

Dispersiones sólidas:

Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas

Las dispersiones sólidas se utilizaron originalmente para mejorar las propiedades de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Más del 40% de los principios activos en vías de desarrollo son fármacos poco solubles en agua que limitan la formulación de los mismos, su aplicación clínica y comercialización debido a su pobre disolución y biodisponibilidad. Las dispersiones sólidas supusieron un avance promisorio en la superación de estos problemas. Sin embargo, la comercialización y la producción a gran escala todavía son limitadas.

► *Analia Simonazzi, José María Bermúdez y Santiago Daniel Palma*

En el presente artículo trataremos de discernir aspectos claves para entender las ventajas y desventajas de este tipo de formulaciones.

El desarrollo de nuevos medicamentos plantea dificultades a la hora de resolver problemas relacionados a la solubilidad en agua de los fármacos candidatos para las nuevas formas farmacéuticas. De hecho, más de un tercio de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) incluidos en la Farmacopea de los EE.UU. caen en las categorías de pocos soluble o insolubles en agua (Pace, Pace et al. 1999). A través de años de investigación, los científicos farmacéuticos han desarrollado técnicas que se ocupan de los problemas de formulación de fármacos insolubles en agua.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) se basa en el análisis del proceso de absorción, en el que

Analia Simonazzi, Farmacéutica - Becaria Doctoral de CONICET. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, 4400, Salta, Argentina. INIQUI - CONICET

José María Bermúdez, Farmacéutico - Doctor en Ciencias Químicas - Profesor Adjunto - Investigador Asistente de CONICET. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Av. Bolivia 5150, 4400, Salta, Argentina. INIQUI - CONICET

Santiago Daniel Palma, Farmacéutico - Doctor en Ciencias Químicas - Profesor Asociado - Investigador Independiente de CONICET. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba, Argentina. UNITEFA-CONICET

factores inherentes a él, como la solubilidad (en este caso relativa a la dosis) y la permeabilidad intestinal, permiten clasificar un fármaco. De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías (Tabla 1).

► **Clase I:** Alta solubilidad y alta permeabilidad. Ejemplos: Metoprolol, Diltiazem, Verapamilo, Propranolol. En este caso el principio activo se absorbe bien y el paso limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de disolución o el vaciamiento gástrico, si la disolución es muy rápida.

► **Clase II:** Baja solubilidad y alta permeabilidad. Ejemplos: Fenitoína, Danazol, Ketoconazol, Ácido Mefenámico, Nifedipina. En esta clase de fármacos la velocidad de absorción es mayor que la de disolución (con excepción de medicamentos con dosis muy elevadas). Para este grupo de fármacos la absorción

normalmente es más baja que para los de la clase I.

► **Clase III:** Alta solubilidad y baja permeabilidad. Ejemplos: Cimetidina, Acyclovir, Neomycina B, Captopril. Para los principios activos de clase III, la permeabilidad es el paso limitante para la absorción. En este caso, tanto la velocidad como la cantidad absorbida del fármaco pueden ser muy variables, pero si la disolución es rápida, esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el tracto gastrointestinal, los contenidos luminales y a la permeabilidad de la membrana, más que a factores dependientes de la forma farmacéutica.

► **Clase IV:** Baja solubilidad y baja permeabilidad. Ejemplos: Hidroclorotiazida, Furosemida. Estos compuestos presentan pobre biodisponibilidad. Por lo general, no son bien absorbidos a través de la mucosa intestinal. Estos fármacos no sólo son difíciles de disolver, sino que una vez disueltos, exhiben permeabilidad limitada a través de la mucosa gastrointestinal.

Desde hace mucho tiempo se han investigado distintos enfoques para

► Clasificación de los fármacos según el SCB

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

superar la baja solubilidad acuosa de algunos fármacos. Entre ellos, las Dispersiones Sólidas (DS) son consideradas una de las estrategias más exitosas para mejorar el perfil de disolución de fármacos poco solubles.

Las DS pueden definirse como una dispersión de uno o más principios activos en un carrier (portador/vehículo) o matriz inerte en estado sólido preparado por el método de disolución en solvente orgánico, método de fusión o por una combinación de los métodos de disolución y fusión (Chiou and Riegelman 1971).

