122	276	6.8		

*T<sub>g</sub>*: Temperatura de transición vítrea

*T<sub>d</sub>*: Temperatura de degradación

DTP: Distribución del tamaño de partícula

#### 1.9.5.5 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Es un polímero a base de celulosa que existe en un estado amorfo con grupos hidrófilos (hidroxi) y lipófilos (éter) (Figura 20) y se usa comúnmente como *acarreador* hidrofílico de liberación sostenida; tiene diferentes grados de sustitución y son metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa tipo E (HPMC 2910), hidroxipropilmetilcelulosa tipo F (HPMC 2906) e hidroxipropilmetilcelulosa tipo K (HPMC 2208). HPMC es un polímero hidrofílico no iónico que es soluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos, incluidos metanol, etanol, propanol y diclorometano. Mantiene fuertes interacciones fármaco-polímero, y la alta temperatura de transición vítrea de 180 °C (Tabla 16) es un atributo importante para el desarrollo de DSA (6,151,152)

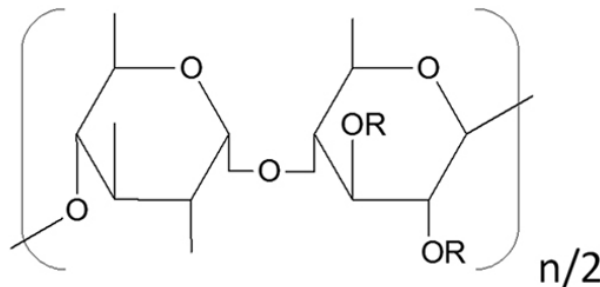


Figura 20. Estructura química de HPMC (6,151,152)

Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas de los polímeros (6,95)

POLÍMERO	FORMA FÍSICA	PESO MOLECULAR (G/MOL)	SOLUBILIDAD EN AGUA	HIGROSCOPICIDAD	TG / TM (°C)	TD (°C)	PARÁMETRO DE SOLUBILIDAD (MPA <sup>1/2</sup> )	
PEG 400	Cristalino	400	Intermedio	Alto	ND	ND	18.9	
PEG 600		600					23.70	
PEG 800		800					23.70	
PEG 1000		1,000		Moderado	37-40	160	23.70	
PEG 1500		1,500			44-48		23.70	
PEG 2000		2,000			45-50	17.6		
PEG 3000		3,000			48-54	ND		
PEG 4000		4,000			50-58	ND		
PEG 6000		6,000			55-63	ND		
PEG 8000		8,000		60-63	19.8			
PEG 10 000		10,000		62-65	16.6			
PEG 20 000		20,000		60-63	ND			
PVP/VA		Amorfo		45,000 – 7,000	Anfilífico	Moderado	100-109	230
Soluplus	Amorfo	118,000	Anfilífico	Moderado	70	250	19.40	
HPMCAS L	Amorfo	50,000	Aprox. pH 5.8	Alto	119	258	29.10	
HPMCAS M					pH 6	120		267
HPMCAS H					Aprox. pH 6.8	122		276
HPMC-E	Amorfo	85,000-150,000	Soluble	Alto	141	ND	29.95	
HPMC-F					160	240	29.05	
HPMC-K					172	260	30.57	

ND: No determinado

## Técnicas para caracterización de DS

### Microscopía con el análisis computarizado de imagen

Esta es una técnica que permite estudiar la DTP y proporciona la capacidad de medir las características morfológicas de partículas sólidas muy pequeñas. Para obtener un análisis más completo, se emplea un equipo que contiene una cámara digital (Morphologi G3 de Malvern Panalytical) compatible con computadora, cuyo software se utiliza para registrar, digitalizar, almacenar y procesar datos sobre el tamaño y la forma de las partículas (153).

#### 1.10.1.1 Descripción del equipo

El Morphologi G3 (**Figura 21**) consta de una computadora que ejecuta el software Morphologi y el instrumento Morphologi G3 que incluye la unidad óptica en la que se encuentra el revólver objetivo, conexiones del panel posterior, unidad de dispersión de muestra que utiliza un suministro de aire comprimido (5.5 bar mínimo a 9 bar máximo), etapa de precisión XY, porta placas de muestras y placa de muestras, cámara digital, fuente

de alimentación de 40V para electrónica de control y palanca de mano para mover el escenario XY manualmente (153).

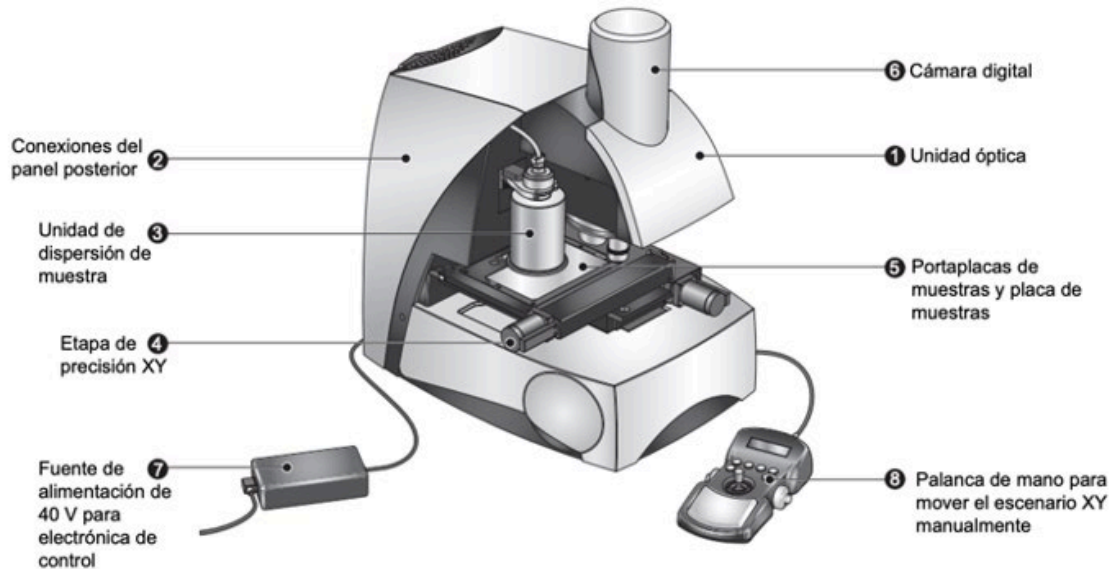


Figura 21. Componentes del instrumento Morphologi G3

Fuente: Modificado de (153)

#### 1.10.1.2 Parámetros para el análisis de tamaño y forma de las partículas

El análisis captura una imagen bidimensional (2D) de una partícula 3D y calculan varios parámetros de forma y tamaño de partícula en función de esta imagen 2D (**Figura 22**). Los parámetros que abarca el Morphologi G3 se muestran en la Tabla 17. Las propiedades de la forma, como la circularidad, la convexidad y elongación, normalmente se normaliza entre 0 y 1 para una comparación rápida y fácil (**Figura 23**) (100). Los reportes generados por el software pueden distinguir entre tres percentiles de población diferentes ( $D_{90}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{10}$ ) y el promedio de cada uno de los parámetros. Ejemplo: El  $D_{90}$  es el valor por debajo del cual se encuentra el 90% de la muestra de partículas.

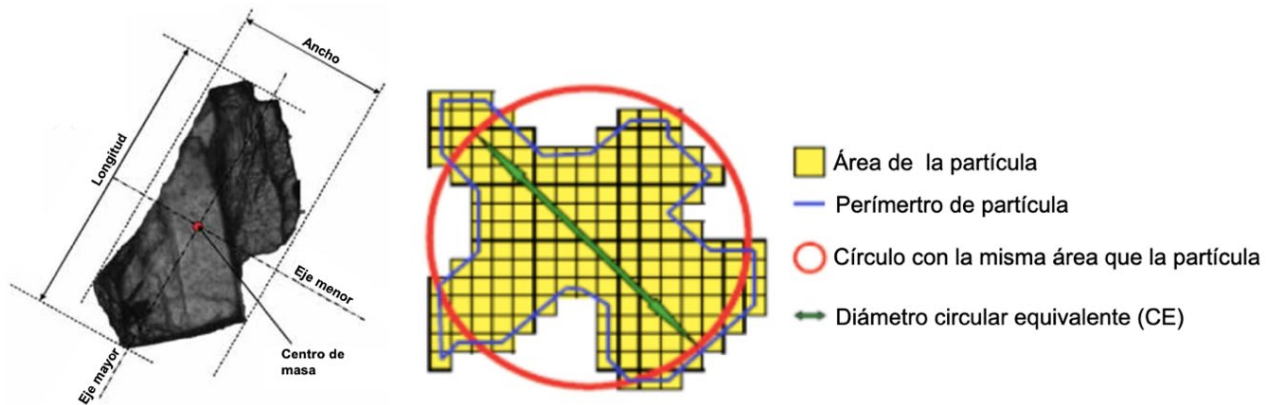


Figura 22. Parámetros para describir el tamaño de partícula

Fuente: Modificado de (154).

Tabla 17. Definición de parámetros para la caracterización del tamaño de partículas

Fuente: Traducido de (154).

PARÁMETROS	DEFINICIÓN
<b>CE diámetro (<math>\mu m</math>)</b>	El diámetro de un círculo con la misma área que la imagen 2D de la partícula.
<b>Longitud (<math>\mu m</math>)</b>	Todas las líneas posibles de un punto del perímetro a otro punto del perímetro se proyectan sobre el eje mayor (eje de mínima energía de rotación). La longitud máxima de estas proyecciones es la longitud del objeto.
<b>Ancho (<math>\mu m</math>)</b>	Todas las líneas posibles de un punto del perímetro a otro punto del perímetro se proyectan sobre el eje menor. La longitud máxima de estas proyecciones es el ancho del objeto.
<b>Distancia máx. (<math>\mu m</math>)</b>	Mayor distancia entre dos píxeles cualesquiera en una partícula
<b>Perímetro (<math>\mu m</math>)</b>	Perímetro real de partícula
<b>Eje mayor</b>	Eje de mínima energía de rotación
<b>Área (<math>\mu m^2</math>)</b>	Área real de la partícula en micras cuadradas
<b>Área (píxeles)</b>	Número de píxeles en partículas
<b>Circularidad</b>	Circunferencia del círculo de área equivalente dividida por el perímetro real de la partícula = $2 \sqrt{\frac{\pi \times \text{Área}}{\text{Perímetro}}}$



<b>HS circularidad</b>	Un círculo perfecto tiene una circularidad HS de 1, mientras que una barra estrecha tiene una circularidad HS cercana a 0. Circularidad de alta sensibilidad (circularidad al cuadrado) = $\frac{4 \times \pi \times \text{Área}}{\text{Perímetro}^2}$
<b>Convexidad</b>	Perímetro de casco convexo dividido por el perímetro de partículas real
<b>Solidez</b>	Área de partículas real dividida por el área del casco convexo
<b>Relación de aspecto</b>	Es la relación entre el ancho y la longitud de la partícula. Relación de aspecto = $\frac{\text{Ancho}}{\text{Longitud}}$
<b>Elongación</b>	Es una relación de aspecto. Los valores de elongación oscilan entre 0 y 1. Elongación = $1 - \frac{\text{Ancho}}{\text{Longitud}}$
<b>Intensidad media</b>	Promedio de todos los valores de escala de grises de cada píxel en la partícula
<b>Desviación estándar de intensidad</b>	Desviación estándar de todos los valores de escala de grises de cada píxel en la partícula
<b>Centro x posición (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Coordenada x del centro de masa de la partícula
<b>Centro y posición (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Coordenada y del centro de masa de la partícula







	<p>La <b>circularidad</b> es una medida de la cercanía a un círculo perfecto. La circularidad es la relación del perímetro de un círculo con la misma área que la partícula dividida por el perímetro de la imagen real de la partícula. La circularidad tiene valores en intervalos 0 a 1, donde la circularidad de un círculo perfecto es 1 y el valor de circularidad de un objeto irregular está más cerca de 0. La circularidad es sensible a ambos cambios en la forma general y rugosidad de la superficie.</p>	<p>La <b>convexidad</b> es una medida de la rugosidad superficial de una partícula. Una forma suave tiene una convexidad de 1, mientras que un objeto irregular tiene una convexidad cercana a 0. La convexidad es sensible a los cambios en la rugosidad de la superficie, pero no a la forma general.</p>	<p>La <b>elongación</b> es una medida de la relación largo-ancho. Las formas que son simétricas en todos los ejes, como un círculo o un cuadrado, tiene un valor de elongación de 0; las formas con relación de aspecto grandes tienen un alargamiento más cercano a 1. El alargamiento no se ve afectado por la rugosidad de la superficie: Una elipse suave tiene una elongación similar a una elipse puntiaguda con una relación de aspecto similar.</p>
	1	1	0
	0.64	0.96	0.82
	0.89	1	0
	0.67	1	0.79
	0.50	0.59	0.24
	0.35	0.69	0.83

Figura 23. Definición de parámetros para la caracterización de la forma de partículas

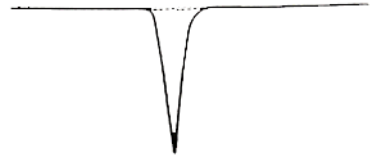
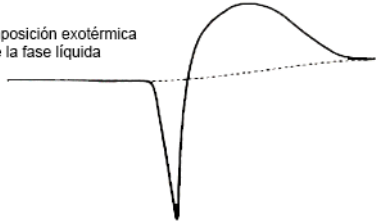
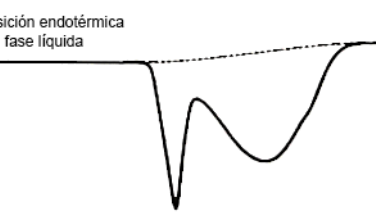
Fuente: Traducido y modificado de (154)

#### Calorimetría diferencial de barrido

La **calorimetría diferencial de barrido** (DSC, por sus siglas en inglés, *Differential Scanning Calorimetry*), es una técnica utilizada para medir los cambios de entalpía. La entalpía es el flujo de calor intercambiado entre una muestra y una referencia térmicamente inerte en función de la temperatura y el tiempo. Cuando la muestra se calienta, se enfría o se mantiene isotérmicamente a una temperatura constante, se producen efectos térmicos,

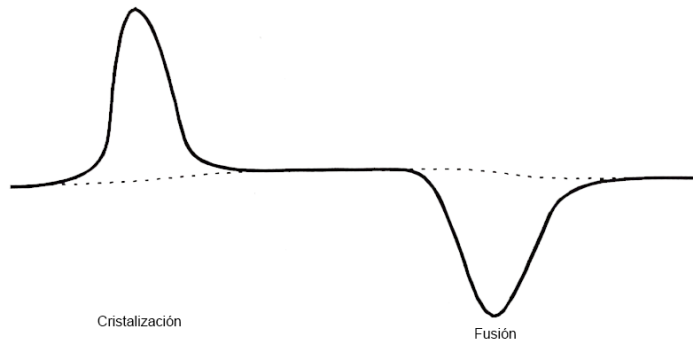
causadas por transiciones físicas o reacciones químicas que ocurren en la muestra en la Tabla 18. Esta técnica tiene varias aplicaciones relacionadas con el campo farmacéutico y puede determinar:  $T_m$ ,  $T_g$ , ebullición y cristalización, análisis de solvatación (solvente ligado y solvente adsorbido), calor de transición, determinación de pureza, análisis de incompatibilidad, cinética de descomposición y transiciones polimórficas (155). La señal medida es la energía en milivatios absorbida o liberada por la muestra, dando como resultado un termograma con un pico endotérmico o exotérmico (156), en el eje X se tiene la temperatura y en el eje Y el flujo de calor.

Tabla 18. Descripción general de los efectos térmicos del DSC (157).

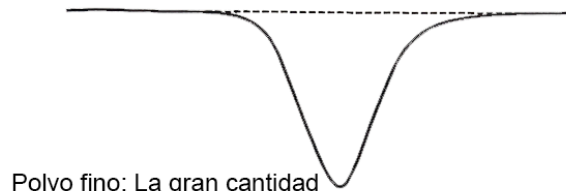
Efecto térmico	Termograma DSC
<b>Fusión</b>	<p>Sin descomposición visible</p> 
<b>Fusión de compuestos orgánicos con descomposición</b>	<p>Descomposición exotérmica de la fase líquida</p>  <p>Descomposición endotérmica de la fase líquida</p> 
<b>Cristalización de una muestra amorfa al calentarse seguida de fusión</b>	



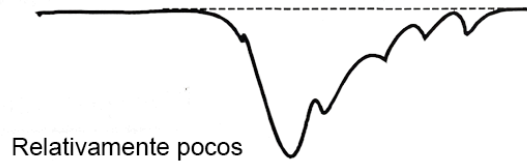
**Polimorfismo**



**Transición enantiotrópica sólido-sólido de la forma de baja temperatura**



Polvo fino: La gran cantidad de cristales produce estadísticas perfectas



Relativamente pocos cristales grandes con transiciones individuales

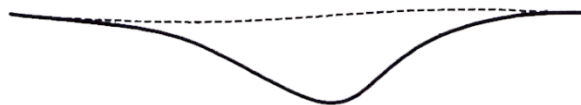
**Transición vítrea**



Relajación de la entalpía



Evaporación,  
secado, desorción,  
sublimación



#### 1.10.2.1 Descripción del equipo

Un esquema del equipo se muestra en la

**Figura 24.** Contiene una celda de medición con todos los componentes, incluye un horno con un sistema de calentamiento y de enfriamiento que puede controlar el programa de temperatura indicado. Contiene los sensores de flujo de calor, los termopares (sensores que miden la temperatura), un gas de purga que forma la atmósfera en la que se realiza la prueba, este gas es inerte y finalmente el gas de protección que tiene contacto con las partes del equipo para protegerlos de cualquier tipo de daño. También incluye un crisol con la muestra con volúmenes que oscilan entre 0.1 a 100 mg, según la densidad de la muestra (155) y un crisol de referencia, por lo general, se usa vacío. Los crisoles están diseñados para una conductividad térmica óptima (158), se sellan con una tapa mediante una prensa.

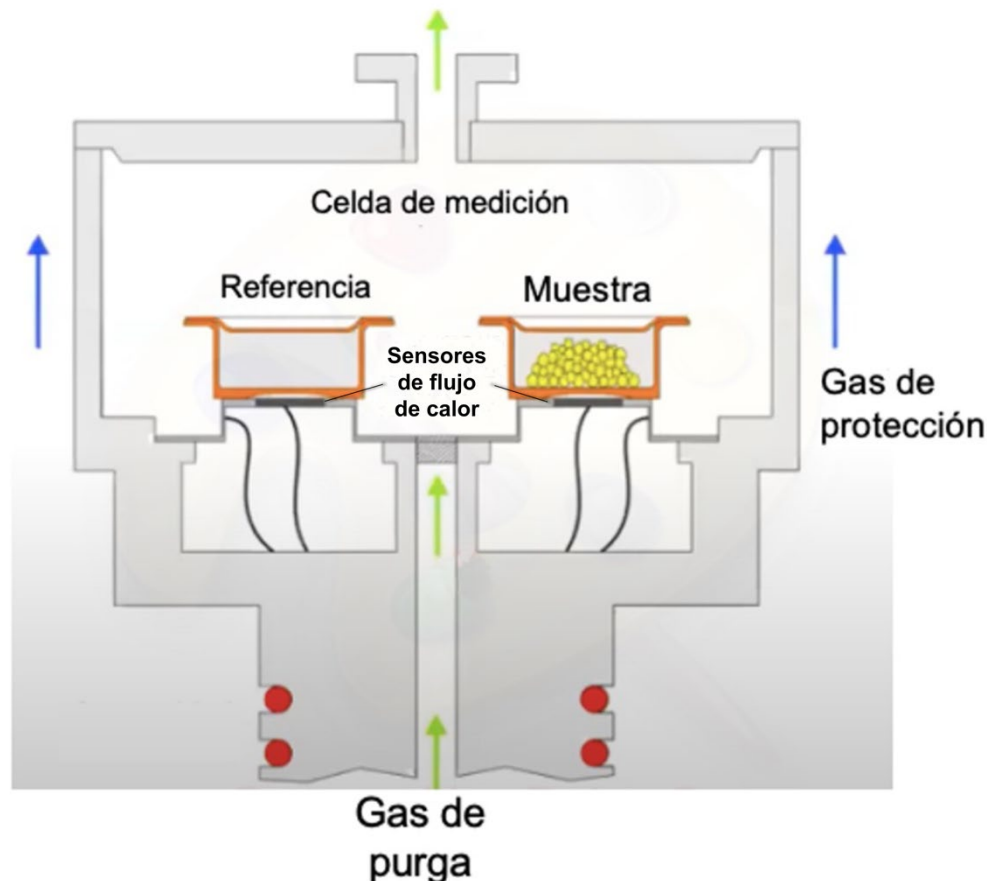


Figura 24. Esquema de un equipo de DSC

Fuente: Modificado de *google.com*

### Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es la técnica analítica no destructiva más utilizada para caracterizar sólidos cristalinos. Determina sus posiciones atómicas, el tamaño del cristal, la cuantificación de fases cristalinas, el análisis cualitativo y proporciona información sobre las dimensiones de la celda unitaria. Esta técnica se aplica a cualquier material cristalino, ya sea un monocristal compuesto por un único cristal o policristalinas (povos) que son un conjunto de muchos cristales pequeños o granulados (159).

#### 1.10.3.1 Descripción del equipo

El instrumento que se utiliza es el difractómetro de rayos X **Figura 25**, consta de un goniómetro, es un dispositivo que sirve para medir ángulo, específicamente el ángulo de difracción, una rendija de dispersión y de anti-dispersión, una rendija detectora que es por donde pasan los haces de rayos X, el monocromador (dispositivo óptico) encargado de homogeneizar la longitud de onda de los rayos X difractados, un detector, un espacio donde se coloca la muestra y la fuente de rayos X. Los rayos X se producen acelerando electrones desde un cátodo (polo positivo) por medio de alto voltaje y esos electrones se hacen incidir sobre un blanco metálico que es el ánodo (polo negativo). La interacción de los electrones con el ánodo metálico produce rayos X que inciden sobre la muestra, para obtener su patrón de difracción esto se muestra en un difractograma; en el eje "X" se tiene el ángulo de difracción  $2\theta$ , que representa la suma del ángulo de incidencia al ángulo de difracción, en el eje "Y" la intensidad de rayos X difractados. Cada pico observado en el difractograma es un plano de difracción que se encuentra en la red cristalina e indica la presencia de un estado cristalino en una determinada región. El haz de rayos X se hace incidir en la muestra, causando interferencia constructiva y a base de la ley de Bragg se analiza (159).

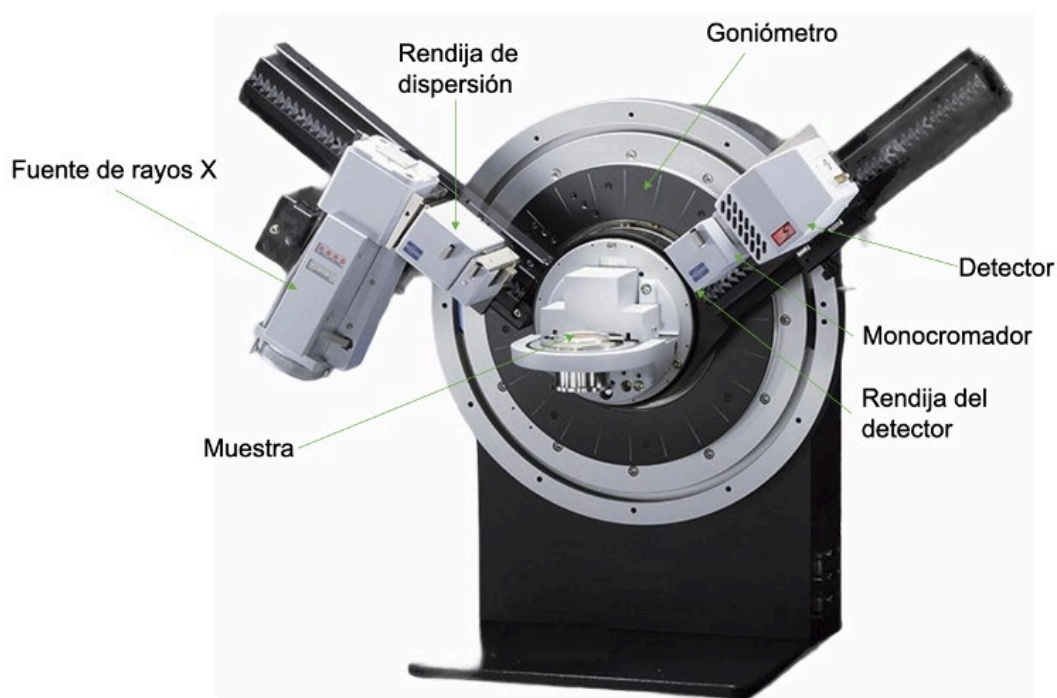


Figura 25. Componentes de difractómetro

Fuente: Modificado de *google.com*

#### Prueba de disolución para granulados farmacéuticos

La prueba de disolución es un método farmacopeico utilizado para determinar la cantidad de un API disuelto en un solvente en un tiempo determinado bajo ciertas condiciones. En este sentido, disuelto significa que las moléculas del fármaco interactúan con las moléculas del disolvente y, por el contrario, no disuelto quiere decir, que las moléculas del fármaco interactúan entre sí a través de fuerzas cohesivas intermoleculares, dando como resultado la precipitación (73). Los ensayos de disolución son la prueba *in vitro* para predecir el comportamiento de biodisponibilidad que tendrán los medicamentos *in vivo*. Existen diferentes aparatos para las pruebas de disolución de diferentes formas farmacéuticas (*Tabla 19*).

#### 1.10.4.1 Medición de la velocidad de disolución

A través de las pruebas de disolución se puede obtener el **perfil de disolución** que representan la cuantificación de fármaco disuelto en diferentes tiempos; se dispone de diversos modelos matemáticos para obtener una mejor interpretación cuantitativa de los valores obtenidos en las pruebas de disolución (*Tabla 20*).

De acuerdo con la ecuación de **Noyes-Whitney**, las partículas muy pequeñas aumentan la velocidad de disolución, lo que se correlaciona con una mayor biodisponibilidad del fármaco (76). Por lo tanto, la velocidad de disolución se puede expresar mediante esta ecuación que relaciona la velocidad de disolución ( $dC/dt$ ) con el gradiente de concentración ( $C_s - C_t$ ). Los científicos Noyes y Whitney fueron los primeros en establecer una referencia a la evaluación de disolución. Propusieron que la velocidad de disolución está limitada por una capa saturada de soluto formada por las partículas a entrar en contacto con el medio (que ocurre instantáneamente), y que el soluto migra de la capa saturada al medio de disolución (**Ecuación 1**). **Nernst y Brunner** luego propusieron la relación entre la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión ( $D$ ), a través de una ecuación derivada de la ley de Noyes-Whitney aplicando la ley de difusión de Fick (**Ecuación 2**), lo cual reitera que la absorción de un fármaco a través de las membranas epiteliales intestinales es directamente proporcional a la tasa de sobresaturación alcanzada (155,160).

#### **Ecuación 1:**

$$\frac{dC}{dt} = k (C_s - C)$$

#### **Ecuación 2:**

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

Donde

$dC/dt$  = Velocidad de disolución del fármaco ( $kg \cdot s^{-1}$ )

$k$  = Constante

$C_s$  = Concentración de saturación del fármaco (representa la solubilidad del compuesto) ( $kg$  o  $\frac{moles}{L}$ )

C = Concentración en la disolución a los diferentes tiempos (*kg o moles/L*)

S = Área superficial de la partícula ( $\text{cm}^2$ )

D = Coeficiente de difusión ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )

V = Volumen del medio de disolución ( $\text{cm}^3$ )

H = Espesor de la capa saturada.

Un modelo empírico utilizado para la correlación entre los modelos *in vitro* e *in vivo*, es el modelo de **Wellburg**, que establece la liberación o disolución de un fármaco en el tiempo, mediante la **Ecuación 3**.

### **Ecuación 3:**

$$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(t - T_i) - \log a$$

Donde:

a= Escala de tiempo del proceso

T<sub>i</sub>= Tiempo de retraso antes del inicio del proceso de disolución o liberación y en la mayoría de los casos será cero.

B= Parámetro de forma, caracteriza la curva como exponencial

Este modelo, sin embargo, es puramente empírico y no utiliza ningún modelo cinético, por lo tanto, no caracteriza bien la cinética de disolución del fármaco (160).

**Higuchi** basó sus estudios en matrices de fármacos y en su tratamiento matemático utilizó diferentes parámetros como la forma de las partículas, así como las constantes de difusión en el medio. Extendió sus estudios a formulaciones con partículas esféricas y su modelo se resume en la

**Ecuación 4:**

**Ecuación 4:**

$$f_t = K_H t^{1/2}$$

Donde  $K_H$  es la constante de disolución de Higuchi que en ocasiones los autores cambian sus parámetros de acuerdo a las formulaciones. Este modelo que maneja la raíz cuadrada del tiempo para la descripción de la disolución es adecuado para muchos tipos de formulaciones distintas (160).

El modelo de **Hixson-Crowell** considera que el área de la partícula es proporcional a su volumen, de esto depende la velocidad de disolución, además toma en cuenta los coeficientes de disolución y el grosor de la capa de difusión, con esta **Ecuación 5** se considera la disminución del tamaño de partícula en el tiempo (160).

**Ecuación 5:**

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$$

Donde:

$W_0$ = La cantidad inicial del fármaco en su forma farmacéutica dada

$W_t$ = La cantidad restante del fármaco en su forma farmacéutica al tiempo t

$K_s$ = la constante de la relación volumen-superficie

El modelo denominado **Korsmeyer–Peppas** se utiliza para formas farmacéuticas poliméricas, en cuyo caso no se conoce adecuadamente el mecanismo de liberación o cuando hay más de una forma de liberación, este modelo considera los coeficientes de difusión, la liberación fraccional del fármaco, la capa de difusión y un factor que indica la

forma de liberación (160), cuando predomina la difusión, la **Ecuación 6** toma la siguiente forma:

**Ecuación 6:**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Donde:

a= Constante que incorpora características estructurales y geométricas de la forma farmacéutica.

n= Exponente de liberación (indicativo del mecanismo de liberación del fármaco)

Mt/M $\infty$ = Liberación fraccionada de fármaco

A partir del modelo de matriz de fármaco de Higuchi se desarrolló el modelo **Baker-Lonsdale** en donde se considera que la matriz es esférica, esto es adecuado para formulaciones de microcápsulas y microesferas y está definida por la **Ecuación 7**:

**Ecuación 7:**

$$f_t = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

Donde

K= es la pendiente de la gráfica

Este modelo permite la linealización de la gráfica y de esta forma visualizar claramente los resultados (160).

Para aquellas formulaciones en que sus partículas se puedan modelar como esferas, placas o cilindros planos con una erosión heterogénea, se propone el modelo de **Hopfenberg** (160) que se define por la **Ecuación 8**:

**Ecuación 8:**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n$$


Donde:

$k_0$ : Tasa de erosión constante

$C_0$ : Concentración inicial de fármaco en la matriz

$a_0$ : Radio inicial para una esfera o cilindro o la mitad de espesor para una parte gruesa.

Tabla 19. Diferentes aparatos de pruebas de disolución (20,161)

APARATO DE DISOLUCIÓN	DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO	FORMA FARMACÉUTICA
<p><b>Aparato 1 (Canasta)</b></p> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vaso</li> <li>2. Eje motriz metálico</li> <li>3. Canastilla cilíndrica de acero inoxidable, malla 40</li> <li>4. Baño termostático (37±0.5°C)</li> </ol>	<p>Flotantes, sólidos, perlas, cápsulas, supositorios</p>

### Aparato 2 (Paleta)



- |   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vaso</li> <li>2. Eje motriz metálico</li> <li>3. Paleta metálica, recubierta por un polímero fluorocarbonado</li> <li>4. Baño termorregulado (<math>37 \pm 0.5^\circ\text{C}</math>)</li> </ol> | <p>Tabletas, cápsulas y suspensiones.</p> |
|---|---|

### Aparato 3 (Cilindro oscilante)



- |  |               |
|--|---------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cilindro oscilante</li> <li>2. Vasos cilíndricos de vidrio (fondo plano)</li> <li>3. Cilindros de vidrio con uniones de acero inoxidable y cribas de un material no adsorbente (muestra en cilindro)</li> <li>4. Temperatura <math>37 \pm 0.5^\circ\text{C}</math>.</li> </ol> | <p>Perlas</p> |
|--|---------------|

### Aparato 4 (celda de flujo continuo)



- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Celda de Flujo</li> <li>2. Muestreador automático y bomba para medio de disolución</li> <li>3. Sistema de filtrado incluido</li> <li>4. Baño que mantiene medio a <math>37 \pm 0.5^\circ\text{C}</math></li> </ol> | <p>Tabletas, polvos, supositorios, cápsulas de gelatina blanda y dura, implantes, gránulos y suspensiones.</p> |
|--|--|



---

**Aparato 5 (paleta sobre disco)**



1. Paleta sobre disco
  2. Igual al Aparato 2, excepto disco en el fondo del vaso.
- Parches transdérmicos

---

**Aparato 6 (cilindro rotativo)**



1. Cilindro
  2. Aparato 1 sustitución de canastillo por un cilindro de acero inoxidable
- Parches transdérmicos

---

**Aparato 7 (soporte reciprocante)**



1. Soporte de oscilación vertical
  2. Conjunto de recipientes calibrados, de vidrio u otro material inerte.
  3. Conjunto de soportes para muestras.
  4. Motor que da un movimiento oscilante.
- Parches transdérmicos
-



Tabla 20. Tabla comparativa de los diferentes modelos matemáticos (160)

AUTORES	AÑO	FÓRMULA	GRÁFICA	APLICACIONES
Hixson-Crowell	1931	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$ <p><b>W<sub>0</sub></b>: Cantidad inicial de fármaco en la forma farmacéutica</p> <p><b>W<sub>t</sub></b>: Cantidad restante de fármaco en la forma farmacéutica en el tiempo t</p> <p><b>K<sub>s</sub></b>: Constante que incorpora la relación superficie-volumen.</p>	Raíz cubica del porcentaje de fármaco que queda en la matriz vs tiempo	Tabletas
		<hr/>		
Weibull	1951	$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(t - T_i) - \log a$ <p><b>a</b>: Escala de tiempo del proceso</p> <p><b>T<sub>i</sub></b>: Tiempo de retraso antes del inicio del proceso de disolución o liberación y en la mayoría de los casos será cero.</p> <p><b>b</b>: Parámetro de forma, caracteriza la curva como exponencial</p>	Relación lineal para una gráfica logarítmica de - ln (1-m) vs tiempo (t).	Todo tipo de curvas de disolución de diferentes formas farmacéuticas.
		<hr/>		
Higuchi	1961-1963	$f_t = K_H t^{1/2}$ <p><b>K<sub>H</sub></b>: Constante de disolución</p> <p><b>t<sup>1/2</sup></b>: Raíz cuadrada del tiempo</p>	Porcentaje acumulado de liberación de fármaco vs la raíz cuadrada del tiempo	Varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada. Por ejemplo, sistemas transdérmicos y tabletas con fármacos solubles en agua.
		<hr/>		
Korsmeyer-Peppas	1983	$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$ <p><b>a</b>: Constante que incorpora características estructurales y geométricas de la forma farmacéutica</p>	Logaritmo del porcentaje acumulado de liberación del fármaco vs logaritmo del tiempo.	Se aplica generalmente para analizar la liberación de formas farmacéuticas poliméricas, de igual manera cuando el mecanismo de liberación no es bien conocido o cuando podría estar

$n$ : Exponente de liberación (indicativo del mecanismo de liberación del fármaco)

$M_t / M_\infty$  : Liberación fraccionada de fármaco

involucrado más de un tipo de fenómenos de liberación.

$$f_t = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

**Baker–Lonsdale**

1974

$M_t$ : Cantidad de fármaco liberada en el tiempo  $t$

$M_\infty$ : Cantidad de fármaco liberada en un tiempo infinito.

$K$ : Pendiente

$[d (M_t / M_\infty)] / dt$   
con respecto a la raíz del tiempo inverso

Liberación de varias formulaciones de microcápsulas o microesferas.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n$$

**Hopfenberg**

1976

$M_t$  : Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$

$M_\infty$ : Cantidad total de fármaco disuelto cuando se agota la forma farmacéutica

$M_t / M_\infty$ : Fracción de fármaco disuelto

$k_0$ : Tasa de erosión constante

Concentración del fármaco disuelto vs tiempo.

Liberación de fármacos a partir de placas, esferas y cilindros infinitos que muestran una erosión heterogénea.

$C_0$ : Concentración inicial de fármaco en la matriz

$a_0$ : Radio inicial para una esfera o cilindro o la mitad de espesor para una parte gruesa.

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C)$$

**Noyes-Whitney**

1897

$dC/dt$ : Velocidad de disolución del fármaco ( $kg \cdot s^{-1}$ )

$k$ : Constante

$C_s$ : Concentración de saturación del fármaco (representa la solubilidad del compuesto) ( $kg$  o  $\frac{moles}{L}$ )

$C$ : Concentración en la disolución a los diferentes tiempos ( $kg$  o  $moles/L$ )

Concentración del fármaco vs tiempo.

Formas farmacéuticas sólidas.

#### 1.10.4.2 Medición de la solubilidad

La solubilidad es un proceso termodinámico, una propiedad fisicoquímica, es decir, el resultado final o el punto final (muestra en un solo tiempo), que representa la capacidad de disolución, sin importar cuánto tiempo o qué tan rápido tome alcanzarlo.

La medición de la solubilidad se puede realizar por diferentes tipos de estudios:

1. **Solubilidad en equilibrio:** Método isotérmico, que consiste en agregar un exceso de soluto a un solvente con agitación vigorosa a una temperatura determinada. En general, 24 horas son suficientes para alcanzar el equilibrio. La concentración del soluto se cuantifica mediante técnicas analíticas apropiadas (161).

2. **Titulación potenciométrica ácido-base:** Es el cambio característico de la curva de titulación que se obtiene representando el valor del pH contra la cantidad de ácido/base consumida, causado por la precipitación del compuesto (161).
3. **Método no isotérmico:** El soluto se equilibra con el solvente adicionando la misma cantidad de masa en ambos a una temperatura determinada, agitando la suspensión y aumentando gradualmente la temperatura (161).

#### 1.10.4.3 Disolución intrínseca

La disolución intrínseca es un método aprobado por la USP para determinar la solubilidad y la velocidad de disolución de los principios activos, ya sean en polvo o granulados (162). La velocidad de disolución intrínseca (VDI) es la velocidad de disolución de un principio activo puro cuando el área superficial, la temperatura, la agitación o la velocidad de agitación, el pH y la fuerza iónica del medio de disolución se mantienen constantes (163). La velocidad de disolución intrínseca se puede obtener por diferentes equipos mediante el aparato de Woods (disco rotatorio) o el disco estacionario (**Figura 26**). Aquí, se utiliza un punzón y una matriz para comprimir el API en un disco. Se usa un medio de disolución a una temperatura determinada como se especifica en la monografía para cada fármaco y se cuantifica la cantidad de API a cierto tiempo con algún método de cuantificación, y los datos obtenidos de la cantidad acumulada de fármaco disuelto se grafican con respecto al tiempo y la pendiente de la ecuación lineal da la velocidad de disolución en unidades de masa por segundo. La VDI se obtiene dividiendo el valor de la pendiente por el área superficial del comprimido preparado, y se expresa en unidades de masa  $\text{cm}^{-2}\cdot\text{sec}^{-1}$  (161).

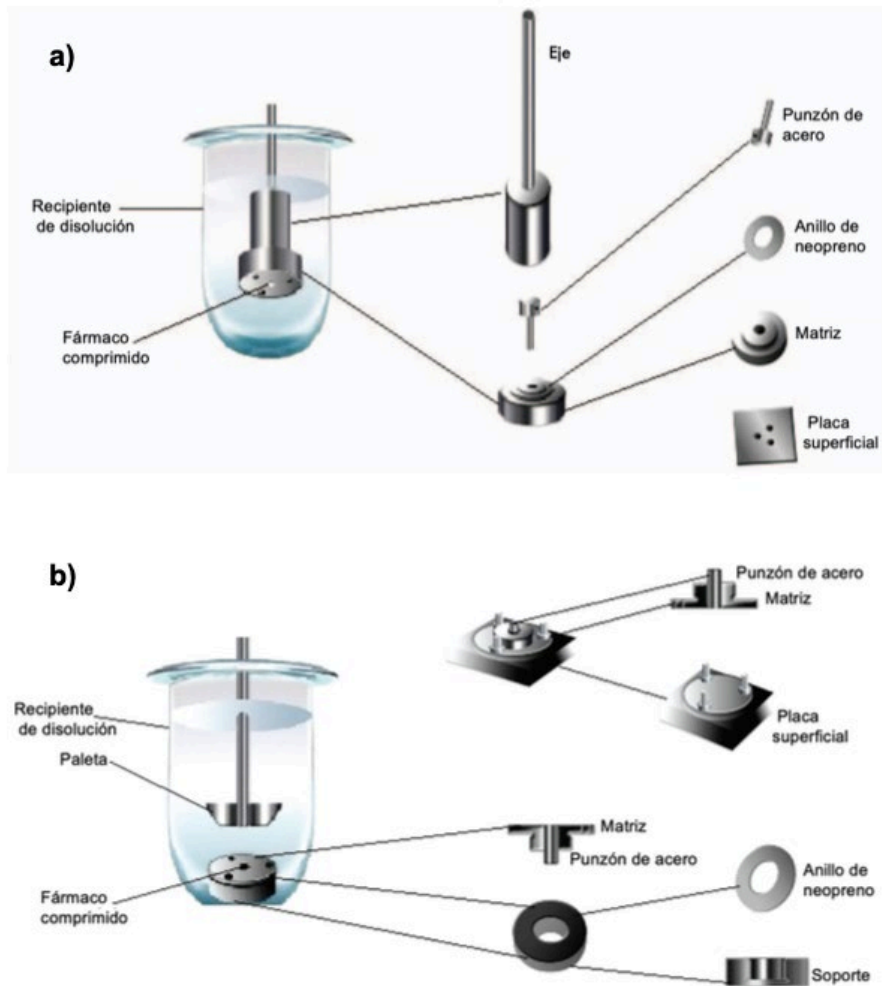


Figura 26. Aparatos de disolución intrínseca. a) Disco rotatorio (aparato de Wood), b) Disco estacionario

Fuente: Modificado de (164)

#### 1.10.4.4 Disolución aparente

La **disolución aparente** se utiliza para caracterizar el perfil de disolución del API (165). En la farmacopea europea y británica, esta técnica se denomina “disolución aparente”, y el aparato de elección para esta prueba *in vitro* es la celda de flujo continuo (USP 4) (Figura 27), este aparato en comparación de los otros ensayos de disolución permite una mejor simulación de las condiciones fisiológicas *in vivo*. Este aparato tiene dos configuraciones, el modo circuito abierto y cerrado (Figura 27a); la bomba (Figura 27b) debe

de mantener una velocidad de flujo constante durante toda la prueba. Las regulaciones de la USP requieren un perfil de flujo sinusoidal con una acción de pulso de 120 +/- 10 pulsos por minuto. La velocidad de flujo se puede ajustar de 1.5 a 35 ml/min, siguiendo las recomendaciones de la velocidad del flujo estándar de la USP de 4, 8 y 16 ml/min. Hay dos tipos de flujos hidrodinámicos; flujo turbulento, es útil para las formas farmacéuticas que requieren agitación a alta velocidad para liberar el ingrediente activo; este flujo es causado por la pulsación de la bomba a 120 pulsos por minuto. El otro es el flujo laminar, descrito en la USP, donde la celda de flujo se llena con perlas de vidrio de 1 mm, este flujo está más controlado a medida que cruza el polvo o granulado. Existen diferentes celdas (Figura 27d) para adaptarse a varias formas farmacéuticas, están las celdas pequeñas (12 mm) y las celdas grandes (22.6 mm) (165).

El sistema abierto mantiene un flujo continuo de medio de disolución fresco y se puede programar con hasta tres medios diferentes, las muestras se recolectan como fracciones a lo largo de intervalos de tiempo (Figura 28a) y los resultados se expresan como una curva diferencial o la velocidad de liberación del fármaco a través del tiempo. Primero se calcula la concentración del fármaco en cada una de las muestras, luego se calcula la cantidad del fármaco en cada intervalo de fracción (Figura 28c). Un circuito cerrado recicla un volumen constante de medio (Figura 28b), las muestras se toman a ciertos tiempos, los resultados de fármaco disuelto se indican como una curva de disolución acumulada (Figura 28d) (en un sistema abierto también se puede expresar en una curva acumulada sumando los intervalos) (165). El sistema cerrado se elige para muestras que requieren un pequeño volumen de medio y, por el contrario, el sistema abierto se eligen para muestras que necesitan un alto volumen de medio para compuestos poco solubles (166).

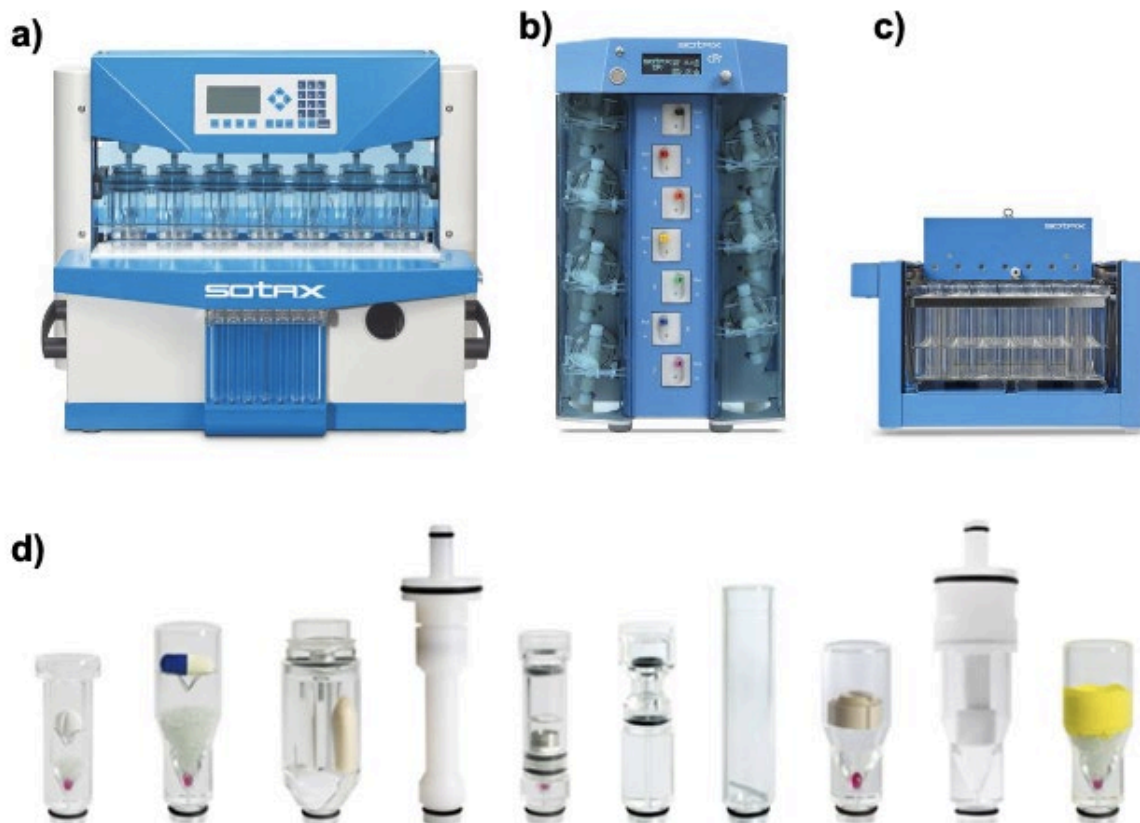


Figura 27. Celda de flujo continuo (USP 4). a) Celda de flujo continuo; b) Bomba; c) Muestreador automático y d) Celdas específicas para varias formas farmacéuticas.

Fuente: Elaboración propia con información de (165)

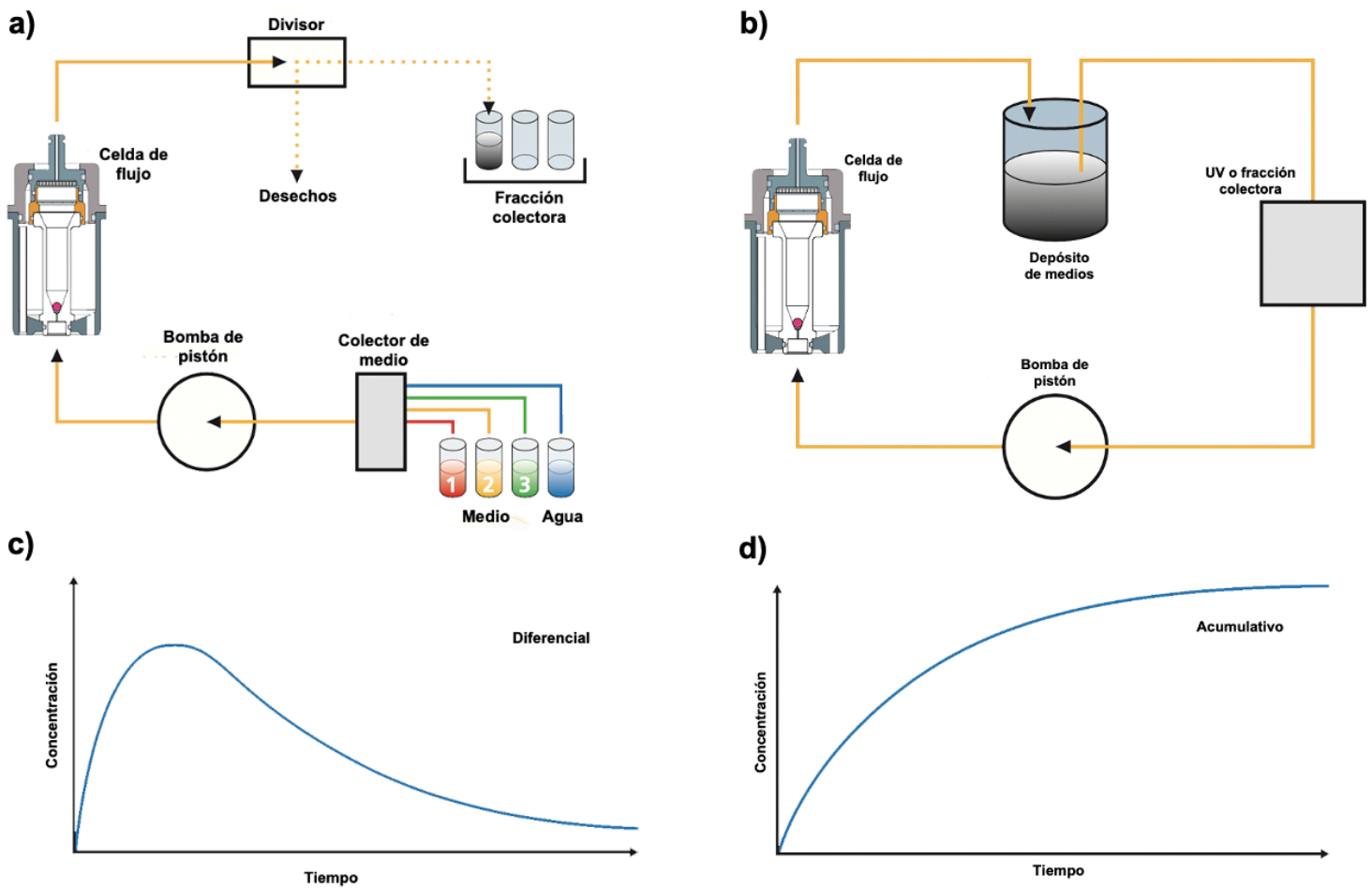


Figura 28. Circuito abierto y cerrado. a) Sistema abierto fuera de línea con divisor, colector de fracciones y selector de medios, b) Sistema cerrado con UV en línea o con colector de fracciones c) gráfica representativa de un sistema abierto, d) gráfica representativa de un sistema cerrado.

Fuente: Modificado de (165)

### Modelo matemático para predecir la interacción fármaco-polímero

Para la fabricación de DS's por cualquier método, es importante que el formulador tenga conocimiento previo de las interacciones intermoleculares de los componentes farmacéuticos a utilizar al inicio del proceso, ya que este es uno de los factores predominantes para obtener un producto funcional y estable. El método analítico más usado por los científicos en la preparación de DS's, es la DSC. Debido a que los eventos térmicos

proporcionan información relevante en las DS's, específicamente las fabricadas por fusión, se considera un método viable para saber si el fármaco y el polímero son compatibles, ya que esta prueba implica la fusión de la muestra, por lo que la miscibilidad se puede determinar principalmente por la  $T_m$  y  $T_g$  de la mezcla. En los últimos años, se han empleado modelos matemáticos predictivos para profundizar en el conocimiento teórico de la miscibilidad de componentes, uno de los cuales es la teoría de Flory-Huggins (F-H).

La **teoría de Flory-Huggins (F-H)** es un modelo que se aplicó por primera vez para describir la miscibilidad polímero-disolvente. De manera similar, en un sistema de dispersión sólida binaria, el *acarreador* polimérico es el solvente del fármaco. Es por eso que esta teoría prospera en el campo farmacéutico. Los trabajos de investigación que aplican esta teoría para predecir la miscibilidad del fármaco-polímero, se centraron en obtener el parámetro de interacción de F-H,  $\chi$ . El valor obtenido indica la miscibilidad entre el fármaco y el polímero, si su valor es mayor o alrededor de 0, su miscibilidad es baja, y si el valor es menor a 0, entonces su miscibilidad es fuerte (167). El parámetro de interacción se puede obtener a partir del parámetro de solubilidad y la depresión del punto de fusión. En este estudio se obtiene el parámetro de interacción con el criterio de depresión del punto de fusión, el cual se expresa mediante la **Ecuación 9**:

**Ecuación 9:**

$$\left( \frac{1}{T_m^{mix}} - \frac{1}{T_m^{pure}} \right) = - \frac{R}{\Delta H_{fus}} \left[ \ln \phi_{drug} + \left( 1 - \frac{1}{m} \right) \phi_{polymer} + \chi \phi_{polymer}^2 \right]$$

Donde  $T_m^{mix}$  es la temperatura de fusión de la mezcla física,  $T_m^{pure}$  es la temperatura de fusión del fármaco puro,  $R$  es la constante de los gases,  $\Delta H_{fus}$  es la entalpia de fusión del fármaco puro,  $\phi_{drug}$  es la fracción volumétrica del fármaco puro,  $\phi_{polymer}$  es la fracción volumétrica del acarreador polimérico,  $m$  es el valor de la retícula (relación entre el volumen del polímero y del API) y  $\chi$  es el parámetro de interacción F-H (167).

Aplicación del diseño de experimentos en el desarrollo farmacéutico

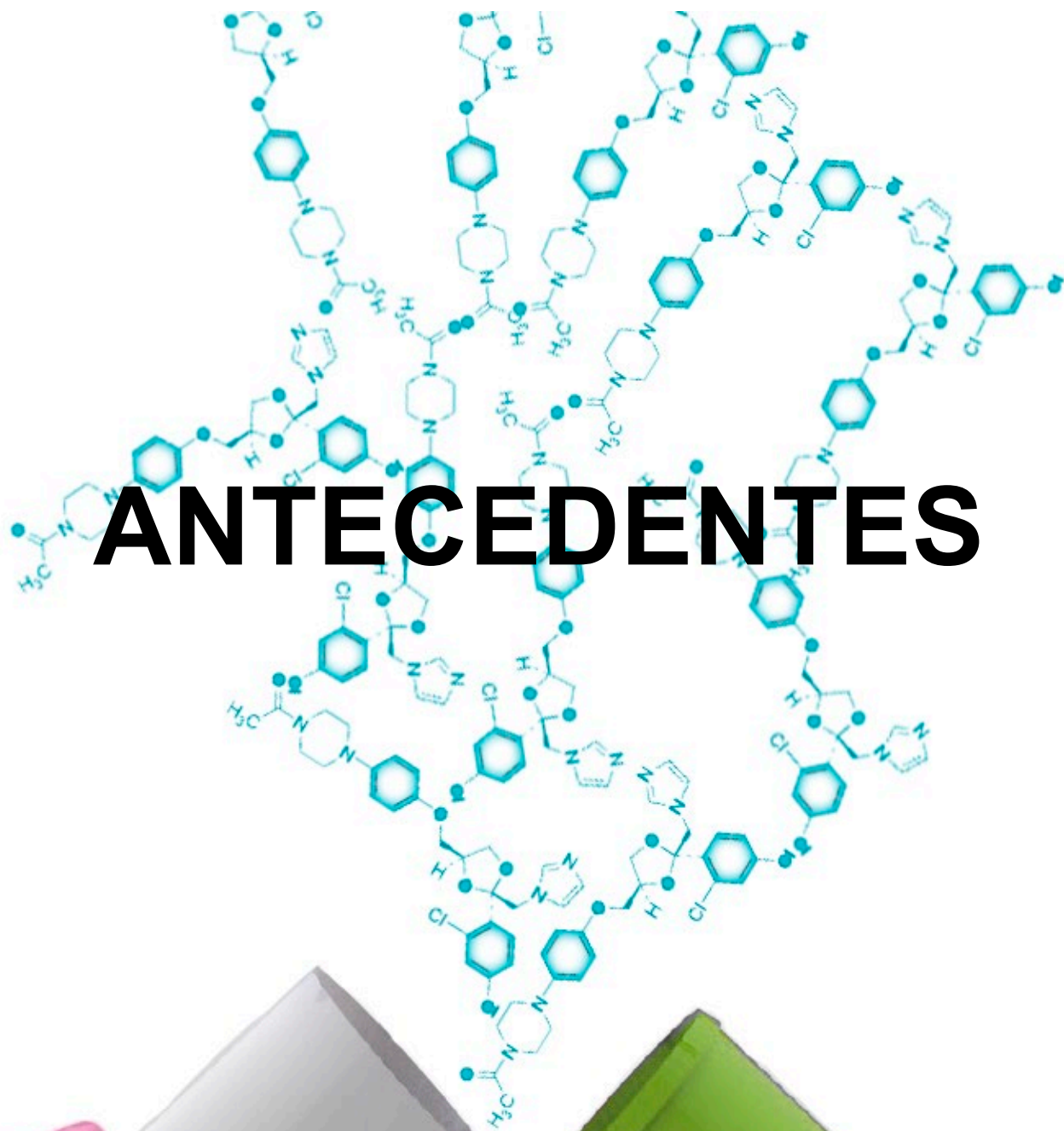
El Consejo Internacional para la armonización (ICH, por sus siglas en inglés, *International Conference on Harmonization*) de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano, ha publicado directrices con el objetivo de

armonizar los sistemas de calidad farmacéutica para que este se aplique a todo el ciclo de vida del producto. Haciendo hincapié en un enfoque integrado de la ciencia y la gestión de riesgos de calidad, sirven como un marco de referencia y estandarización regulatoria para los medicamentos, para garantizar la calidad y la eficacia del producto. Hay varias guías; una de ellos es la ICH Q8: Desarrollo farmacéutico, que hace énfasis en un mejor entendimiento del producto y el proceso de fabricación de un medicamento basados en evidencia científica. Bajo este enfoque científico se han establecido dos conceptos clave (168):

1. *Espacio de diseños*: Es la combinación multidimensional de variables de entrada, como: Conocimiento de los materiales, procesos de fabricación, equipos e instalaciones que permitan fabricar adecuadamente el producto dentro del espacio operacional para garantizar el nivel de calidad adecuado.
2. *Calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés, Quality by Design)*: Es un enfoque sistemático para el desarrollo y la fabricación de productos farmacéuticos para optimizar los procesos de fabricación, disminuir la variabilidad del producto y garantizar la calidad del producto (169). Comienza con objetivos predefinidos en cuanto al perfil del producto objetivo (TPP, por sus siglas en inglés, *Target Product Profile*) que especifica el uso, la vía de administración, la forma farmacéutica, la dosis, el principio activo y la estabilidad. El perfil de calidad del producto objetivo (QTPP, por sus siglas en inglés, *Target Product Quality Profile*), se refiere a los atributos cuantitativos, como el contenido de impurezas, las pruebas de disolución y valoración para lograr la potencia, seguridad y eficacia del medicamento basado en conocimiento científico y en la gestión del riesgo de calidad. Permite fijar los parámetros críticos de calidad dentro del espacio de diseño y formas de controlarlos (Tecnologías analíticas de procesos; acrónimo en inglés, *Process Analítica Technologies, PAT*). Por otro lado, también es importante la guía ICH Q9, que cubre la gestión de riesgos. En términos generales, se requiere el análisis e identificación de los riesgos en todas las etapas de la fabricación del producto farmacéutico. Por ejemplo, se

identifican los atributos críticos de calidad (CQA, por sus siglas en inglés, *Critical Quality Attributes*) y los atributos críticos del material (CMA, por sus siglas en inglés, *Critical Material Attributes*) se fundamentan científicamente y se establecen los efectos del API y los excipientes en relación con la formulación; y sus propiedades físicas (DTP, morfología de partícula, polimorfismo, punto de fusión, higroscopicidad), químicas (pKa, estabilidad química en estado sólido y en solución) y biológicas (coeficiente de partición, permeabilidad de la membrana y biodisponibilidad). Los parámetros críticos del proceso (CPP, por sus siglas en inglés, *Critical Process Parameter*).

Para identificar los riesgos son útiles por ejemplo los análisis de causa-efecto y para la evaluación puede emplearse el análisis de modo de falla y análisis de criticidad (FMECA, por sus siglas en inglés, *Failure Mode Effects and Criticality Analysis*), el modo de falla y análisis de efectos (FMEA, por sus siglas en inglés, *Failure Mode and Effect Analysis*); el análisis de operabilidad de peligros (HAZOP, por sus siglas en inglés, *Hazard Operability Analysis*) y el análisis de riesgo y puntos críticos de control (HACCP, por sus siglas en inglés, *Hazard Analysis and Critical Control Points*), también son importantes realizar un diseño de estrategias para evitarlos o mitigarlos. Son herramientas recomendadas para asegurar la calidad (168).



### 3. ANTECEDENTES

#### Enfermedades micóticas en México

Los hongos no son muy invasivos en personas sanas, pero para los pacientes inmunodeprimidos, las enfermedades micóticas pueden propagarse como una infección grave y puede ser mortal si no son atendidas a tiempo. Existen pocos estudios recientes sobre la epidemiología de las micosis en México. Un estudio realizado en el Hospital Regional de México de 1999 al 2000 (Tabla 21) midió el número de pacientes inmunosuprimidos, y encontraron que 45 de 108 estaban afectados con enfermedades micóticas. El tejido más afectado en estos pacientes son los pulmones, provocando problemas respiratorios. Los pacientes con tuberculosis pulmonar son los más afectados, dado que está asociada con una infección bacteriana pulmonar que hace que los pulmones sean más susceptibles a infecciones micóticas. Sin embargo, se observa que los pacientes con SIDA están más propensos a contraer enfermedades micóticas (170).

Tabla 21. Micosis identificadas en 45 de 108 pacientes hospitalizados con diversas enfermedades inmunosupresoras. México, 1999-2000 (170)

Micosis	SIDA n= 26	TbP n= 61	DM n= 7	TR n= 2	Ca P n= 2	LES n= 1	Total n=108
Candidosis pulmonar	10	20	-	1	1	-	32
Candidosis gástrica	2	-	-	-	-	-	2
Candidosis urinaria	-	-	-	-	-	1	1
Criptococosis diseminada	3	-	-	-	-	-	3
Criptococosis del sistema nervioso central	2	-	-	-	-	-	2
Criptococosis pulmonar	-	1	-	-	-	-	1
Histoplasmosis diseminada	3	-	-	-	-	-	3
Geotricosis pulmonar	-	-	1	-	-	-	1
Total	20	21	1	1	1	-	45

SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Tb P= tuberculosis pulmonar. DM= diabetes mellitus. TR = transplante renal. Ca P= carcinoma pulmonar. LES= lupus eritematoso sistémico

La tecnología de dispersiones sólidas con mayor interés científico en la última década

Como se mencionó anteriormente, existen un mayor número de fármacos orales que se clasifican como fármacos poco solubles, por lo que la necesidad de estudios sobre la mejora de la solubilidad de los fármacos ha aumentado en los últimos años. Por ello, las DS's han sido una estrategia para incrementar la solubilidad de los fármacos, que ha mostrado un mayor interés científico en los últimos 10 años debido al gran número de publicaciones en bases de datos (PubMed y Science Direct) como se muestra en la (Figura 29). Asimismo, se observa que la técnica más estudiada en cuanto a investigación para realizar DS's es el método de evaporación de solventes (secado por pulverización) y la segunda más utilizada a nivel industrial con alto éxito comercial es HME, debido a sus ventajas: un proceso de fabricación continuo, sin solvente y un producto casi final (171).

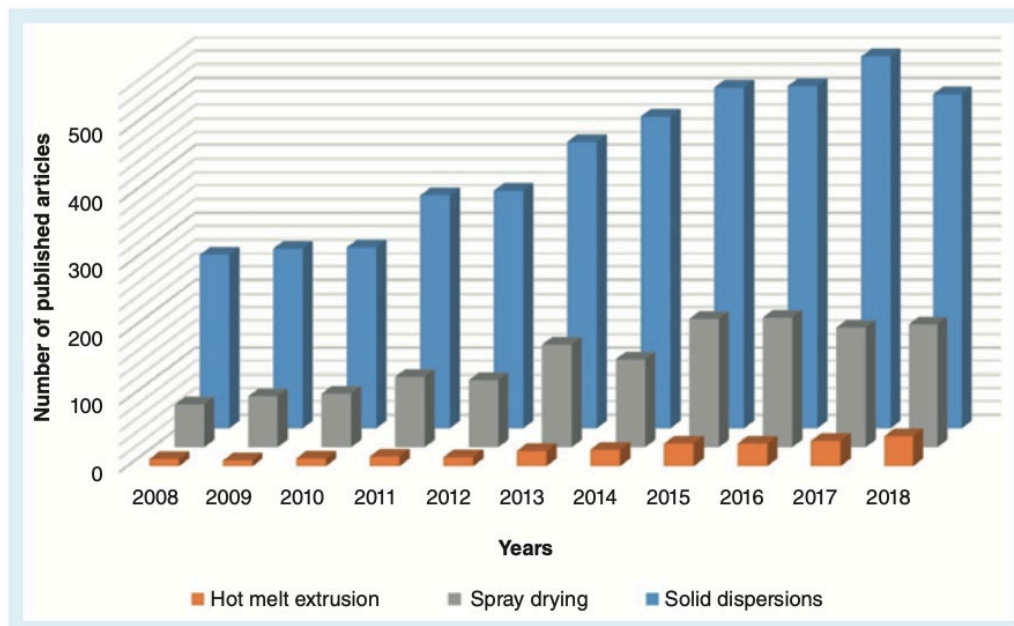


Figura 29. Artículos publicados de 2008 a 2018 en PubMed y Science Direct utilizando como palabras clave “dispersión sólida”, “dispersión sólida y secado por aspersión” y dispersión sólida y extrusión por fusión en caliente” (171).

#### Estudio del comportamiento de las dispersiones sólidas amorfas

Newman *et al.*, realizaron encuestas para evaluar el rendimiento de las dispersiones sólidas amorfas (Figura 30); para estudiar la solubilidad, el aparato I (74%) y II (9%) son los aparatos de disolución más empleados comúnmente con una velocidad de 100 rpm (60%), 50 rpm (18%) y un 10% a una velocidad de 75 rpm. Para la elección del medio de

disolución, recomiendan que los experimentos se lleven a cabo en condiciones *sink* y que simulen fluidos gastrointestinales. Por ello, es importante que el medio acuoso se aproxime a valores de pH fisiológicos entre 1.2-7.2. Los informes indican que los solventes más usados son HCl 0.1 N (21%), agua (19%) y soluciones de pH 6.8; el volumen que mayormente utilizan son 900 ml (52%) y 500 ml (32%). En estudios de modelos animales *in vivo*, los perros (41%) fueron las especies más utilizadas para evaluar la biodisponibilidad del fármaco, seguidas de las ratas (24%) y los humanos con un 17% (172).

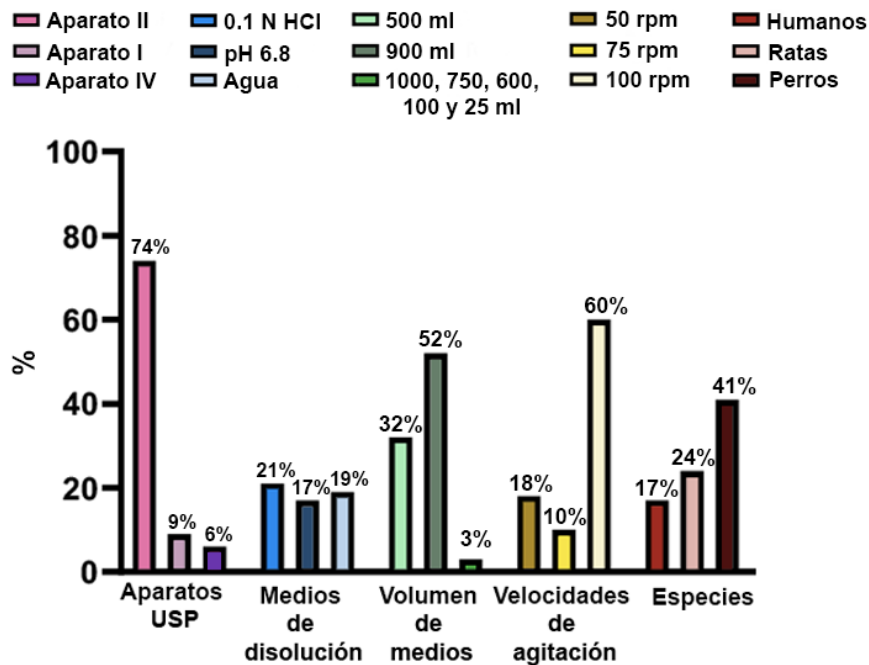


Figura 30. Comparación de los aparatos USP, medios de disolución, volumen de medios, velocidad de agitación y especies más utilizados para los estudios de biodisponibilidad de las dispersiones solidas amorfas.

Fuente: Elaboración propia con información de (172).

#### Comportamiento de disolución del ketoconazol dependiente del pH

El ketoconazol es una base débil, por lo que se espera que su disolución dependa del pH. Para confirmar esto, Marius Monschke y sus colegas cuantificaron la concentración de ketoconazol en una solución acuosa a diferentes valores de pH (Figura 31); durante la primera hora para simular el ácido gástrico, el pH fue de 1, después de esa hora el pH se aumentó a 6.8 para simular la fase intestinal esto fue por 4 horas. Se observó que el KTZ se disuelve completamente en condiciones ácidas, lo que indica una mayor solubilidad, esto está relacionado con la naturaleza que tiene de base débil. Luego se cambió el pH a 6.8, el

nivel de concentración se redujo a 100  $\mu\text{g/ml}$ , lo que indica una menor solubilidad, al cabo de 40 minutos observaron una precipitación del KTZ, después nuevamente observaron una caída donde el medio ya estaba sobresaturado. Por lo tanto, esta gráfica muestra que a pH medianamente alto son pocos solubles, por lo que el KTZ tiene que estar a un pH bajo para lograr una buena solubilidad. Posteriormente, utilizando el método de HME, prepararon DSs con dos polímeros: succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y acrilato de etilo de ácido metacrílico (Eudragit L100-55); a esta fórmula añadieron 10% de polietilenglicol PEG 3,000. Nuevamente, determinaron la disolución con seis fracciones de tamaño de partícula para cada dispersión sólida que contenía 10% y 25% del KTZ, manteniendo el pH en 6.8. En la gráfica (Figura 32a) el polímero Eudragit L100-55 con 10% de API, con la fracción de partícula más pequeña, tiene una mayor velocidad de disolución, aunque todas las fracciones alcanzaron la concentración máxima de 400  $\mu\text{g/ml}$  y permanecieron en solución sin precipitación del fármaco. Sin embargo, con el 25% del fármaco, la concentración máxima fue de 200  $\mu\text{g/ml}$  para la fracción más pequeña y 150  $\mu\text{g/ml}$  para todas, y se observa que la velocidad de disolución más rápida resultó en una precipitación más temprana del fármaco (Figura 32b). En las DS's de HPMCAS cargadas del 10% del KTZ también tiene una mayor velocidad de disolución cuando el tamaño de partícula disminuye aprox. 300  $\mu\text{g/ml}$ , pero la concentración cae a 50  $\mu\text{g/ml}$  en todas las fracciones después de 60 minutos (Figura 32c). Las DS's con HPMCAS con una carga de fármaco del 25% mostró un comportamiento de disolución similar al de una carga del 10% del API, con velocidades de disolución más rápidas para las fracciones más finas y una caída en todas las fracciones a 50  $\mu\text{g/ml}$  (Figura 32d). En conjunto, estos datos indican que la velocidad de disolución y la precipitación depende en gran medida de la concentración de polímero, la carga del fármaco y el tamaño de las partículas. Determinaron que el polímero Eudragit con el 10% de API, es el polímero más eficiente para solubilizar el fármaco, ya que independiente del tamaño de las partículas lo vuelve soluble con el tiempo suficiente (173).

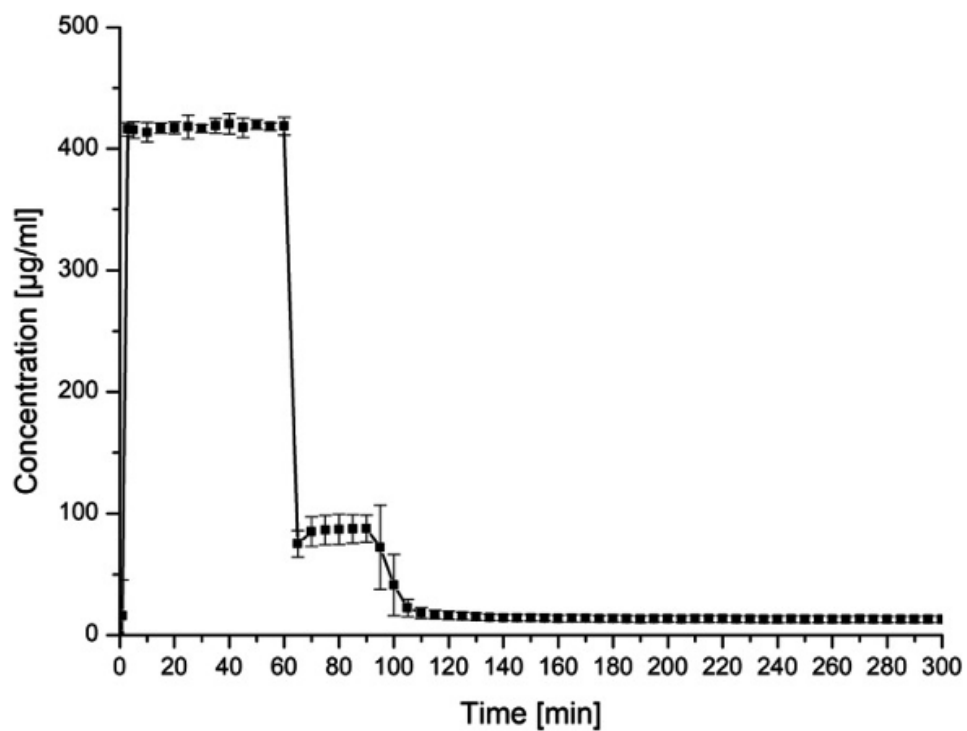


Figura 31. Experimento del comportamiento de disolución del ketoconazol nativo dependiente del pH. 60 minutos pH: 1; 300 minutos pH: 6.8 (173)

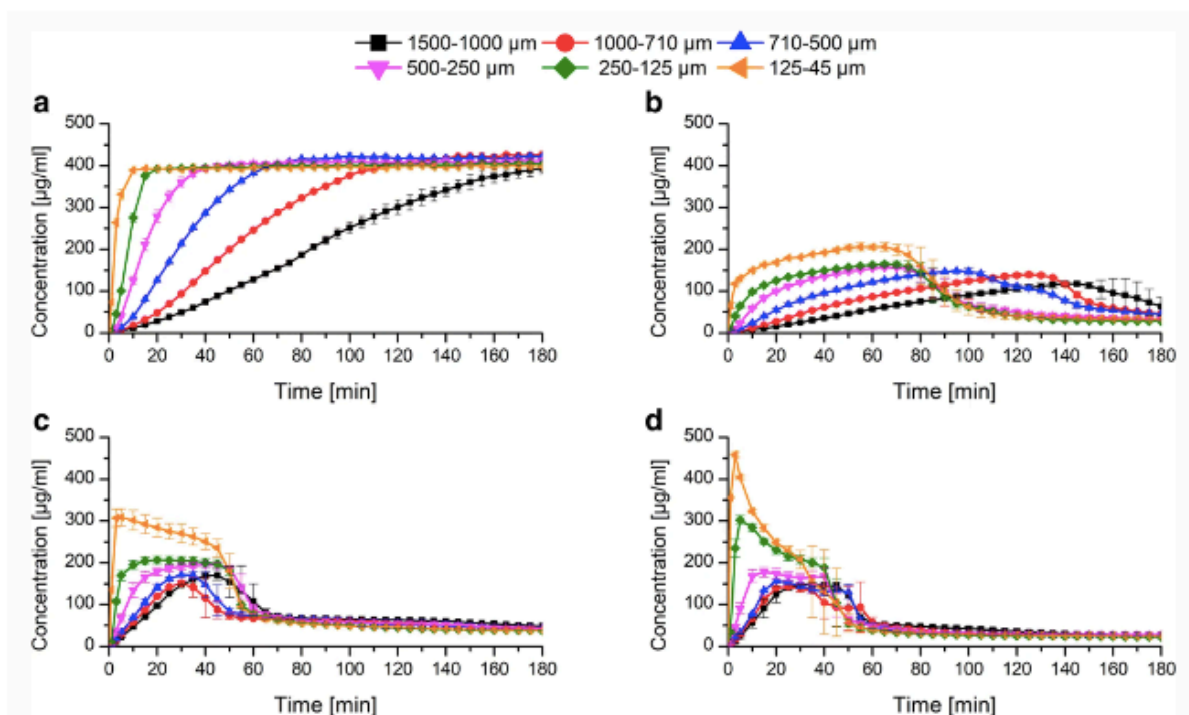


Figura 32. Experimento del comportamiento de disolución dependientes del pH de dispersiones sólidas amorfas con diferentes fracciones de tamaño de partícula. a) L100-55 (carga de fármaco al 10%), b) L100-55 (carga de fármaco al 25%), c) HPMCAS LG (10% de carga de fármaco), d) HPMCAS LG (25% de carga de fármaco) (173).

Caracterización del estado sólido de las dispersiones sólidas amorfas.

Marius Monschke *et al.*, caracterizaron el estado sólido de las DS's por difracción de rayos X de polvos (XRPD), en el difractograma (Figura 33a), se observa en la parte inferior, los cristales de KTZ puro, mostrando picos de intensidad muy pronunciados. Sin embargo, esto no se observó en las dispersiones sólidas, lo que indica que el estado cristalino del KTZ desapareció, y encontraron que Eudragit es más eficiente para convertir completamente el estado cristalino al amorfo. En la (Figura 33b), realizaron DSC y el termograma muestra la  $T_g$ , se observa que las DS's de Eudragit L100-55 con una carga de fármaco del 10 y 25% tienen una  $T_g$ :  $80.6 \pm 1.2^\circ \text{C}$  y  $73.0 \pm 0.7^\circ \text{C}$  y el polímero HPMCAS al 10 y 25% de API se encontraron su  $T_g$ :  $99.1 \pm 0.6^\circ \text{C}$  y  $83.8 \pm 0.6^\circ \text{C}$ . Por lo tanto, una temperatura de transición vítrea es consistente de una DSA de una sola fase (173).

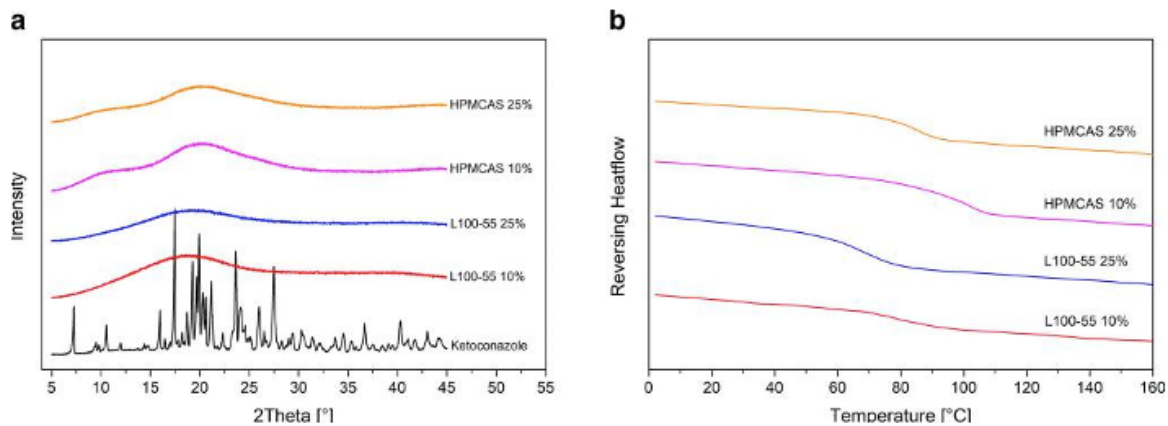


Figura 33. Estado sólido de las dispersiones sólidas amorfas. a) Difractograma de difracción de rayos x de polvos (XRPD). b) Termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) (173).

Dispersiones sólidas mediante la técnica de evaporación de solvente.

En 2015, Papneja y colaboradores prepararon DS's de KTZ por el método de evaporación de solventes usando diclorometano como disolvente y distintos polímeros como *acarreadores*: croscarmelosa sódica (CCS), glicolato de almidón sódico (SSG) y Eudragit E (EE 100) en cuatro proporciones diferentes (1:1, 1:3, 1:5 y 1:7). La masa que se obtuvo la pasaron a través de un tamiz de malla 44 y lo almacenaron en un desecador para su posterior análisis. Realizaron el estudio de disolución, llenaron cápsulas de tamaño 0 con 20 mg de KTZ y utilizaron el aparato 1 con 500 ml de HCl 0.1 N. En todos los casos, las DS's de KTZ mostraron un patrón de disolución mejor que el KTZ puro, aunque cada una mejoró la solubilidad de una manera diferente (174). La DS que mostró la mayor mejora en la solubilidad del KTZ fue la CCS en una proporción de 1:7 (CCS4), que solubilizó el 90.09% en 60 minutos (Figura 34a). La DS de KTZ con glicolato de almidón sódico (SSG4) fue de 82.10% (Figura 34b) y la DS de KTZ con Eudragit E 100 fue de hasta el 60% (Figura 34c) (174). Posteriormente, la formulación de KTZ con CCS en una relación (1:7) se usó para la preparación de tabletas (174).

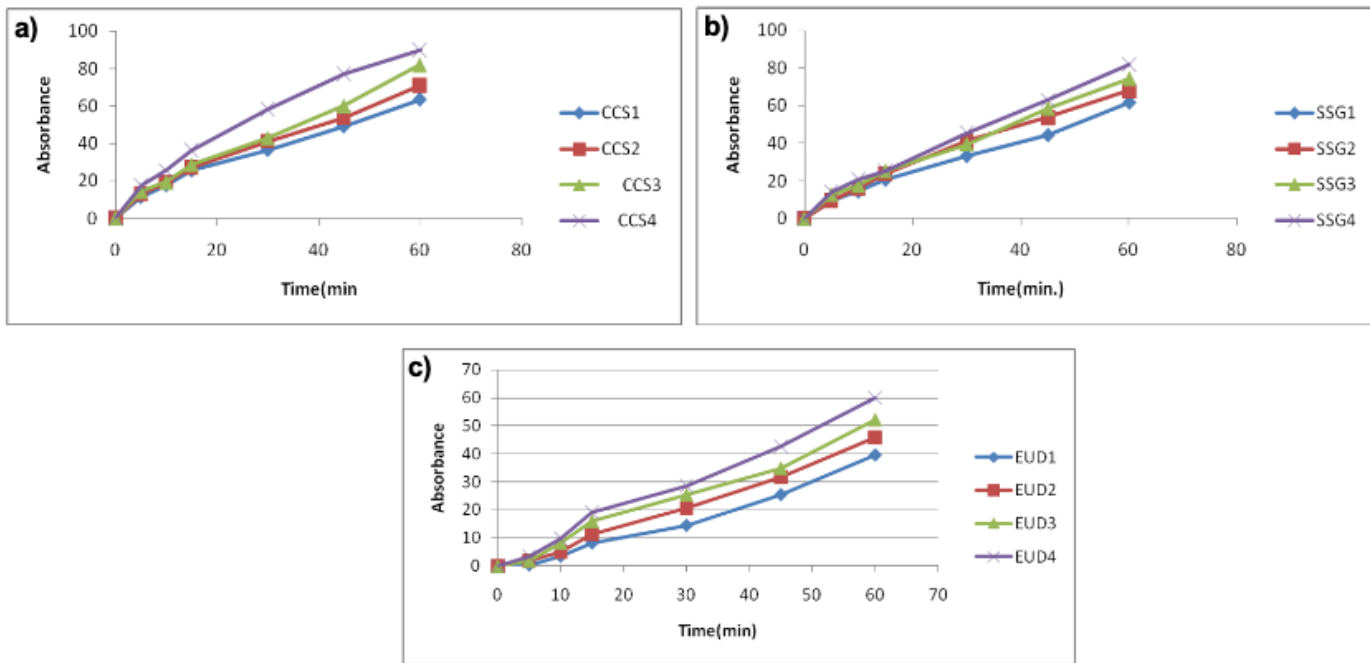


Figura 34. Perfil de disolución in vitro de dispersiones sólidas mediante el método de evaporación de solvente. a) DS's preparadas con CCS. b) DS's preparadas con SSG. c) DS's preparadas con EE 100 (174)

#### Uso de dispersión sólida para mejorar los medicamentos oncológicos pocos solubles

La evidencia experimental indica que las DS es el método más exitoso para mejorar la solubilidad de los medicamentos contra el cáncer. Se usaron múltiples fármacos en un estudio, uno de ellos es Zelboraf, se preparó a partir de vemurafenib y un *acarreador* de succinato de acetato de hipromelosa en una proporción de peso de 30/70 (p/p), la disolución de la formulación de DS fue aproximadamente 30 veces mayor en comparación con el polvo puro. Stivarga que contiene Regorafenib y PVP-25 como *acarreador*, mostró un aumento de 4.5 veces en la velocidad de disolución en comparación con la mezcla de fármacos, otro fármaco utilizado fue Docetaxel, se preparó DS y mostró una solubilidad y la velocidad de disolución de 34.2 y 12.7 veces superiores en comparación con el API puro a las dos horas. Por lo tanto, la DS es una técnica prometedora para mejorar la solubilidad de fármacos anticancerosos poco solubles en agua (175).

Dispersión solida del diazepam por el método de granulación por fusión en un mezclador de alto corte.

En 2003 Seo *et al.* de la Danish *University of Pharmaceutical Sciences*, utilizaron el mezclador de alto corte para preparar distintas dispersiones sólidas de diazepam de liberación inmediata, los polímeros elegidos en este estudio fueron polietilenglicol (PEG) 3000 y Gelucire® 50/13. De acuerdo con los termogramas, se eligieron dos concentraciones diferentes de cada polímero. Es decir, 15 y 30% de diazepam para el PEG 3000 y 30 y 40% para Gelucire® 50/13. Usaron 30% de diazepam para PEG 3000 y 40% de diazepam para Gelucire® 50/13. La velocidad del impulsor del mezclador de alto corte fue de 900 rpm para PEG 3000 y 1000 rpm para Gelucire® 50/13, con una temperatura de proceso mínima de aprox. 60 °C y la máxima aprox. de 75-85 °C, el aglutinante se añadió de dos métodos. El primer método fue por bomba peristáltica, donde el polímero primero se mantuvo derretido en una placa calefactora, y después se añadió el diazepam (se mantuvo a 70 °C la temperatura); el segundo fue mediante un proceso de fusión en el recipiente, en el que el *acarreador* y el diazepam sólidos se añadieron a un mezclador precalentado manteniendo los parámetros de velocidad, y se detuvo la mezcla hasta que se observó la fusión del aglutinante con el diazepam.

De ambos procedimientos se tomaron 90 g de granulados y se enfriaron de dos formas: con nitrógeno líquido (enfriamiento rápido) y lecho fluido (enfriamiento lento). La DS de diazepam:PEG 3000 adicionado con bomba peristáltica, T: 62 °C, mostró mayor cinética de liberación con el 15% de diazepam enfriado en lecho fluido (Figura 35a), pero se observó un aumento de la disolución a Tmax: 75- 80 °C con nitrógeno líquido (Figura 35b). En cuanto al proceso de fusión (Figura 35c) mostró mayor disolución a bajas concentraciones de diazepam al 15% cuando se enfrió con nitrógeno líquido en comparación con el enfriamiento en lecho fluidizado.

El perfil de disolución del diazepam: Gelucire 50/13 a una T. de 85 °C. Por adición de bomba peristáltica se muestra una mayor disolución a concentraciones menores de diazepam enfriado lentamente (Figura 35d); y por el procesamiento de fusión, el perfil de velocidad es el mismo enfriado por nitrógeno y por lecho fluido en una concentración baja del fármaco (Figura 35e).

Estos experimentos demuestran que se logran velocidades de disolución mejoradas en comparación con el fármaco puro en todos los casos, aunque de ello depende las condiciones del proceso y del polímero. Asimismo, se observa una mejoría cuando se utiliza

una baja concentración del fármaco respecto al polímero. La combinación óptima para mejorar la solubilidad fue Gelucire al 30% enfriado por nitrógeno líquido (126).

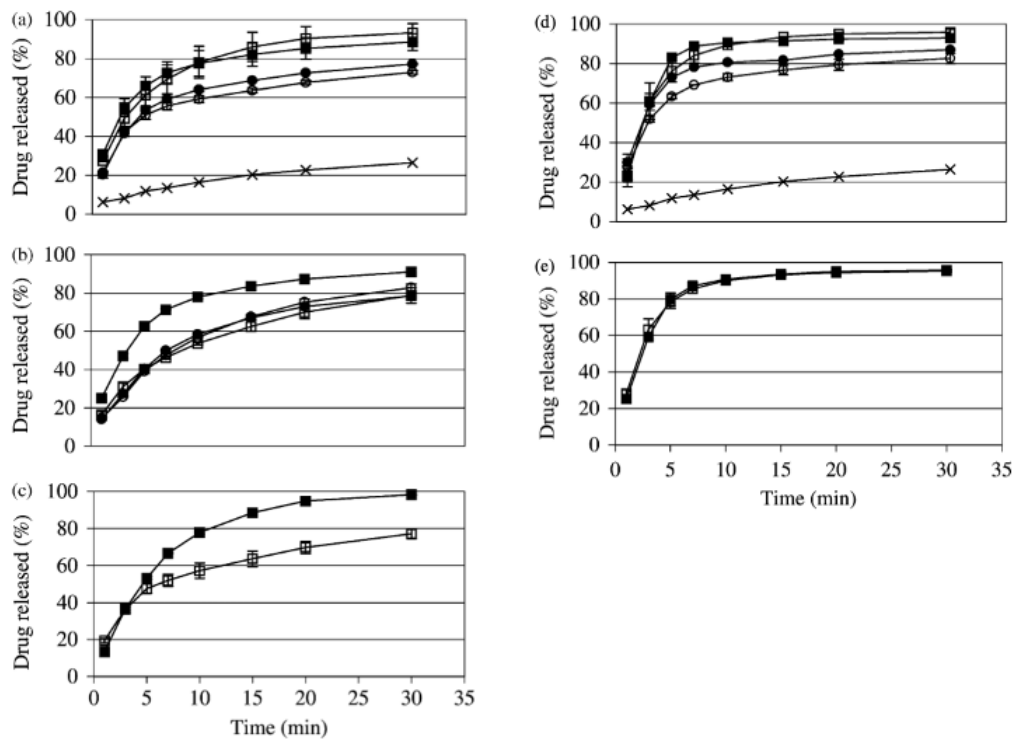


Figura 35. Efectos de la concentración del fármaco, el procedimiento de enfriamiento y el método de adición del aglutinante en la disolución de diazepam **a partir de aglomerados que contienen diazepam:PEG 3000 y diazepam:Gelucire 50/13**. Diazepam:PEG 3000 = (a) Bomba peristáltica, temperatura del producto de aproximadamente 62 °C; (b) Bomba peristáltica, temperatura del producto aproximadamente 75–80 °C; (c) fusión, temperatura del producto aproximadamente 77 °C, Diazepam puro (×). diazepam al 15%: enfriado en lecho fluidizado (□), enfriado con nitrógeno líquido (■); y diazepam al 30%: enfriado por lecho fluidizado (○), enfriado por nitrógeno líquido (●). Diazepam:Gelucire 50/13 = Temperatura del producto aproximadamente 85 °C. (d) bombeo y (e) fusión. Diazepam puro (×). diazepam al 30%: enfriado en lecho fluidizado (□), enfriado con nitrógeno líquido (■); y diazepam al 40%: enfriado por lecho fluidizado (○), enfriado por nitrógeno líquido (●) (126).





# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ketoconazol es un fármaco poco soluble y es uno de los pocos fármacos orales de amplio espectro que se usan para tratar infecciones fúngicas superficiales (tópicas) y sistémicas graves. Debido a esto, es necesario disponer de medicamentos eficientes para tratar este tipo de afección, especialmente para pacientes con enfermedades que causan inmunosupresión. Por lo tanto, buscar medios para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos es de gran interés para las ciencias farmacéuticas. Las dispersiones sólidas (SD) es un método que ha demostrado ser efectivo para mejorar el perfil de disolución de fármacos poco solubles.



# JUSTIFICACIÓN



## 5. JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los nuevos fármacos sólidos son poco solubles. Mejorar este parámetro fisicoquímico en las nuevas entidades químicas es un desafío para la industria farmacéutica. El co-procesamiento es un método asequible y rentable de obtener ingredientes activos altamente funcionales. Estudios previos han demostrado que las dispersiones sólidas son una forma eficaz para favorecer la disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. La formulación de una DS por granulación por fusión tiene un papel destacado en la tecnología farmacéutica y tiene la ventaja de requerir equipos relativamente disponibles en los laboratorios farmacéuticos. Por lo tanto, la importancia de este proyecto se basa en desarrollar un proceso innovador que contribuya al país en un área intermedia entre la farmoquímica y la farmacéutica para fabricar co-procesados de fármacos conocidos, que mejoren sus propiedades de flujo, compresibilidad, velocidad de disolución y solubilidad, en comparación con el fármaco puro, y que permita fabricar comprimidos de compresión directa ahorrando costos de fabricación. Además, un fármaco con mayor velocidad de disolución permite reducir la frecuencia de dosificación. Una de las grandes ventajas de fabricar dispersiones sólidas es que el ingrediente activo farmacéutico conserva su identidad química, lo que verifica el cumplimiento regulatorio en la mayoría de las pruebas de control de calidad, y evita el uso de solventes orgánicos en el proceso de fabricación. Esto permite que sea innecesario tramitar un nuevo registro ante las autoridades sanitarias, ya que los productos co-procesados se fabrican con materiales ampliamente conocidos y aceptados. La producción de co-procesados farmacéuticos mejora la calidad de los medicamentos en beneficio directo de los pacientes.

El ketoconazol es un buen fármaco modelo como molécula poco soluble, está bien caracterizado y es uno de los pocos fármacos antimicóticos de amplio espectro; por lo que una versión de velocidad de disolución mejorada permitirá obtener una mejor eficacia en el tratamiento antimicótico.



# PREGUNTA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

# HIPÓTESIS



## 6. PREGUNTA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

¿El ketoconazol co-procesado por el método de granulación por fusión tiene una velocidad de disolución significativamente mayor que el ketoconazol puro?

## 7. HIPÓTESIS

El ketoconazol co-procesado por el método de granulación por fusión muestra una velocidad de disolución significativamente mayor que el ketoconazol puro.

$H_0: \mu = \mu_0 : \mu \leq \mu_0 : \mu \geq \mu_0$

$H_a: \mu \neq \mu_0 : \mu > \mu_0 : \mu < \mu_0$



# OBJETIVOS



## 8. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un co-procesado de ketoconazol por el método de granulación por fusión que tenga mayor velocidad de disolución que el ketoconazol puro.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar un estudio exploratorio con mezclas físicas y dispersiones sólidas a pequeña escala con tres polímeros preseleccionados: Soluplus®, PVP/VA 64 y HPMCAS para determinar el tipo y la cantidad de polímero adecuado para el desarrollo de un co-procesado de ketoconazol.
2. Fabricar los co-procesados de ketoconazol mediante granulación por fusión en un mezclador de alto corte
3. Evaluar la DTP y la morfología del ketoconazol puro y los co-procesados de ketoconazol mediante Morphologi G3.
4. Evaluar la velocidad de disolución del ketoconazol puro y los co-procesados de ketoconazol mediante pruebas de disolución para predecir el desempeño *in vivo*.
5. Caracterizar el estado sólido de los co-procesados de ketoconazol por calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X de polvos.



# MATERIALES Y MÉTODOS



## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

Ketoconazol (donado por Moléculas Finas, S.A. de C.V., fabricado por Piramal Enterprises Ltd. Lote: KET/M-10217). Los polímeros Soluplus® (lote: 30724424U0), PVP/VA 64 (lote: 56741056P0) y Kollisolv® PEG 1450 (Lote: GNF00421B) fueron donados por BASF; HPMCAS (LF, lote: 55F-710001), (MF, lote: 65F-810003), (HF, lote: 65G-810002), donado por Ashland y trietil citrato (TEC) donado por Sigma-Aldrich (lote: W308302-1KG-K). La selección de los tres polímeros se basó en que son *acarreadores* amorfos, tienen diferentes propiedades fisicoquímicas y se han utilizado en procesos de fusión (HME) (Tabla 22).

Tabla 22. Propiedades fisicoquímica de los tres polímeros seleccionados para la fabricación de dispersiones sólidas (6,95)

CARACTERÍSTICAS	Soluplus®	PVP/VA 64	HPMCAS
<b>Forma física</b>	Amorfo	Amorfo	Amorfo
<b>Solubilidad en agua</b>	Anfifílico	Anfifílico	Dependiente de pH Aprox 5.8-6.8
<b>Higroscopicidad</b>	Moderado	Moderado	Alto
<b>T<sub>g</sub> °C</b>	70	101	119-122
<b>T<sub>d</sub> °C</b>	250	230	258-276
<b>Mecanismo de solubilización</b>	Complejación y miscelización	Complejación	Complejación
<b>Método de fabricación por DS</b>	HME	-HME -Secado por pulverización	-HME -Secado por pulverización (lecho fluido)

	-Pulverización de lecho fluido	-Pulverización de lecho fluido
<b>Puntos a considerar por HME</b>	1. Excipiente nuevo por HME 2. La $T_g$ baja puede limitar la estabilidad 3. No tiene estatus compendial 4. Estable hasta 180 °C	-Precipitación controlada por disolvente  1. Se extruye fácilmente sin plastificante 2. Temperaturas de proceso > 140 °C 3. Estable hasta 190 °C dependiendo sobre las condiciones de procesamiento
<b>Incremento de la velocidad de disolución</b>	Si	Si

## Métodos

### Preparación de la curva de calibración estándar de KTZ

La curva de calibración se llevó a cabo utilizando un estándar de referencia de KTZ certificado. Se prepararon dos curvas para evaluar la concentración de fármaco a diferentes valores de pH (**Figura 36**).

En primer lugar, se preparó una solución madre con un volumen de 100 ml de HCl 0.1 N, pH: 1.2 y 22 mg de KTZ. Luego se prepararon ocho soluciones con diferentes concentraciones en un intervalo de 29.333-1.833  $\mu\text{g/ml}$ , posteriormente se extrajo una alícuota de 5 ml y se filtró para su análisis en un espectrómetro ultravioleta visible (Espectrómetro UV, Genesys 10S), se realizó un barrido de la dilución con la concentración más alta y más baja obteniendo lectura en la longitud de onda de 223 nm (176).

En segundo lugar, se preparó una solución madre con un volumen de 100 mg de KTZ y un volumen de 100 ml en una relación 1:1 de metanol y buffer de fosfato a un pH: 6.8. La solución madre se sonó y se tomaron 10 ml de la solución madre, sucesivamente

se aforó a 100 ml con buffer de fosfato 6.8 en un matraz volumétrico y se filtró para obtener una solución de trabajo. Enseguida, se hicieron diluciones (1-30 µg/ml) y un barrido (Espectrómetro UV, Genesys 10S) a diferentes concentraciones para obtener la longitud de onda óptima para llevar a cabo la evaluación, y esta se obtuvo en 208 nm (177).

Después de eso, se obtuvieron las absorbancias de las concentraciones conocidas, obteniendo una relación directamente proporcional entre la concentración y la absorbancia de luz UV, la recta de calibrado (expresión matemática,  $y = mx + b$ ) se define por una ordenada al origen ( $b$ ) y una pendiente ( $m$ ). La distribución de los datos experimentales permite calcular la linealidad mediante el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). Con base en la curva de calibración, los datos se sustituyen en la ecuación de la recta para obtener la concentración del fármaco.

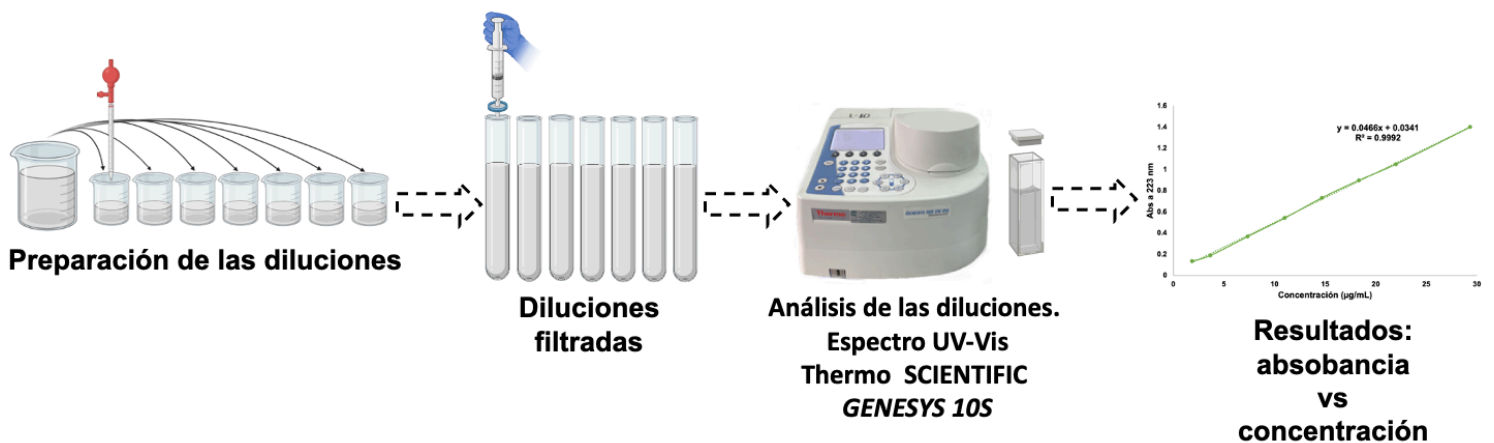


Figura 36. Representación esquemática de la preparación de las diluciones de KTZ en HCl 0.1 N a diferentes concentraciones.

Fuente: Elaboración propia, Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

## Formulaciones

### 8.2.2.1 Mezclas físicas

Se prepararon mezclando 50 mg de KTZ y 50 mg de cada uno de los polímeros: PVP/VA 64, Soluplus® y los tres grados de HPMCAS (finos) en una caja petri de 4.3 cm de diámetro con espátula durante 10 minutos (Figura 37a).

### 8.2.2.2 Método de fusión a pequeña escala

Se prepararon lotes de 500 mg de DS ternarias por fusión (KTZ: Polímero + 10% de plastificante) en una proporción 1:2, 1:1 y 2:1 con cada uno de los polímeros Soluplus®, PVP/VA 64 y HPMCAS HF + 10% de plastificante (PEG 1450 y TEC). Asimismo, se realizaron DS binarias (KTZ:Polímero) solo en la proporción 2:1 (**Tabla 23**), en el caso del polímero HPMCAS se estudiaron los tres grados. Los materiales se mezclaron en un mortero durante 10 minutos, luego se transfirieron a un recipiente de acero inoxidable y se calentaron en baño de arena, en la DS ternaria 20 °C por encima de su  $T_g$  y en la DS binaria 5 y 20 °C por encima de su  $T_g$  de cada uno de los polímeros ya mencionados (**Figura 37b**). Las DS's se analizaron mediante DSC y prueba de disolución *in vitro*.

Tabla 23. Proporciones de dispersiones sólidas a pequeña escala (lote de 500 mg)

<b>MEZCLA TERNARIA</b>			
<b>PROPORCIÓN</b>			
<b>KTZ:POLÍMERO + PLASTIFICANTE 10%</b>	<b>KTZ</b>	<b>POLÍMERO</b>	<b>PLASTIFICANTE 10%</b>
1:2	165 mg	301.5 mg	33.5 mg
1:1	250 mg	225 mg	25 mg
2:1	335 mg	148.5 mg	16.5 mg
<b>PROPORCIÓN</b>			
<b>KTZ:POLÍMERO + PLASTIFICANTE 20%</b>	<b>KTZ</b>	<b>POLÍMERO</b>	<b>PLASTIFICANTE 20%</b>
1:1	250 mg	200 mg	50 mg
<b>MEZCLA BINARIA</b>			
<b>PROPORCIÓN</b>			
<b>KTZ:POLÍMERO</b>	<b>KTZ</b>	<b>POLÍMERO</b>	
2:1	335 mg	165 mg	

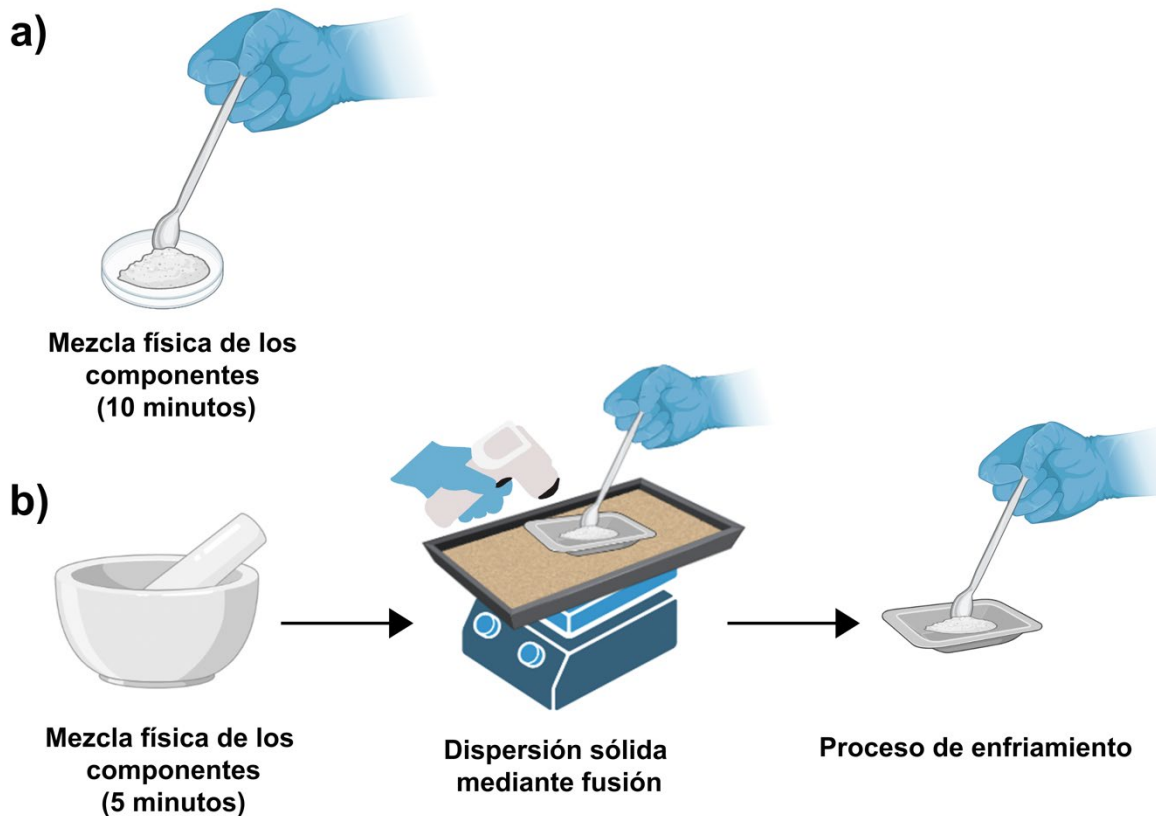


Figura 37. Representación esquemática del proceso experimental a pequeña escala. a) Mezcla física, b) DS por fusión.

Fuente: Elaboración propia.

#### 8.2.2.3 Fabricación de los co-procesados mediante granulación por fusión de alto corte

Se fabricaron doce lotes de mezclas ternarias (KTZ:polímero+plastificante) con cada uno de los polímeros; PVP/VA 64, Soluplus® y HPMCAS HF; con los plastificantes PEG1450 y TEC (Tabla 1) en un HSM (Sainty Co, SMG2-6) de 2 L de capacidad que tiene un *chopper*, un impulsor de acero inoxidable de tres palas, y al cual se le adaptó una resistencia de calentamiento eléctrica de cerámica y acero inoxidable y un termopar para registrar la temperatura. El tamaño de los lotes fue de 100 gr (**Figura 38**). El tiempo de amasado fue tratado de manera diferente para cada lote, según la  $T_g$  de cada polímero obtenida previamente en el análisis por calorimetría. El tiempo de amasado se definió como el tiempo necesario para superar 20 °C por encima de la  $T_g$  de cada *acarreador* polimérico. Se registraron las temperaturas durante cada prueba. Los granulados se vertieron en un recipiente de acero inoxidable, se enfriaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y

se almacenaron en botellas de plástico con tapa para su posterior análisis. Las pruebas preliminares a pequeña escala optimizaron la cantidad de plastificante utilizado, la cantidad de KTZ adecuada y la temperatura de fusión a la que se llevó a cabo el proceso, por lo que se resolvió dividir en tres pasos individualizados para cada polímero el proceso de fabricación (**Tabla 24**).

Tabla 24. Pasos de la fabricación de los co-procesados de KTZ

POLÍMERO	PROCEDIMIENTO		
	PASO 1: MEZCLA PREVIA	PASO 2: GRANULACIÓN POR FUSIÓN	PASO 3: ENFRIAMIENTO
<b>PVP/VA 64</b>	Se colocaron los tres componentes en el HSM, KTZ:Polímero+10% plastificante; luego se encendió el caudal de aire <sup>1</sup> y el impulsor a 1000 rpm por 5 minutos.	Sin dejar de agitar, se encendió la resistencia eléctrica. Cuando el HSM alcanzó la temperatura de 75 °C, el <i>chopper</i> se encendió a 1000 rpm durante 3 minutos <sup>2</sup> .	La resistencia se apagó cuando se alcanzó la temperatura de 75 °C (PVP/VA 64), 65 °C (Soluplus®) y 75 °C (HPMCAS HF). La velocidad del impulsor se redujo a 50 rpm y se apagó cuando la temperatura de la masa descendió a 50 °C.
<b>Soluplus®</b>		Sin dejar de agitar, se encendió la resistencia eléctrica. Cuando el HSM alcanzó la temperatura de 65 °C, el <i>chopper</i> se encendió a 1000 rpm durante 3 minutos <sup>2</sup> .	
<b>HPMCAS HF</b>	Se colocó el polímero en el HSM, luego se agregó el plastificante con la bomba peristáltica a 1 rpm y un 1 bar de presión, se encendió el caudal de aire <sup>1</sup> y el impulsor a 1000 rpm por 5 minutos.	Sin dejar de agitar, se encendió la resistencia eléctrica; cuando el HSM alcanzó la temperatura de 40 °C, la velocidad del impulsor se disminuyó a 50 rpm y se agregó el KTZ. La velocidad del impulsor se aumentó nuevamente a 1000 rpm y cuando se alcanzó una temperatura de 75 °C, el <i>chopper</i> se encendió durante 3 minutos a 1000 rpm <sup>2</sup> .	

<sup>1</sup>El caudal de aire se mantuvo en todo el proceso.

<sup>2</sup>Las velocidades del *chopper* se mantuvieron constantes para todas las pruebas.

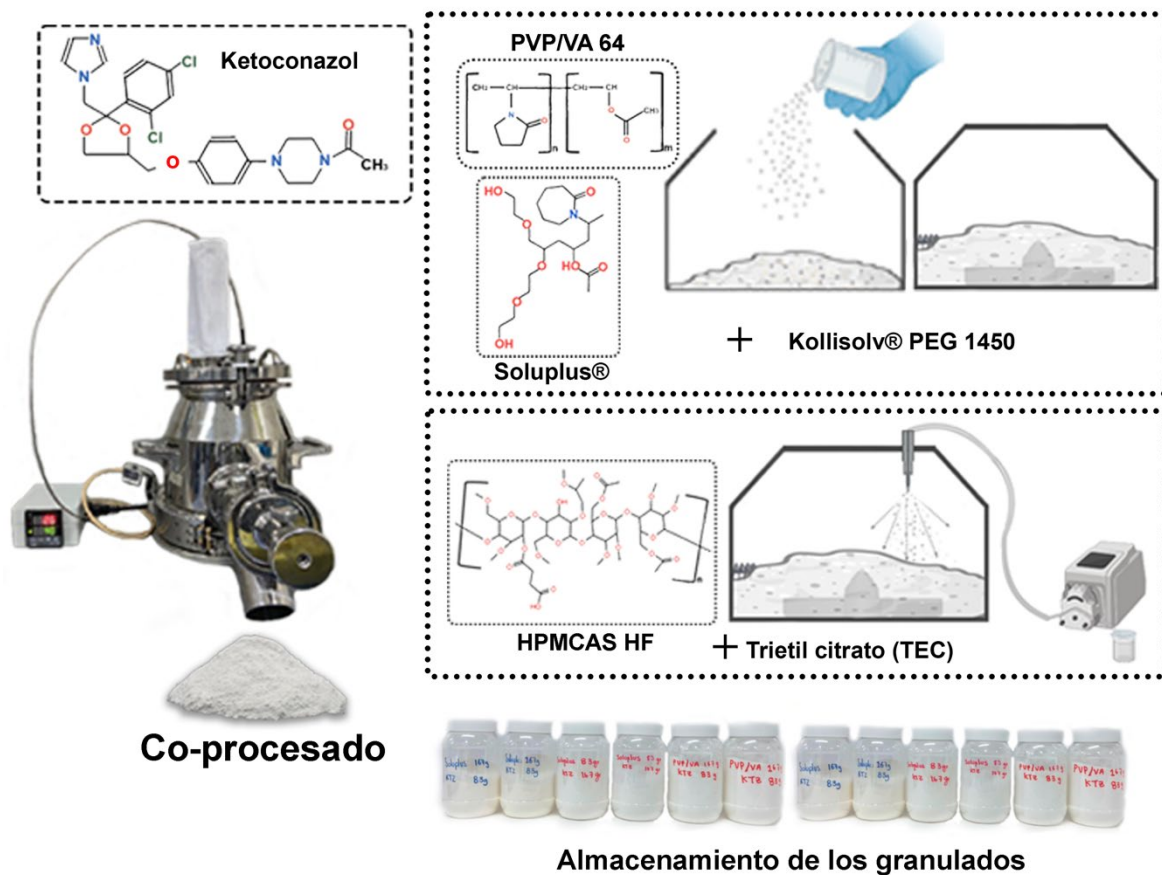


Figura 38. Representación esquemática del proceso de granulación por fusión en un mezclador de alto corte.

Fuente: Elaboración propia. Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

Evaluación y control de riesgo para el desarrollo del proceso de fabricación de los co-procesados de una DS mediante la técnica de granulación por fusión en un mezclador de alto corte.

Con base en los principios y herramientas de QbD se determinó el TPP de los co-procesados de KTZ (**Tabla 25**), para lo cual se definió el QTPP (**Tabla 26**), es importante mencionar que este análisis se realizó antes del desarrollo farmacéutico. Se establecieron las especificaciones que deben cumplirse durante la producción y adquisición del producto final. El diagrama de Ishikawa (**Figura 39**) se creó para identificar los riesgos derivados de los CMAs (**Tabla 27a**) y CPPs (**Tabla 27b**) que afectan el carácter crítico y directo con los CQAs. Por lo tanto, esta designación permite mitigar los problemas que pueden afectar significativamente el desarrollo y fabricación del co-procesado de KTZ. En la matriz de

riesgo para determinar los CMAs y CPPs, se clasificaron en bajo (verde), medio (amarillo) y alto riesgo (rojo) (**Tabla 28**).

Tabla 25. TPP para el co-procesado de KTZ

ATRIBUTOS DEL PRODUCTO	OBJETIVO
Enfermedad a tratar/clínica	Enfermedades micóticas
Tipo de paciente	Cualquier edad dependiendo el tratamiento
Ruta de administración	Oral
Eficacia	Infecciones fúngicas superficiales o sistémicas
Seguridad/tolerabilidad	Se espera no tener efectos secundarios
Dosis y frecuencia de dosis	Reducción de la frecuencia de dosificación
Proceso de manufactura	Granulación por fusión
Estabilidad	Dos años a temperatura ambiente. Mínimo 1 año
Costo de producción	El costo no debe ser más del 20% del precio comercial para ser viable y competitivo

Tabla 26. Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP) del co-procesado de ketoconazol

En relación con	Parámetro del Perfil	Objetivo / Especificación	Justificación	¿Es un CQA?
Atributos Físicos	Descripción	Granulado blanco o ligeramente amarillo.	Determina el aspecto físico del producto y la apariencia de calidad del compuesto.	NO
	Solubilidad acuosa al equilibrio	El coprocesado es al menos 20% más soluble que el principio activo original.	Determina la forma en que el fármaco será administrado, y condiciona su biodisponibilidad. El proceso va a cambiar la solubilidad final del producto, este parámetro clasifica el fármaco de acuerdo al SCB, por ello será importante considerar este	SI

			parámetro en la estrategia de formulación y forma farmacéutica adecuada.	
Atributos Químicos	Identidad	El comportamiento del espectro infrarrojo debe corresponder con una solución de referencia de KTZ	Es crítico para la seguridad y eficacia. Los procesos y excipientes a utilizar no deben afectar la identidad del ketoconazol.	SI
	Punto de fusión ( $T_m$ )	El punto de fusión del co-procesado es distinto al del principio activo puro.	El termograma por DSC es una gráfica que muestra los eventos térmicos ( $T_m$ y $T_g$ ), y existen diferencias entre el fármaco puro y el co-procesado debidas a las interacciones moleculares entre ellos. El fármaco no tiene una $T_g$ ; el polímero sí lo tiene. La $T_m$ del co-procesado se recorre o se reduce con respecto a la del fármaco puro.	SI
	Cristalinidad	El grado de cristalinidad es menor al del principio activo puro.	El patrón de difracción de rayos X de polvos muestra una disminución en los picos del difractograma.	SI
	Valoración	La titulación no acuosa, equivale a 26.57 mg del ketoconazol presente en cada mililitro de una solución con un agente valorante (SV).	Es crítico para lograr la potencia, seguridad y eficacia del medicamento. Las variables del proceso pueden afectar el ensayo del medicamento. El contenido de principio activo por unidad de peso del co-procesado será menor al del principio activo puro, pero se conoce haciendo el cálculo teórico para la corrección.	SI
	Atributos fisicoquímicos / biofarmacéuticos	Velocidad de disolución	La pendiente de la regresión lineal de la curva concentración del co-procesado vs tiempo de la prueba de disolución es al menos 20% mayor que la del producto puro.	La solubilidad es el punto final que representa la capacidad de la velocidad de disolución y la velocidad de disolución es la condición cinética que describe el proceso de la solubilidad. Estos dos parámetros fisicoquímicos están relacionados con la absorción <i>in vivo</i> , por lo tanto, esto permite predecir la seguridad y eficacia del medicamento final.

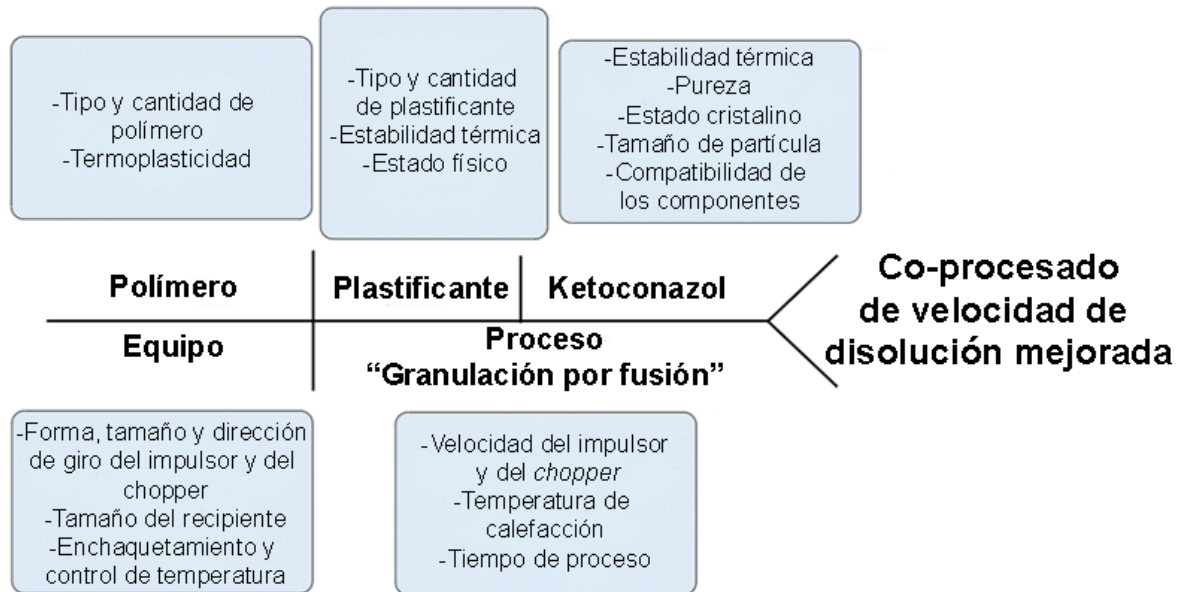


Figura 39. Diagrama de causa-efecto para la identificación de riesgos para el co-procesado de velocidad de disolución mejorada

Fuente: Elaboración propia

Tabla 27. Matriz de riesgos para determinación de CMA y CPPs

**1. Matriz de riesgo para determinación de Parámetros Críticos de los Materiales (CMAs)**

Material	Factor de Riesgo	¿Afecta un CQA?	¿Cuál?	Nivel de Riesgo
Cantidad	Determina la cantidad de fármaco a solubilizarse	SI	Solubilidad y velocidad de disolución	<b>ALTO</b> Debe estudiarse las cantidades que permitan una mejora significativa de la velocidad de disolución.
Tipo de polímero	Determina las interacciones entre el polímero y el fármaco		Solubilidad y velocidad de disolución	<b>ALTO</b> Las propiedades de interacción entre el

Polímero			SI		fármaco y el polímero van a determinar la solubilidad y la estabilidad del compuesto. <b>ALTO</b>
	Termo-plasticidad ( $T_g$ )	Comportamiento del polímero a diferentes temperaturas.	SI	Punto de fusión del API	Se considera $T_m$ y $T_g$ para establecer la temperatura del proceso. Se elegirán polímeros con $T_m$ y $T_g$ menores a 140 °C.
Plastificante	Tipo	Determina las condiciones de procesamiento generando una óptima interacción entre el API y el polímero	SI	Punto de fusión y transición vítrea	<b>ALTO</b> Determinan la temperatura del procesamiento del mezclador de alto corte.
	Cantidad	Determina la temperatura de procesamiento			<b>ALTO</b>
	Estabilidad térmica	Puede causar desnaturalización térmica y aumento de la higroscopicidad de los plastificantes durante el procesamiento.	SI	Estabilidad física del producto	Afecta la estabilidad del API durante el procesamiento o almacenamiento
	Estado físico	El estado líquido afecta la dispersión homogénea entre los componentes	SI	Proceso de fusión	<b>MEDIO</b> No llevar a cabo una correcta granulación
Ketoconazol	Estabilidad térmica	Resistencia del API a las temperaturas del proceso	SI	Productos de degradación	<b>BAJO</b> No sobrepasar las temperaturas de degradación.
	Pureza	Determina la concentración real del fármaco puro.	SI	Valoración	<b>BAJO</b> Hacer ajuste en el cálculo de la masa del principio activo.
	Estado cristalino	Predispone la velocidad de disolución y la $T_m$ , así como la estabilidad	NO	Perfil calorimétrico, solubilidad y	<b>MEDIO</b>

			velocidad de disolución	Registrar los valores del fármaco puro y del coprocesado.
Compatibilidad de los componentes	Interacciones indeseadas entre el API y el polímero	SI	Los productos de degradación modifican el termograma, con nuevos picos no encontrado en el fármaco puro	ALTO Evaluar si la interacción del API y el polímero provoca degradación.
Tamaño de partícula	El tamaño de partícula del ketoconazol modifica el área superficial relativa del producto.	SI	Solubilidad y velocidad de disolución	BAJO Al someterlo al proceso de alto corte se va a modificar.

### 1. Matriz de riesgos para determinación de Parámetros Críticos de Proceso (CPPs)

Proceso	Parámetro	Factor de Riesgo	¿Afecta un CQA?	¿Cuál CQA afecta?	Nivel de Riesgo
<b>Granulación por fusión</b>	Velocidad del impulsor	Afecta la homogeneidad del producto final.	SI	Uniformidad de la mezcla	ALTO Se controla desde el inicio.
	Velocidad del <i>chopper</i>	Afecta el tamaño de las partículas del producto final.	SI	DTP y morfología de los granulados	ALTO Se controla desde el inicio.
	Temperatura de calentamiento	Se establece una temperatura uniforme para todas las formulaciones. Determina la <i>Tg</i> y <i>Tm</i>	SI	Punto de fusión ( <i>Tm</i> )	ALTO Se controla desde el inicio.
	Tiempo de proceso	Determina la eficiencia de mezclado y la homogeneidad del producto	SI	Uniformidad	BAJO Se controla desde el inicio.
	Forma y tamaño del impulsor y del <i>chopper</i>	Afecta la homogeneidad y el tamaño de las partículas.	SI	DTP	BAJO Se mantienen constantes

<b>Características del equipo</b>	Dirección de giro del impulsor y del chopper	Afecta la homogeneidad y el tamaño de las partículas.	SI	DTP	BAJO Predeterminado o en equipo
	Tamaño del recipiente	Afecta la uniformidad del proceso	SI	Uniformidad	BAJO Predeterminado o en equipo
	Enchaquetamiento y tablero de control	Determina la temperatura del proceso	SI	Punto de fusión, solubilidad y velocidad de disolución	ALTO Se debe adecuar equipo

Tabla 28. Clasificación de nivel de riesgos

**NIVEL DE RIESGO ¿REQUIERE INVESTIGACIÓN?**

Alto	A	Se requiere
Medio	M	Puede requerirse
Bajo	B	No se requiere

**Análisis térmico**

Para el análisis de DSC se utilizó un equipo adaptado con software eSTAR (Mettler Toledo, DSC-3). Las muestras se pesaron en una balanza analítica (Ohaus, Pioneer PA214), cada una con un peso de 12-15 mg. Se colocaron en un crisol de aluminio de 40 µl, las tapas fueron perforadas, y se sellaron herméticamente con una prensa. La velocidad de calentamiento fue de 10 °K/min, en un intervalo de temperatura de 120-180 °C en atmósfera de nitrógeno, con un flujo de 10 ml/min (**Figura 40**). Se registraron las  $T_g$ ,  $T_m$  y sus valores de entalpia. Además, con el fin de conocer la interacción entre los polímeros y el fármaco puro, se evaluó el porcentaje de cristalinidad, con la **Ecuación 10** (178):

**Ecuación 10:**

$$\% \text{ cristalinidad} = \frac{\Delta H_f \text{ mezcla física}}{\Delta H_f \text{ KTZ puro}} \times 100$$

En donde  $\Delta H_f$  : Entalpia de fusión

Este cociente indica la reducción entre las interacciones en la red cristalina del KTZ, normalizando los valores respecto al fármaco puro en forma de porcentaje relativo a la cristalinidad inicial. Las mediciones se realizaron por duplicado.

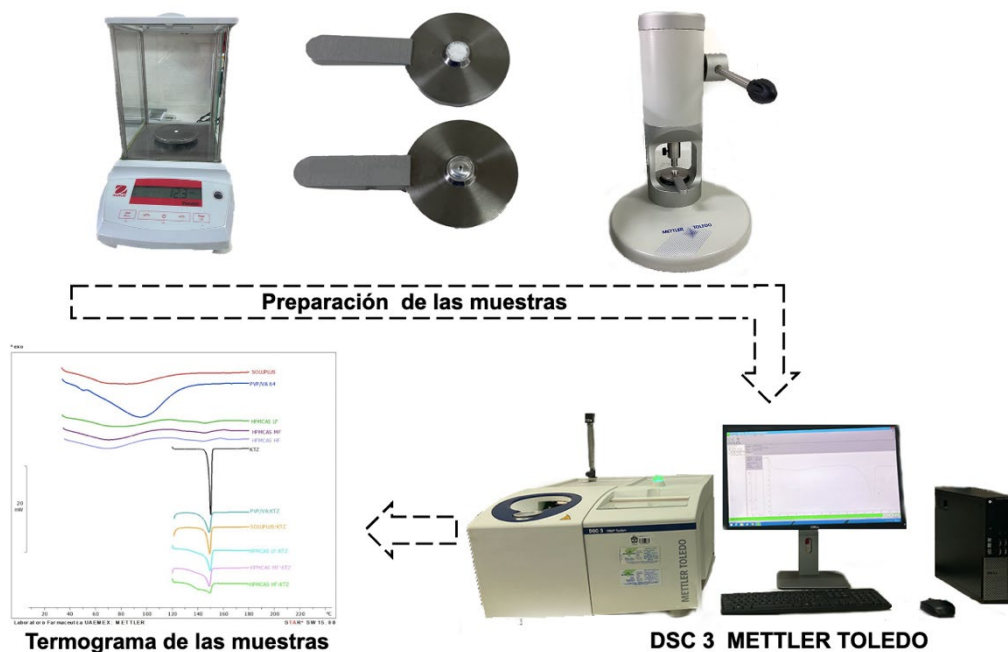


Figura 40. Proceso experimental del análisis de los eventos termicos de las muestras

Fuente: Elaboración propia. Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

#### 8.2.4.1 Modelo predictivo de la miscibilidad fármaco-polímero

Para obtener el valor de interacción de Flory-Huggins,  $\chi$ , entre KTZ y HPMCAS HF, Soluplus® y PVP/VA 64; se despejó  $\chi$  de la **Ecuación 9**.

**Ecuación 11**

$$\chi = \frac{\left(\frac{1}{T_{m^{mix}}} - \frac{1}{T_{m^{pure}}}\right) \frac{\Delta H_{fus}}{-R} \ln \phi_{drug} - \left(1 - \frac{1}{m}\right) \phi_{polymer}}{\phi_{polymer}^2}$$

**Aparato Fisher-Johns**

Los puntos de fusión de los materiales puros se determinaron utilizando el aparato de punto de fusión digital electrotérmico 9100 (Electrothermal). Las muestras se añadieron a los tubos capilares a una temperatura programada de 100-220 °C (**Figura 41**). El punto de fusión se consideró cuando se observó pequeñas gotas de líquido en el tubo capilar. Se realizó una sola prueba experimental.



Figura 41. Proceso experimental de la determinación del punto de fusión de las muestras puras.

Fuente: Elaboración propia. Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

**Difracción de rayos X de polvos**

Para las mediciones de difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés, *Powder X-Ray Diffraction*) se utilizó un difractómetro de polvos (Bruker D8 Advance) con geometría Bragg-Bretano. La radiación mocromática se generó de una fuente de CuK $\alpha$ 1 ( $\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$ ) y detector Linxeye. Con una corriente de 25 mA y un voltaje de 30 kV. La velocidad de exploración fue de 0.03°/s en un intervalo de 5° a 80° (2 $\theta$ ). Se realizó una sola prueba experimental.

### Microscopía con análisis computarizado de imagen

La distribución del tamaño de partícula y la morfología de las muestras se evaluaron utilizando un microscopio automatizado (Malvern Instruments Ltd., Morphologi G3). Se introdujo una muestra de 1 mm<sup>3</sup> (KTZ puro o DS) con una entrada de aire comprimido a 1 bar de presión y 15 mm<sup>3</sup> a 2.5 bar para la dispersión de las partículas sobre un portaobjeto de vidrio. Se visualizó en el objetivo 10X y las imágenes fueron procesadas por computadora (**Figura 42**). Se determinaron los parámetros de distribución del tamaño de partícula (D<sub>90</sub>) y la morfología se analizó en términos de circularidad de alta sensibilidad (circularidad HS). La circularidad es una medida de la cercanía a un círculo perfecto. Un círculo perfecto tiene valor de 1, mientras que una forma irregular tiene un valor más cercano a cero. Las mediciones se realizaron por duplicado.

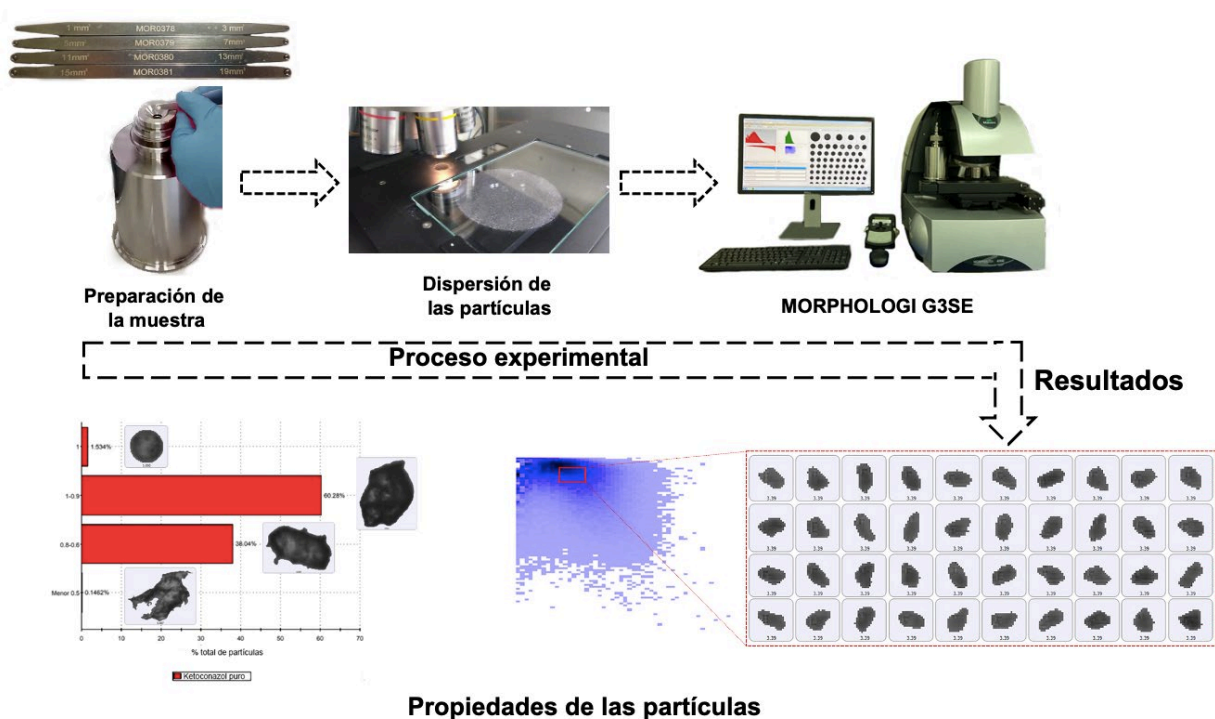


Figura 42. Proceso experimental del análisis del tamaño y forma del KTZ puro y de los co-procesado

Fuente: Elaboración propia. Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

### Prueba de disolución in vitro

La prueba de disolución se realizó por duplicado utilizando un disolutor con aparato USP I “canastas” (AT7-Sotax, Suiza). Se agregaron 30 mg de KTZ a cada canasta sobre papel filtro en 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, pH:1.2 y buffer de fosfato pH:6.8 a  $37 \pm 0.5$  °C. Se tomaron alícuotas de 5 mL a intervalos de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, en la segunda etapa del proyecto para el HPMCAS HF los intervalos de tiempo fueron: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150 y 180 minutos; reemplazando el medio de disolución. Las muestras se analizaron mediante Espectro UV-Vis (Thermo SCIENTIFIC, GENESYS 10S) a una longitud de onda de 223 nm (HCl 0.1 N) y 208 nm (Buffer de fosfato, pH 6.8). Los datos de absorbancia se interpolaron en la ecuación de la recta de una curva patrón del estándar para obtener la concentración del fármaco (**Figura 43**). Se calculó la velocidad de disolución como la pendiente de la recta resultante de la gráfica de concentración contra tiempo.



Figura 43. Proceso experimental de la prueba de disolución *in vitro*

Fuente: Elaboración propia. Laboratorio de Farmacia, UAEMéx

## ANOVA

Se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) de un factor para determinar si existe una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre las fórmulas realizadas, siguiendo la prueba de comparación múltiple de Tukey; para la velocidad de disolución se realizó una regresión lineal. Todos los datos se presentaron como media  $\pm$  error estándar de la media (SEM, por sus siglas en inglés, *Standard Error of the Mean*) de dos muestras experimentales. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software Prism 8.0.1 (Graphpad Software, Inc.).



## 2. RESULTADOS

### Método analítico

La curva de calibración del KTZ en HCl 0.1 N, pH: 1.2 a 223 nm mostró una linealidad en un intervalo de 1.833-29.333  $\mu\text{g/ml}$  (Figura 44a) con un coeficiente de correlación de 0.9992 (Figura 44b). Para la curva de KTZ en buffer de fosfato pH: 6.8, se obtuvieron las absorbancias de las concentraciones conocidas (1-30  $\mu\text{g/ml}$ ) a 208 nm (Figura 45a), lo que da un coeficiente de correlación de 0.9941 (Figura 45b).

a)

CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{g/ml}$ )	ABS (223 nm)
1.833	0.136
3.666	0.189
7.333	0.367
11	0.542
14.666	0.733
18.333	0.899
22	1.051
29.333	1.401

b)

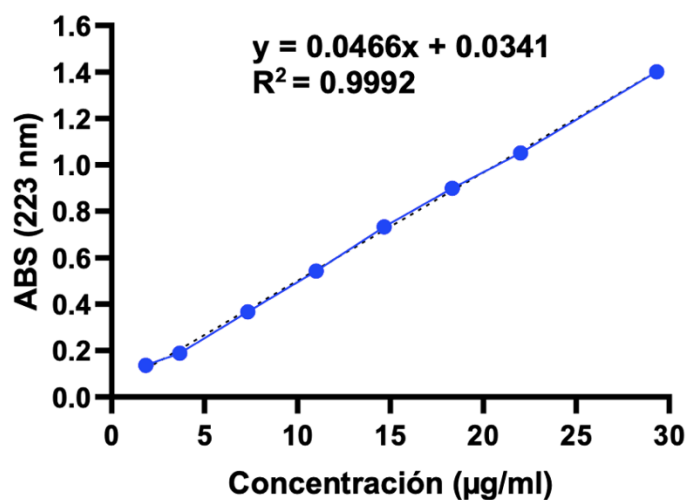


Figura 44. Curva de calibración del ketoconazol estándar en HCl 0.1 N a una  $\lambda$ :223 nm. a) Resultados de la concentración vs absorbancia (223 nm) del KTZ puro en HCl 0.1 N. b) Los puntos corresponden a las mediciones experimentales, la línea punteada pertenece al ajuste matemático representado por la ecuación de la recta.