Gran parte de la investigación que se ha reportado en el área de las DS implica a los fármacos clase II. En la Tabla 2 se observan algunos fármacos clase II en la lista de modelos de la OMS de medicamentos esenciales.

► Clasificación de las dispersiones sólidas

Las DS se pueden clasificar dependiendo del estado físico del carrier, el cual puede ser cristalino o amorfo, en DS cristalinas o DS amorfas respectivamente. Las DS han sido clasificadas en cuatro generaciones basándose en su composición:

► **Primera generación:** La primera

generación de DS son las cristalinas. En estas DS, un fármaco se dispersa en un carrier cristalino formando una mezcla eutéctica o monotéctica. Estas DS producen una liberación más rápida y mayor biodisponibilidad que las formulaciones convencionales de los mismos fármacos. La desventaja que presenta este tipo de DS está relacionada a su naturaleza termodinámicamente estable ya que exhiben un retardo en la liberación del fármaco comparadas con las amorfas.

► **Segunda generación:** A finales de los años sesenta, aparece una segunda generación de DS, las cuales contenían carriers amorfos. En ellas, el fármaco está disperso molecularmente en forma irregular dentro de un carrier amorfo (generalmente polímeros). Los carriers poliméricos son los más adecuados para las DS porque son capaces de generar DS de naturaleza amorfa. Podemos dividir a estos polímeros en sintéticos y polímeros naturales. Los primeros incluyen la povidona (PVP), polietilenglicoles (PEG), crospovidona (PVP-CL), polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo (PVPVA) y polimetacrilatos. Los polímeros naturales están compuestos principalmente por derivados de la celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, hidroxipropilcelu-

losa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato (HPMCAS), almidón (almidón de maíz, almidón de papa) y azúcares (trehalosa, sacarosa, inulina). Estos últimos se utilizan gracias a su rápida velocidad de disolución. Sin embargo, la rápida disolución de los carriers puede resultar en una concentración muy alta de fármaco en las inmediaciones de las DS en disolución que conduce a la precipitación y la formación de grandes cristales de fármaco. Excepto crospovidona, todos estos polímeros tienen elevada solubilidad en agua y por lo tanto pueden mejorar la humectabilidad del fármaco cuando las DS se dispersan en este medio.

► **Tercera generación:** En esta generación de DS los agentes activos de superficie o auto-emulsionantes se incorporan como carriers o aditivos y ayudan a superar problemas como la precipitación y la recristalización. Estos surfactantes se utilizan como auxiliares que actúan aumentando la performance biofarmacéutica de los sistemas super-saturados. El agregado de los surfactantes o emulsificantes en las DS mejoran no sólo el perfil de disolución sino también la estabilidad física y química de los fármacos. De hecho, las estructuras anfífilicas pueden mejorar la miscibilidad de los fármacos y carriers reduciendo la velocidad de recristalización del activo. Por otra parte, los surfactantes o emulsificantes son capaces de mejorar la humectabilidad de los fármacos y prevenir la precipitación de los mismos debido a la supersaturación mediante la absorción en la capa externa de las partículas o por la formación de micelas. Los surfactantes empleados como carriers incluyen Poloxamer, compritol 888 ATO, gelucire 44/14, inutec SP1 y soluplus®. Otros surfactantes y emulsificantes tales como el lauril sulfato de sodio (LSS), Tween 80, d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS 1000) y laurato de sacarosa se utilizan como aditivos en las DS.