Fuente: Elaboración propia

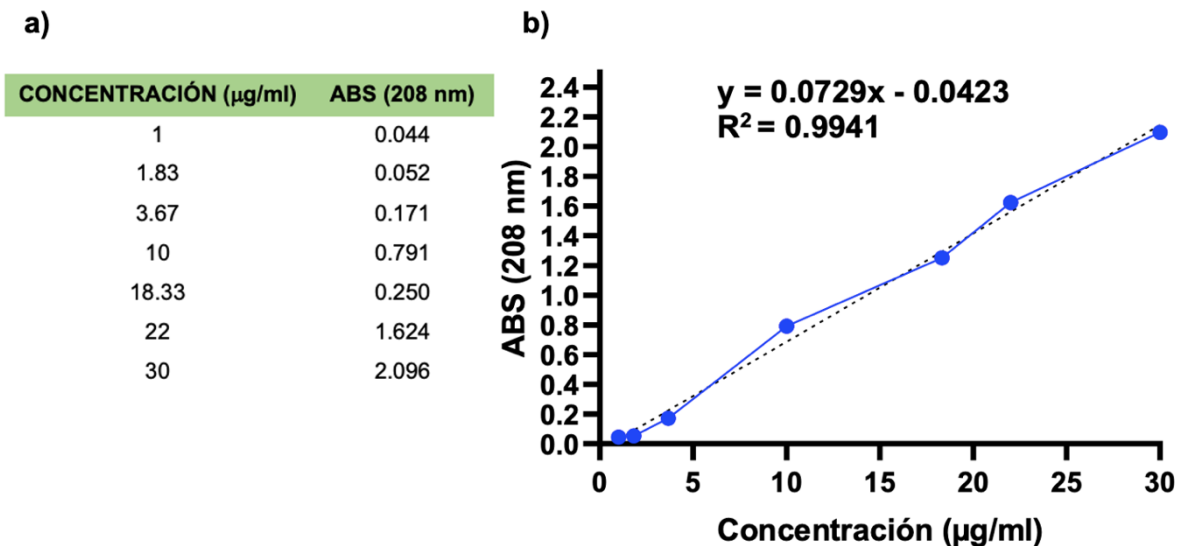


Figura 45. Curva de calibración del ketoconazol estándar en buffer de fosfato 6.8 a una  $\lambda$ :208 nm. a) Resultados de la concentración vs absorbancia (208 nm) del KTZ puro en buffer de fosfato a un pH: 6.8. b) Los puntos corresponden a las mediciones experimentales, la línea punteada pertenece al ajuste matemático representado por la ecuación de la recta.

Fuente: Elaboración propia

#### PRIMERA ETAPA DEL PROYECTO: PRUEBAS PRELIMINARES

La primera etapa de esta investigación tiene como objetivo realizar un análisis matemático utilizando la teoría de Flory-Huggins y fabricar dispersiones sólidas a pequeña escala como experimentos preliminares para predecir la miscibilidad del fármaco con el polímero y optimizar la temperatura del proceso, la cantidad de plastificante y de polímero para mejorar la velocidad de disolución del KTZ y llevar el proceso a escala de laboratorio.

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de materias primas, mezclas físicas y dispersiones sólidas a pequeña escala.

Se realizaron estudios calorimétricos a las materias primas, mezclas físicas y DS a pequeña escala. Las materias primas evaluadas obtuvieron eventos térmicos cercanos a los descritos en la literatura (**Figura 46**). Las temperaturas de transición vítrea de cada uno de los polímeros a evaluar corresponden a 70.6 °C para Soluplus®, 94.75 °C para PVP/VA 64, 121.72 °C para HPMCAS LF, 121.95 °C para HPMCAS MF y 123.55 °C para HPMCAS HF. En el caso del KTZ se observa un pico endotérmico a los 151.24 °C, y 49.54 °C para PEG1450, que corresponden al punto de fusión. Además, este método calorimétrico se

utilizó para predecir la miscibilidad entre los componentes. Se realizó una mezcla física del polímero con el plastificante, el termograma (Figura 47a) muestra una disminución significativa en la  $T_g$  del PVP/VA 64 con PEG1450 al 10% ( $T_g$ : 53.59 °C) y 20% ( $T_g$ : 64.11 °C). De igual forma, se observa una disminución en la entalpía de fusión del pico endotérmico de PEG1450, lo que indica compatibilidad con el polímero. Sin embargo, no se logró identificar la  $T_g$  del HPMCAS (Figura 47b). Posteriormente, en el termograma se muestran las mezclas físicas binarias en diferentes proporciones, conservan el pico endotérmico de KTZ (Figura 48), lo que indica que aún se mantiene la cristalinidad del fármaco; mostrando el punto de fusión más agudo a cantidades más altas de KTZ y un punto de fusión decreciente a mayor concentración del *acarreador* polimérico. Se utilizó el grado H para las SDs ternarias basados en HPMCAS, debido a que la literatura menciona que mantienen una mayor estabilidad física del fármaco (179). Asimismo, se preparó una sola fracción de la mezcla física ternaria, que mostró una disminución considerable en el punto de fusión y el grado de cristalinidad del KTZ en una proporción igual del fármaco y componentes poliméricos, con solo 10% de PEG1450 mostrando una mayor interacción en la mezcla ternaria. La Figura 49 muestran las curvas de DSs ternarias con diferentes tipos y proporciones de *acarreadores* poliméricos (Soluplus®, PVP/VA 64 y HPMCAS HF), mostrando una reducción gradual del punto de fusión de KTZ a medida que aumenta la cantidad del *acarreador* polimérico, lo que conduce a una disminución en el grado de cristalinidad de KTZ. Asimismo, es importante mencionar que también se observa una depresión del punto de fusión del plastificante PEG1450. Estos resultados calorimétricos

sugieren que el KTZ se disuelve parcialmente en la red polimérica, manteniendo una excelente miscibilidad en los tres componentes.

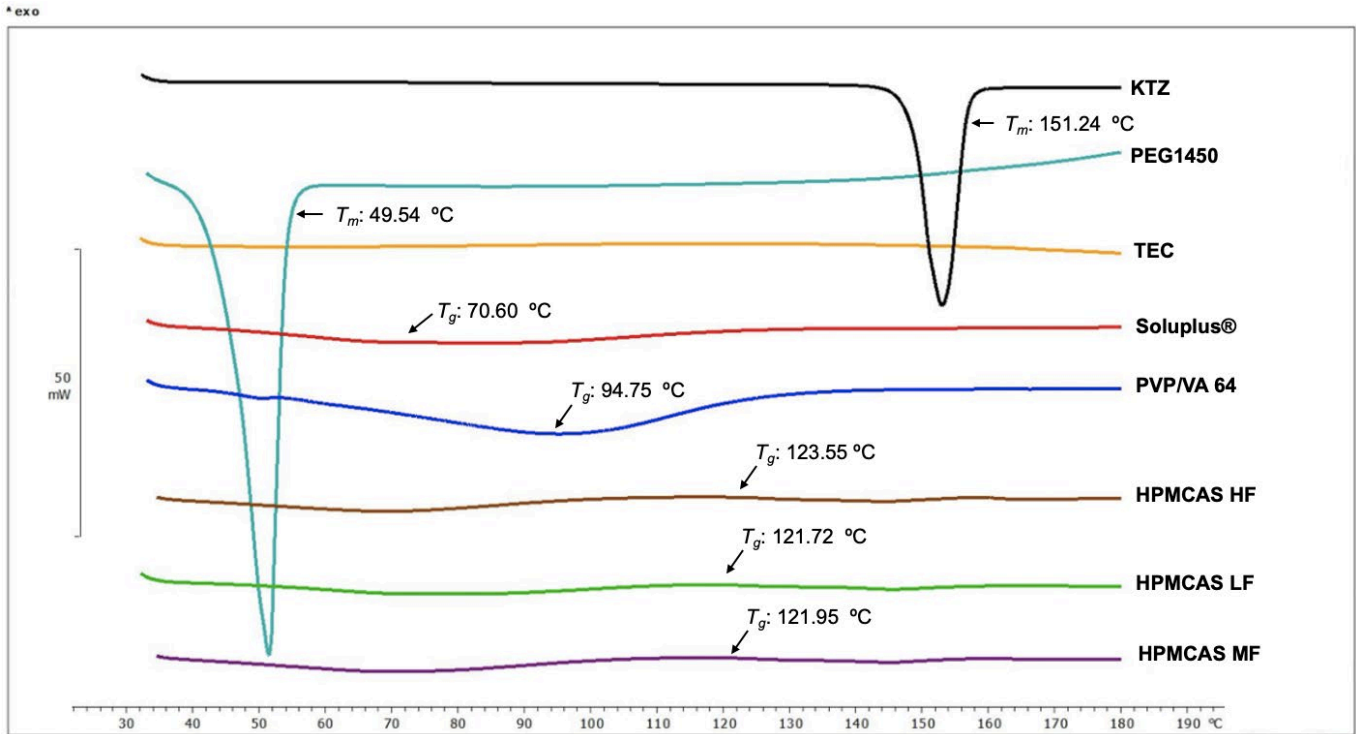


Figura 46. Termograma de las materias primas

Fuente: Elaboración propia

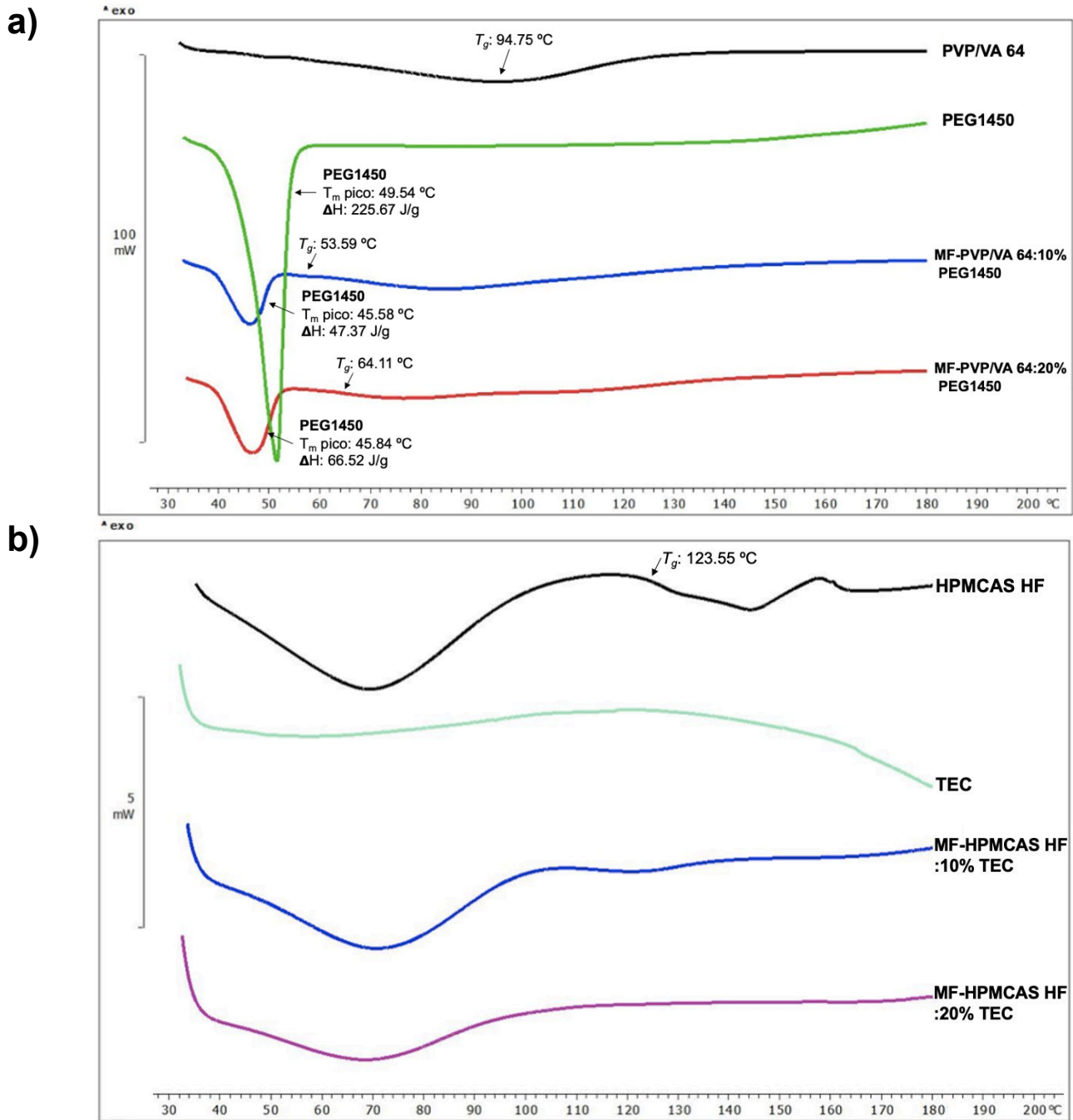


Figura 47. Temperatura de transición vítrea de los polímeros puros (PVP/VA 64 y HPMCAS HF), plastificantes (PEG1450 y TEC) y mezclas físicas. a) Mezcla física de los eventos térmicos de PVP/VA:PEG1450, b) Mezcla física de los eventos térmicos de HPMCAS HF:TEC.

Fuente: Elaboración propia

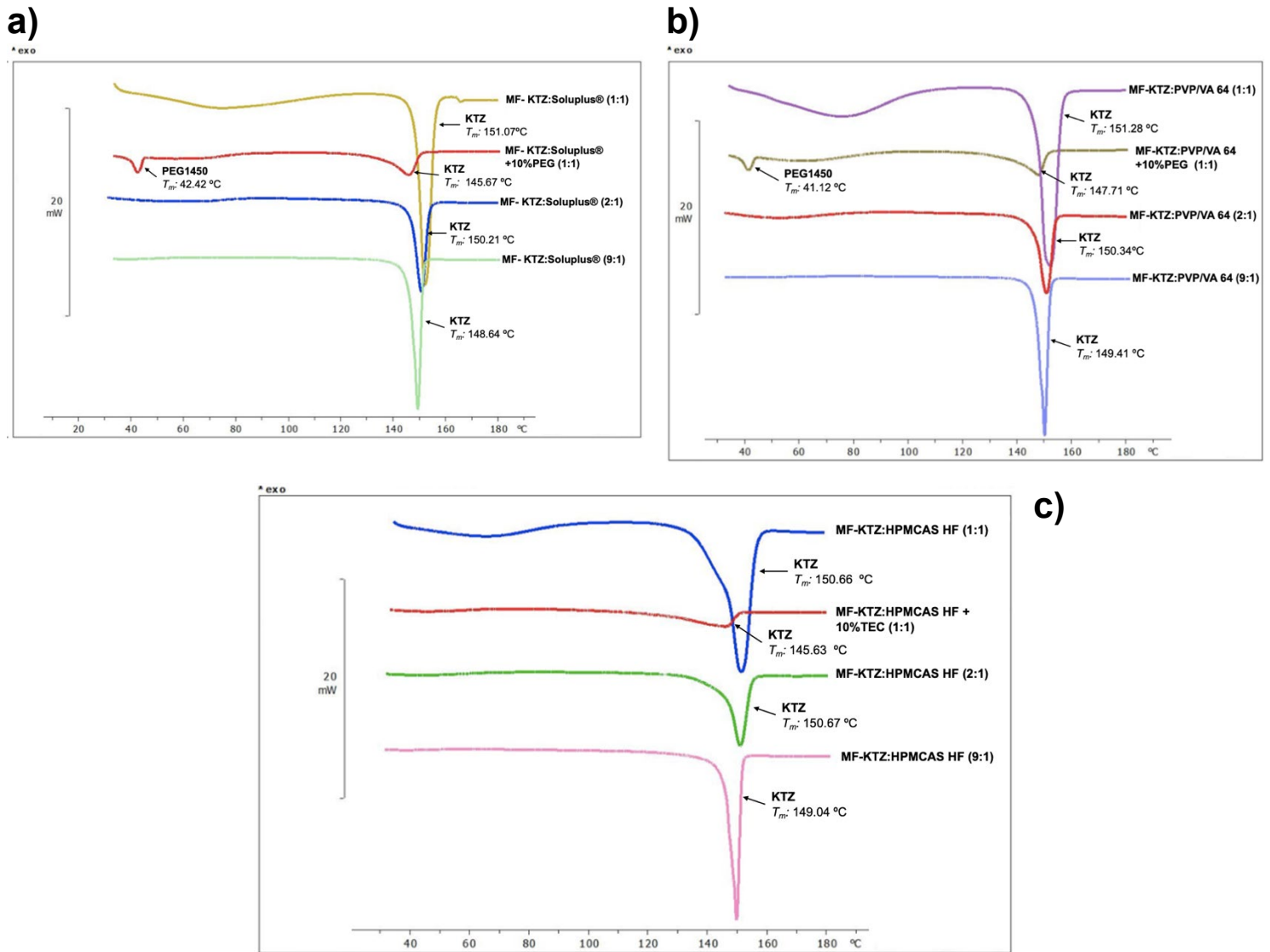


Figura 48. Termogramas de mezclas físicas binarias y ternaria en diferentes proporciones. a) Mezcla física KTZ:Soluplus® binaria (1:1, 2:1 y 9:1) y ternaria (1:1), b) Mezcla física KTZ:PVP/VA 64 binaria (1:1, 2:1 y 9:1) y ternaria (1:1), c) Mezcla física KTZ:HPMCAS HF binaria (1:1, 2:1 y 9:1) y ternaria (1:1).

Fuente: Elaboración propia

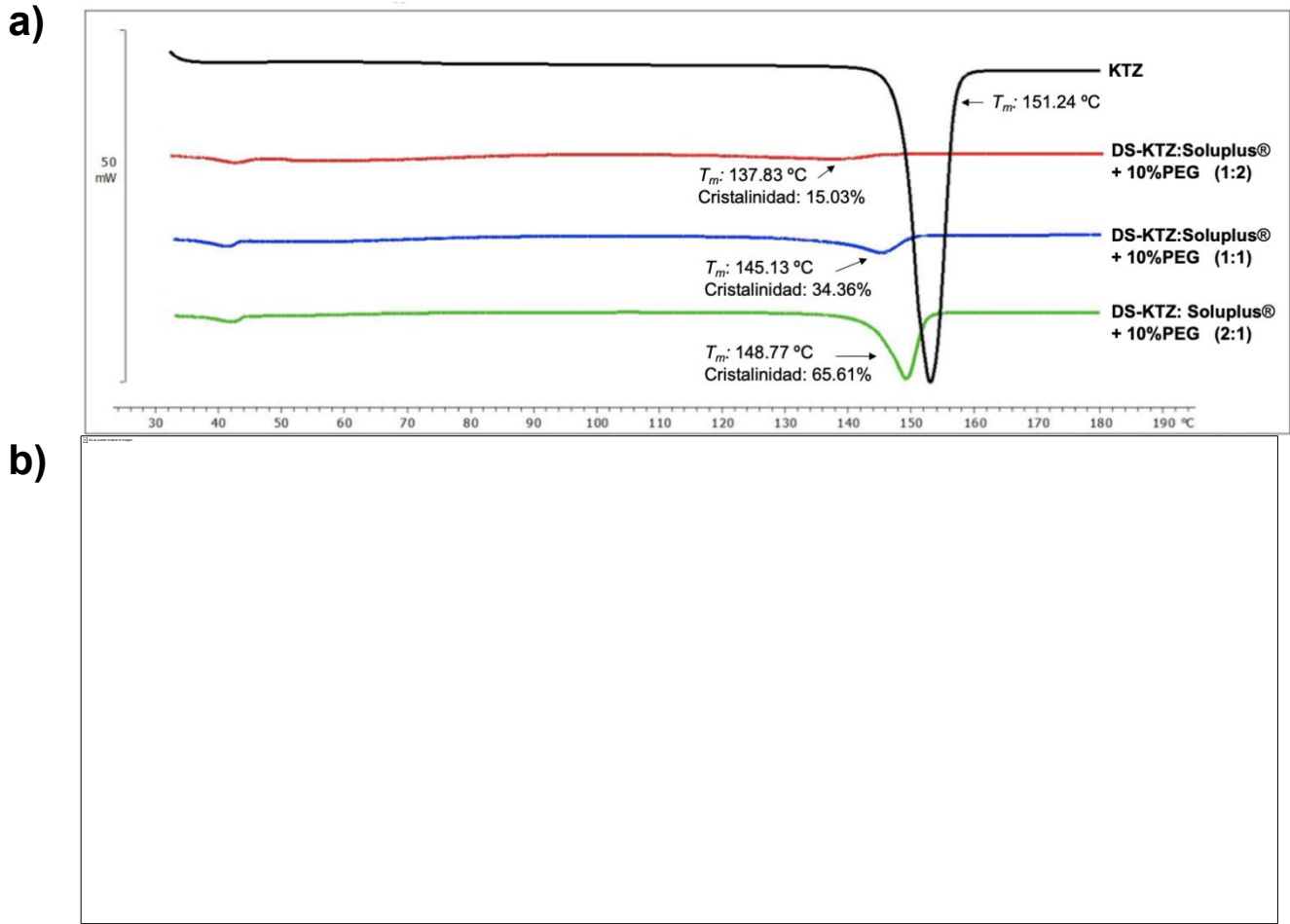


Figura 49. Termogramas de dispersiones sólidas en diferentes proporciones. a) DS ternaria KTZ:Soluplus®+10% PEG (1:2, 1:1 y 2:1), b) DS ternaria KTZ:PVP/VA 64+10% PEG (1:2, 1:1 y 2:1), c) DS ternaria KTZ:HPMCAS HF+10%TEC (1:2, 1:1 y 2:1). El análisis de porcentaje de cristalinidad se realizó por el software Stare®.

Predicción teórica de la miscibilidad fármaco-polímero

Con base en los resultados calorimétricos de mezclas físicas binarias (Figura 48), usamos la **Ecuación 11** para obtener el parámetro de interacción entre el KTZ y cada polímero seleccionado. Este modelo toma en cuenta los valores de la entalpía de fusión de la mezcla de fármaco-polímero, los puntos de fusión y las proporciones volumétricas de cada componente. Para realizar esta predicción se obtiene el parámetro de Flory-Huggins ( $\chi$ ), cuyo valor numérico indica el grado de interacción de la mezcla binaria. Un valor negativo para este parámetro significa que la interacción es favorable y la DS se puede efectuar de manera óptima (16,180). La **Figura 50** muestra que cuanto mayor es la cantidad del ingrediente activo, aumenta la miscibilidad. Los datos demuestran que KTZ:HPMCAS HF es la mezcla binaria más miscible, con el valor de  $\chi$  más negativo, seguido de Soluplus® y, finalmente, PVP/VA 64. Los tres *acarreadores* poliméricos muestran tener miscibilidad con el KTZ a la proporción 9:1 de KTZ:Polímero.

$\chi$	KTZ:HPMCAS HF			KTZ:PVP/VA 64			KTZ:Soluplus®		
	1:1	2:1	9:1	1:1	2:1	9:1	1:1	2:1	9:1
	0.7380	0.5727	-5.4528	0.8301	0.4690	-4.2320	0.8269	0.5137	-4.7969

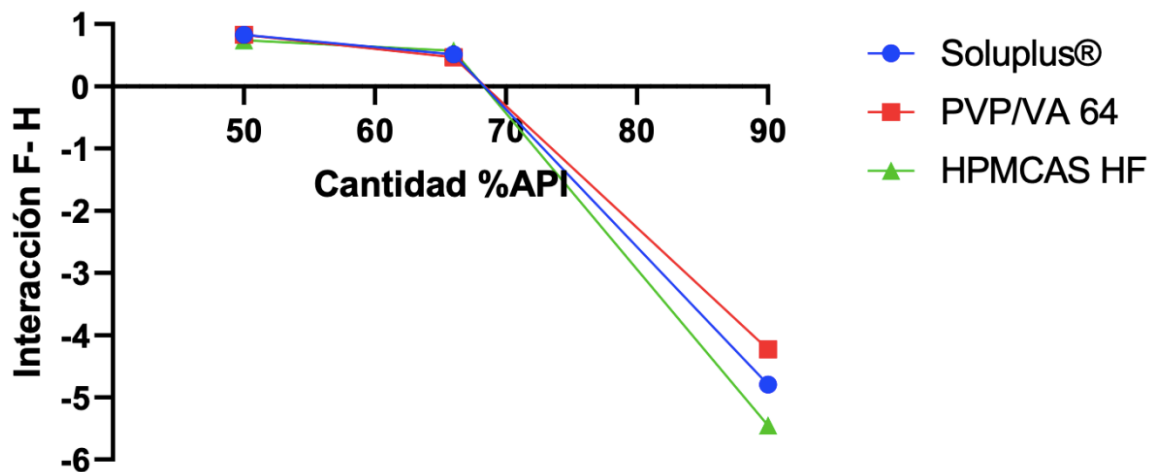


Figura 50. Parámetros de interacción F-H del KTZ y HPMCAS, PVP/VA 64 y Soluplus® en diferentes proporciones de mezclas binarias

Fuente: Elaboración propia

#### Determinación del punto de fusión de los materiales puros

Para determinar la temperatura a la que se funden nuestros materiales, se utilizó el aparato Fisher-Johns para visualizar la transición de fase del estado sólido a líquido bajo la influencia del calor, para obtener una perspectiva organoléptica de la temperatura a la que podemos tener fusión. Como se muestra en la **Tabla 29**, el KTZ comienza a fundirse entre 150.1-154 °C, lo cual es consistente con la temperatura de fusión de la prueba DSC que se muestra en el termograma (**Figura 46**). Con este equipo obtenemos datos importantes porque podemos determinar visualmente la temperatura a la que se funde cada polímero seleccionado para obtener una DS por el método de granulación por fusión.

Tabla 29. Eventos térmicos principales

Elaboración propia.

MUESTRA	DSC			Fisher-Johns	Teóricas
	<i>T<sub>m</sub></i>	<i>T<sub>g</sub></i>	$\Delta H_f$	<i>T<sub>m</sub></i>	<i>T<sub>m</sub></i> y <i>T<sub>g</sub></i>
	°C		J/g	°C	
KTZ	151.24	-	100.39	150.1 – 154	148-152 (20)
Soluplus®	-	70.60	-	140.9 – 147	70 (93)
PVP/VA 64	-	94.75	-	152	101 (93)
HPMCAS LF	-	121.72	-	196 - 210	119 (148)
HPMCAS MF	-	121.95	-	205 – 230	120 (148)
HPMCAS HF	-	123.55	-	180 -197.8	122 (148)

*T<sub>m</sub>* = Temperatura de fusión

*T<sub>g</sub>* = Temperatura de transición vítrea

$\Delta H_f$  = Temperatura de transición vítrea

Efecto de la temperatura de fusión, el tipo del polímero y la concentración del plastificante en la cinética de disolución del KTZ

#### 9.2.4.1 Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y PVP/VA 64

La Figura 51 representa los resultados de la prueba de disolución de la dispersión a pequeña escala de KTZ-PVP/VA 64, en la que se evaluaron el porcentaje de plastificante, temperatura del proceso de mezclado y proporción del *acarreador* polimérico para optimizar el proceso de dispersión. Se graficó el porcentaje disuelto de KTZ contra el tiempo, para cada parámetro. En la

Figura 51a se presentan los efectos más significantes de la temperatura y de las diferentes concentraciones de plastificante PEG1450. Las condiciones que mostraron una mejora en la velocidad de disolución utilizaron una concentración de 10% PEG1450 en una relación correspondiente al polímero; y las temperaturas de 75 °C y 100 °C, siendo la de 75 °C la óptima, por lo que se seleccionaron estos valores para continuar con los siguientes ensayos. Con estos parámetros de optimización (plastificante 10% y temperatura del proceso 75 °C) se fabricaron DSs con las siguientes proporciones fármaco:polímero+plastificante: 1:2, 1:1 y 2:1 (Figura 51b). Todas las condiciones mejoraron la velocidad de disolución, aunque con comportamientos diferenciados; en comparación con el KTZ puro y la mezcla física. Las proporciones 1:2 y 2:1 mostraron una mayor velocidad de disolución durante los primeros 10 minutos, pero después de eso la velocidad disminuyó solo con la relación 2:1, pasando el  $t = 30$  min hay un aumento que fue mayor en comparación con las proporciones previas, siendo esta la combinación óptima porque fue la primera en alcanzar la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) y además mantuvo el fármaco disuelto a 88% a los 60 min. La cinética de liberación de la fracción 1:1 mantuvo una velocidad constante durante 30 min, que posteriormente disminuyó, comportándose de manera similar a la proporción 1:2. La

Figura 51c muestra los efectos más significantes de un tercer componente en la mezcla y la temperatura del proceso del mezclado. Con base en resultados anteriores que muestran que cantidades más altas de KTZ aumentan la disolución del fármaco, se evaluó esta misma proporción (2:1), pero en DS's binarias (API:Polímero) a 105 y 120 °C, se encontró que las DS's binarias a ambas temperaturas no mejoran la velocidad de disolución respecto al KTZ puro. Por el contrario, la mezcla ternaria desde los primeros cinco minutos tuvo un mayor porcentaje disuelto (23%), lo que se le atribuye a que el plastificante PEG1450 ayuda a la solubilización del KTZ. Teniendo un antecedente de que el copolímero PVP/VA recristaliza; se evaluó la disolución después de dos y siete días (



Figura 51d), lo cual mostró una disminución inminente en la disolución del KTZ, lo que indicaría la posibilidad de recristalización del KTZ.

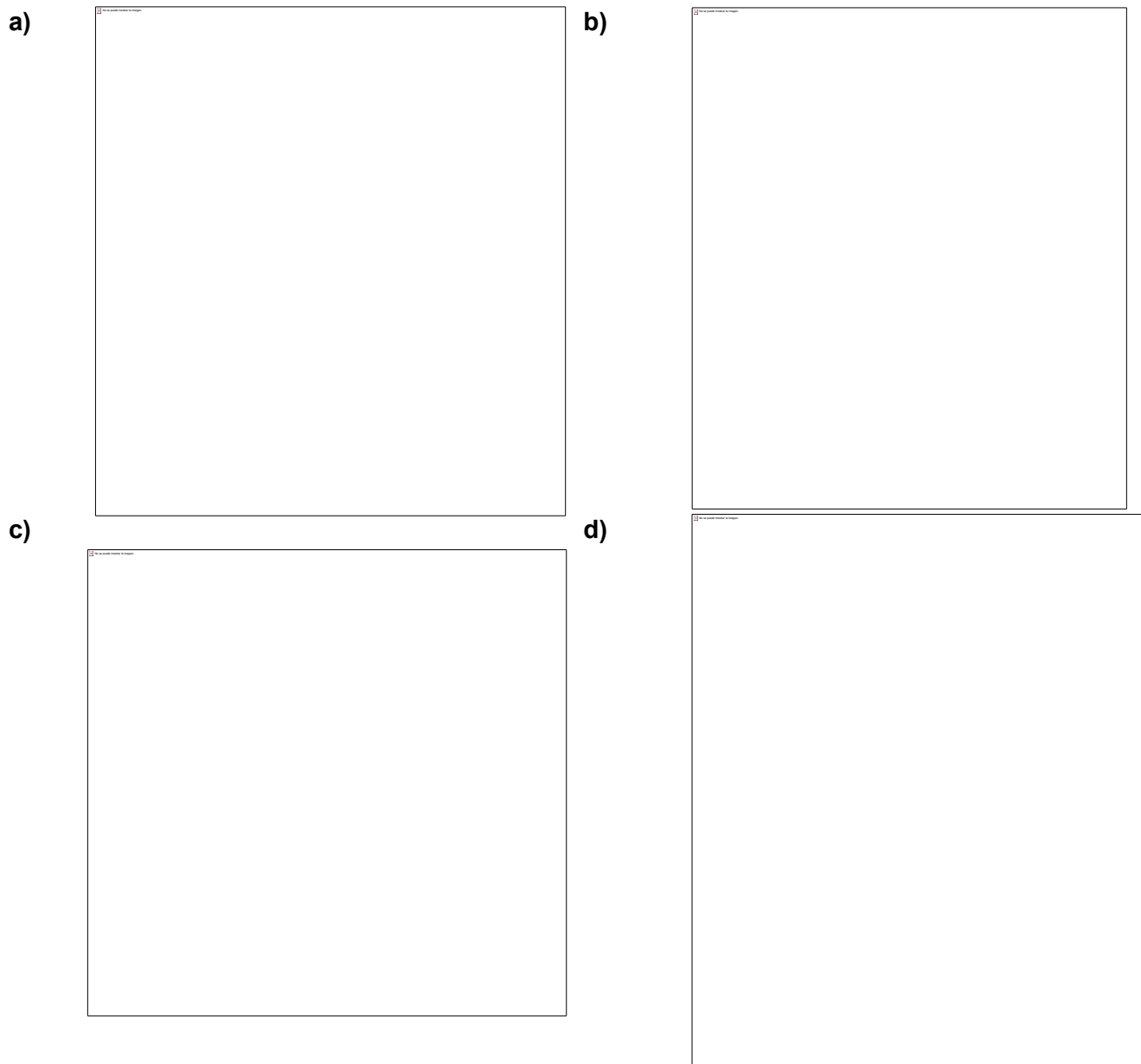


Figura 51. Perfiles de disolución de KTZ puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:PVP/VA 64 en HCl 0.1 N. a) DS ternaria a diferentes temperaturas y concentraciones de PEG1450 (1:1), b) DS ternaria a diferentes proporciones (1:2, 1:1 y 2:1) a 75 °C de fusión con 10% de PEG1450, c) DS binaria y ternaria (2:1) a diferentes temperaturas, d) DS ternaria a diferentes proporciones (1:2, 1:1 y 2:1) a 75 °C de fusión con 10% de PEG1450 después de dos y siete días.

Fuente: Elaboración propia.

#### 9.2.4.2 Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y Soluplus®

La cuantificación de la velocidad de disolución de las diferentes condiciones de las DS's a pequeña escala de KTZ con Soluplus® arrojó los siguientes resultados. En el inciso **a** de la Figura 52 se muestra el efecto de la proporción de polímero en el porcentaje disuelto de las proporciones KTZ:polímero+plastificante, cambiando el porcentaje de PEG1450 (10 y 20%) a una temperatura de fusión fija de 65 °C, ya que las pruebas previas demuestran que es suficiente llevar la temperatura 20 °C por encima de la  $T_g$  del polímero. En ninguna de las dos condiciones se mejoró la velocidad de disolución en comparación con el KTZ puro; incluso se observó que la concentración alta (20%) de PEG1450 la disminuye. Por lo tanto, se decidió tomar la cantidad menor de plastificante (10%) para el siguiente ensayo. En el inciso **b** de la Figura 52, se muestra la velocidad de disolución al variar la proporción KTZ:polímero a un porcentaje fijo de plastificante al 10%. En este caso, tampoco se observó un aumento en la velocidad de disolución con respecto al KTZ puro; incluso en la proporción 1:2 es menor respecto a la mezcla física, tomando esa proporción de referencia se evaluó en mezcla binarias (Figura 52**c**) a dos temperaturas de fusión, y se obtuvo el mismo precedente. Por lo tanto, estos datos demuestran que ninguna de las condiciones experimentadas mejora la velocidad de disolución.

a)



b)



c)

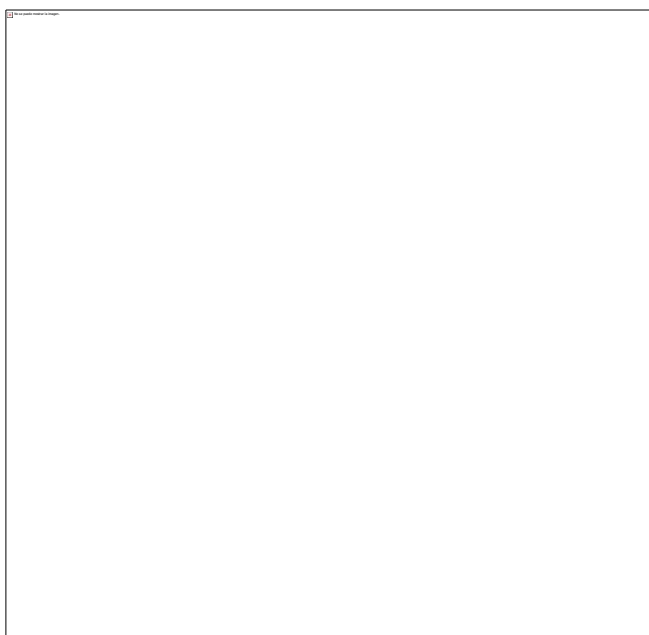


Figura 52. Perfiles de disolución de KTZ puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:Soluplus® en HCl 0.1 N. a) DS ternaria a diferentes concentraciones de PEG1450 a 65 °C (1:1), b) DS ternaria a diferentes proporciones (1:2, 1:1 y 2:1) con el 10% de PEG1450 a 65 °C de fusión, c) DS binaria y ternaria (2:1) a diferentes temperaturas.

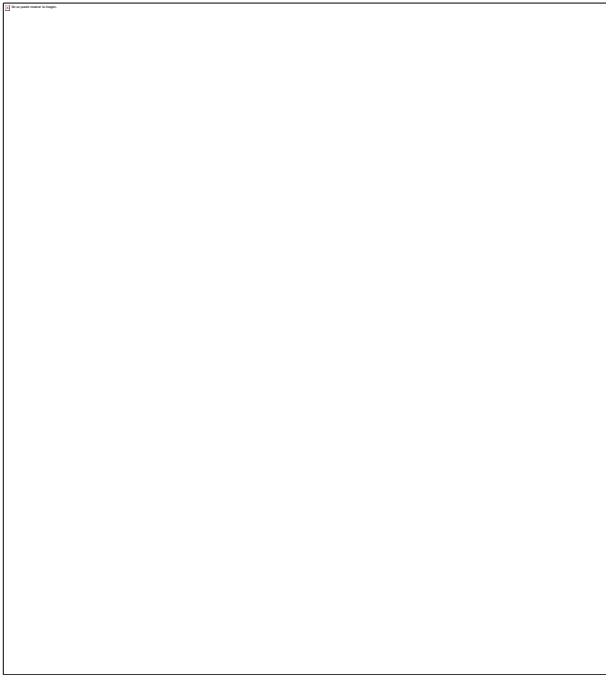
Fuente: Elaboración propia

#### 9.2.4.3 Estudio de la velocidad de disolución de KTZ y HPMCAS

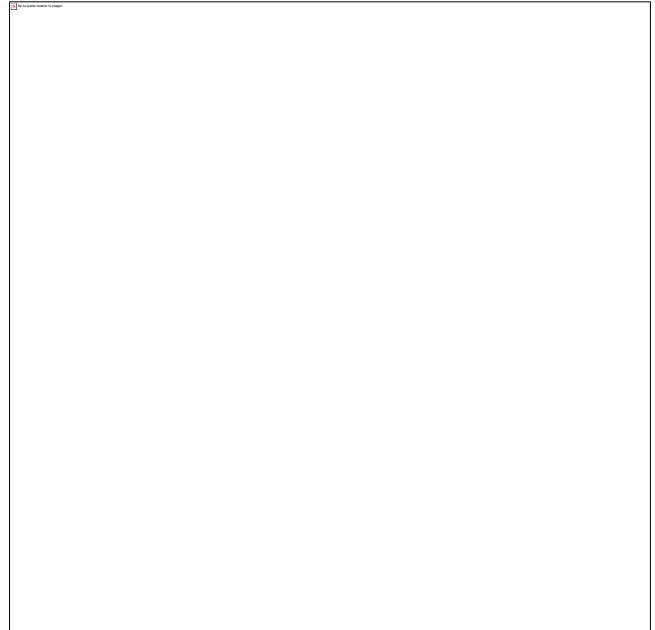
Se realizaron DS's ternarias a pequeña escala de HPMCAS HF con KTZ a diferentes proporciones 1:2, 1:1, 2:1 con el 10% de plastificante (TEC). La disolución del fármaco se evaluó a pH 6.8 en buffer de fosfatos, ya que en pruebas preliminares a pH 1.2 no se solubilizó la mezcla binaria (datos no mostrados).

La Figura 53a muestra que todas las mezclas con HPMCAS con las proporciones indicadas, mejoran la velocidad de disolución a pH 6.8, incluso la mezcla física mantuvo una velocidad constante durante 30 minutos; sin embargo, las proporciones 1:1 y 1:2 son las que dan mejores resultados, superando la velocidad de disolución 1:2 en los primeros 20 min con un 21% de KTZ disuelto en el medio. La DS (1:1) obtuvo 26% de KTZ disuelto en  $t = 30$ . Luego, se observa un descenso en todas las proporciones pasando los 45 min. Consecutivamente, se realizó la comparación de la cinética de liberación del KTZ entre las dispersiones binarias y ternarias (2:1) (Figura 53b), se mantuvo el mismo precedente de la gráfica anterior, donde todos los perfiles de disolución son mejores que el activo puro, pero se observa que para las DSs con HPMCAS en mezcla binaria es suficiente llevar el proceso de fusión 5 °C por encima de la  $T_g$  del *acarreador*, obteniendo resultados favorables en los primeros minutos. La DS binaria a la temperatura de fusión 20 °C por arriba de la  $T_g$ , a pesar de no mostrar un aumento significativo (como las otras proporciones) en los primeros minutos, mantuvo su velocidad constante durante 30 minutos, siendo la proporción con la tendencia más estable en el proceso de disolución, que más tarde, después de los 45 minutos, se observa un aumento lento, contrario al comportamiento de disolución de la DS ternaria (2:1) que desciende después de los 30 minutos. Continuamente, se realizaron DSs binarias a 5 y 20 °C por encima de su  $T_g$  en una mayor proporción de fármaco (2:1) para conocer el comportamiento de disolución respecto a los grados de HPMCAS. En la Figura 53c nuevamente se muestra el mismo precedente, todas las dispersiones mejoran la disolución en comparación con el fármaco puro, siendo el grado L con mayor temperatura de fusión, el que mostró tener una mayor velocidad de disolución, manteniendo el KTZ disuelto en un intervalo de 19-31% por 60 minutos, respecto a todas las DS evaluadas.

a)



b)



c)

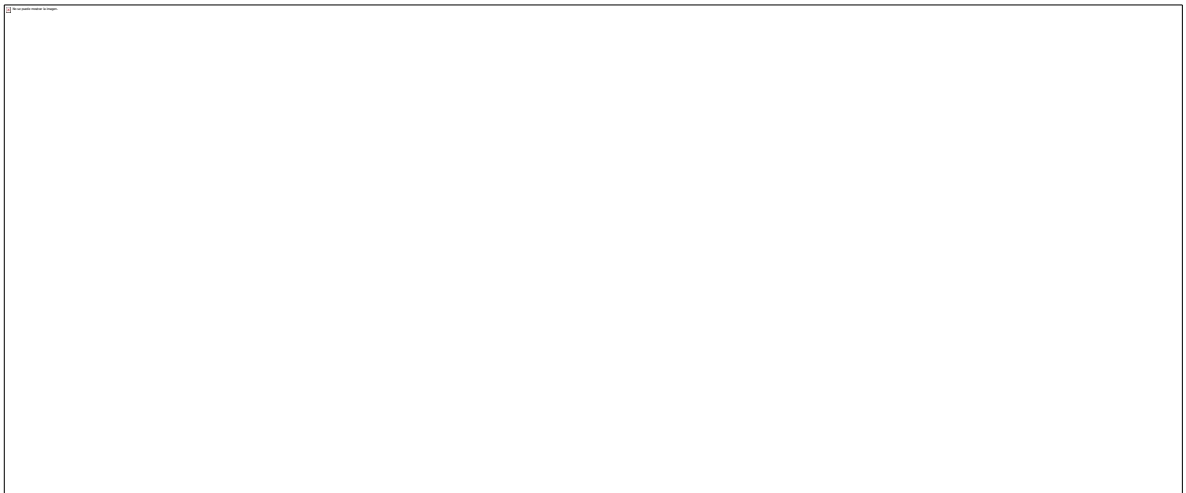


Figura 53. Perfiles de disolución del fármaco puro, MF: Mezcla física, DS: Dispersiones sólidas de KTZ:HPMCAS en buffer de fosfato pH: 6.8. a) DS a diferentes proporciones (1:2, 1:1,y 2:1) KTZ:polímero+plastificante a 90 °C de fusión con 10% de TEC, b) DS binaria y ternaria (2:1) a diferentes temperaturas, c) DS binarias de los diferentes grados de HPMCAS (2:1).

Corregir grafica: quitar 20 °C colocar la temperatura qe es grafica b

Fuente: Elaboración propia

## SEGUNDA ETAPA DEL PROYECTO: FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO DE CO-PROCESADOS DE KTZ

La granulación por fusión en un HSM se realiza a bajas temperaturas. Los polímeros PVP/VA 64 y HPMCAS son *acarreadores* limitantes para este tipo de temperatura de procesamiento debido a su alta  $T_g$  (PVP/VA 64, 101 °C; HPMCAS, 119-121 °C). Por esta razón, se añadió un plastificante para reducir la  $T_g$  del *acarreador* polimérico y, por lo tanto, disminuir la temperatura de procesamiento requerida para obtener una dispersión sólida adecuada. Con base en los resultados preliminares a pequeña escala, la cantidad de plastificante utilizada se optimizó al 10% para Soluplus® y PVP/VA 64; para HPMCAS HF se utilizó el 20% porque al 10% se queda una mayor cantidad del producto en la manguera al momento de agregar el plastificante a través de la bomba peristáltica.

Asimismo, las proporciones fármaco:polímero y la temperatura de fusión que obtuvieron mejores resultados se consideraron para realizar la granulación por fusión en el HSM. El objetivo de la segunda etapa es evaluar el comportamiento de los polímeros bajo las mismas condiciones de proceso y obtener una perspectiva más amplia de las formulaciones que pueden usarse para solubilizar el ketoconazol.

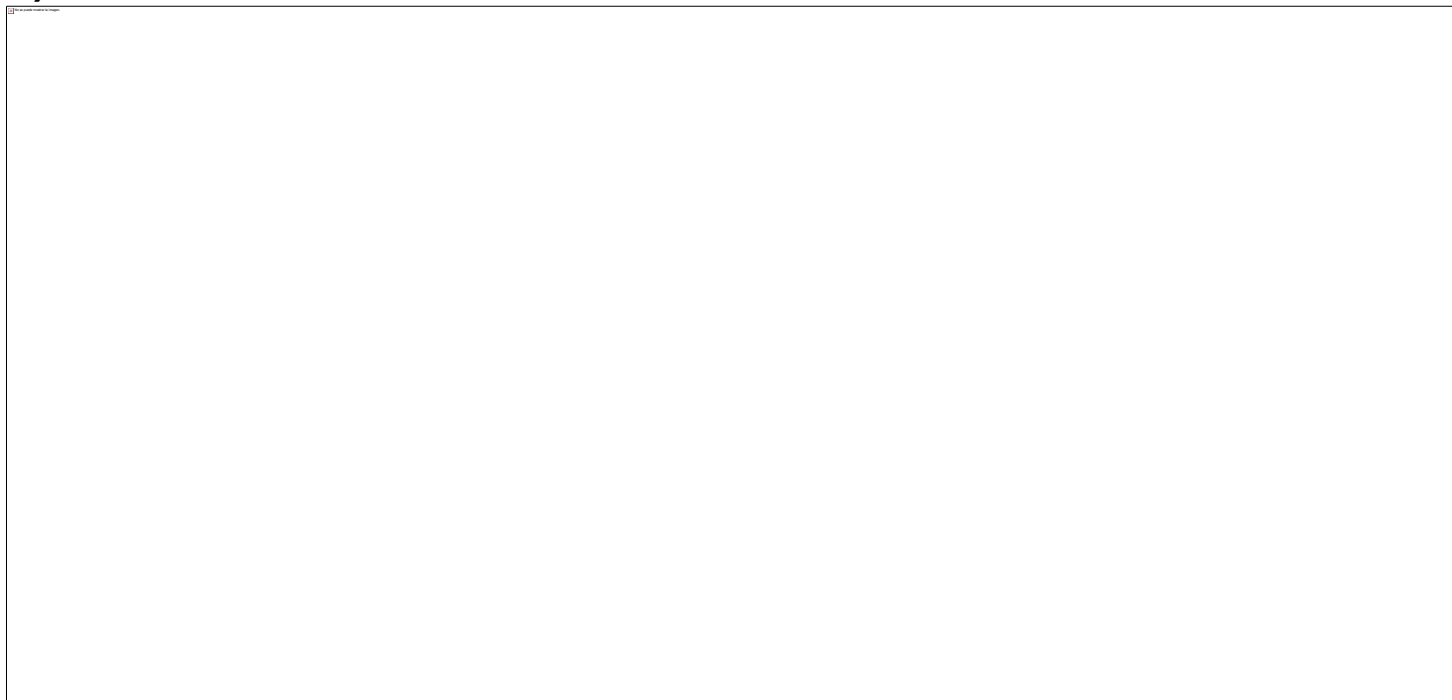
### Caracterización del estado sólido de los co-procesados de ketoconazol

La Figura 54a muestra dos eventos endotérmicos de los co-procesados: la temperatura de fusión de KTZ y del plastificante PEG 1450. En el caso del co-procesado de Soluplus® con una carga de fármaco del 50 y 67% tiene una  $T_m$ : 146.38 °C y 147.68 °C y  $\Delta H$ : 45.80 J/g y 63.33 J/g. Respectivamente con el *acarreador* PVP/VA 64 al 67 y 75% de KTZ obtuvieron una  $T_m$ : 147.32 °C y 150.08 °C y  $\Delta H$ : 55.55 J/g y 66.61 J/g. También se observa una disminución en la entalpia de fusión del plastificante PEG1450. Los co-procesados a base de HPMCAS HF con una carga de fármaco del 67% tienen una  $T_m$ :146.65 °C con una  $\Delta H$ : 72.41 J/g, pero con una mayor cantidad de polímero HPMCAS HF, la reducción de la entalpia de fusión es muy notable dando un valor de 15.79 J/g y una  $T_m$ :135.95 °C. De manera similar, todos los co-procesados observan un desplazamiento de la  $T_m$  del KTZ. Estos datos sugieren que el fármaco y el polímero mantienen una buena miscibilidad entre los tres componentes, dando como resultado una mezcla monofásica.

En relación con los datos obtenidos de los termogramas DSC, se calculó una estimación aproximada de la reducción de la estructura cristalina del fármaco. Los cálculos de porcentaje de cristalinidad que se muestran en la Figura 54b exhiben una reducción en la naturaleza cristalina de los co-procesados con los tres *acarreadores* (Soluplus®, PVP/VA 64 y HPMCAS HF) comparados con la muestra de KTZ pura ( $p < 0.0001$ ). Esto indica que las interacciones aumentan a nivel molecular fármaco-*acarreador* (encontrándose la energía necesaria para romper algunos enlaces KTZ-KTZ de la red cristalina). Los co-procesados en las dos proporciones evaluadas con cada uno de los *acarreadores* poliméricos muestran diferencias significativas. Soluplus® en la proporción 50:50 % muestra una reducción del grado de cristalinidad en comparación con la proporción 67:33 % ( $p = 0.0013$ ); del mismo modo, las dos proporciones evaluadas del co-procesado de PVP/VA 64 muestran una disminución en el grado de cristalinidad con una menor proporción del fármaco ( $p = 0.0073$ ). También hubo una reducción considerable del punto de fusión del PEG1450 en los co-procesados a base de PVP/VA 64 y Soluplus®, lo que indica la presencia de interacciones intermoleculares entre las tres entidades. Sin embargo, el co-procesado con el grado más bajo de cristalinidad se llevó a cabo con el *acarreador* polimérico HPMCAS HF 40:60 %, lo que dio como resultado un grado de cristalinidad aproximadamente de un 86.25% más bajo que el KTZ puro y, al mismo tiempo, fue significativamente diferente en comparación con todos los co-procesados realizados ( $p < 0.0001$ ).



a)



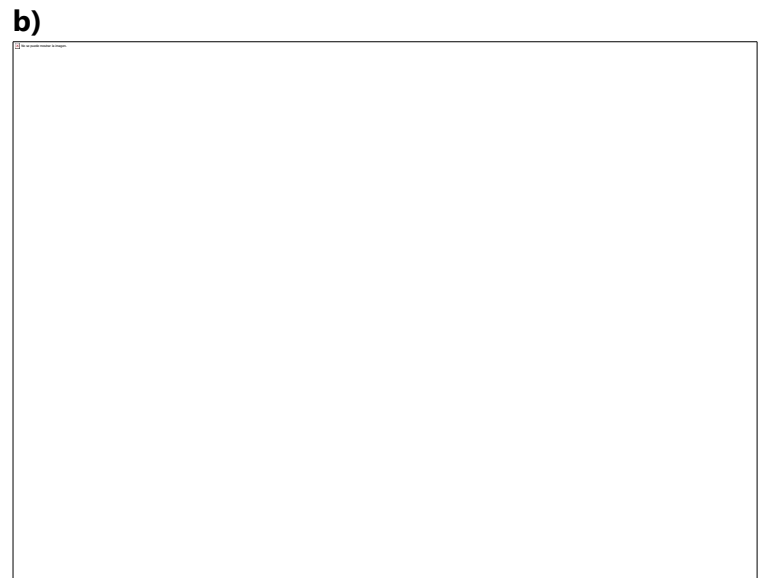
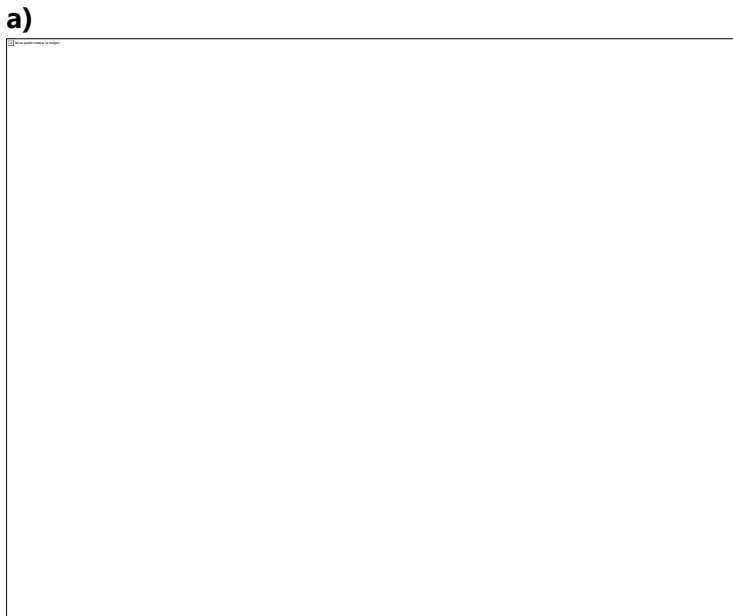
b)



Figura 54. Termograma y porcentaje de cristalinidad de los co-procesados de KTZ. a) Eventos térmicos de los co-procesados de KTZ a base de Soluplus®, PVP/VA 64, HPMCAS HF en diferentes proporciones. b) Porcentaje de cristalinidad normalizado al KTZ puro. Los resultados se presentan como promedio y SEM (n =2). Se realizó la prueba de ANOVA de una vía y como prueba post hoc Tukey. \*\* P=0.0013, \*\*\*\* P<0.0001

Fuente: Elaboración propia

Se realizó un análisis PXRD para investigar más a fondo el estado físico de los co-procesados de KTZ. En todos los difractogramas en la parte inferior se muestra el patrón de difracción característico del estado cristalino de KTZ (Figura 55a, b y c) y de PEG 1450 (Figura 55a y b) mostrando una mayor intensidad de los picos en el valor de  $2\theta$  entre 5 y 30 para ambos. Los co-procesados a base de Soluplus® y PVP/VA 64 en todas las proporciones muestran una tendencia a la reducción de la intensidad de los picos del KTZ, pero se observa la desaparición de los picos de PEG 1450 (Figura 55a y b). Posteriormente, se obtuvo el mismo precedente en la formulación de 67:33 % a base de HPMCAS HF, el grado de cristalinidad de KTZ disminuyó ligeramente. Por otro lado, en la relación KTZ:HPMCAS HF 40:60%, se muestra una importante desaparición y reducción significativa de la intensidad de los distintos picos del carácter cristalino del KTZ (Figura 55c), lo que indica que el KTZ carece de una cristalinidad perfecta, obteniendo una muestra con partes amorfas y cristales de menor tamaño. Esto es consistente con los resultados del análisis de porcentaje de cristalinidad mediante el análisis térmico (DSC).



c)

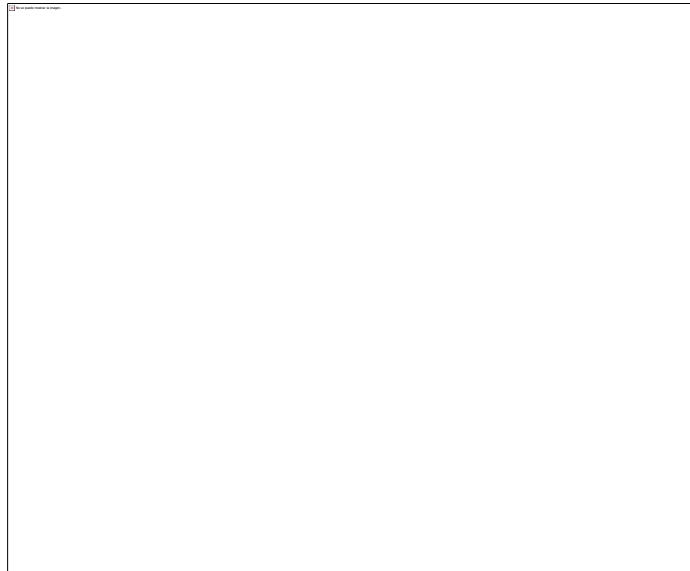


Figura 55. Difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD). a) Patrón de difracción de materias primas y co-procesado de KTZ: Soluplus®+10%PEG1450, b) Patrón de difracción de materias primas y co-procesado de KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450, c) Patrón de difracción de materias primas y co-procesado de KTZ:HPMCAS HF+20%TEC.

Fuente: Elaboración propia

#### Análisis del tamaño y forma de los co-procesados de KTZ

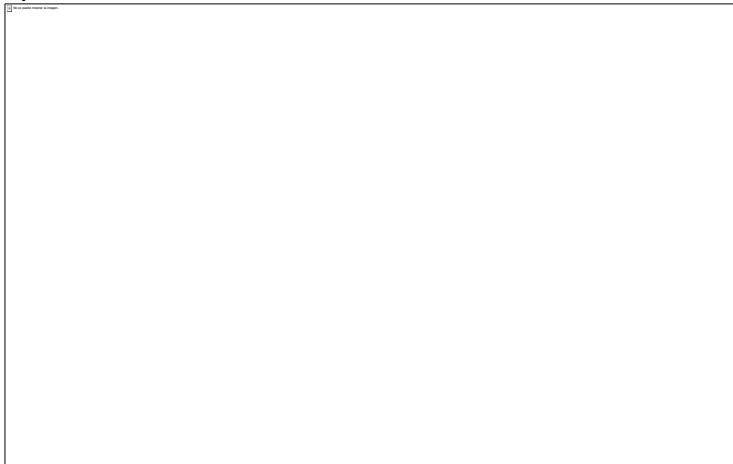
La forma y el tamaño de las partículas influyen en el comportamiento de los granulados, como la velocidad de disolución, el flujo, la compresibilidad, etc. Por lo tanto, es importante evaluar la distribución del tamaño de las partículas y los factores de forma, como la circularidad, obtenidos a partir del análisis de imágenes. Como se muestra en la Figura 56a el 90% de las partículas está por debajo de 27  $\mu\text{m}$ , el KTZ mantiene una mayor población de partículas entre un tamaño de entre 1 a 10  $\mu\text{m}$ . El co-procesado a base de PVP/VA 64 en una proporción 67:33 % contienen un mayor número de partículas finas (<5  $\mu\text{m}$ ) en comparación con la proporción 75:25 % ( $p = 0.0005$ ), HPMCAS HF 67:33% ( $p= 0.0277$ ) y 40:60% ( $p= 0.0194$ ). No hubo diferencias significativas en la distribución del tamaño de partícula entre 5-10, 20-50 y mayor de 50  $\mu\text{m}$  entre el KTZ puro y los co-procesados, ni entre ellos. Sin embargo, los co-procesados de PVP/VA 64 75:25% del orden de 10-20  $\mu\text{m}$  son significativamente más grandes que la proporción de 67:33% ( $p=0.0209$ ) y una tendencia de mayor tamaño de partículas en comparación de los otros co-procesados y el KTZ puro (Figura 56b). El dendrograma (Figura 56c) muestra que los co-procesado

HPMCAS HF y Soluplus® mantienen similitud en la DTP, por el contrario, ambas proporciones de PVP/VA 64 mantienen una distancia de los co-procesados ya mencionados. Estos datos demuestran que el tamaño de partícula del fármaco de los co-procesados a base de Soluplus® (67:33 %), HPMCAS HF (40:60 %) y PVP/VA 64 (75:25 %) aumenta el tamaño después del procesamiento de granulación por fusión comparado con el KTZ puro. Por el contrario, los co-procesados a base de Soluplus® (50:50 %), HPMCAS HF (67:33 %) y PVP/VA 64 (67:33 %) mostraron menor tamaño de partículas ( $D_{90}$ , < 18  $\mu\text{m}$ ) comparado con el KTZ puro ( $D_{90}$ , < 20.45  $\mu\text{m}$ ). Sin embargo, se mantiene el tamaño de partícula fino, ya que la mayor distribución porcentual está por debajo de 30  $\mu\text{m}$ .

Si la circularidad de las partículas es  $\geq 0.98$ , la forma de las partículas es básicamente esférica. En la curva de distribución de la circularidad HS de las partículas (Figura 57a) se muestra que los gránulos del KTZ puro y los co-procesados de HPMCAS mantienen partículas similares de forma más irregular, teniendo un 90% de las partículas con una circularidad menor que 0.939. Por otro lado, los co-procesados de Soluplus® y PVP/VA 64 (75:25 %) mantiene una similitud con un valor de circularidad de 0.943-0.953 (Figura 57c). Las partículas a base de PVP/VA 64 (67:33%) son mayormente esféricas comparado con los co-procesados evaluados y el KTZ puro ( $p < 0.0001$ ) (Figura 57b). En la **Figura 58** se muestra la imagen de una partícula en diferente grado de circularidad y tamaño, identificando las partículas con forma de círculo perfecto (cuadro rojo) y forma irregular (cuadro amarillo). Estos datos muestran que no existe una homogeneidad en la forma de las partículas, y después del co-procesamiento del ketoconazol se sigue teniendo un mayor porcentaje de partículas con forma irregular.



**a)**



**c)**



**b)**

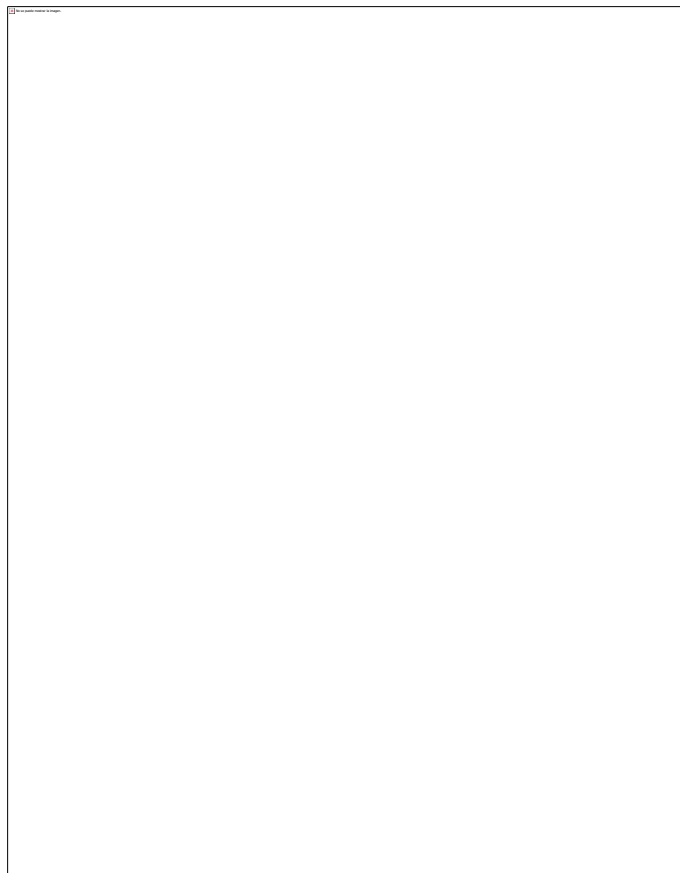


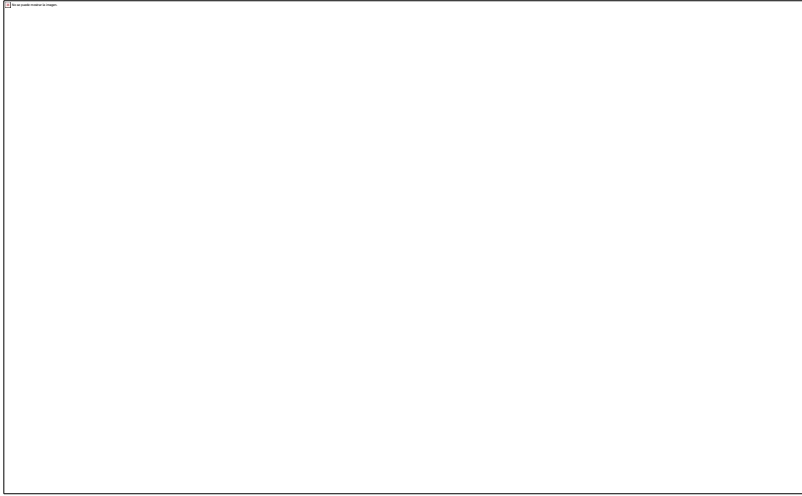


Figura 56. Distribución del tamaño de las partículas de los co-procesados de KTZ. a) Curva de distribución acumulada, b) Dendrograma del grado de similitud, c) Gráfica de la DTP de los co-procesados de KTZ. Los resultados se presentan como promedio y SEM (n=2). Se realizó la prueba de ANOVA de una vía y como prueba post hoc Tukey. \*p=0.0194-0.0451, \*\*\*p=0.0005.

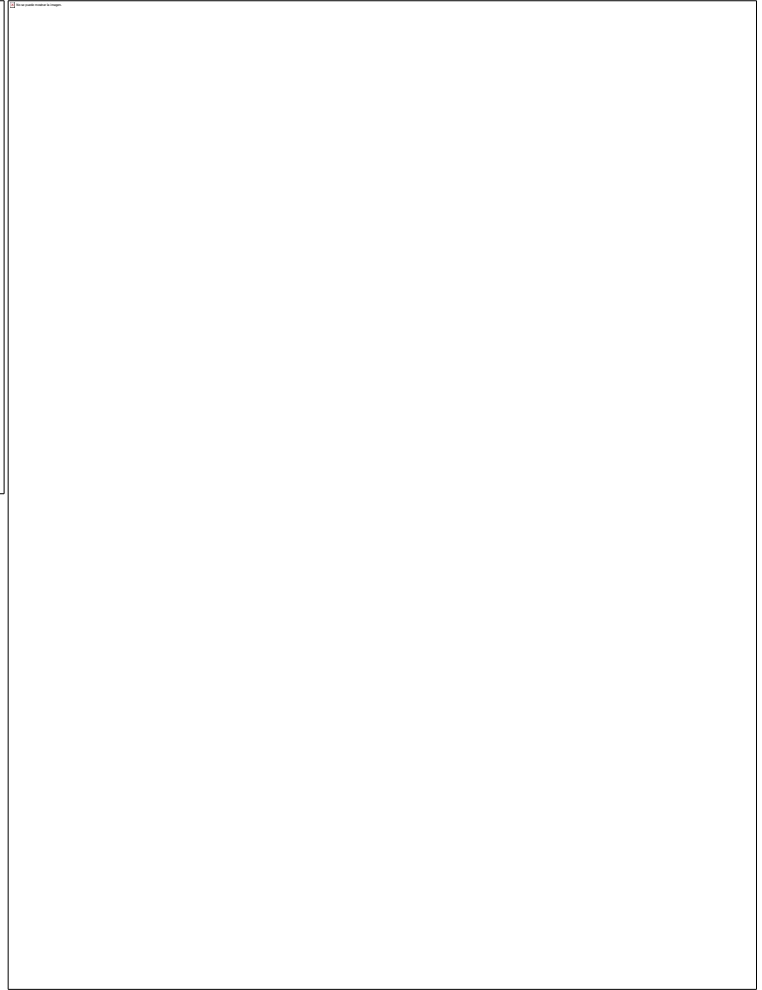
Fuente: Elaboración propia



a)



c)



b)



Figura 57. Circularidad HS de los co-procesados de KTZ. a) Curva de distribución acumulada de la circularidad de las partículas, b) Dendrograma del grado de similitud de los co-procesados de KTZ, c) Gráfica de la circularidad de los co-procesados de KTZ. Los resultados se presentan como promedio y SEM (n=2). Se realizó la prueba de ANOVA de una vía y como prueba post hoc Tukey. \*\*\*\* P<0.0001

Fuente: Elaboración propia

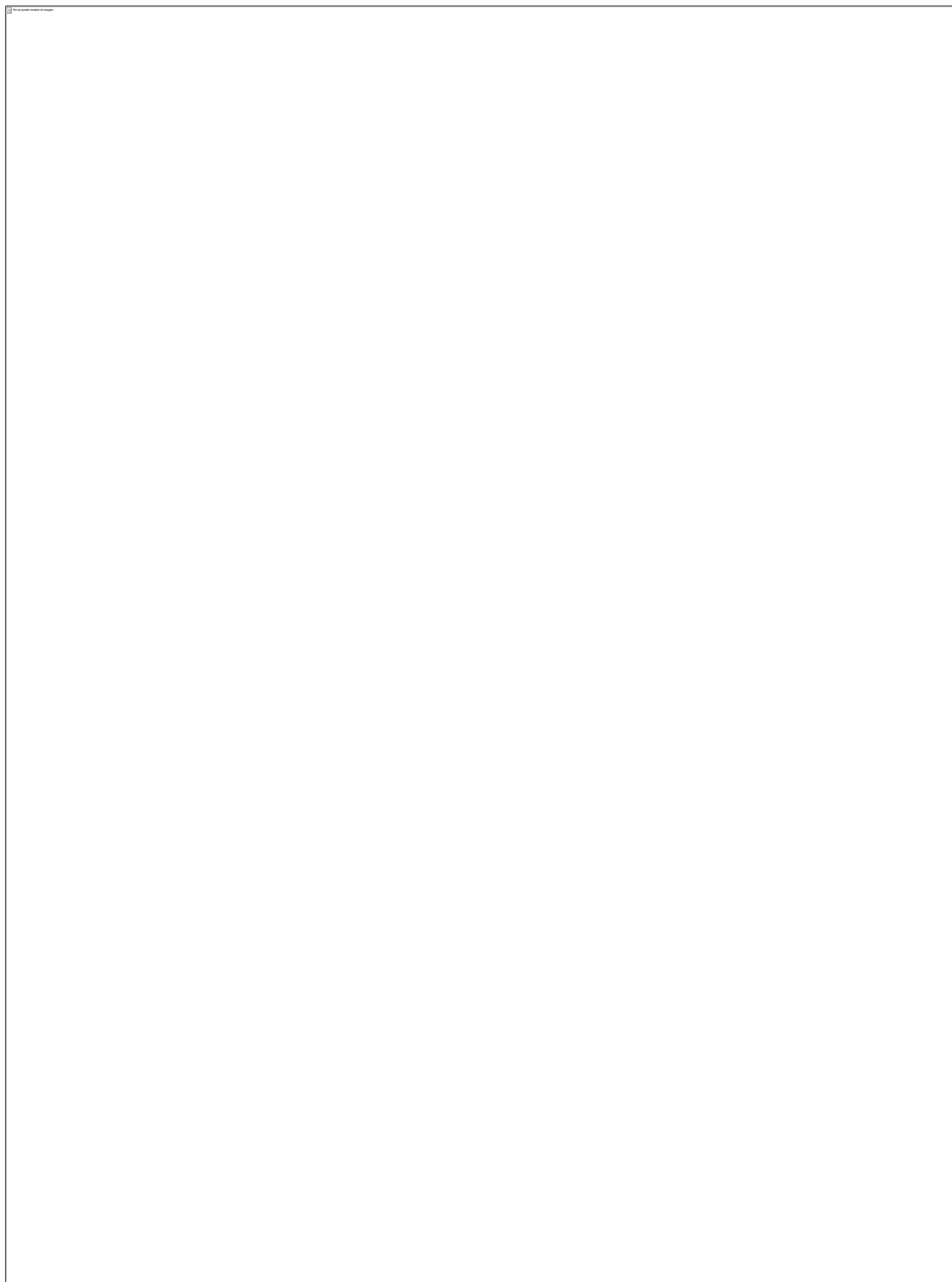


Figura 58. Imágenes representativas de partículas de cada lote de co-procesado.

Fuente: Elaboración propia

#### Perfil de disolución de los co-procesados de ketoconazol

La velocidad de disolución *in vitro* de los granulados de liberación inmediata a base de Soluplus® y PVP/VA 64 se determinó en HCl pH 1.2, para simular el ambiente gástrico. Como se muestra en la Figura 59, la liberación del co-procesado de KTZ a base de PVP/VA 64 75:25 % m/m incrementó en comparación al KTZ puro, teniendo más del 20% disuelto en los primeros 5 min y un aumento en el tiempo teniendo un promedio de liberación de casi el 87% después de 60 min en comparación con la liberación del fármaco puro del 74% al mismo tiempo. Sin embargo, en la proporción 67:33%, se observó una reducción importante en la liberación del fármaco, manteniendo un comportamiento de liberación similar al de KTZ puro durante los primeros 20 min, posteriormente disminuye a tal grado que se observa un perfil de disolución similar a la mezcla física. Asimismo, los co-procesados a base de Soluplus® ralentizaron la liberación del KTZ en ambas proporciones evaluadas (Figura 60).

Para el co-procesado a base de HPMCAS HF, la prueba de disolución se realizó en solución de buffer de fosfato a pH:6.8 a tres horas, en ambas proporciones evaluadas se observa una liberación del fármaco, superior al fármaco puro (Figura 61). Sin embargo, se observa una mejora significativamente con una mayor fracción de *acarreador* polimérico, que mantiene los porcentajes de KTZ disueltos por encima del 10% a las tres horas y exhiben un comportamiento de liberación oscilatorio.



Figura 59. Figura. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de PVP/VA 64 con 25 y 33% (m/m). Los resultados se presentan como el promedio y SEM (n=2).

Fuente: Elaboración propia

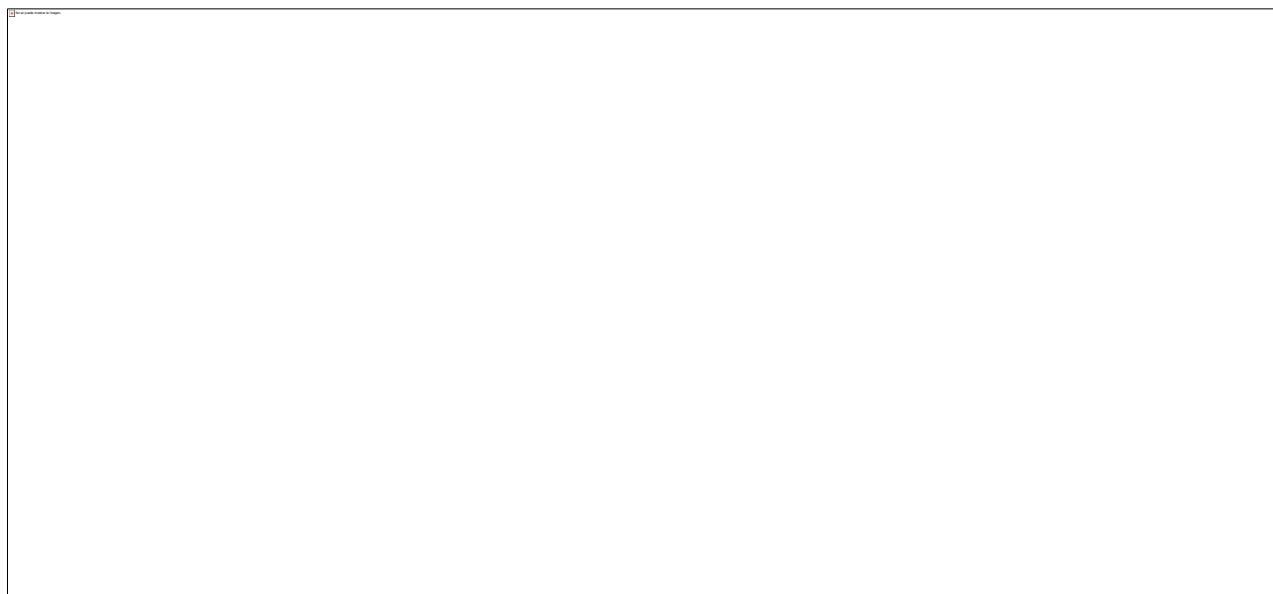


Figura 60. Figura. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de Soluplus® con 33 y 50% (m/m). Los resultados se presentan como promedio y SEM (n=2).

Fuente: Elaboración propia

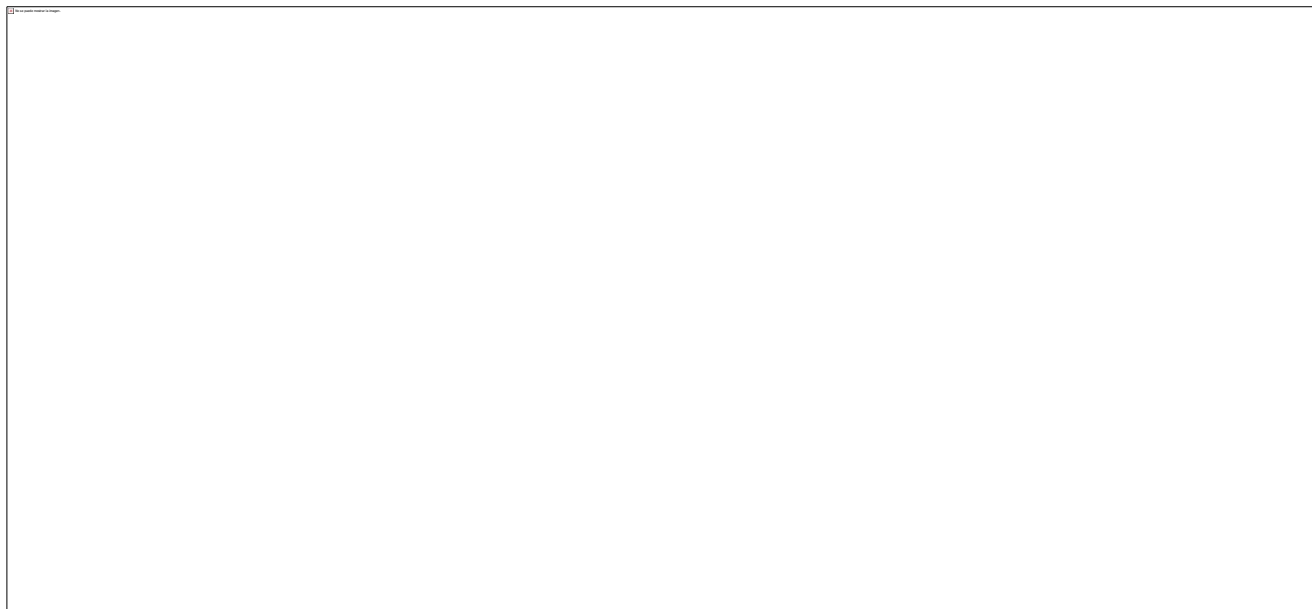
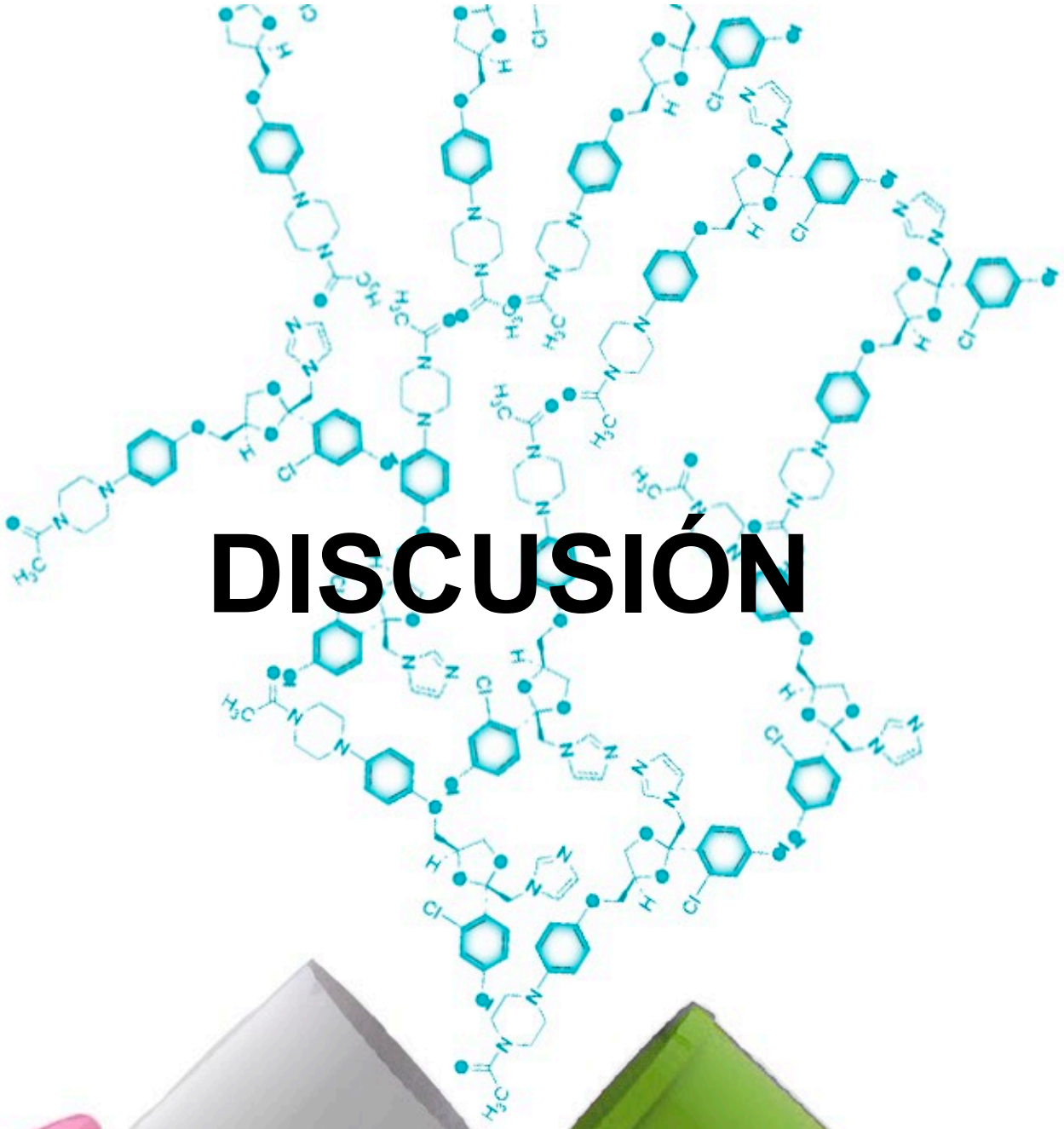


Figura 61. Velocidad de disolución de los co-procesados de KTZ a base de HPMCAS HF con 33 y 60% (m/m). Los resultados se presentan como promedio y SEM (n=2).

Fuente: Elaboración propia



# DISCUSIÓN



### 3. DISCUSIÓN

Se realizaron las curvas de calibración para evaluar la concentración de las pruebas de disolución, de acuerdo con lo descrito en la metodología, para obtener la longitud de onda adecuada. Para efectuar las lecturas se aplicó un barrido espectral. De acuerdo a lo expuesto en los resultados, la longitud de onda a la que se obtiene una lectura óptima para el medio HCl pH 1.2 es 223 nm, esto concuerda con lo reportado por Molaei *et al.*, (176), quienes usaron este mismo medio para evaluar concentraciones de KTZ. Para la curva de calibración en el medio de buffer de fosfatos a un pH 6.8, el barrido espectral arrojó un resultado de absorbancia óptima a una longitud de onda de 208 nm, lo que es similar a lo que encontraron Shrivastava *et al.*, (177), quienes utilizaron este medio para sus evaluaciones con KTZ. Estos resultados nos dan certeza de la optimización de las mediciones de la absorbancia para la construcción de la curva de calibración. Con este resultado se analizaron las concentraciones seriadas para la elaboración de la curva de calibración, se usaron concentraciones teóricas en un intervalo que se esperaba obtener en las pruebas de disolución, que va de 1 a 30  $\mu\text{g/ml}$ . Las curvas obtenidas para cada medio presentan un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) mayor a 0.99, lo que indica que los datos obtenidos se ajustan de forma acotada a una recta, por lo que el cálculo de la concentración del KTZ en los distintos medios se puede realizar de forma segura.

En el termograma, (**Figura 46**) el KTZ muestra un pico endotérmico 151.24 °C. Esto corresponde al intervalo de punto de fusión de 148-152 °C indicado en la literatura (20). Asimismo, los polímeros y plastificantes mostraron patrones térmicos esperados, consistentes con datos científicos reportados en la bibliografía. Sobre la  $T_g$  resultantes, indican que son sólidos totalmente amorfos, en el caso de TEC no se muestra ningún evento endotérmico, ya que su  $T_g$  es aproximadamente en -73 °C (181). Los termogramas individuales para cada componente se incluyen en los Anexos (11.1), para brindar una visión más detallada del comportamiento físico del polímero. Por ejemplo, los grados de HPMCAS y PVP/VA64 mostraron un evento de deshidratación (pérdida de agua) en coincidencia con los valores reportados (178,182).

Como se mencionó en la sección del marco teórico, la aplicación del método de granulación por fusión en el mezclador de alto corte está limitada en el uso de *acarreadores* poliméricos, debido a que se trabaja a bajas temperaturas. Por ello, dado que la temperatura de  $T_g$  de HPMCAS y PVP/VA 64 es superior a 100 °C, se requiere un plastificante adecuado

para bajar la  $T_g$ . Por lo tanto, los plastificantes apropiados para reducir la  $T_g$  de los polímeros a utilizar, se seleccionaron con base en precedentes informados, mostrando que para el HPMCAS el TEC y para el PVP/VA 64 y Soluplus®, PEG 1450 son los plastificantes más efectivos (93,148,183). La combinación de PVP/VA 64 con 10% de PEG1450 la  $T_g$  corresponde con lo reportado por el proveedor BASF (93). En contraste, la  $T_g$  de las mezclas físicas del HPMCAS HF y TEC no se logró identificar, lo que concuerda con la mención de Klar *et al.*, quienes reportaron que los valores de  $T_g$  de los derivados de celulosa son difíciles de detectar por mediciones DSC. Para obtener un valor  $T_g$  preciso, el análisis termomecánico (TMA) es un método eficaz para la evaluación de polímeros (183). Para las mezclas físicas del KTZ y polímero, existe una disminución evidente de la energía necesaria para alcanzar el punto de fusión del fármaco, lo que indica la compatibilidad de los componentes.

Posteriormente, se realizaron DS's a pequeña escala para evaluar las condiciones óptimas a las que se debe someter el proceso en el HSM. Usualmente, las DS's suelen formularse como mezclas binarias, pero en los últimos años se han hecho DS's ternarias con diferentes intenciones, ya sea mediante el uso de tensoactivos para aumentar el área superficial y, por tanto, aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles, o mediante el uso de un plastificante para reducir la  $T_g$  del *acarreador* polimérico, lo que conlleva a disminuir la temperatura de procesamiento por el método de fusión. De acuerdo con la recomendación de los proveedores de los polímeros PVP/VA 64, Soluplus® y HPMCAS (BASF y Ashland) (93,135); utilizamos los plastificantes PEG1450 y TEC. Evaluamos diferentes concentraciones para encontrar la proporción óptima para el proceso. Los resultados mostraron que una temperatura de 20 grados por encima de la  $T_g$  de los *acarreadores* poliméricos es suficiente para obtener una DS. La disminución de la entalpía de fusión y el grado de cristalinidad en las DSs a pequeña escala son consistentes con lo informado por Medarevi' *et al.*, quienes explicaron que la disminución del punto de fusión del fármaco depende de la cantidad del *acarreador* polimérico, cuanto mayor sea, el punto de fusión disminuye (184). Se observó que todas las proporciones de DS's ternarias hechas a pequeña escala usando PVP/VA 64 y HPMCAS HF lograron una velocidad de disolución más alta en comparación con el fármaco puro. El PVP/VA 64 ha tenido resultados positivos en la tecnología de DS's fabricadas por varios procesos, y es uno de los ingredientes de productos farmacéuticos ya comercializados (185). Sin embargo, Rask *et al.*, (2016) en la

Universidad de Copenhagen, Dinamarca, evaluaron el efecto de diferentes proporciones de este copolímero (PVP/VA) en la solubilidad del API, encontrando que la relación PVP/VA 75:25 m/m después de tres horas, el fármaco recrystaliza (113). Esta información concuerda con los resultados obtenidos al evaluar las dispersiones a base de PVP/VA 64 después de dos y siete días, cuando se observó una disminución de la cinética de liberación del fármaco, lo cual puede explicarse por un posible fenómeno de recrystalización del KTZ. Cuando realizamos las pruebas a pequeña escala para las dispersiones de HPMCAS con KTZ, se utilizó al principio un pH de 1.2; sin embargo, debido a que este polímero no es soluble a pH bajo (148), no se logró mejorar la velocidad de disolución, ya que no se puede liberar el KTZ de la red cristalina del polímero si este no se disuelve. Es por eso que decidimos elevar el pH hasta 6.8, que es una condición en la que el HPMCAS sí es capaz de disolverse; la literatura científica menciona que la solubilización del *acarreador* polimérico HPMCAS depende del pH del medio acuoso, y a  $\text{pH} < 5$  este polímero no es soluble (6,144,145). Es importante mencionar que en este intervalo de pH la solubilidad del KTZ cae a cero o casi cero, por lo que podría ser un reto tanto medir la concentración de KTZ como tener una DS exitosa. Los resultados obtenidos de la prueba de disolución a pH 6.8 indican que todas las dispersiones realizadas con HPMCAS logran aumentar la disolución del KTZ de forma significativa; además, las dispersiones binarias con los diferentes grados de HPMCAS mejoraron la disolución del fármaco puro, teniendo un mayor porcentaje disuelto con el grado L, lo cual concuerda con Adhikari *et al.*, quienes afirman que la clase L tiene mejor velocidad de disolución, pero que, por el contrario, tiende a recrystalizar el fármaco (179). Asimismo, Ueda *et al.*, menciona que en las DS's, la recrystalización y la velocidad de disolución del fármaco dependen de los grados de HPMCAS, lo que significa que depende de la proporción de los grupos funcionales acetil y succinato (145). Dicho esto, el grado H fue seleccionado para realizar la granulación por fusión en el HSM, ya que mantiene una mayor proporción del grupo funcional acetil y esto conlleva a una inhibición de la cristalización del fármaco, lo que genera una estabilidad del fármaco en el *acarreador* polimérico (145). Soluplus® es uno de los *acarreadores* poliméricos más nuevos utilizados en DS, pero no se obtuvieron resultados positivos en la dispersión a pequeña escala. Una explicación de estas diferencias en la mejora de la velocidad de disolución son las interacciones intermoleculares entre el fármaco y el polímero. Chen *et al.*, y Lu *et al.*, aplican el modelo de Flory-Huggins para predecir el grado de interacción de los polímeros y saber teóricamente si se puede formular una DS exitosa.

Este modelo toma en cuenta los valores de la entalpía de fusión de la mezcla de polímero-fármaco, los puntos de fusión y las proporciones volumétricas de cada componente. Para realizar esta predicción, se obtiene el parámetro de interacción de Flory-Huggins ( $\chi$ ), cuyo valor numérico indica el grado de la interacción de la mezcla binaria; si este parámetro es negativo, significa que la interacción es favorable y la dispersión sólida se podrá realizar de forma óptima (16,180). Los valores que se reportan para las interacciones de nuestros polímeros con KTZ son las siguientes:

<b>Polímero</b>	$\chi$	<b>Ref.</b>
PVP/VA 64	-0.46	(180)
Soluplus®	12.21	(16)
HPMCAS	-1.68	(180)

Estos valores concuerdan con nuestros resultados de  $\chi$ , para el caso de HPMCAS y PVP/VA 64, que demuestran que el KTZ tienen mayor miscibilidad con el HPMCAS HF, en comparación con PVP/VA 64 (180). Esto se relaciona con la dispersión con HPMCAS, que tiene un valor  $\chi$  negativo con KTZ, y en los resultados experimentales, la velocidad de disolución del KTZ aumenta de forma importante. Así mismo, el PVP/VA 64 tiene el mismo precedente, aunque esto sucede en una mezcla ternaria y no en la binaria; esto puede ser un indicativo de que la temperatura del proceso tiene que ser superior (113). Para Soluplus®, Lu *et al.*, reportaron que el valor de  $\chi$  entre KTZ:Soluplus® da un valor positivo (12.21) indicando la inmiscibilidad entre los componentes (16). Consideramos que el valor positivo de  $\chi$  es más acertado, ya que concuerda con los resultados experimentales obtenidos en las pruebas de disolución, en donde no verificamos el aumento de la velocidad de disolución respecto al fármaco puro.