► **Cuarta generación:** Son las DS de liberación controlada (DSL) que contienen fármacos poco solubles en agua con vida media biológica corta. En las DSL, la dispersión molecular de fármacos poco solubles en agua en los carriers mejora la solubilidad del fármaco mientras que los polímeros

► Clasificación de fármacos administrados por vía oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo con el SCB

TABLA 2	FÁRMACO	USO
	Clasificación de fármacos administrados por vía oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo con el SCB: Fármacos con solubilidad y permeabilidad confiable	
	Carbamazepina	Anticonvulsivante. Antineurálgico.
	Griseofulvina	Antifúngico para uso sistémico.
	Ibuprofeno	Analgésico, antiinflamatorio y antipirético.
	Nifedipino *	Antihipertensivo, vasodilatador coronario.
	Fenitoína	Anticonvulsivante.
	Clasificación de fármacos administrados por vía oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo con el SCB: Fármacos para los cuales faltan los datos de solubilidad y/o permeabilidad	
	Ácido iopanoico	Medio de contraste.
	Ácido nalidixico	Antibiótico del grupo de las quinolonas.
	Praziquantel *	Antihelmíntico de amplio espectro.
	Rifampicina *	Tuberculostático.
	Clasificación de fármacos administrados por vía oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo con el SCB: Fármacos con datos inconcluyentes	
	Albendazol * †	Agente antiparasitario.
	Amitriptilina * †	Antidepresivo.
	Clopromazina * †	Antipsicótico neuroleptico.
	Ciprofloxacina * †	Antibacteriano quinolónico de amplio espectro.
	Ácido fólico †	Suplemento vitamínico. Antianémico.
	Ivermectina †	Agente antiparasitario.
	Mebendazol †	Antiparasitario de amplio espectro.
	Pirantel †	Agente antihelmíntico.
	Retinol * †	Suplemento vitamínico.
	Warfarina sódica †	Anticoagulante.

* Efecto de primer paso.

** Degradación en el tracto gastrointestinal.

† También considerado fármaco de clase I.

‡ También considerado fármaco de clase IV.

insolubles en agua o polímeros hinchables se pueden utilizar para retardar la liberación del fármaco en el medio de disolución. Las DSLC pueden liberar una cantidad adecuada de fármaco por un período de tiempo prolongado ofreciendo muchas ventajas como la mejora en el cumplimiento del tratamiento por el paciente debido a la reducción en la frecuencia de dosificación, disminución de efectos adversos y efecto terapéutico prolongado de fármacos poco solubles en agua. Los polímeros que se utilizan convencionalmente para retardar la liberación de fármacos poco solubles en agua presentes en las DSLC incluyen etilcelulosa (EC), HPC, Eudragit® RS, RL, poli (óxido de etileno) (POE) y Carbopol®.

Las DS también se pueden clasificar en diferentes categorías en base a sus principales mecanismos de liberación (Tabla 3) (Dhirendra, Lewis et al. 2009).

▶ Selección del carrier

Las propiedades del carrier tienen gran influencia en las características de disolución de los fármacos dispersados. Un carrier debería reunir los siguientes requisitos para ser adecuado para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco (Vadnere 1990).

El mismo debe ser:

- ✓ Totalmente soluble en agua con propiedades de disolución rápida.
- ✓ No tóxico y farmacológicamente inerte.
- ✓ Térmicamente estable con bajo punto de fusión (para el método de fusión).
- ✓ Soluble en una gran variedad de solventes.

✓ Preferentemente mejorar la solubilidad en agua de los fármacos.

✓ Químicamente compatible con el fármaco.

✓ Formar solamente complejos débilmente unidos con el fármaco.

▶ Ventajas de las dispersiones sólidas

▶ **Reducción del tamaño de partícula.** La preparación de DS resulta en partículas de tamaño reducido y por lo tanto aumenta el área de superficie consiguiendo de esta manera una mayor velocidad de disolución. El resultado final es, en la mayoría de los casos, una mejora en la biodisponibilidad.

▶ **Mejora en la humectabilidad.** Una gran contribución al aumento de la velocidad de disolución de los fármacos está relacionado con el aumento en la humectabilidad durante la producción de las DS. Se observó que incluso aquellos carriers que no poseen actividad superficial, como la urea, aumentan la humectabilidad de principios activos (Sekiguchi, Obi et al. 1964).

▶ **Mayor porosidad.** Se ha encontrado que las partículas en las DS tienen un mayor grado de porosidad. Esta propiedad acelera el perfil de liberación del fármaco. El aumento en la porosidad también depende de las propiedades del carrier, por ejemplo, las DS que contienen polímeros lineales producen partículas más grandes y más porosas que aquellas que contienen polímeros reticulares y, por lo tanto, dan como resultado una mayor velocidad de disolución.