Mediante el análisis de riesgo se identificaron los CMA's y CPP's que tienen un mayor impacto en el proceso de granulación por fusión en el HSM. Por esta razón, se utilizaron los parámetros de proceso ya establecidos en experimentos previos. La influencia de los componentes se evaluó mediante las pruebas preliminares de la etapa I, para garantizar la seguridad, calidad y eficacia del producto farmacéutico. Rask *et al.*, menciona que para obtener una formulación rentable como un sistema de administración, la carga del

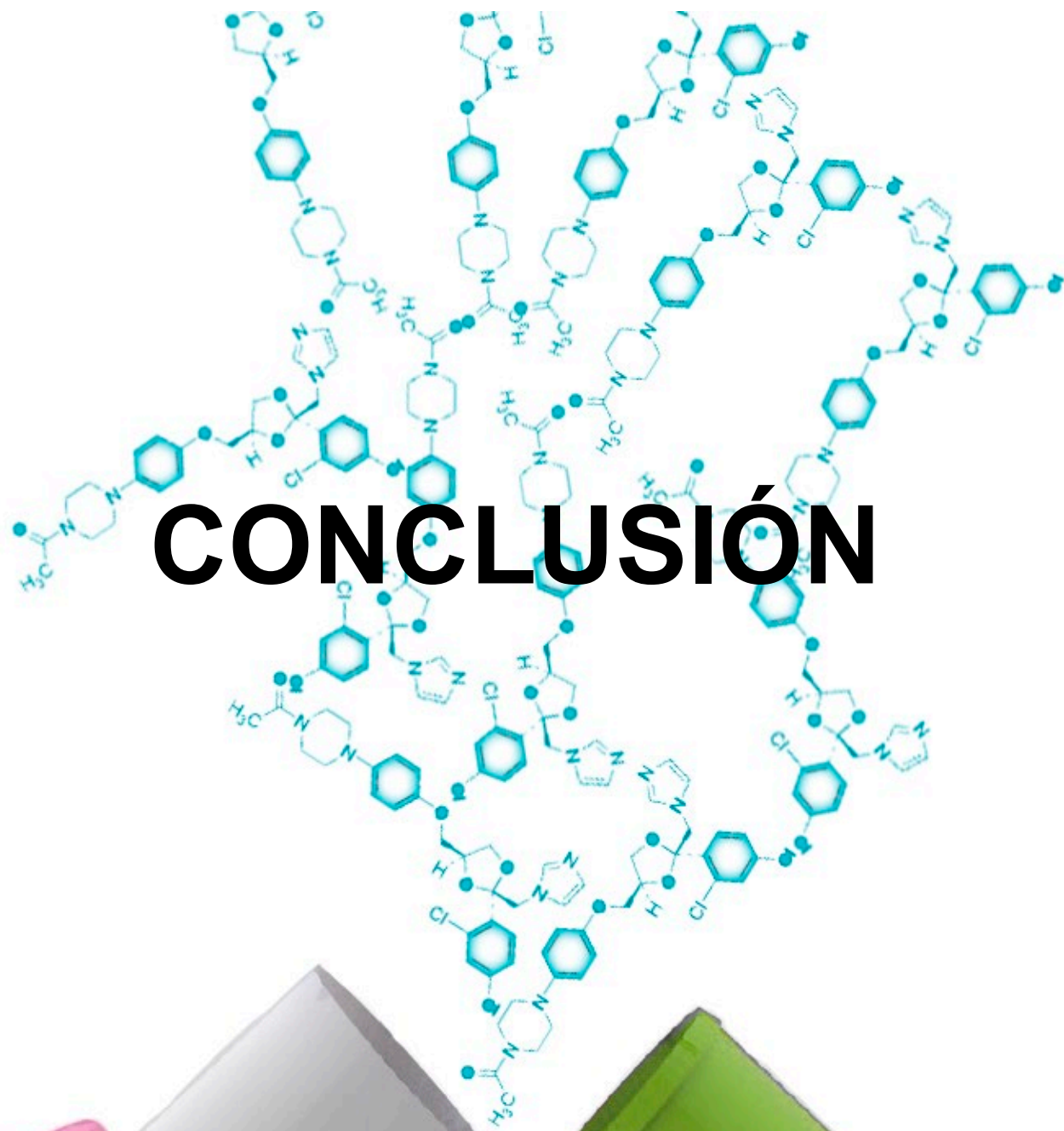
fármaco tiene que ser mayor del 20% (113), esta fue la razón por la cual se consideró tener en las formulaciones de los co-procesados el 40, 50, 67 y 75 % en peso del fármaco.

El grado de cristalinidad medido mediante la técnica de DSC; y la PXRD indican que los co-procesados fabricados mediante granulación por fusión formaron una dispersión sólida de suspensión vítrea, esto quiere decir que el fármaco puede estar “pre-disuelto” o al menos finamente disperso como partículas cristalinas en el *acarreador* polimérico, lo que en principio favorecería el aumento de velocidad de disolución (92,186). Como menciona Medarevic *et al.*, con una mayor cantidad de *acarreador* polimérico, hay un desplazamiento/depresión de la entalpía de fusión y una amplitud del pico de fusión. Esto corresponde con los resultados que obtuvimos mediante DSC y PXRD del co-procesado de HPMCAS HF, ya que en una proporción mayor de este; se observa claramente una disminución de la intensidad de los picos y un desplazamiento considerable del pico endotérmico de KTZ. Por lo tanto, concordamos con lo dicho por Medarevic *et al.*, puesto que una mayor cantidad del polímero da la posibilidad de que el fármaco esté disperso/disuelto a nivel molecular en la red polimérica, y esto conlleva a la modificación física de la estructura cristalina del fármaco y genera una mayor velocidad de disolución. Esto fue justo lo que observamos en el co-procesado con mayor cantidad de HPMCAS HF que obtuvo el mayor porcentaje disuelto en los primeros cinco minutos; comparado con el KTZ puro. Esto se debe a que el KTZ es insoluble a  $\text{pH} > 3$ , lo que ralentiza la velocidad de disolución. Otro punto importante que menciona el autor es que el proceso de calentamiento de DSC convencional induce la disgregación de las moléculas del fármaco, lo que generaría una idea errónea del estado sólido del fármaco en el *acarreador* polimérico (184). En este sentido, en el caso de co-procesados a base de Soluplus® en una proporción 1:1, se observa una reducción de la entalpía de fusión, y por ello esperaríamos tener una mayor velocidad de la disolución del KTZ; sin embargo, este no fue el caso, ya que ninguna proporción del *acarreador* polimérico mejoró la disolución en comparación con la mezcla física y el KTZ puro. Esto concuerda con el análisis PXRD, donde no se ve una modificación del estado sólido del KTZ, lo que indicaría un bajo nivel de interacción fármaco-polímero. El estado sólido de los co-procesados de PVP/VA 64 en ambas proporciones sigue conservando la estructura cristalina del KTZ. Sin embargo, a pesar de que se obtuvo un mayor tamaño y una menor forma circular de las partículas del co-procesado de KTZ a base de PVP/VA 64 (75:25%) no afectó negativamente la velocidad de disolución, esto puede

explicarse por el alto grado hidrofílico del polímero en medio acuoso, el cual promueve la liberación de moléculas/partículas en el disolvente. Las interacciones moleculares entre el fármaco y el polímero, pueden tener una explicación directa en la estructura química de los polímeros y el fármaco. La estructura molecular del KTZ tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno, ya que contiene seis grupos funcionales que se comportan como aceptores de hidrógeno (protón). Esto explica la mejora de la velocidad de disolución que se tiene con el HPMCAS HF, ya que este polímero contiene en su estructura varios donadores de hidrógeno que le permiten formar puentes de hidrógeno con el KTZ. El número exacto de estos donadores de hidrógeno del HPMCAS HF varía de acuerdo al grado de este, pero está entre dos y seis. En el caso de PVP/VA 64, su estructura química tiene tres aceptores de enlaces de hidrógeno y ningún donador, por lo que la interacción con el KTZ posiblemente sea por fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas, y esto mismo ocurre con Soluplus®; que no tiene donadores de hidrógeno, por lo que probablemente mantenga interacciones débiles.

Una vez más, las DS's demuestran ser una estrategia para lograr mejorar la velocidad de disolución de un fármaco insoluble en agua. Con base a todos los resultados obtenidos, consideramos que un factor clave para aumentar la velocidad de disolución y la solubilidad aparente de los fármacos poco solubles es la elección correcta del polímero (187). En este sentido, los resultados obtenidos con el *acarreador* polimérico HPMCAS ayuda a plantear estrategias de formulación que pueden liberar el fármaco directamente en el intestino, ya que se espera que teniendo pH bajos en el estómago, las formulaciones con HPMCAS no liberen el fármaco en esta etapa del proceso digestivo, sino que lo hagan en el intestino, en donde el pH incrementa hasta valores cercanos a 6.8, lo que permitiría entregar directamente el KTZ en este sitio. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la concentración máxima que obtuvimos es de 19% del ketoconazol disuelto a los 20 min. Se podría evaluar si esto es mejor que la cantidad de KTZ que puede ser entregado con las otras dispersiones a base de PVP/VA 64, ya que aunque lo hacen en intervalos del 80%, estas liberan a un pH propio del estómago y hay que considerar la cantidad de fármaco que puede pasar al intestino, que es donde se lleva a cabo la mayor absorción del API. Por el momento, el HPMCAS parece ser una estrategia adecuada para diseñar formulaciones que liberen el contenido de KTZ directamente en el intestino, gracias a la capacidad de interacción fármaco-polímero y al nivel de pH en el que se disuelve el polímero.

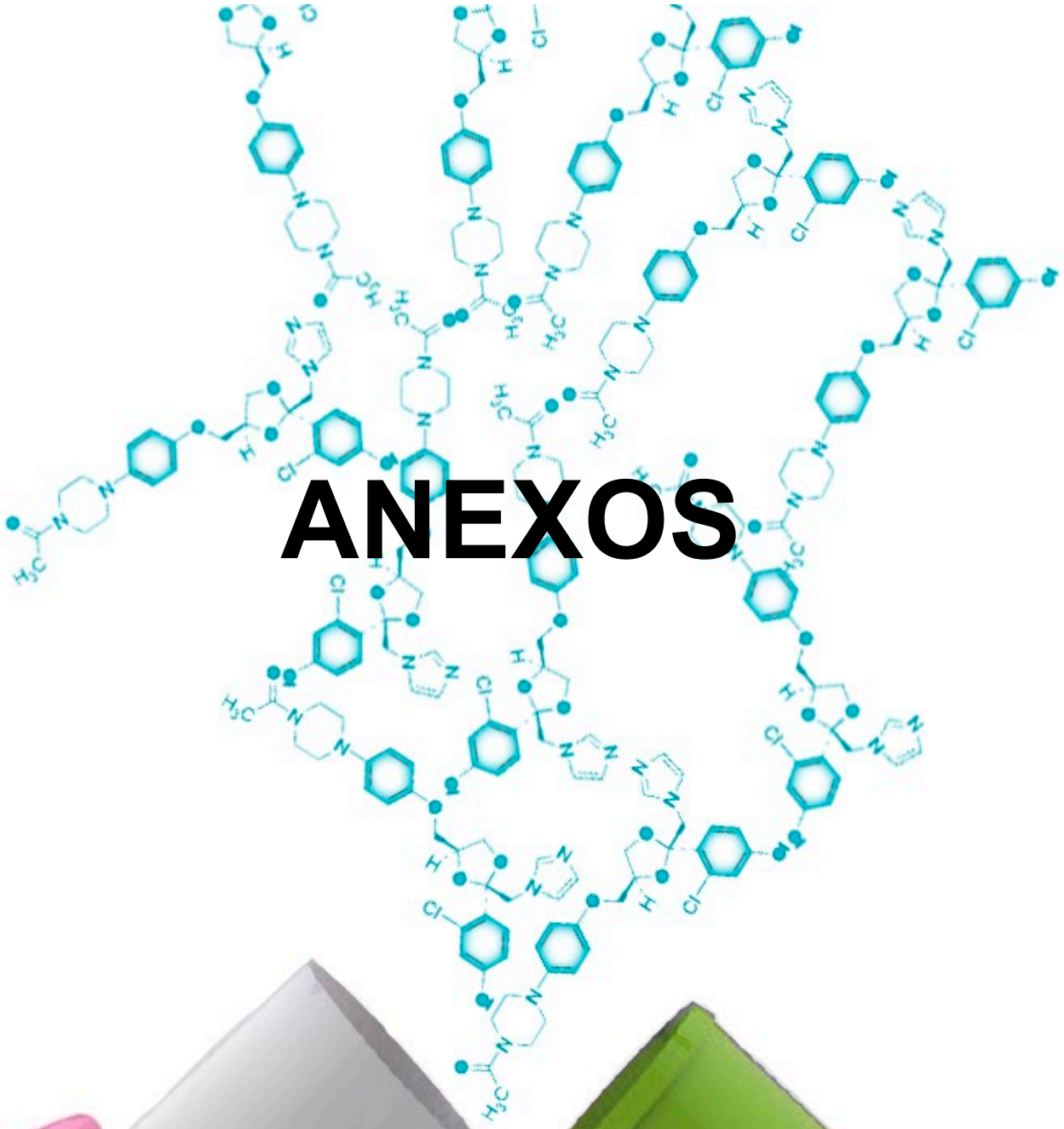




#### 4. CONCLUSIÓN

El éxito de las dispersiones sólidas depende de una adecuada predicción de la miscibilidad de los componentes a partir de la estructura molecular y del conocimiento previo de las propiedades fisicoquímicas de los componentes individuales. Otro factor predominante es la elección del proceso de fabricación de estas. Al controlar estos factores críticos, podemos lograr el objetivo principal de las dispersiones sólidas, que es obtener mejores propiedades biofarmacéuticas que el fármaco puro. Los resultados de la primera etapa son útiles, prácticos y de gran alcance para conducir a la correcta selección del *acarreador* polimérico y procesos de fusión. En este estudio, el análisis por DSC muestra que los polímeros seleccionados son miscibles con el fármaco modelo de baja solubilidad por la reducción considerable del punto de fusión en las mezclas físicas y en las DSs binarias y ternarias. Los resultados del parámetro de interacción de Flory-Huggins corresponden con los resultados *in vitro* de las DSs a base de HPMCAS HF y PVP/VA, lo que confirma que estos polímeros mejoraron la velocidad de disolución del KTZ. Por el contrario, el *acarreador* polimérico Soluplus® no muestra aumento en la velocidad de disolución a pH 1.2 en ninguna de las proporciones probadas (1:2, 1:1, 2:1). Estos datos indican que la velocidad de disolución depende de la elección correcta del aglutinante/*acarreador* y que los plastificantes son esenciales para reducir la  $T_g$  de cada uno de los polímeros antes mencionados para permitir un procesamiento adecuado a baja temperatura.

Los estudios realizados en la segunda etapa han demostrado que la granulación por fusión en un mezclador de alto corte es un proceso factible para fabricar co-procesados de liberación inmediata o controlada, aumentando la velocidad de disolución del KTZ, utilizando los aglutinantes/*acarreador* PVP/VA 64 y HPMCAS en combinación con los plastificantes PEG 1450 y TEC, con la única intención de disminuir la temperatura del procesamiento.



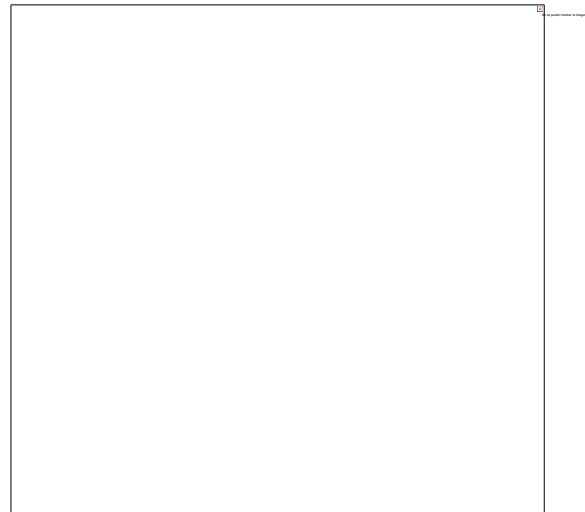
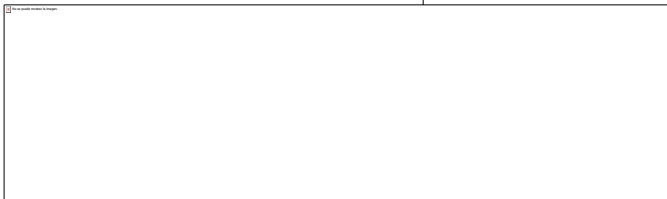
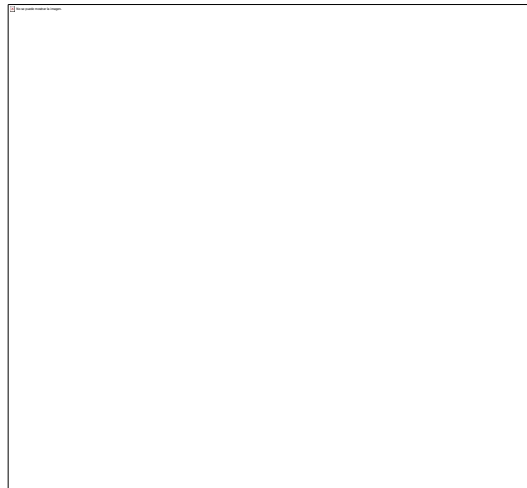
# ANEXOS



## 5. ANEXOS

### Preparación del medio de disolución

En este estudio, se usaron dos medios biorrelevantes para estudiar los procesos de disolución: se usó HCl 0.1 N a pH:1.2 para simular el fluido gástrico y se usó buffer de fosfato pH: 6.8 para simular el medio del intestino. Se prepararon como se indica en la FEUM.



De acuerdo con las instrucciones de la farmacopea, el pH se midió después de la preparación del medio y contenía un valor de pH entre 6.57 y 6.71. Por lo tanto, el pH se ajustó a 6.8 a 37 °C con tres hojuelas de hidróxido de sodio.



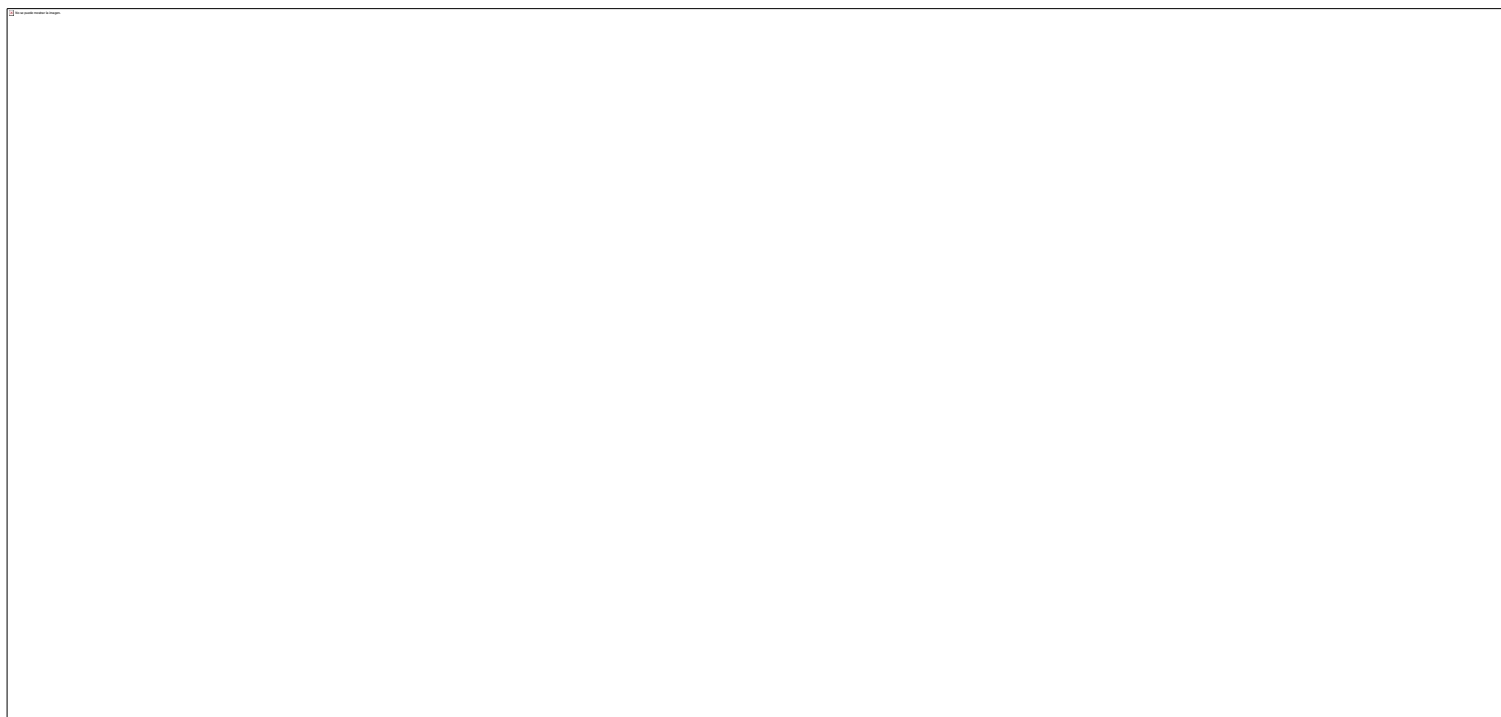
Preparación de las diluciones para la curva de calibración del KTZ

Curva de calibración de KTZ en HCl 0.1 N pH: 1.2

**Solución madre:** 22 mg KTZ + 100 ml HCl 0.1N

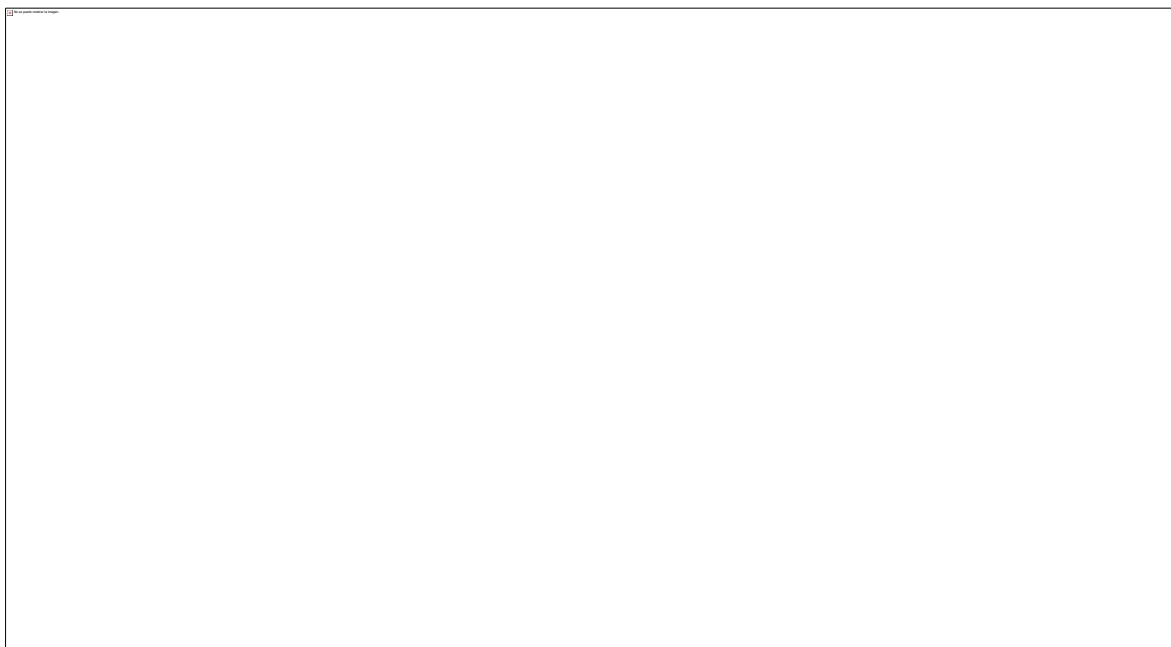
$$\text{Concentración} = \frac{22 \text{ mg KTZ}}{100 \text{ ml HCl } 0.1\text{N}} = 0.22 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} = 220 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

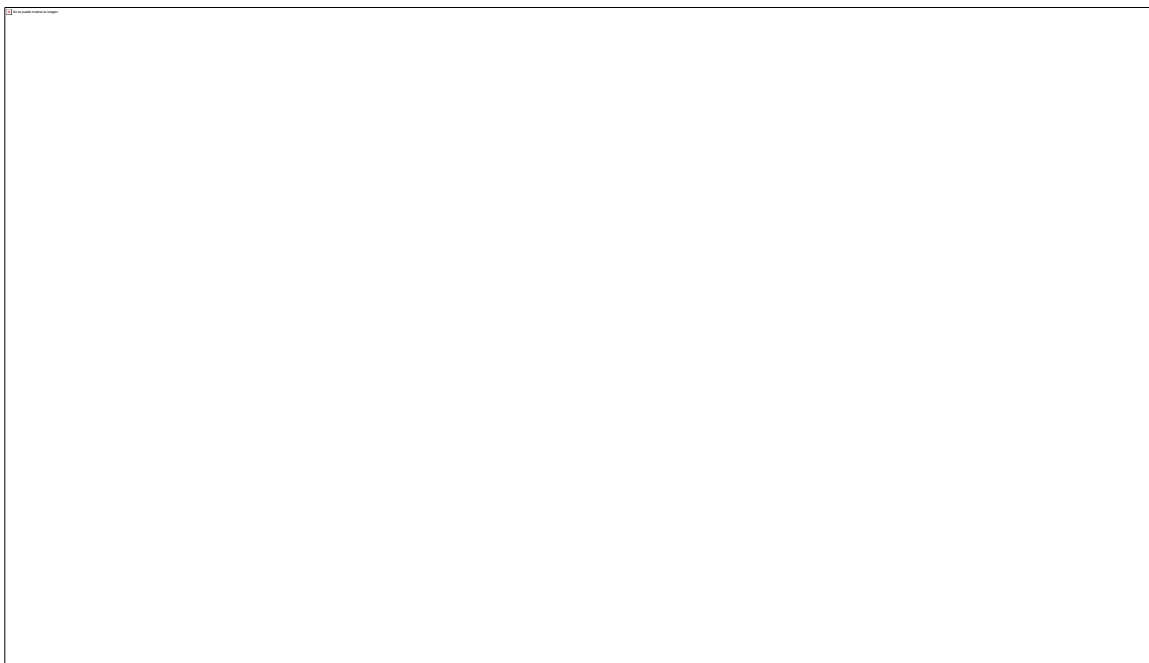
$$\text{Disoluciones: } C_i V_i = C_f V_f \rightarrow C_f = \frac{C_i V_i}{V_f}$$





12.2.1.1 Barridos de la curva de calibración de KTZ en HCl 0.1N pH:





**Barrido espectral.** a) Barrido de la solución madre: [220  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ], b) Barrido de la dilución más alta [110  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ].

Curva de calibración del KTZ en buffer de fosfato pH:6.8

**Solución madre:** 100 mg KTZ + 50 ml de metanol y 50 ml buffer de fosfato pH:6.8

$$\text{Concentración} = \frac{100 \text{ mg KTZ}}{100 \text{ ml Metano:Buffer de fosfato}} = 1 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} = 1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

$$\text{Solución de trabajo} = C_f = \frac{C_i V_i}{V_f} = \frac{(1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}})(10 \text{ ml})}{100 \text{ ml}} = 100 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

$$\text{Disoluciones: } C_i V_i = C_f V_f \rightarrow C_f = \frac{C_i V_i}{V_f}$$



$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (0.5 ml)}{50 ml} = 1 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (0.916 ml)}{50 ml} = 1.832 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (1.835 ml)}{50 ml} = 3.67 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (5 ml)}{50 ml} = 10 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (9.166 ml)}{50 ml} = 18.33 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (11 ml)}{50 ml} = 22 \frac{\mu g}{ml}$$

$$Cf = \frac{Ci Vi}{Vf} = \frac{\left(100 \frac{\mu g}{ml}\right) (15 ml)}{50 ml} = 30 \frac{\mu g}{ml}$$

Termogramas individuales

Termogramas materias primas



---

**KETOCONAZOL**

Empty rectangular box for content.

---

**Kollisolv® PEG1450**

Empty rectangular box for content.



---

**TEC**

Empty rectangular box for content.

---

**Soluplus®**

Empty rectangular box for content.



---

**PVP/VA 64**

---

**HPMCAS LF**

---



---

**HPMCAS MF**

---





---

**HPMCAS HF**

---



Termogramas mezclas físicas (API:Polímero)

---

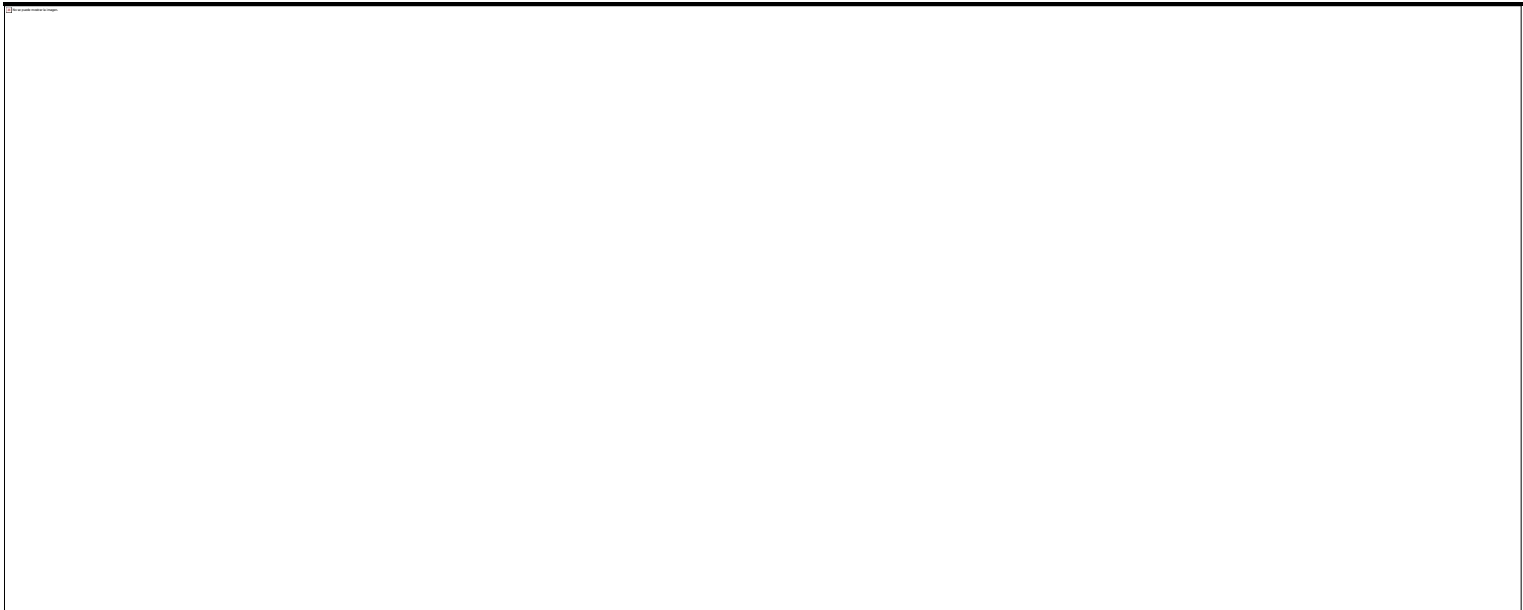
**MF-KTZ:Soluplus® (1:1)**

---



---

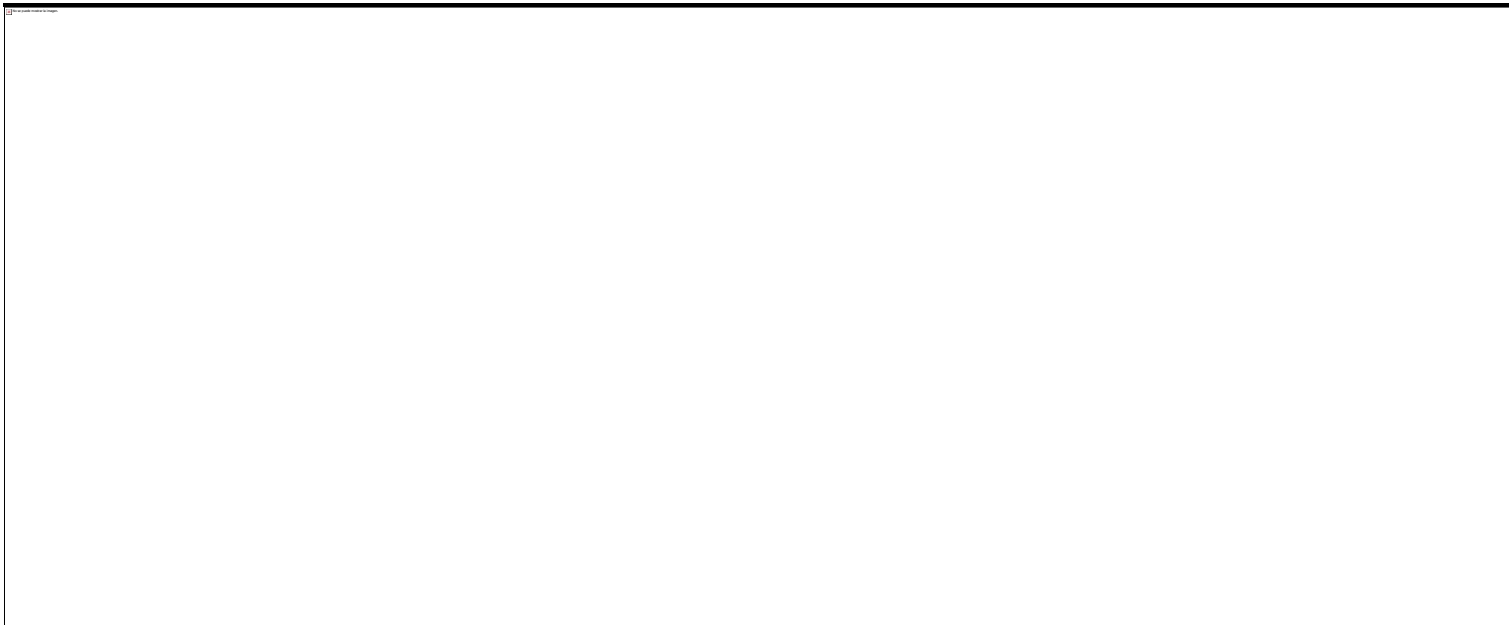
**MF-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (1:1)**





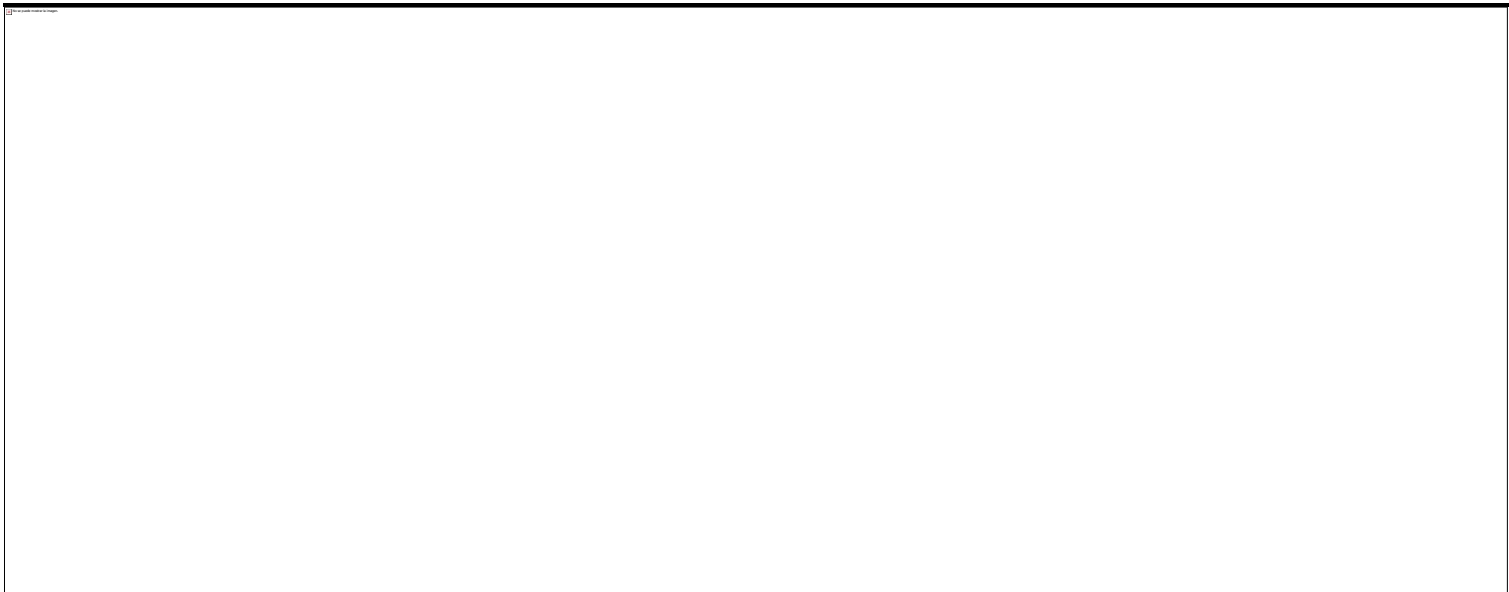
---

**MF-KTZ:Soluplus® (2:1)**



---

**MF-KTZ:Soluplus® (9:1)**

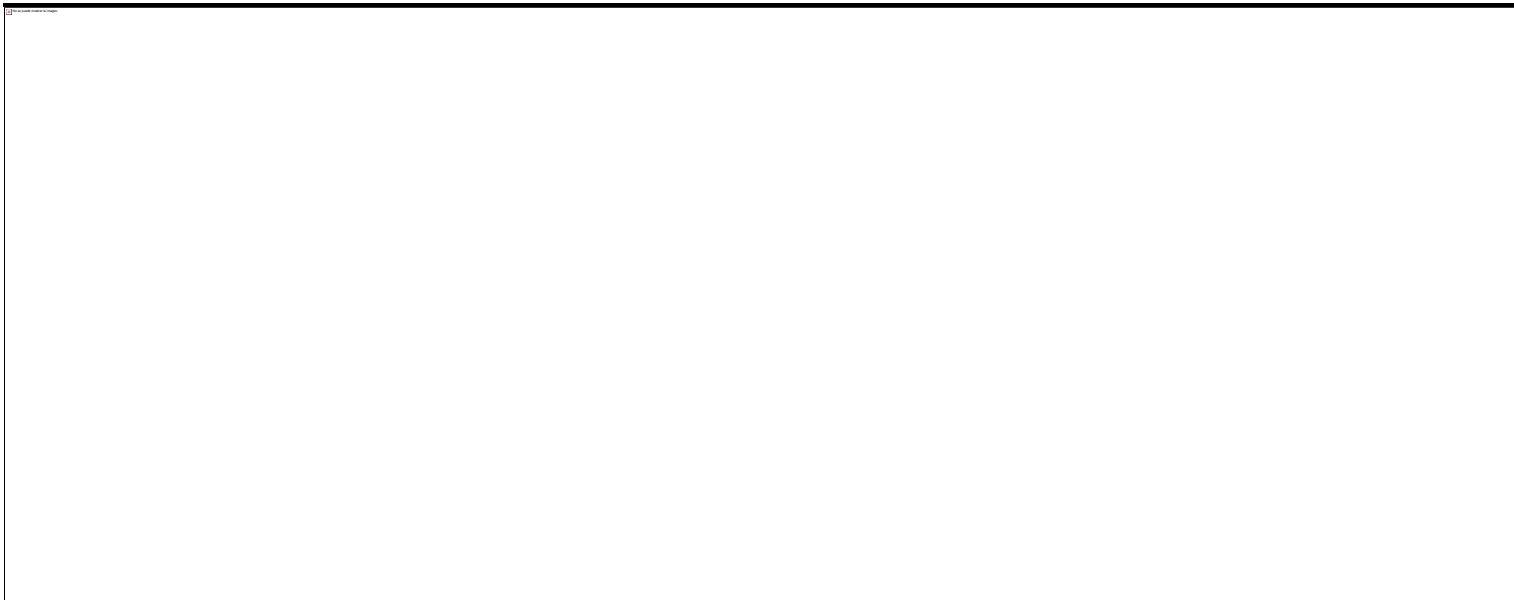




---

**MF-KTZ:PVP/VA 64 (1:1)**

---



---

**MF-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG (1:1)**

---



---

**MF-KTZ:PVP/VA 64 (2:1)**

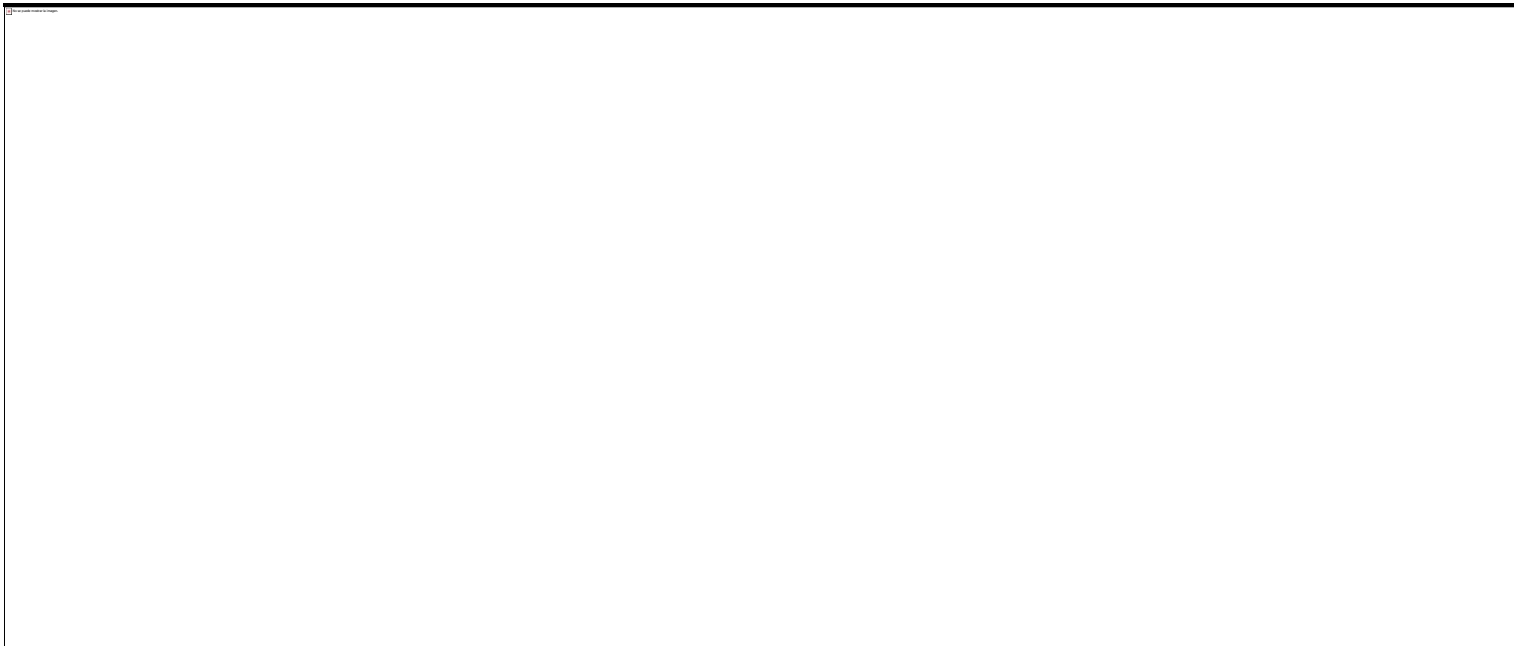




---

**MF-KTZ:PVP/VA 64 (9:1)**

---



---

**MF-KTZ:HPMCAS MF (1:1)**

---

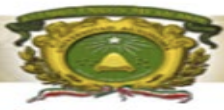


---

**MF-KTZ:HPMCAS LF (1:1)**

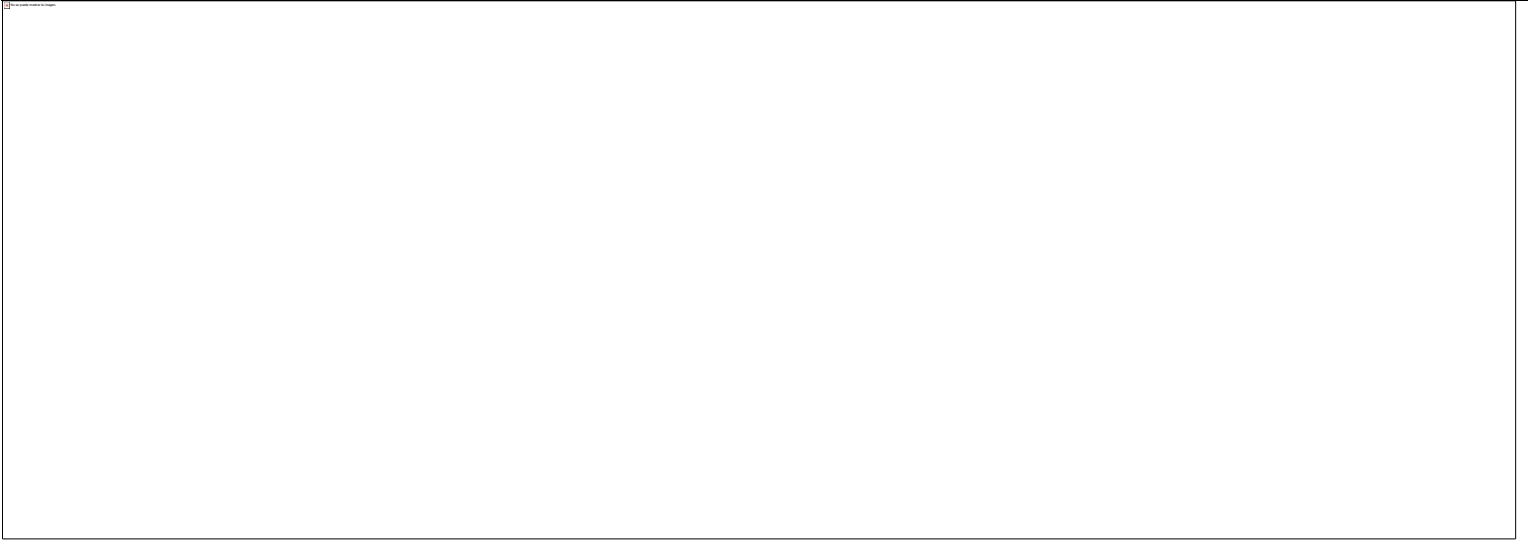
---





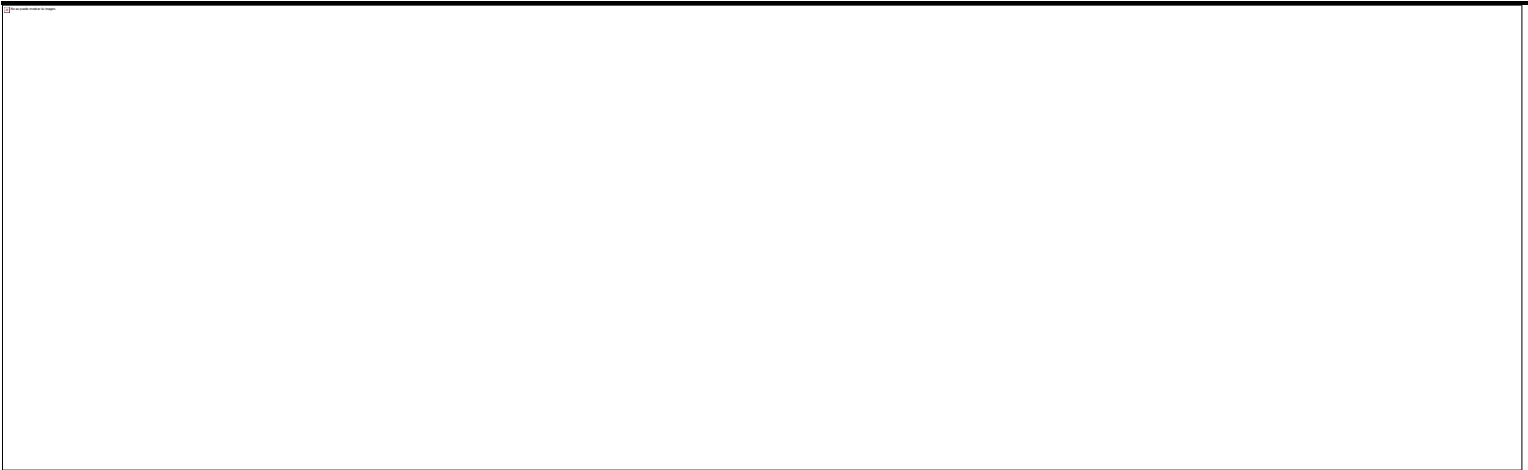
---

**MF-KTZ:HPMCAS HF (1:1)**



---

**MF-KTZ:HPMCAS HF+10%TEC (1:1 )**





---

**MF-KTZ:HPMCAS HF (2:1)**



---

**MF-KTZ:HPMCAS HF (9:1)**

---



Termogramas de mezclas físicas (Polímero:Plastificante)

---

**MF-HPMCAS HF:TEC (8:1)**

---





---

**MF-HPMCAS HF:TEC (8:2)**

---



---

**MF-PVP/VA 64:PEG1450 (9:1)**

---



---

**MF-PVP/VA 64:PEG1450 (9:2)**

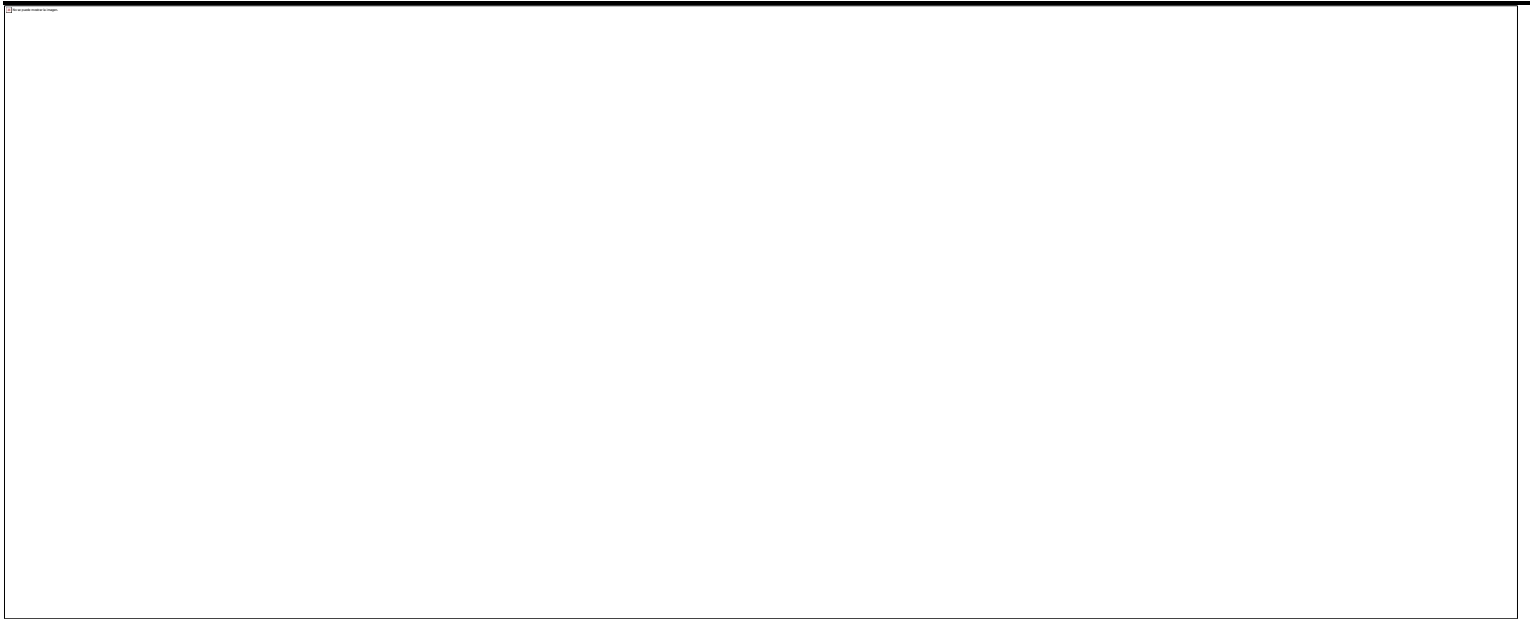
---



Termogramas de dispersiones sólidas a pequeña escala

---

**DS-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (1:2)**



---

**DS-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (1:1)**

---



---

**DS-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (2:1)**

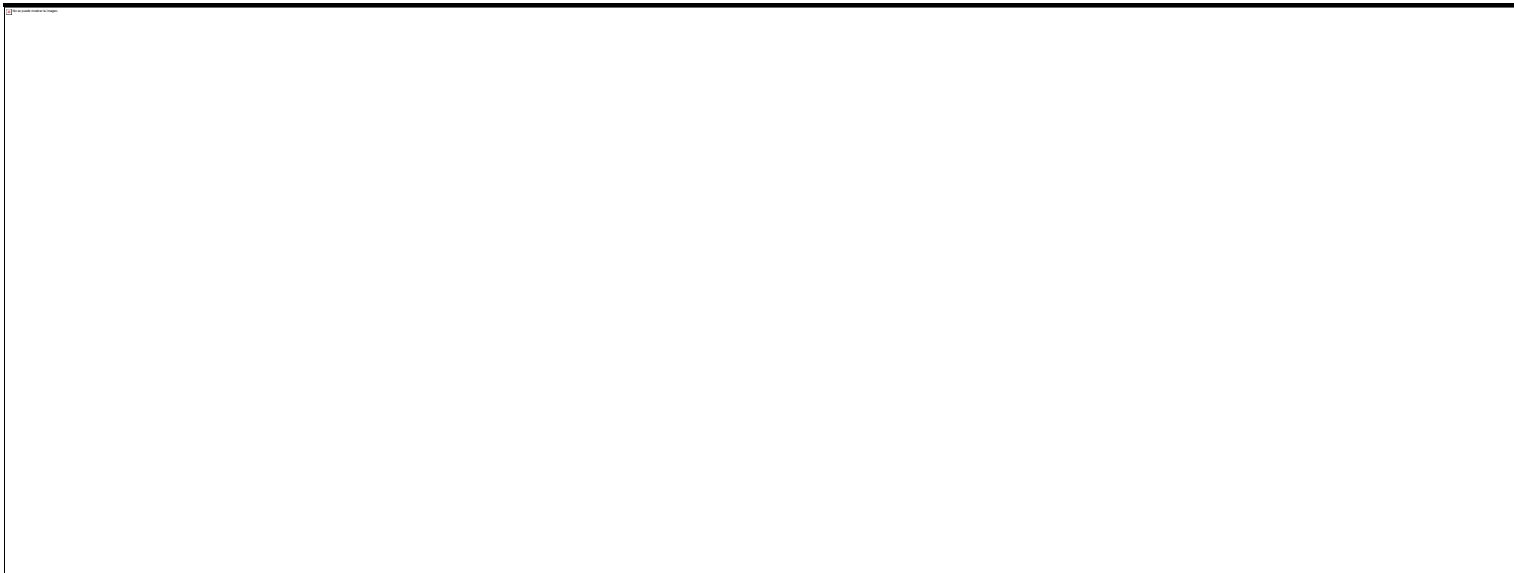
---





---

**DS-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (1:2)**



---

**DS-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (1:1 )**

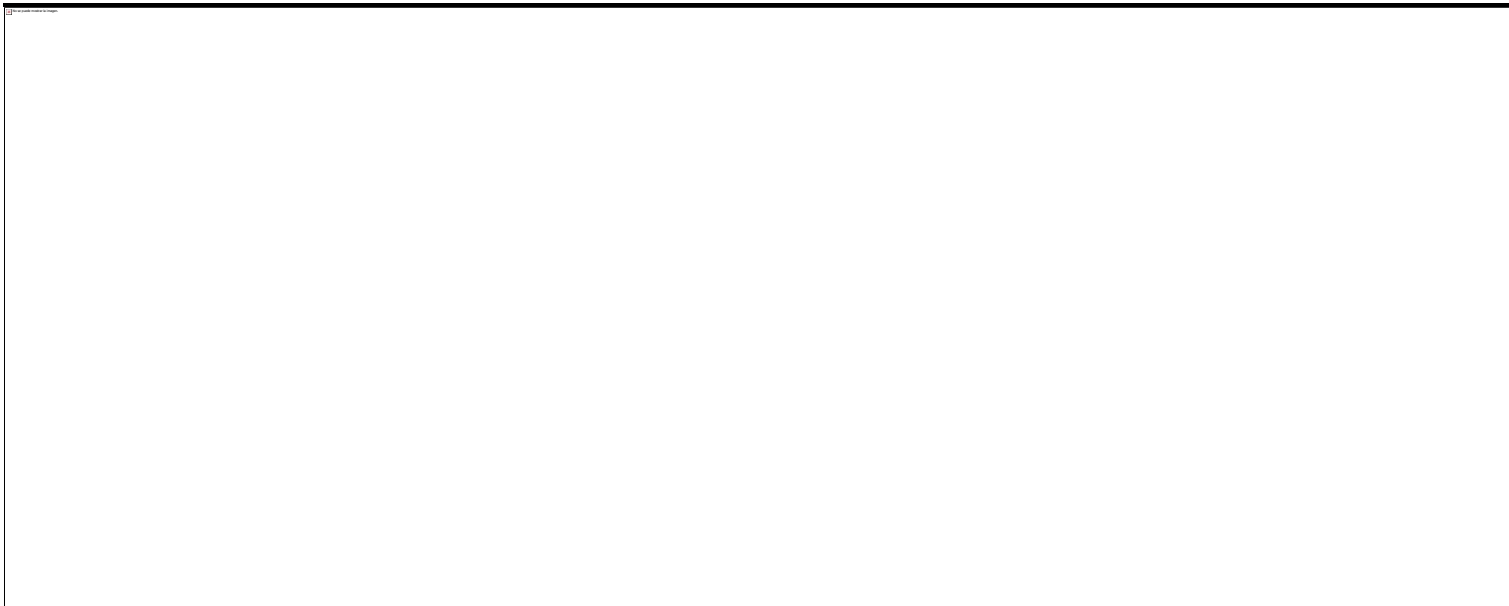




---

**DS-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (2:1)**

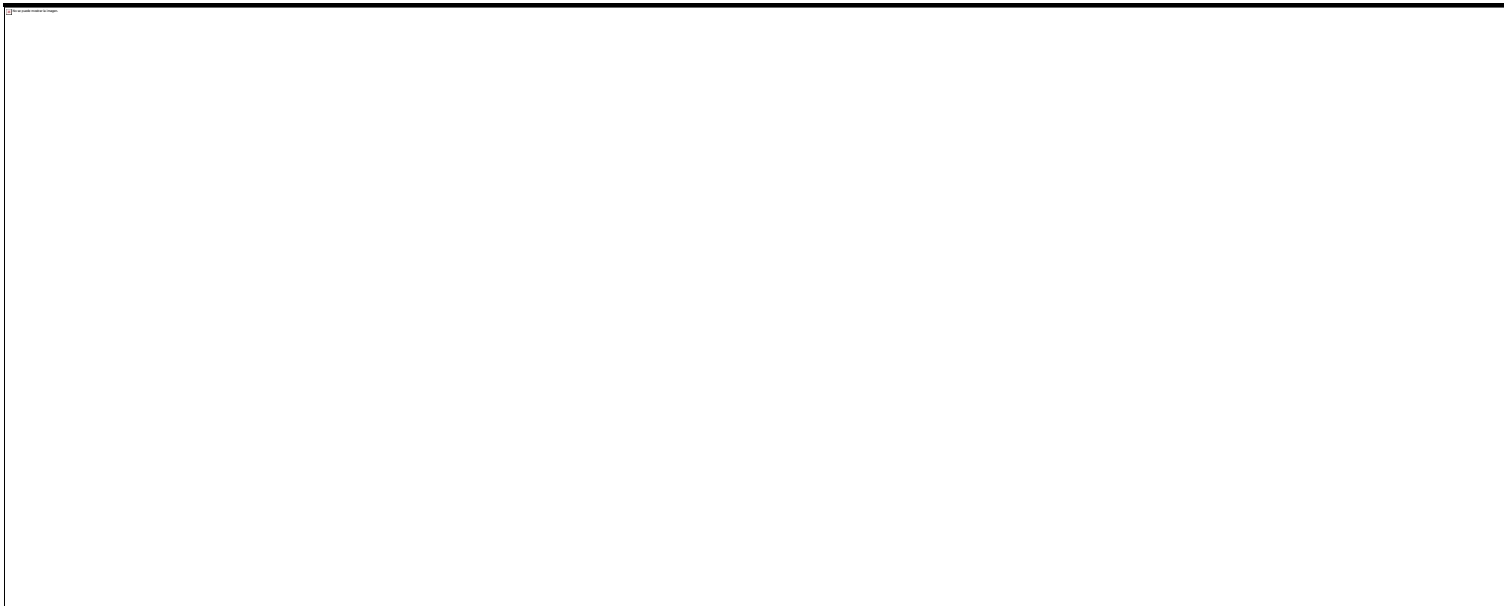
---





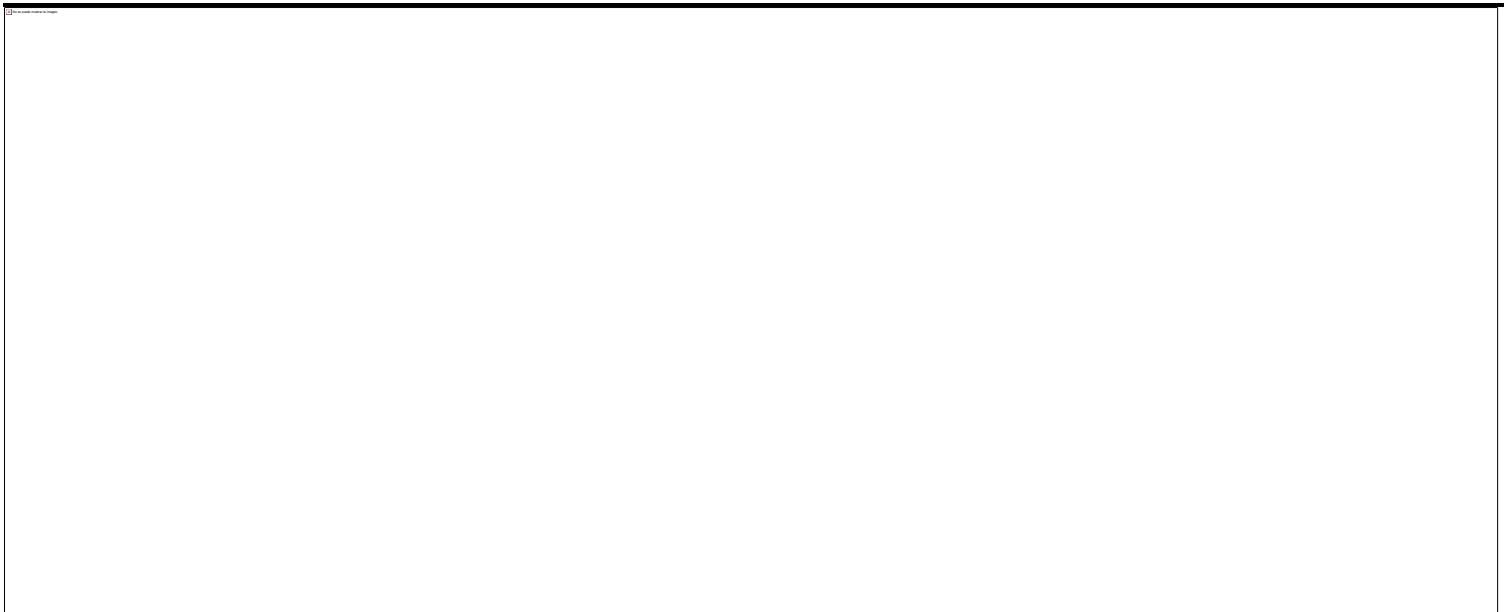
---

**DS-KTZ:HPMCAS HF+10%TEC (1:2)**



---

**DS-KTZ:HPMCAS HF+10%TEC (1:1)**





---

**DS-KTZ: HPMCAS HF+10%TEC (2:1)**

---



Termogramas de co-procesados de KTZ

---

**CO-KTZ: Soluplus®+10%PEG1450 (50:50 %)**

---



---

**CO-KTZ: Soluplus®+10%PEG1450 (67:33 %)**

---

**CO-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (67:33 %)**

---



---

**CO-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (75:25 %)**



---

**CO-KTZ:HPMCAS HF+20%TEC (67:33%)**

---



---

**CO-KTZ:HPMCAS HF+20%TEC (40:60%)**

---

Difractogramas individuales

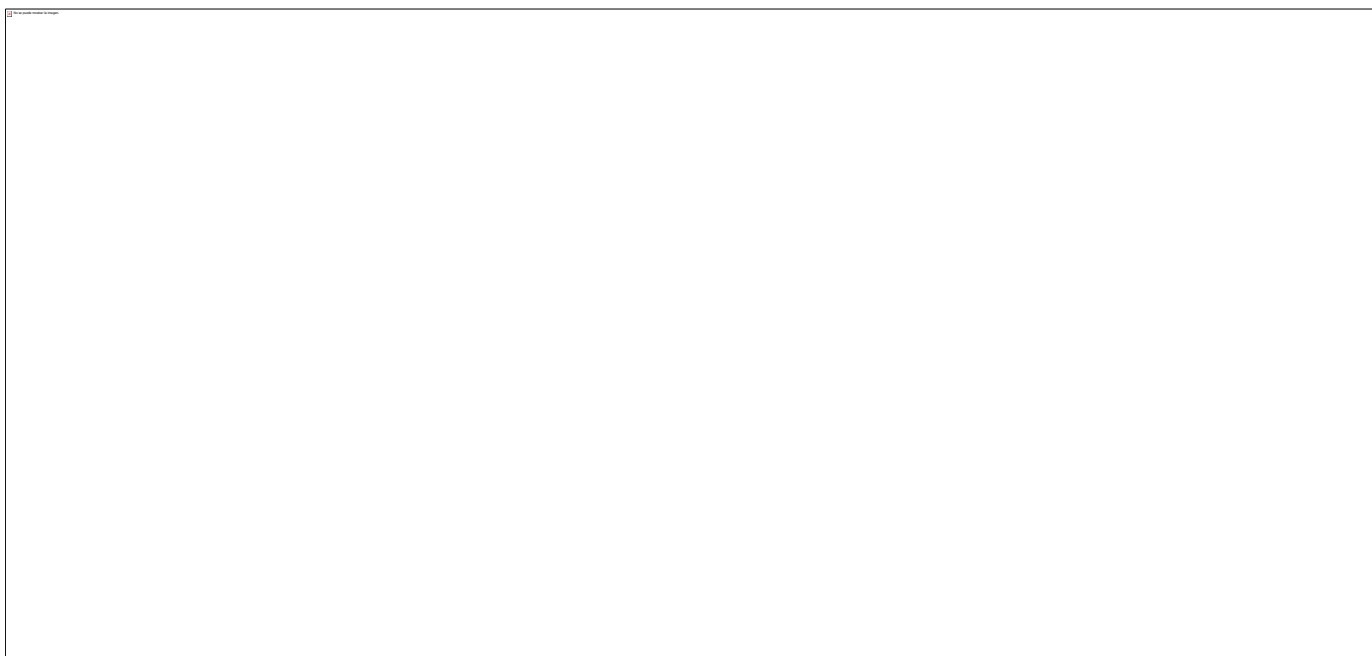
Difractogramas de materias primas



---

**Kollisolv® PEG1450**

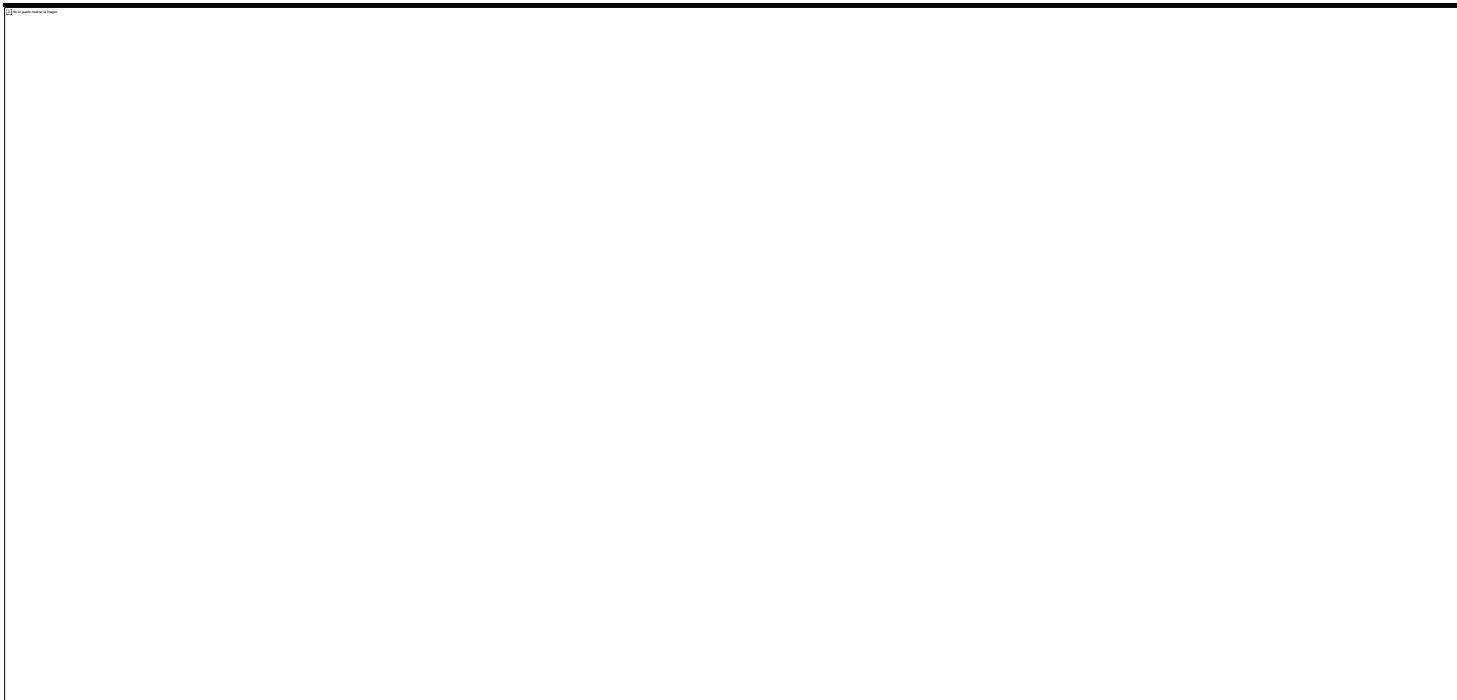
---



---

**KETOCONAZOL**

---

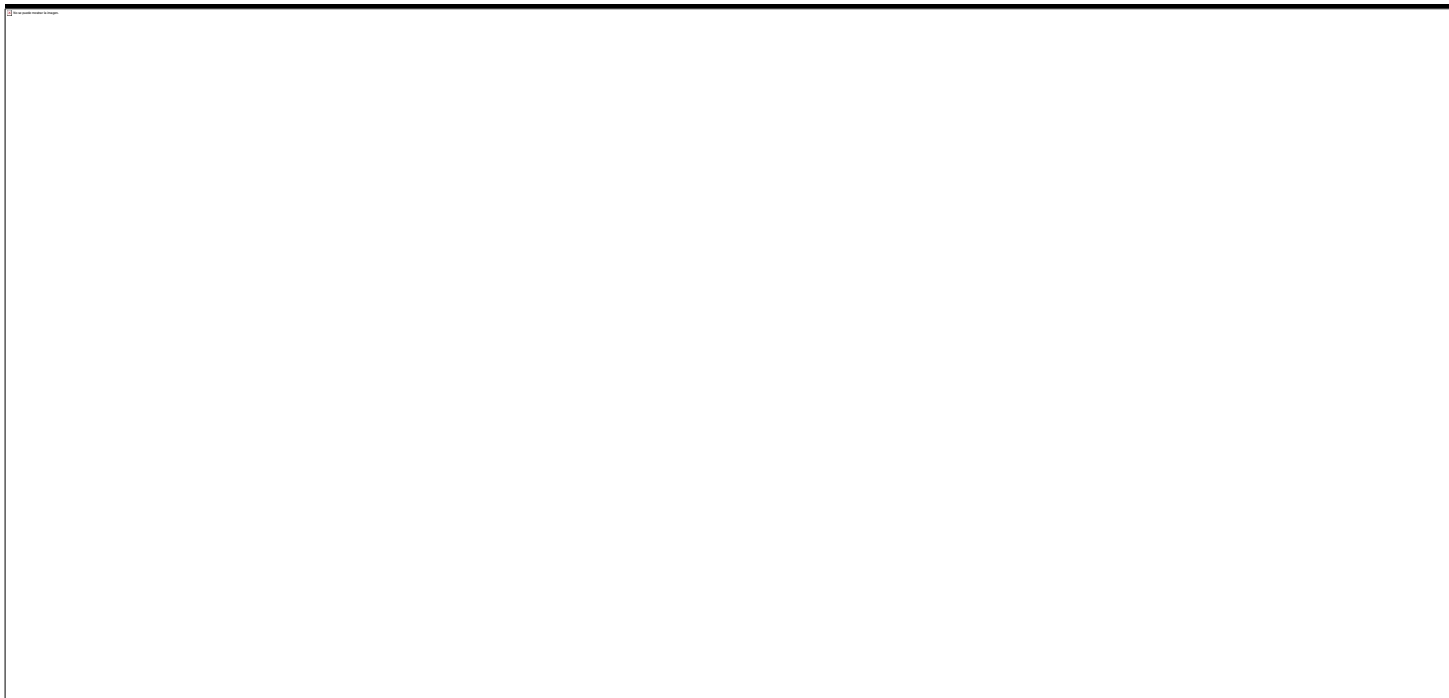




---

**Soluplus®**

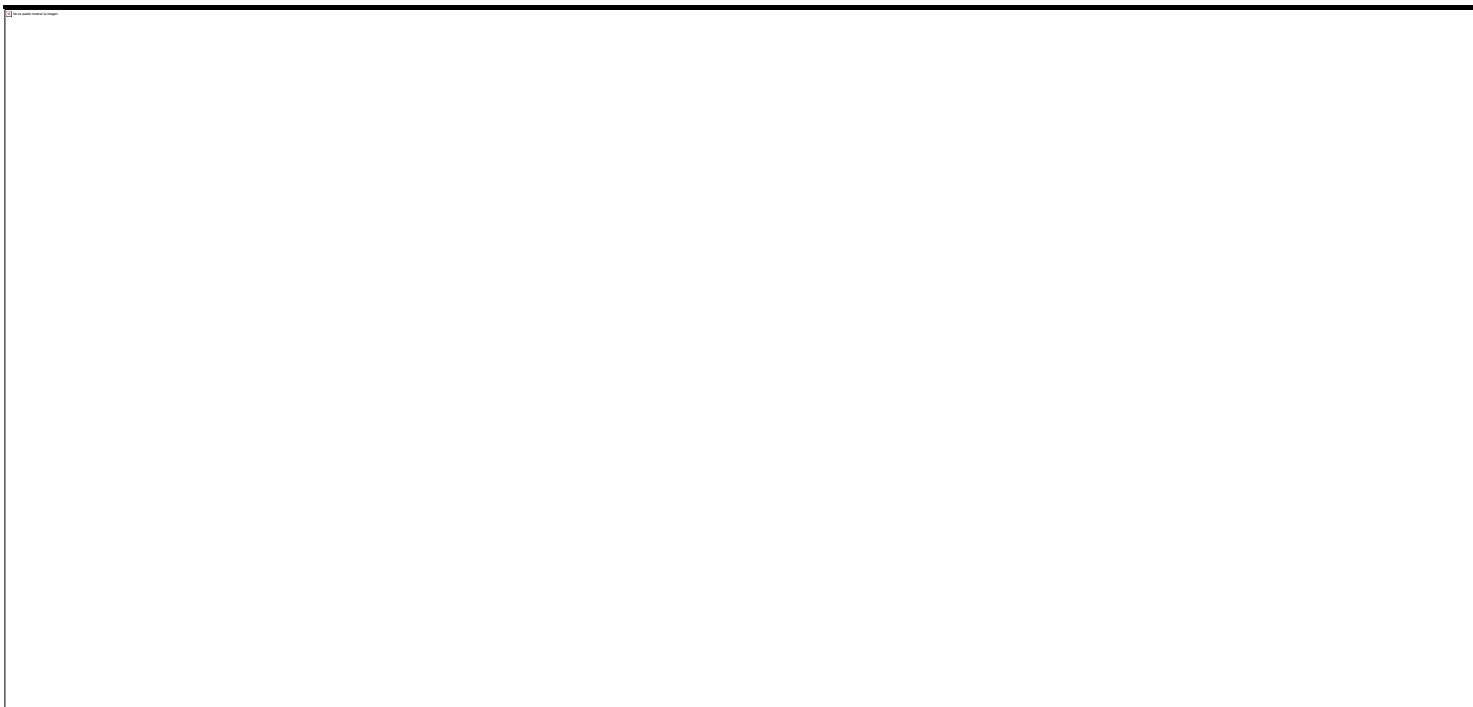
---



---

**PVP/VA 64**

---

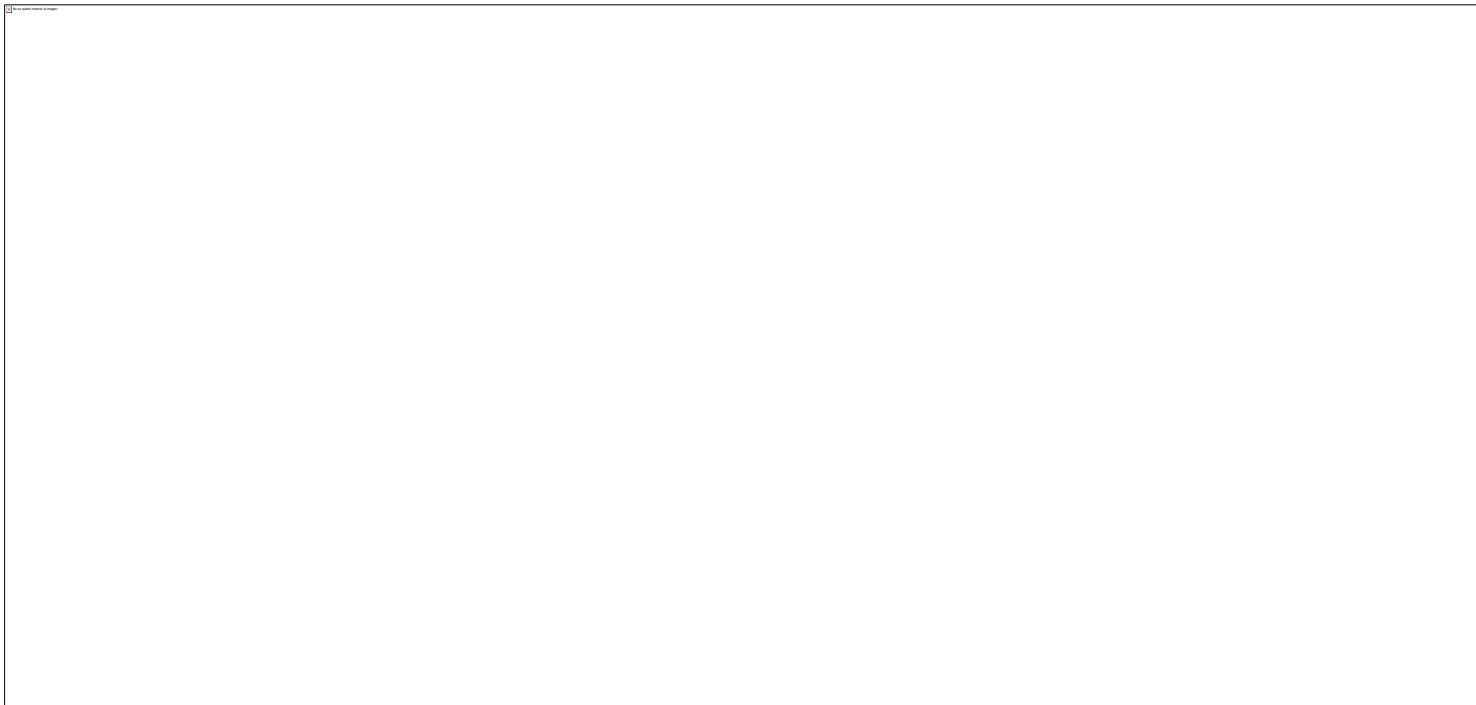


---

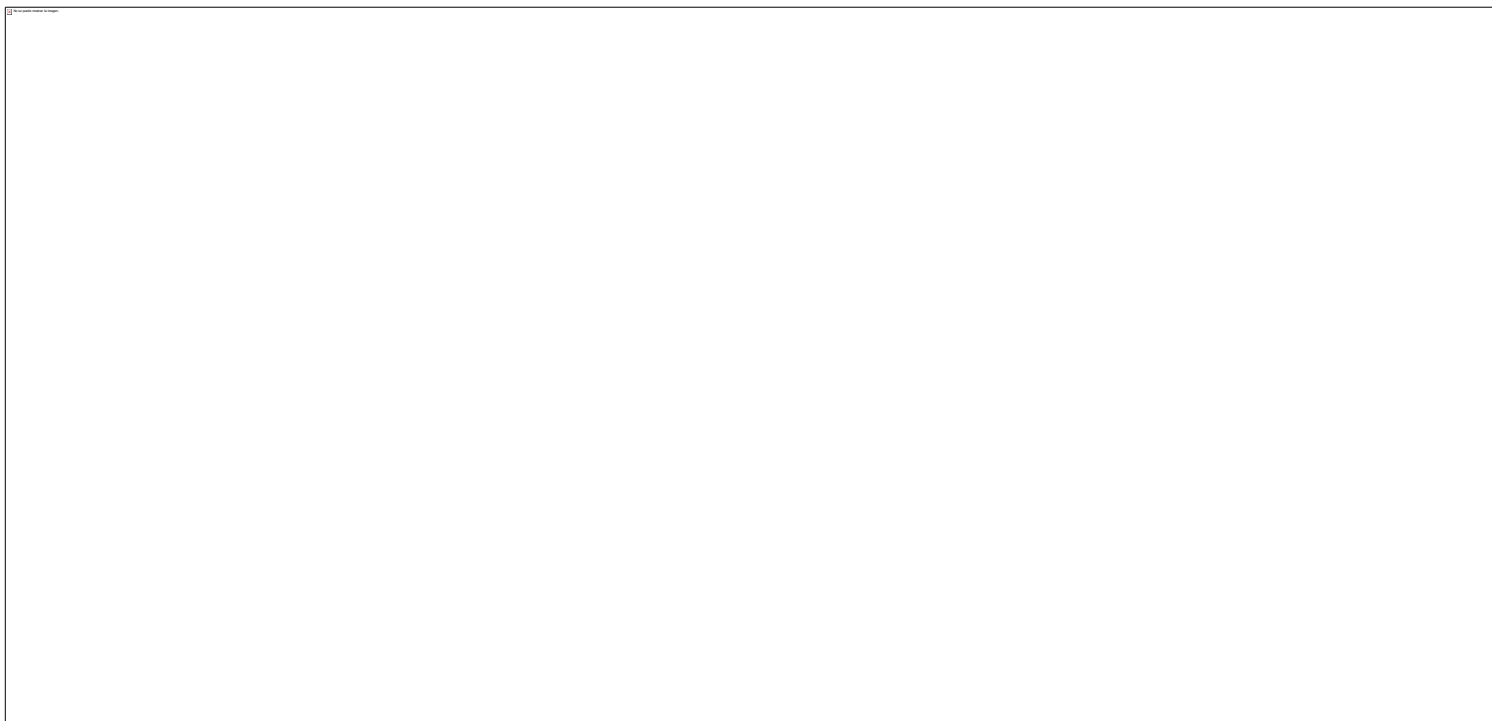
**HPMCAS HF**

---





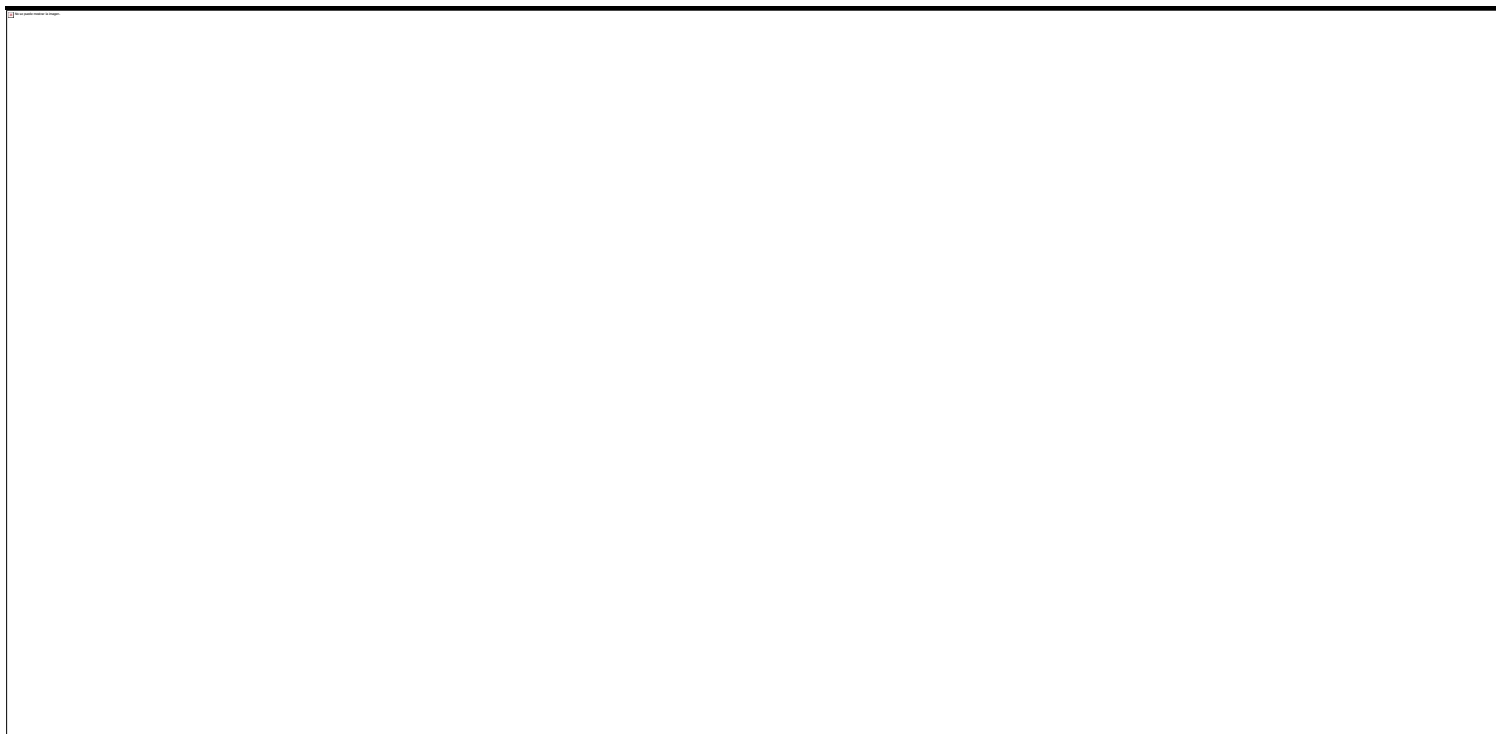
**HPMCAS LF**





---

**HPMCAS MF**



Difractogramas de co-procesados

---

**CO-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (50:50 %)**

---



---

**CO-KTZ:Soluplus®+10%PEG1450 (67:33 %)**

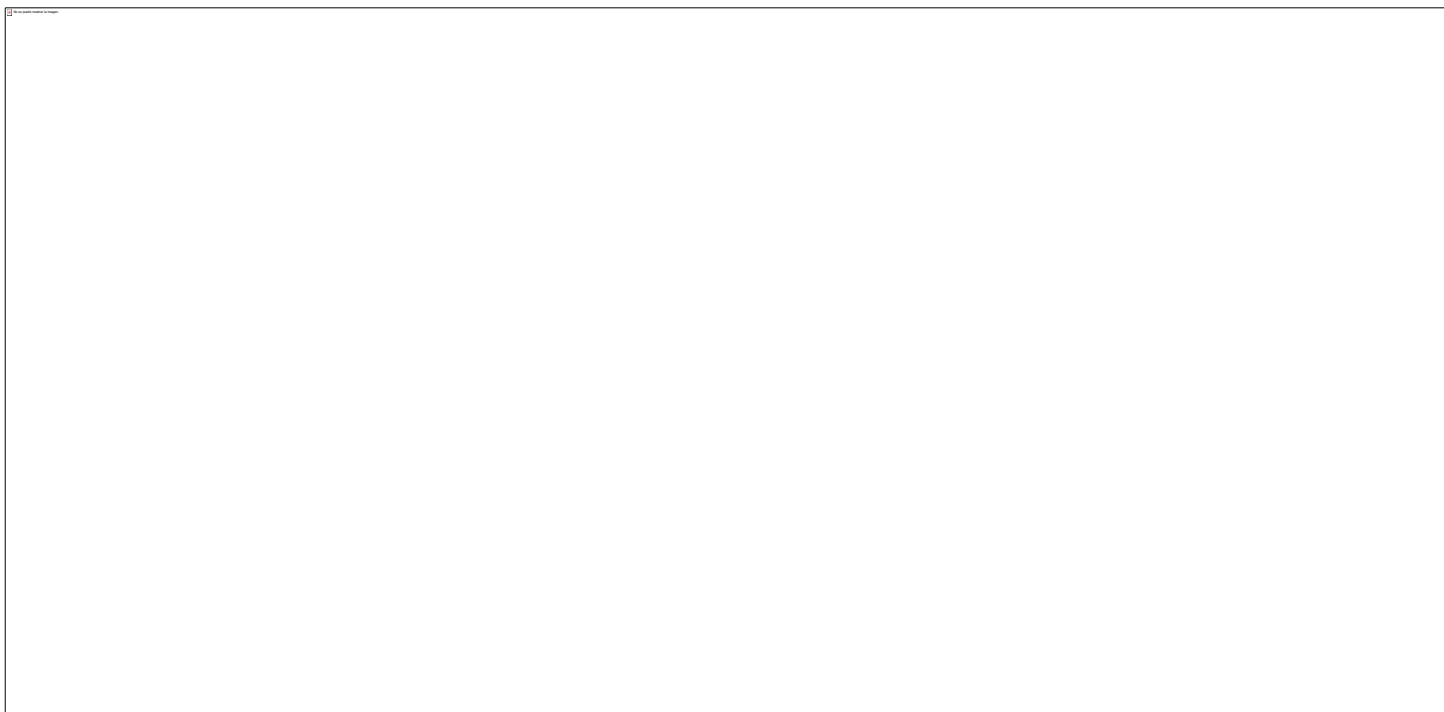
---



---

**CO-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (67:33 %)**

---



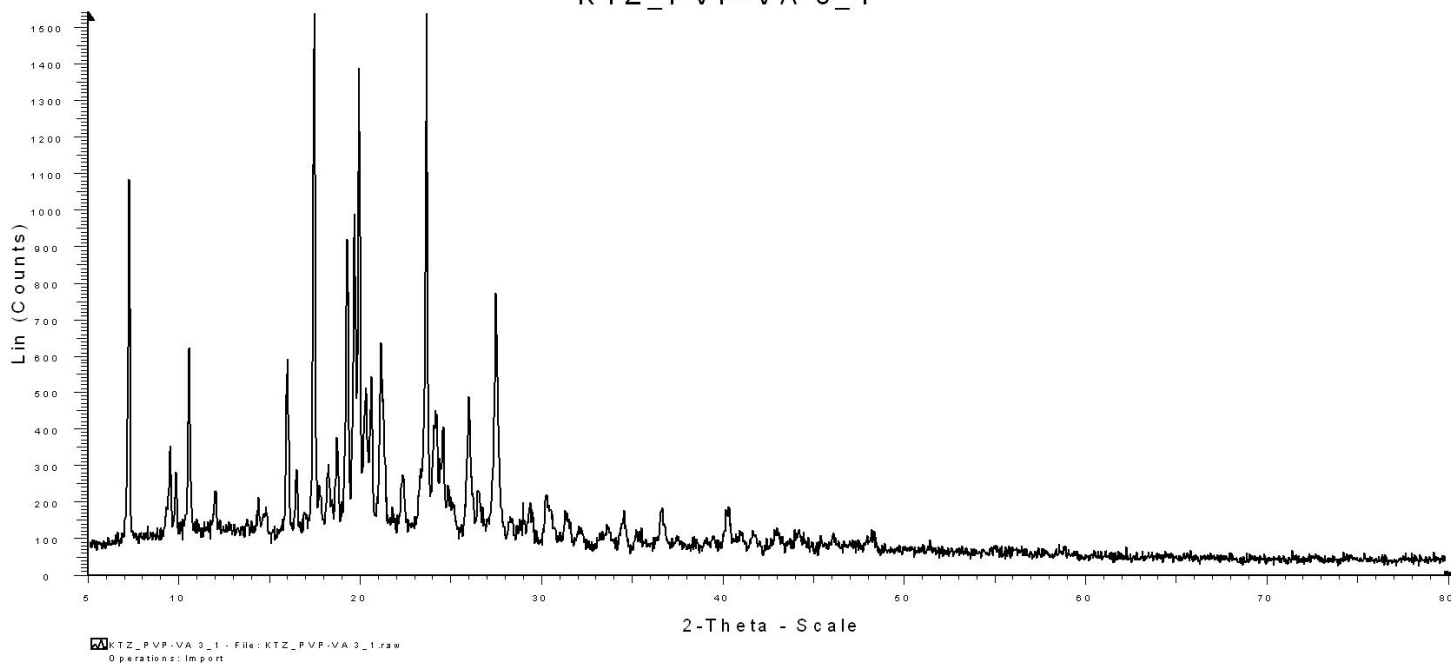
---

**CO-KTZ:PVP/VA 64+10%PEG1450 (75:25 %)**

---

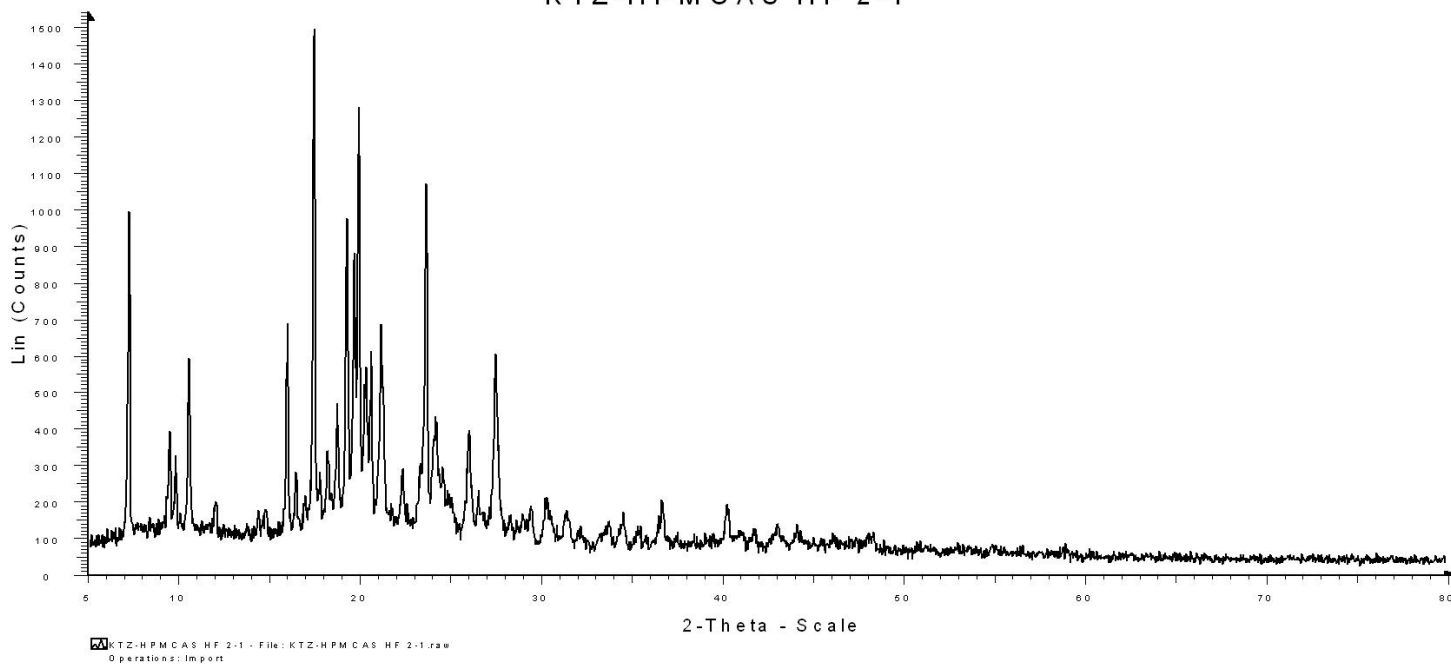


KTZ\_PVP-VA 3\_1



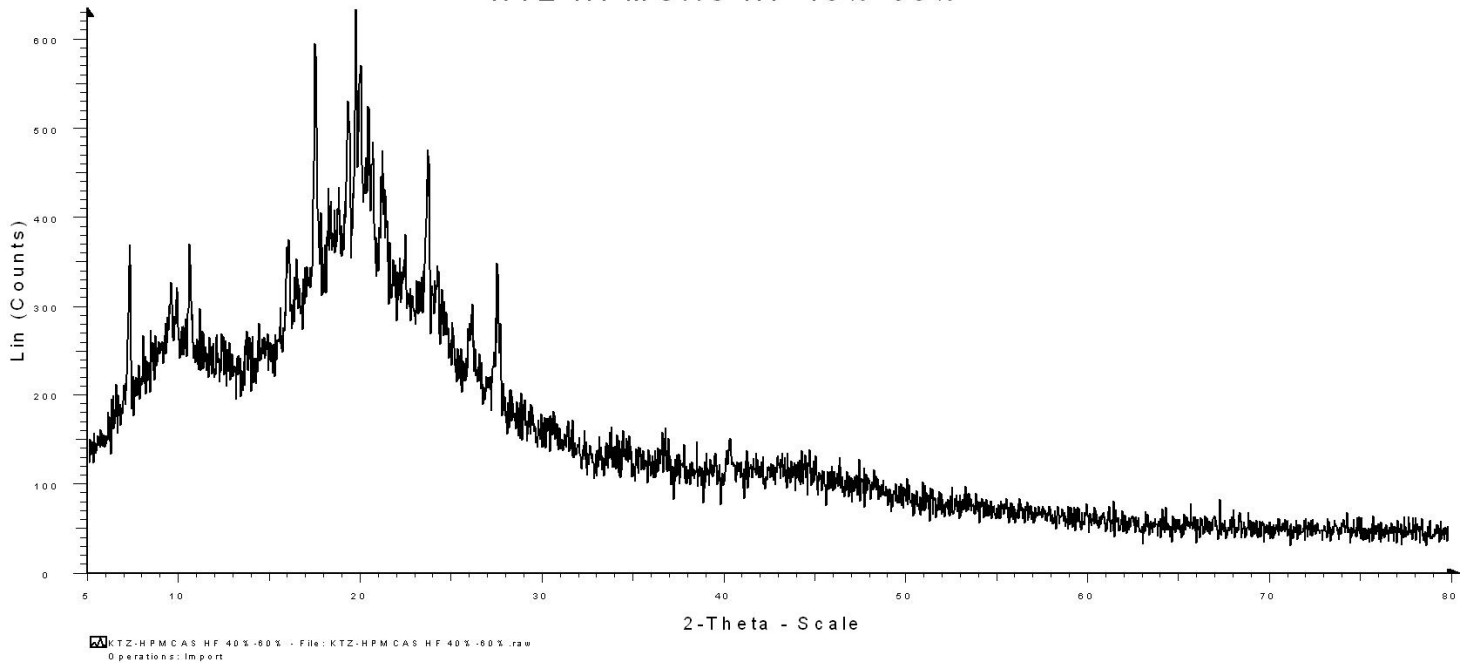
CO-KTZ:HPMCAS HF+20%TEC1450 (67:33%)