▶ **Fármacos en estado amorfo.** Los fármacos cristalinos que son escasamente solubles en agua, cuando se encuentran en el estado amorfo, tienden a tener mayor solubilidad. La mejora en la liberación del fármaco por lo general se puede lograr utilizando el fármaco en su estado amorfo, porque no se requiere energía para romper la red cristalina durante el proceso de disolución.

El estado polimórfico de los fármacos en las DS está determinado principalmente por el proceso de preparación y las interacciones fisicoquímicas entre el fármaco y el carrier.

▶ Desventajas de las dispersiones sólidas

A pesar de las numerosas ventajas que tienen las DS, no son utilizadas en productos comerciales, principalmente porque existe la posibilidad de que durante el procesamiento (estrés mecánico) o almacenamiento (estrés por temperatura y humedad) el fármaco en estado amorfo pueda cristalizar lo cual trae aparejado una disminución de la biodisponibilidad. Muchos de los polímeros que se emplean en la fabricación de DS pueden absorber la humedad, lo cual puede resultar en separación de fases, crecimiento de cristales o la conversión del estado amorfo al cristalino o desde una forma cristalina metaestable a una estructura más estable durante el almacenamiento. Esto puede conducir a una disminución en la solubilidad y en la velocidad de disolución. El aumento de temperatura favorece el movimiento molecular y provoca la recristalización

▶ Clasificación de las DS

TABLA 3	Tipo de DS	Matriz*	Fármaco**	Observaciones	Nº de fases
I	Eutécticas	C	C	Primer tipo de DS preparada	2
II	Precipitaciones amorfas en una matriz cristalina	C	A	Poco frecuentes	2
	Soluciones sólidas				
III	Soluciones sólidas continuas	C	M	Miscibles en todas las proporciones, nunca preparada	1
	Soluciones sólidas discontinuas	C	M	Miscible parcialmente, 2 fases, aunque el fármaco está molecularmente disperso	2
IV	Soluciones sólidas de sustitución	C	M	El diámetro molecular del fármaco (soluta) difiere menos del 15% del diámetro de la matriz (solvente). En este caso el fármaco y la matriz son sustitucionales. Pueden ser continuas o discontinuas. Cuando son discontinuas presenta 2 fases aunque el fármaco está molecularmente disperso	1 o 2
	Soluciones sólidas intersticiales	C	M	El diámetro molecular del fármaco (soluta) es menor al 59% del diámetro de la matriz (solvente). Generalmente tienen miscibilidad limitada. Son discontinuas	2
V	Suspensiones vítreas	A	C	El tamaño de la partícula de la fase dispersa depende de la velocidad de enfriamiento/ evaporación. Se obtienen después de la cristalización del fármaco en una matriz amorfa	2
VI	Suspensiones vítreas	A	A	El tamaño de la partícula de la fase dispersa depende de la velocidad de enfriamiento/ evaporación. Muchas DS son de este tipo	2
VI	Soluciones vítreas	A	M	Requieren miscibilidad o solubilidad en estado sólido, formación de complejos o luego del enfriamiento rápido o evaporación durante la preparación	1

* A: matriz en estado amorfo; C: matriz en estado cristalino

** A: fármaco dispersado como cúmulos amorfos en la matriz; C: fármaco dispersado como partículas cristalinas en la matriz; M: fármaco dispersado molecularmente a lo largo de la matriz.

en las DS. Por lo tanto, la temperatura de almacenamiento y la humedad son factores importantes que afectan a la estabilidad física del fármaco. La dificultad para el salto de escala a nivel industrial es también el principal obstáculo para que las DS estén disponibles en el mercado.

► Métodos de preparación de dispersiones sólidas

Existen tres métodos de preparación de DS (Figura 1).