KTZ-HPMCAS HF 2-1



**CO-KTZ:HPMCAS HF+20%TEC1450 (40:60%)**

KTZ-HPMCAS HF 40% -60%



Descripción del proceso de granulación por fusión en el mezclador de alto corte

**FABRICACIÓN DEL CO-  
PROCESADO DE KTZ CON:**

**DESCRIPCIÓN DEL PROCESO**

**Soluplus®**

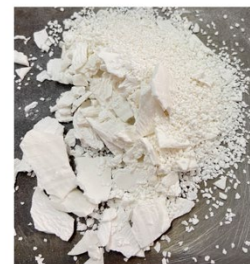
El proceso se llevó correctamente a la temperatura deseada (65 °C) en ambas proporciones. Casi no se obtuvo producto pegado en el recipiente.





**PVP/VA 64**

La proporción 67:33% se repitió, ya que no se controló correctamente la temperatura y la mayoría del producto se pegó en el recipiente.



La proporción de 75:25 % no se tuvo ningún problema.

**HPMCAS HF**

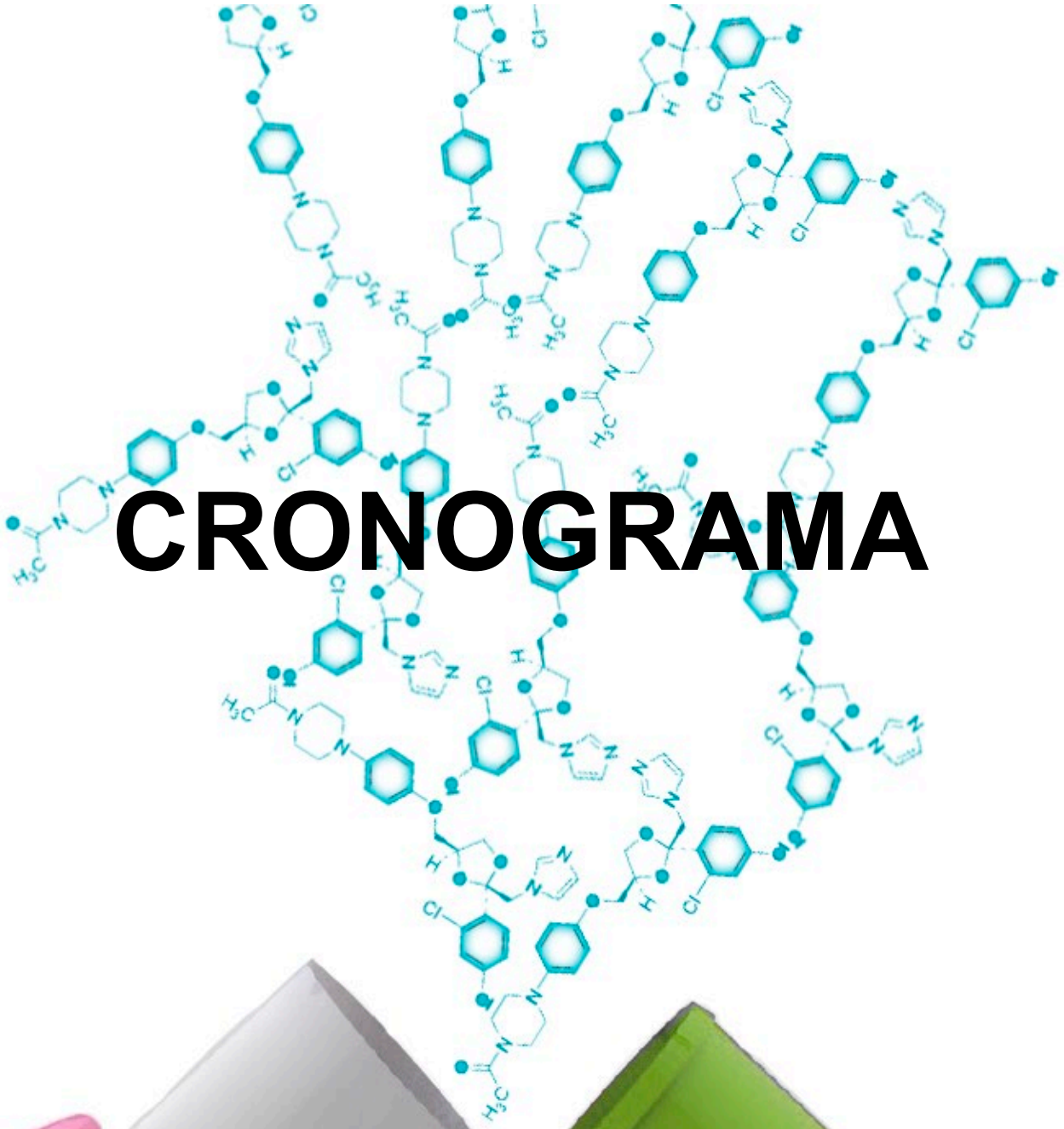
En ambas proporciones no se logró llevar la temperatura a 90 °C, ya que se excedía el proceso de amasado.



Por tanto, se alcanza una temperatura de 75 °C.

**NOTA GENERAL:**

Controlar la temperatura en el proceso fue un reto, ya que la resistencia calentaba más rápido de un lado, por ello, en el transcurso del proceso la tapa del HSM se abría para tomar la temperatura con el termómetro infrarrojo sin parar el impulsor (100 rpm) y al mismo tiempo el termopar se colocaba en el polvo, lo que resultaba en 6 °C de diferencia entre el termómetro infrarrojo y la temperatura que marcaba la resistencia.

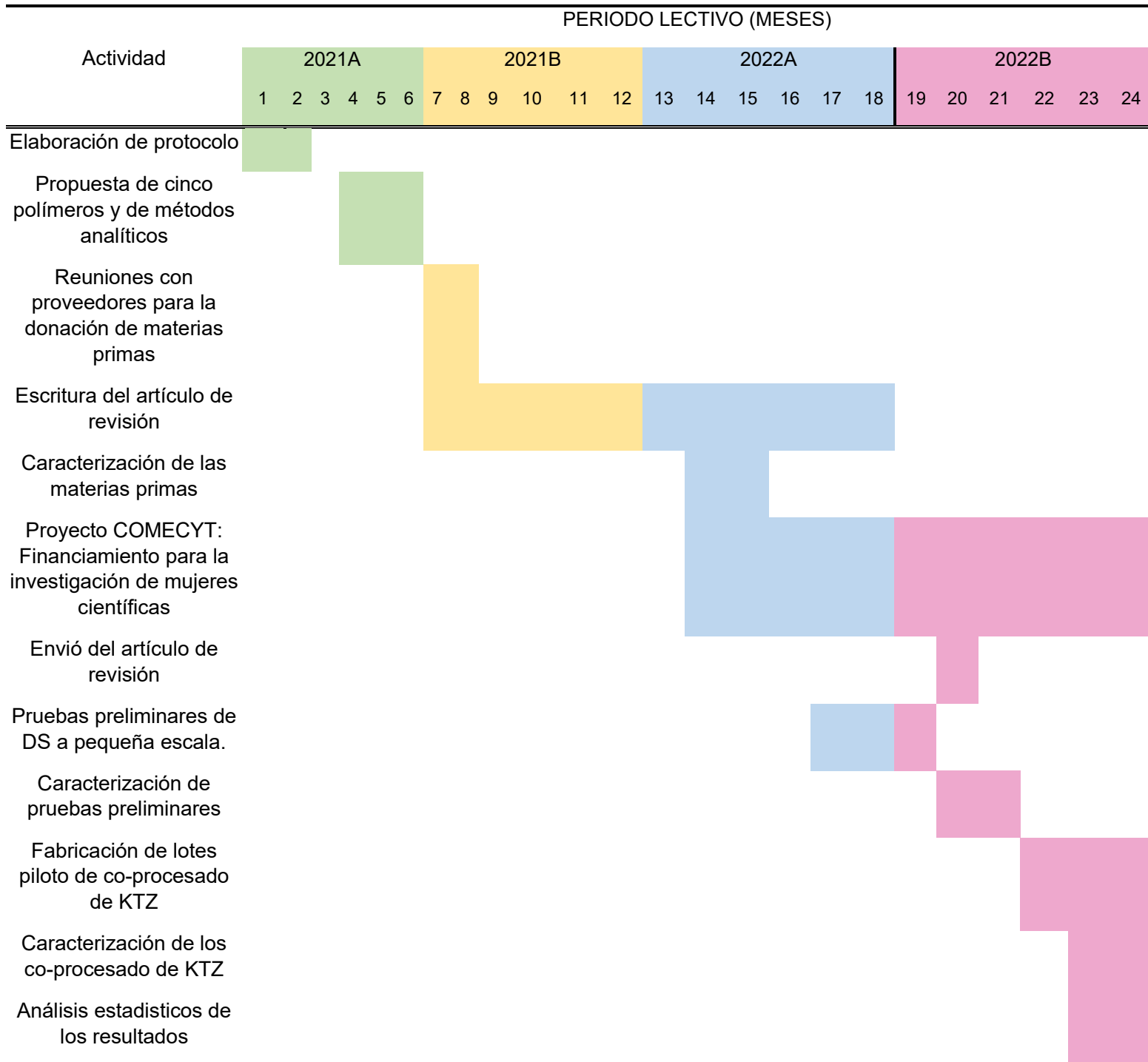


# CRONOGRAMA





## 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES





Escritura del artículo original

Redacción de la tesis





## 7. REFERENCIAS

1. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis, S.A.; 2017. 166 p.
2. Wilson T, Abrams RR, David B, Abrams DB. Encyclopedia of Behavioral Medicine. Encyclopedia of Behavioral Medicine. 2013.
3. Price G, Patel DA. Drug Bioavailability. xPharm Compr Pharmacol Ref [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2023 Apr 25];1–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/>
4. Co-processed Excipient Guide. In: First Vers. International Pharmaceutical Excipients Council; 2017. p. 1–17.
5. Erdemir D, Rosenbaum T, Chang SY, Wong B, Kientzler D, Wang S, et al. Novel Co-processing Methodology to Enable Direct Compression of a Poorly Compressible, Highly Water-Soluble Active Pharmaceutical Ingredient for Controlled Release. *Org Process Res Dev*. 2018;22(10):1383–92.
6. Nair AR, Lakshman YD, Anand VSK, Sree KSN, Bhat K, Dengale SJ. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(8).
7. Universidad Nacional de Colombia. Determinación experimental del coeficiente de reparto. 2012;(11):8–11. Available from: [http://red.unal.edu.co/cursos/ciencias/2015657/u8/pdf/marco\\_teorico.pdf](http://red.unal.edu.co/cursos/ciencias/2015657/u8/pdf/marco_teorico.pdf)
8. Pravin S, Ayyappan T, Vetrichelvan T. Overview on Pharmaceutical Polymers. *World J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2021;10(5):953–75. Available from: [www.wjpps.com](http://www.wjpps.com)
9. Martín Á, Molina E. Polimorfismo farmacéutico. 2006;25.
10. Murray PR, Rosenthal KS, Pfauer MA. Manual of Clinical Microbiology. Vol. 1. 2017. 237–259 p.
11. Wall G, Lopez-Ribot JL. Current antimycotics, new prospects, and future approaches to antifungal therapy. *Antibiotics*. 2020;9(8):1–10.

12. Paredes F, Roca JJ. Principales interacciones de los antifúngicos tópicos y sistémicos. *Offarm* [Internet]. 2012;21(1):82–7. Available from: [file:///0212047X/0000002100000001/v0\\_201305171257/13025049/v0\\_201305171257/es/main.assets](file:///0212047X/0000002100000001/v0_201305171257/13025049/v0_201305171257/es/main.assets)
13. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 2003;11(6):272–9.
14. Martín-Aragón S, Benedí J. Antimicóticos dermatológicos Revisión. 2004;18:38–48.
15. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):325–34.
16. Lu J, Shah S, Jo S, Majumdar S, Gryczke A, Kolter K, et al. Investigation of phase diagrams and physical stability of drug-polymer solid dispersions. *Pharm Dev Technol.* 2015;20(1):105–17.
17. Barton I, Korhon M, Anzenbacher P. Dual Effects of Ketoconazole cis-Enantiomers on CYP3A4 in Human Hepatocytes and HepG2 Cells. 2014;9(10):1–8.
18. Arakaki R, Welles B. Ketoconazole enantiomer for the treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(2):185–94.
19. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report Ketoconazole HRA EMA/CHMP/534845/2014. Public Assessment Rep [Internet]. 2014;44(September):1–115. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ketoconazole-hra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ketoconazole-hra-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. FEUM. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 12 ed. México. 2018;
21. organic chemistry - pKa values for protonated nitrogens in ketoconazole - Chemistry Stack Exchange [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: <https://chemistry.stackexchange.com/questions/35198/pka-values-for-protonated-nitrogens-in-ketoconazole>
22. Pubchem-National Library of Medicine. Ketoconazole [Internet]. 2022. p. 1–43. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ketoconazole>

23. Taneri F, Ozcan I, Guneri T. In vitro and in vivo evaluation of oral tablet formulations prepared with ketoconazole and In vitro and in vivo evaluation of oral tablet formulations prepared with ketoconazole and hydroxypropyl-  $\beta$  -cyclodextrin. 2010;7544.
24. Agiba AM, Abdallah MS, Shaldam MA, Abdallah MA. Development & Optimization of anti-dandruff shampoo by modifying its rheological behavior. J Appl Cosmetol. 2015;33(3-4):129-38.
25. Hoeschele JD, Roy AK, Pecoraro VL, Carver PL. In Vitro Analysis of the Interaction between Sucralfate and Ketoconazole. 2022;38(2):319-25.
26. Ahmed TA, Aljaeid BM. A potential in situ gel formulation loaded with novel fabricated poly(Lactide-co-glycolide) nanoparticles for enhancing and sustaining the ophthalmic delivery of ketoconazole. Int J Nanomedicine. 2017;12:1863-75.
27. Esclusa-Díaz MT, Gayo-Otero M, Pérez-Marcos MB, Vila-Jato JL, Torres-Labandeira JJ. Preparation and evaluation of ketoconazole- $\beta$ -cyclodextrin multicomponent complexes. Int J Pharm. 1996;142(2):183-7.
28. Kanaujia P, Lau G, Ng WAIK, Widjaja E, Hanefeld A, Fischbach M, et al. Nanoparticle Formation and Growth During In Vitro Dissolution of Ketoconazole Solid Dispersion. 2011;100(7):2876-85.
29. Maniruzzaman M, Farias S, Slipper IJ, Boateng JS, Chowdhry BZ, Nair A, et al. Development and optimization of ketoconazole oral strips by means of continuous hot-melt extrusion processing. J Pharm Pharmacol. 2016;890-900.
30. Thienpont D, Van Cutsem J, Van Gerven F, Heeres J, Janssen PAJ. Ketoconazole - a new broad spectrum orally active antimycotic. Experientia. 1979;35(5):606-7.
31. Topico K. VADEMECUM-Ketoconazol [Internet]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ketoconazol+topico-d01ac08>
32. Waugh CD. Ketoconazole. Elsevier Med Center, Huntington, USA. 2007;1-6.
33. Ketoconazole HRA | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ketoconazole-hra>

34. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism - Google Libros [Internet]. [cited 2022 Jun 18]. Available from:  
[https://books.google.com.mx/books?id=FVfzRvaucq8C&pg=PA1197&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=FVfzRvaucq8C&pg=PA1197&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
35. Identifiers C, Number DA, Names B, Name G. DrugBank Ketoconazole. :1–21.
36. Valdés BSG. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cuba Farm.* 2005;39(2):1–15.
37. Sheppard D, Lampiris HW, Ip Y, Sheppard D, Lampiris HW. Antimicóticos sistémicos para infecciones generalizadas. 2022;
38. da Cruz Souza P, Wilhems RZ, Keng Queiroz Júnior LH, Martins FT. Kinetic study and structural elucidation of the main ketoconazole metabolite. *J Mol Struct* [Internet]. 2020;1220:128737. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128737>
39. EMA. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. *Eur Med Agency* [Internet]. 2013;44(6):4–6. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
40. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems. 2013; Available from:  
<http://wayback.archive-it.org/7993/20170113093156/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>
41. Papich MG, Martinez MN. Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls. *AAPS J.* 2015;17(4):948–64.
42. Shugarts S, Benet LZ. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res.* 2009;26(9):2039–54.

43. Shah VP, Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995-Backstory of BCS. *AAPS J.* 2014;16(5):894–8.
44. Dressman JB, Vertzoni M, Goumas K, Reppas C. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(7):591–602.
45. Fang JB, Robertson VK, Rawat A, Flick T, Tang ZJ, Cauchon NS, et al. Development and application of a biorelevant dissolution method using USP apparatus 4 in early phase formulation development. *Mol Pharm.* 2010;7(5):1466–77.
46. Services H. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1977;3(1):3–5.
47. Shah VP, Lesko LJ, Fan J, Fleischer N, Handerson J, Malinowski H, et al. FDA guidance for industry 1 dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. *Dissolution Technol.* 1997;4(4):15–22.
48. Organization WH. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. *WHO Tech Rep Ser [Internet].* 206AD;(937):1–47. Available from: [www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)
49. Park SH, Choi HK. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. *Int J Pharm.* 2006;321(1–2):35–41.
50. Daousani C, Macheras P. Scientific considerations concerning the EMA change in the definition of “dose” of the BCS-based biowaiver guideline and implications for bioequivalence. *Int J Pharm [Internet].* 2015;478(2):606–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.062>
51. World Health Organization. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. *WHO Tech Rep Ser 937, Inf 40.* 2006;7(937):461.

52. Yazdanian M, Briggs K, Jankovsky C, Hawi A. The “High Solubility” Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharm Res.* 2004;21(2):293–9.
53. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res.* 2005;22(1):11–23.
54. Benet LZ, Amidon GL, Barends DM, Lennernäs H, Polli JE, Shah VP, et al. The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs. *Pharm Res.* 2008;25(3):483–8.
55. Butler JM, Dressman JB. The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. *J Pharm Sci.* 2010;101(7):2271–80.
56. Gamsjäger H, Lorimer JW, Scharlin P, Shaw DG. Glossary of terms related to solubility: (IUPAC Recommendations 2008). Vol. 80, *Pure and Applied Chemistry.* 2008. 233–276 p.
57. Vasconcelos T, Marques S, Sarmiento B. The biopharmaceutical classification system of excipients. *Ther Deliv.* 2017;8(2):65–78.
58. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Vol. 12, *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists.* 1995. p. 413–20.
59. Erdemir D, Daftary V, Lindrud M, Buckley D, Lane G, Malsbury A, et al. Design and Scale-up of a Co-processing Technology to Improve Powder Properties of Drug Substances. *Org Process Res Dev.* 2019;23(12):2685–98.
60. Williams D. Particle Engineering in Pharmaceutical Solids Processing: Surface Energy Considerations. *Curr Pharm Des.* 2015;21(19):2677–94.
61. Li Z, Lin X, Shen L, Hong YL, Feng Y. Composite particles based on particle engineering for direct compaction. *Int J Pharm [Internet].* 2017;519(1–2):272–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.030>

62. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharm Res.* 2008;25(5):999–1022.
63. Chougule AS, Dikpati A, Trimbake T. Formulation Development Techniques of Co-processed Excipients. *J Adv Pharm Sci.* 2012;2(2):231–49.
64. Sadeghi F, Torab M, Khattab M, Homayouni AR, Garekani HA. Improvement of physico-mechanical properties of partially amorphous acetaminophen developed from hydroalcoholic solution using spray drying technique. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(10):1100–8.
65. Kaialy W, Larhrib H, Chikwanha B, Shojaee S, Nokhodchi A. An approach to engineer paracetamol crystals by antisolvent crystallization technique in presence of various additives for direct compression. *Int J Pharm [Internet].* 2014;464(1–2):53–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.026>
66. 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(1–2):45–54.
67. Niwa T, Shimabara H, Kondo M, Danjo K. Design of porous microparticles with single-micron size by novel spray freeze-drying technique using four-fluid nozzle. *Int J Pharm.* 2009;382(1–2):88–97.
68. Saffari M, Ebrahimi A, Langrish T. A novel formulation for solubility and content uniformity enhancement of poorly water-soluble drugs using highly-porous mannitol. *Eur J Pharm Sci [Internet].* 2016;83:52–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.016>
69. Ehlers H, Räikkönen H, Antikainen O, Heinämäki J, Yliruusi J. Improving flow properties of ibuprofen by fluidized bed particle thin-coating. *Int J Pharm.* 2009;368(1–2):165–70.
70. Ghoroi C, Gurumurthy L, McDaniel DJ, Jallo LJ, Davé RN. Multi-faceted characterization of pharmaceutical powders to discern the influence of surface modification. *Powder Technol.* 2013;236:63–74.
71. Zhang GGZ, Zhou D. Crystalline and amorphous solids [Internet]. *Developing Solid*

- Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition. Elsevier Inc.; 2017. 23–57 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00002-9>
72. Thakur A, Kumar D, Thipparaboina R, Shastri NR. Exploration of crystal simulation potential by fluconazole isomorphism and its application in improvement of pharmaceutical properties. *J Cryst Growth* [Internet]. 2014;406:18–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2014.08.007>
  73. Bellantone RA. *Fundamentals of Amorphous Systems: Thermodynamic Aspects*. 2014. 3–34 p.
  74. 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.
  75. Mosharraf M, Nyström C. Apparent solubility of drugs in partially crystalline systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(6):603–22.
  76. Byrn SR, Zografi G, Chen XS. *Solubility and Dissolution. Solid State Prop Pharm Mater*. 2017;249–64.
  77. Language F, July E, Ssci C. *Usp 2021*. 2017;4–9.
  78. Aulton ME. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Segunda ed. Elsevier España, S.A.; 2004. 1–681 p.
  79. Rao VM, Sanghvi R, Zhu H. *Solubility of Pharmaceutical Solids. Dev Solid Oral Dos Forms*. 2009;
  80. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HHY, Chow AHL. Particle size analysis in pharmaceuticals: Principles, methods and applications. *Pharm Res*. 2007;24(2):203–27.
  81. Schultheiss N, Roe M, Boerrigter SXM. Cocrystals of nutraceutical p-coumaric acid with caffeine and theophylline: Polymorphism and solid-state stability explored in detail using their crystal graphs. *CrystEngComm*. 2011;13(2):611–9.
  82. Snorek SM, Bauer JF, Chidambaram N, Doub WH, Duffy EP, Etzler FM, et al. PQRI

- Recommendations on Particle-Size Analysis of Drug Substances Used in Oral Dosage Forms. *J Pharm Sci.* 2010;99(5):2386–2398.
83. Rodriguez-Aller M, Guillarme D, Veuthey JL, Gurny R. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2015;30:342–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.05.009>
  84. Sanjay AN. Pharmaceutical Cocrystallization : A Review. 2014;1(3):1074–85.
  85. Schultheiss N, Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst Growth Des.* 2009;9(6):2950–67.
  86. Slámová M, Školáková T, Školáková A, Patera J, Zámotný P. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2020;56:101518. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
  87. Aakeröy CB, Grommet AB, Desper J. Co-crystal screening of diclofenac. *Pharmaceutics.* 2011;3(3):601–14.
  88. Kurkov S V., Loftsson T. Cyclodextrins. *Int J Pharm.* 2013;453(1):167–80.
  89. Surini S, Evangelista CN, Iswandana R. Development of glimepiride solid dispersion using the coprocessed excipients of polyvinylpyrrolidone, maltodextrin, and polyethylene glycol. *J Young Pharm.* 2018;10(2):s45–50.
  90. Sekiguchi K, Obi N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chem Pharm Bull* [Internet]. 1961;9(11):866–72. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/17/11/17\\_11\\_1460/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/17/11/17_11_1460/_pdf/-char/ja)
  91. Tran TTD, Tran PHL, Lim J, Park JB, Choi SK, Lee BJ. Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly water-soluble drug. *Ther Deliv.* 2010;1(1):51–62.
  92. Sareen S, Joseph L, Mathew G. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *Int J Pharm Investig.* 2012;2(1):12.
  93. Kolter K, Karl M, Gryczke A. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. 2012.

1–200 p.

94. Zhang X, Xing H, Zhao Y, Ma Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*. 2018;10(3).
95. Vaka SRK, Bommana MM, Desai D, Djordjevic J, Phuapradit W, Shah N. Excipients for Amorphous Solid Dispersions. 2014. 123–161 p.
96. Jadav NB, Paradkar A. Solid dispersions: Technologies used and future outlook. technologies used and future outlook. [Internet]. *Nanopharmaceuticals: Volume 1: Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc.; 2020. 91–120 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-817778-5.00005-1>
97. Sandhu H, Shah N, Chokshi H, Malick AW. Overview of Amorphous Solid Dispersion Technologies. 2014. 91–122 p.
98. Surasarang SH, Williams RO. Pharmaceutical cryogenic technologies. Vol. 22, *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. 2016. 527–607 p.
99. Tekade AR, Yadav JN. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Adv Pharm Bull* [Internet]. 2020;10(3):359–69. Available from: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
100. Meng F, Gala U, Chauhan H. Classification of solid dispersions: Correlation to (i) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2015;41(9):1401–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/03639045.2015.1018274>
101. Steffens KE, Brenner MB, Hartig MU, Monschke M, Wagner KG. Melt granulation: A comparison of granules produced via high-shear mixing and twin-screw granulation. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;591:119941. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119941>
102. Ochoa L, Igartua M, Hernández R, Gascón A, Pedraza J. Granulación Por Fusión En Mezcladores. *Rev La Fac Química Farm*. 2006;40–7.
103. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: Recent progresses.

- BiolImpacts. 2015;5(1):55–63.
104. Desai US, Chaudhari PD, Bhavsar DB, Chavan RP. Melt granulation: An alternative to traditional granulation techniques. *Indian Drugs*. 2013;50(3):5–13.
  105. Lakshman JP, Kowalski J, Vasanthavada M, Tong W, Joshi YM, Serajuddin ATM. Application of Melt Granulation Technology to Enhance Tableting Properties of Poorly Compactible High-Dose Drugs. *J Pharm Sci*. 2012;101(7):2271–80.
  106. Ramos Alpizar M del S, Baltazar Hernández E. *Formas Farmacéuticas Sólidas*. 2ª Ed. Vol. 148. 2010. 148–162 p.
  107. LOZANO MDC, CÓRDOBA D, CÓRDOBA M. *Manual de tecnología farmacéutica*.
  108. Gokhale R, Sun Y, Shukla AJ. High-shear granulation. *Handb Pharm Granulation Technol Second Ed*. 2005;191–228.
  109. Schæfer T, Taagegaard B, Thomsen LJ, Gjelstrup Kristensen H. Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer. *Eur J Pharm Sci*. 1993;1(3):125–31.
  110. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83.
  111. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BiolImpacts*. 2012;2(4):175–87.
  112. Negre JMS. *Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración*. Ferrer Grup Barcelona, España [Internet]. 2000;29–65. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Nuevas+aportaciones+galénicas+a+las+formas+de+administración#0>
  113. Rask MB, Knopp MM, Olesen NE, Holm R, Rades T. Influence of PVP/VA copolymer composition on drug-polymer solubility. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2016;85:10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.026>
  114. Janssens S, Van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(12):1571–86.
  115. Master AM, Rodriguez ME, Kenney ME, Oleinick NL, Sen Gupta A. Physical

- Stability of Salts of Weak Bases in the Solid-State. *J Pharm Sci* [Internet]. 2010;99(5):2386–2398. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.22007/full%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967780>
116. R. Jadhav K, S. Pacharane S, P. Pednekar P, V. Koshy P, J. Kadam V. Approaches to Stabilize Amorphous Form - A Review. *Curr Drug ther.* 2013;7(4):255–62.
  117. Van Duong T, Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(12):1681–94.
  118. Van Duong T, Van den Mooter G. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part I: crystalline and semi-crystalline carriers. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1583–94.
  119. Schenz TW. Glass transitions and product stability—an overview. *Top Catal* [Internet]. 1995;9(4):307–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-005X\(09\)80261-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-005X(09)80261-0)
  120. M. Takechi, C. Uno YT. Physical Properties of Solid Dispersions of Poorly Water-Soluble Drugs with Enteric Coating Agents. *Chem Pharm Bull* [Internet]. 1994;17(11):1460–2. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/17/11/17\\_11\\_1460/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1993/17/11/17_11_1460/_pdf/-char/ja)
  121. Li N, Taylor LS. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. *J Control Release.* 2018;279:114–25.
  122. Derek S. Frank and Adam J. Matzger\*. Effect of Polymer Hydrophobicity on the Stability of Amorphous Solid Dispersions and Supersaturated Solutions of a Hydrophobic Pharmaceutical. *Physiol Behav.* 2016;176(1):100–106.
  123. Owusu-Ababio G, Habib MJ. Polymers applied in solid dispersion technology. *Clin Res Regul Aff.* 1998;15(1):25–45.
  124. Bhasin N. Current Trends in Solid Dispersion: a Review. *J Drug Deliv Ther.* 2014;4(3):80–6.
  125. Linn M, Collnot EM, Djuric D, Hempel K, Fabian E, Kolter K, et al. Soluplus® as an

- effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2012;45(3):336–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2011.11.025>
126. Seo A, Holm P, Kristensen HG, Schæfer T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int J Pharm*. 2003;259(1–2):161–71.
  127. Hughey JR, Keen JM, Miller DA, Brough C, McGinity JW. Preparation and characterization of fusion processed solid dispersions containing a viscous thermally labile polymeric carrier. *Int J Pharm* [Internet]. 2012;438(1–2):11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.032>
  128. Bhujbal S V., Mitra B, Jain U, Gong Y, Agrawal A, Karki S, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2021;11(8):2505–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>
  129. Chen YC, Ho HO, Chiou J Da, Sheu MT. Physical and dissolution characterization of cilostazol solid dispersions prepared by hot melt granulation (HMG) and thermal adhesion granulation (TAG) methods. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;473(1–2):458–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.043>
  130. Li Y, Pang H, Guo Z, Lin L, Dong Y, Li G, et al. Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(2):148–66.
  131. Ghebremeskel AN, Vemavarapu C, Lodaya M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Stability testing of selected solid dispersions. *Pharm Res*. 2006;23(8):1928–36.
  132. D'souza AA, Shegokar R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(9):1257–75.
  133. Biswal S, Sahoo J, Murthy PN, Giradkar RP, Avari JG. Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(2):563–70.
  134. Knopp MM, Nguyen JH, Mu H, Langguth P, Rades T, Holm R. Influence of

- Copolymer Composition on In Vitro and In Vivo Performance of Celecoxib-PVP/VA Amorphous Solid Dispersions. *AAPS J.* 2016;18(2):416–23.
135. Ashland. Polyvinylpyrrolidone/Vinyl Acetate copolymers Film formers for aerosol, aqueous and organic solvent systems. 2016; Available from: [http://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product\\_data\\_sheets/material\\_science/ashland\\_copolymers/pvp\\_va\\_copolymers\\_brochure.pdf](http://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product_data_sheets/material_science/ashland_copolymers/pvp_va_copolymers_brochure.pdf)
136. Information T. Kollidon® SR® =. 2015;(129767):1–10.
137. BASF. Kollidon® VA 64. Copovidone Ph. Eur., USP, Copolyvidone JPE. 2015;(1):1–9.
138. Mehatha AK, Suryadevara V, Lankapalli SR, Deshmukh AM, Sambath LP. Formulation and optimization of ezetimibe containing solid dispersions using kollidon VA64. *Turkish J Pharm Sci.* 2014;11(2):113–25.
139. Sabri AH, Cater Z, Gurnani P, Ogilvie J, Segal J, Scurr DJ, et al. Intradermal delivery of imiquimod using polymeric microneedles for basal cell carcinoma. *Int J Pharm [Internet].* 2020;589(September):119808. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119808>
140. Paaver U, Tamm I, Laidmäe I, Lust A, Kirsimäe K, Veski P, et al. Soluplus graft copolymer: Potential novel carrier polymer in electrospinning of nanofibrous drug delivery systems for wound therapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:14–8.
141. Lu J, Cuellar K, Hammer NI, Jo S, Gryczke A, Kolter K, et al. Solid-state characterization of Felodipine-Soluplus amorphous solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(3):485–96.
142. 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(1):228–37.
143. Alopaeus JF, Hagesæther E, Tho I. Micellisation mechanism and behaviour of soluplus®-furosemide micelles: Preformulation studies of an oral nanocarrier-based system. *Pharmaceuticals.* 2019;12(1):1–23.

144. Friesen DT, Shanker R, Crew M, Smithey DT, Curatolo WJ, Nightingale JAS. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: An overview. *Mol Pharm*. 2008;5(6):1003–19.
145. Ueda K, Higashi K, Yamamoto K, Moribe K. The effect of HPMCAS functional groups on drug crystallization from the supersaturated state and dissolution improvement. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;464(1–2):205–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.005>
146. Xiang TX, Anderson BD. Molecular dynamics simulation of amorphous hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate (HPMCAS): Polymer model development, water distribution, and plasticization. *Mol Pharm*. 2014;11(7):2400–11.
147. Nakamichi K, Nakano T, Izumi S, Yasuura H, Kawashima Y. The preparation of enteric solid dispersions with hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate using a twin-screw extruder. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2004;14(3):193–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-2247\(04\)50100-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-2247(04)50100-4)
148. Ashland. AquaSolve: Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate - Physical and chemical properties. Vol. 64, *Journal of Chemical Education*. 2016. p. 891.
149. Brady J, Drig T, Lee PI, Li JX. Polymer properties and characterization. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*. 2017. 181–223 p.
150. Ting JM, Navale TS, Jones SD, Bates FS, Reineke TM. Deconstructing HPMCAS: Excipient Design to Tailor Polymer-Drug Interactions for Oral Drug Delivery. *ACS Biomater Sci Eng*. 2015;1(10):978–90.
151. Ford JL. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: Powders, gels and matrix tablets. *Int J Pharm*. 1999;179(2):209–28.
152. Chavan RB, Rathi S, Jyothi VGSS, Shastri NR. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2019;14(3):248–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.09.003>
153. Malvern Panalytical. Morphologi G3 Basic Guide. Online [Internet]. 2015; Available

from: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/user-manuals/MAN0493EN>

154. Malvern Panalytical. Automated Particle Characterization: System Introducing a new concept in particle characterization. 2007;1–12. Available from: <http://photos.labwrench.com/equipmentManuals/2665-520.pdf>
155. Volonté GM, Quiroga P. Análisis farmacéutico. 1a ed. Editorial de la Universidad de La Plata; 2013. 1–347 p.
156. Calorimetry S. Standard Test Method for Transition Temperatures of Polymers By Differential. Test. 2004;08(July):1–7.
157. Matthias W. Thermal Analysis in Practice Handbook [Internet]. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.mt.com/in/en/home/library/applications/lab-analytical-instruments/thermal-analysis-in-practice-handbook.html>
158. Clas SD, Dalton CR, Hancock BC. Differential scanning calorimetry: Applications in drug development. Pharm Sci Technol Today. 1999;2(8):311–20.
159. Bunaciu AA, Udriștioiu E gabriela, Aboul-Enein HY. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. Crit Rev Anal Chem. 2015;45(4):289–99.
160. Costa P, Sousa Lobo J. Modeling and comparison of dissolution profiles of diltiazem modified-release formulations. Dissolution Technol. 2009;16(2):41–6.
161. Alcántara Fierro ET, Ortiz Reynoso M. Disolución Intrínseca: Revisión De Su Utilidad En La Industria Farmacéutica. :275–300.
162. Sievens-Figueroa L, Pandya N, Bhakay A, Keyvan G, Michniak-Kohn B, Bilgili E, et al. Using USP i and USP IV for discriminating dissolution rates of nano- and microparticle-loaded pharmaceutical strip-films. AAPS PharmSciTech. 2012;13(4):1473–82.
163. Viegas TX, Curatella RU, Van Winkle LL, Brinker G. Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus. Pharm Technol North Am. 2001;25(6):44–53.
164. Issa MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in

- accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technol.* 2011;18(3):6–13.
165. Devices M, Stents D, Capsules SG. SOTAX - Solutions for Pharmaceutical Testing. (508):1–12.
166. Looney TJ. USP apparatus 4 [Flow-through method] primer. *Dissolution Technol.* 1996;3(4):10–2.
167. Arun B, Bandary S, Repka MA. Quality-by-design in hot melt extrusion based amorphous solid dispersions: An industrial perspective on product development. *Physiol Behav.* 2021;176(1):139–48.
168. García A, Vallejo B, Mora C. La calidad desde el diseño : industria farmacéutica. *Estud Gerenciales [Internet].* 2015;31(134):68–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.estger.2014.09.005>
169. Kallakunta VR, Sarabu S, Bandari S, Tiwari R, Patil H, Repka MA. An update on the contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the twenty-first century: part I. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019;16(5):539–50.
170. Hernández-Hernández F, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, López-Alvarez R, Bazán-Mora E, López-Martínez R. Frecuencia de micosis en pacientes inmunosuprimidos de un hospital regional de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2003;45(6):455–60.
171. Cid AG, Simonazzi A, Palma SD, Bermúdez JM. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Ther Deliv.* 2019;10(6):363–82.
172. Newman A, Knipp G, Zografi G. Assessing the Performance of Amorphous Solid Dispersions. *J Pharm Sci.* 2012;101(7):2271–80.
173. Monschke M, Kayser K, Wagner KG. Influence of Particle Size and Drug Load on Amorphous Solid Dispersions Containing pH-Dependent Soluble Polymers and the Weak Base Ketoconazole. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(1):1–11.
174. Kataria MK, Bilandi A, Edu T, Edu T. Formulation and evaluation of solid dispersion for dissolution enhancement of ketoconazole. 2015;(January).

175. Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. 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(3):1–26.
176. Molaei MA, Osouli-Bostanabad K, Adibkia K, Shokri J, Asnaashari S, Javadzadeh Y. Enhancement of ketoconazole dissolution rate by the liquisolid technique. *Acta Pharm*. 2018;68(3):325–36.
177. Shrivastava S, Shrivastava S, Tiwle R. Validation of novel UV Spectrophotometric method for the determination of Ketoconazole in Pharmaceutical Formulation. *J Pharm Adv Res [Internet]*. 2020;3(2):792–8. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/341098956>
178. Chan SY, Chung YY, Cheah XZ, Tan EYL, Quah J. The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers. *Asian J Pharm Sci*. 2015;10(5):372–85.
179. Adhikari A, Polli JE. Characterization of Grades of HPMCAS Spray Dried Dispersions of Itraconazole Based on Supersaturation Kinetics and Molecular Interactions Impacting Formulation Performance. *Pharm Res*. 2020;37(10):4–7.
180. Chen Y, Wang S, Wang S, Liu C, Su C, Hageman M, et al. Initial Drug Dissolution from Amorphous Solid Dispersions Controlled by Polymer Dissolution and Drug-Polymer Interaction. *Pharm Res [Internet]*. 2016;33(10):2445–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-1969-2>
181. Safandowska M, Rozanski A, Galeski A. Plasticization of polylactide after solidification: An effectiveness and utilization for correct interpretation of thermal properties. *Polymers (Basel)*. 2020;12(3).
182. Loughrill E, Thompson S, Owusu-Ware S, Snowden MJ, Douroumis D, Zand N. Controlled release of microencapsulated docosahexaenoic acid (DHA) by spray-drying processing. *Food Chem*. 2019;286(May 2020):368–75.
183. Klar F, Urbanetz NA. Solubility parameters of hypromellose acetate succinate and plasticization in dry coating procedures. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(10):1621–35.



184. Medarević D, Djuriš J, Barmapalexis P, Kachrimanis K, Ibrić S. Analytical and computational methods for the estimation of drug-polymer solubility and miscibility in solid dispersions development. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):1–33.
185. Strojewski D, Krupa A. Kollidon® VA 64 and Soluplus® as modern polymeric carriers for amorphous solid dispersions. *Polim Med*. 2022;52(1):17–27.
186. Yazdani A, Höhne GWH, Misture ST, Graeve OA. A method to quantify crystallinity in amorphous metal alloys: A differential scanning calorimetry study. *PLoS One*. 2020 Jun 1;15(6 June).
187. 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(3):1–20.