► Método de fusión

Las primeras DS que se diseñaron para aplicaciones farmacéuticas se prepararon por el método de fusión. Sekiguchi y Obi en 1961 fueron los primeros en utilizar este método que consistía en fundir el fármaco en el carrier seguido de enfriamiento y pulverización del producto obtenido (Sekiguchi and Obi 1961). Una adaptación de este método consiste en suspender el fármaco en el carrier previamente fundido, con esto se consigue disminuir la temperatura del proceso. El sólido resultante luego se tritura, se tamiza, se pulveriza para reducir el tamaño de partícula o se realiza el moldeado por inyección en formas farmacéuticas sin ser sometido a molienda. Las principales ventajas de este método son su simplicidad, costo y, además, no requiere el uso de ningún solvente. Un prerrequisito importante de este método es la miscibilidad del fármaco y el carrier en el estado fundido

para obtener una mezcla homogénea. Por lo tanto, un carrier adecuado debe tener propiedades fisicoquímicas similares con el fármaco. PEG y Poloxamer son dos polímeros usados comúnmente para preparar DS por el método de fusión. A pesar de que se lo utiliza frecuentemente, este método presenta numerosas limitaciones. En primer lugar, este método sólo se puede aplicar cuando el fármaco y el carrier son compatibles y miscibles a la temperatura de calentamiento.

Cuando el fármaco y el carrier no son compatibles se pueden observar dos fases líquidas o una suspensión en la mezcla en caliente, lo cual resulta en una DS no homogénea. Esto se puede prevenir con el uso de surfactantes. En segundo lugar, pueden surgir problemas durante el enfriamiento cuando la miscibilidad fármaco-carrier cambia. En estos casos puede ocurrir la separación de fases.

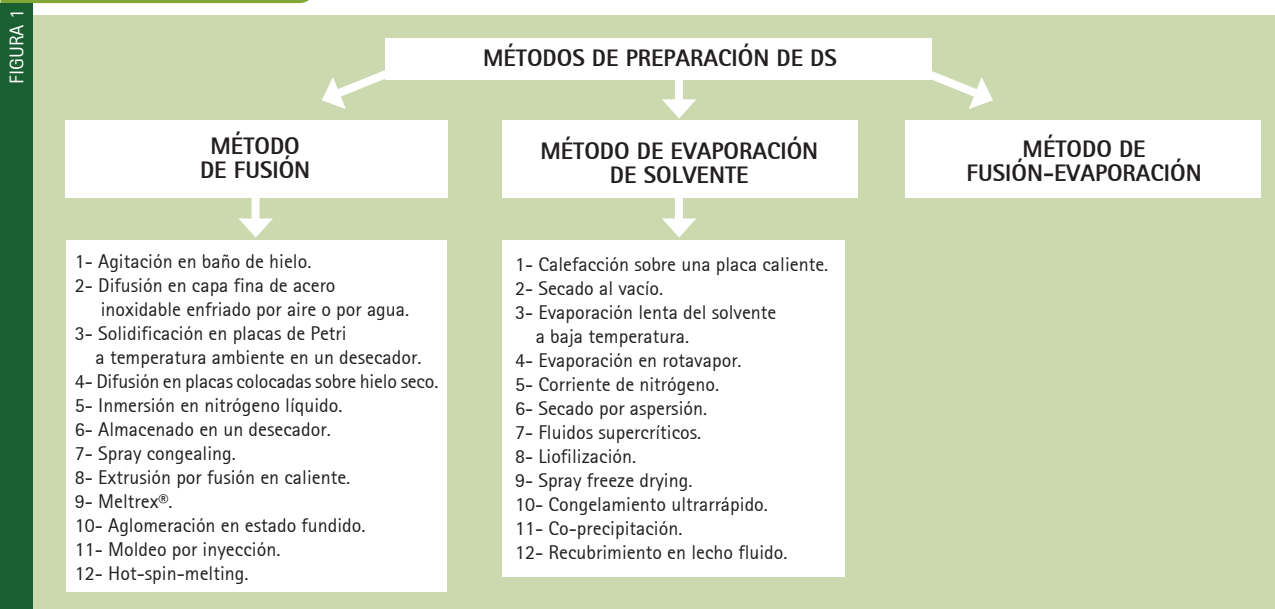
► Extrusión por fusión en caliente:

En los últimos años éste método se convirtió en uno de los más utilizados para la preparación de DS debido a su gran escalabilidad y aplicabilidad. En este método, el fármaco y el carrier se mezclan simultáneamente, se calientan, se funden, se homogenizan y se extruden en forma de tabletas o pellets, o se muelen y se mezclan con otros excipientes para diferentes propósitos. La intensa mezcla y agitación forzada por el tornillo giratorio durante el proceso causa desagregación de partículas del

fármaco en el polímero fundido, resultando en una dispersión homogénea. La extrusión por fusión en caliente de componentes miscibles puede conducir a una elevada tendencia de formación de DS amorfas, mejorando así el perfil de disolución del fármaco. Con el fin de seleccionar un polímero adecuado para el proceso de extrusión por fusión en caliente, se puede utilizar el parámetro de solubilidad de Hansen para predecir la miscibilidad fármaco-carrier. Una ventaja importante de este método comparada con otros métodos de fusión es el corto tiempo de residencia del fármaco y el carrier a elevadas temperaturas en el extrusor lo que reduce el riesgo de degradación de fármacos termolábiles. Este método además es continuo, eficiente, de fácil escalado y produce productos de mayor estabilidad termodinámica comparado con otros métodos. Esta tecnología se ha aplicado exitosamente para diseñar diversos sistemas de liberación de fármacos como comprimidos de liberación inmediata y controlada, gránulos, pellets, implantes, sistemas de liberación transdermal, etc.

► **Meltrex® y aglomeración en estado fundido:** Meltrex® está basado en el principio de extrusión por fusión en caliente, el mismo es un proceso de fabricación de DS patentado. En la tecnología de Meltrex®, el uso de una extrusora de doble tornillo especial y la presencia de dos tolvas independientes permiten transportar la masa extruida continuamente durante todo el canal

► Métodos de preparación de DS



de extrusión y por lo tanto reducir el tiempo de residencia del fármaco (aproximadamente 2 min) en el extrusor como así también evitar el estrés térmico del fármaco y del excipiente. Esta técnica es adecuada para fármacos sensibles a la oxidación y a la hidrólisis debido a que el oxígeno y la humedad pueden eliminarse durante el proceso.

▶ Método de evaporación del solvente

Este método se utilizó durante mucho tiempo en la preparación de soluciones sólidas o cristales mixtos de compuestos orgánicos o inorgánicos. Tachibana y Nakamura en 1965 fueron los primeros en disolver tanto el fármaco y el carrier en un solvente común y luego evaporarlo bajo vacío para producir una solución sólida (Tachibana and Nakamura 1965). Con el descubrimiento del método del solvente, muchos de los problemas relacionados al método de fusión se resolvieron y por muchos años este método fue el de elección para sistemas basados en polímeros. Sin embargo, al transcurrir los años, los problemas ecológicos y económicos asociados al uso de solventes orgánicos comenzaron a hacer que este método sea más problemático. Es por esta razón que la extrusión por fusión en caliente es el método de elección para la manufactura de DS. El método del solvente consiste en la solubilización del fármaco y el carrier en un solvente volátil que luego se elimina por evaporación. En este método, se puede prevenir la descomposición térmica de los fármacos y los carriers ya que la evaporación de los solventes orgánicos ocurre a baja temperatura. Algunos de los polímeros poco utilizados como carriers en el método de fusión debido a su elevado punto de fusión se pueden utilizar en el método del solvente. Un prerrequisito importante de este método es la solubilidad del fármaco y el carrier en un solvente o co-solvente. Encontrar un solvente no tóxico adecuado algunas veces resulta difícil debido a que los carriers son hidrófilos mientras que los fármacos son hidrófobos. Algunos de los solventes utilizados en este método son: etanol, etil acetato, cloruro de metileno, acetona, agua, cloroformo y mezclas de los mismos. Algunos surfactantes como Tween 80 y LSS se pueden utilizar para

aumentar la solubilidad de los fármacos y carriers en los solventes. Sin embargo, su incorporación debe ser cuidadosa debido a que un exceso puede inducir un cambio significativo en la estructura de la matriz y no siempre son bien tolerados por el organismo llegando incluso hasta ser tóxicos. La desventaja de este método es que el solvente residual remanente después del proceso de evaporación puede causar toxicidad y la remoción completa del mismo es casi imposible. El uso de mezclas de solventes se propuso como una manera de minimizar los problemas relacionados a los solventes orgánicos.

▶ **Liofilización:** Es un método alternativo para el secado de las DS. A pesar de que se concluye en la literatura de que esta última es una técnica prometedora y adecuada para incorporar fármacos a matrices estables, es poco explotada para la preparación de DS. Una de las razones puede ser la baja temperatura de enfriamiento de muchos solventes orgánicos. Una ventaja de esta técnica es que el fármaco es sometido a un mínimo estrés térmico durante la formación de la DS. Sin embargo, la ventaja más importante es que el riesgo de separación de fases se reduce al mínimo a medida que la solución vitrifica. El proceso consiste en sumergir la solución de fármaco-carrier en nitrógeno líquido hasta que esté completamente congelado y la solución congelada luego se liofiliza. Con el fin de obtener una duración aceptable para el proceso de liofilización, el solvente debe tener una presión de vapor suficientemente alta.

▶ **Secado por aspersión:** Es una tecnología eficiente para la fabricación de DS porque permite la evaporación extremadamente rápida del solvente resultando en una transformación rápida de una solución fármaco-carrier a partículas de fármaco-carrier. La técnica del secado por aspersión por lo general produce fármacos en estado amorfo, sin embargo, muchas veces el fármaco puede (parcialmente) cristalizar durante el proceso. En esta técnica, la solución o suspensión de fármaco-carrier se transporta desde un contenedor hacia la entrada de una boquilla mediante un sistema de bombeo y se atomiza en gotitas finas con gran superficie específica. Estas gotitas resultan en la rápida evaporación del solvente y la formación de DS en segundos. El tamaño de las partículas de las DS preparadas por esta técnica pueden ser modificadas mediante la modulación del tamaño de las gotas a través de la boquilla y de otros parámetros como la velocidad de aspiración o el flujo de inyección. El secado por aspersión es una de las técnicas más comunes empleadas para la preparación de DS debido a la posibilidad de fabricación continua, fácil escalabilidad, buena uniformidad de la dispersión molecular y la rentabilidad en la producción a gran escala con altas recuperaciones (más de 95%).

▶ Método de fusión- evaporación del solvente

Es una combinación del método de evaporación del solvente y del método de fusión. Es posible preparar DS disolviendo primero un fármaco en un solvente adecuado y luego incorporar

▶ Técnicas para caracterizar las DS

FIGURA 2

CRISTALINIDAD

1. Difracción de Rayos X.
2. Espectroscopía IR.
3. Sorción de vapor de agua.
4. Microcalorimetría isoterma.
5. Calorimetría de disolución.
6. Técnicas macroscópicas.
7. Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
8. MDSC.
9. Métodos termo-microscópicos.
10. DTA.
11. TGA.
12. Determinación de la velocidad de disolución.
13. SEM.

ESTRUCTURA MOLECULAR

1. Espectroscopía Raman Confocal.
2. IR o FTIR.
3. TMDSC.

la solución en el carrier fundido seguido de la eliminación del solvente y solidificación. Es posible que el solvente seleccionado o el fármaco disuelto no sean miscibles con el carrier fundido. El estado polimórfico del fármaco precipitado en las DS puede verse afectado por el uso de solventes. La ventaja de este método es que la temperatura y los tiempos de mezclado son menores que en el método de fusión, con lo cual, se protege al fármaco de la descomposición térmica. Además, el carrier en el estado fundido se dispersa más fácilmente en el solvente en comparación con el método del solvente.

► Caracterización de las dispersiones sólidas

Un solo método no puede proporcionar información completa sobre las DS, es por esto que se sugiere la combinación racional de diferentes metodologías. Las técnicas para caracterizar a las DS se pueden dividir en dos grandes grupos: para detectar el grado de cristalinidad y para detectar la estructura molecular en las DS (Figura 2).

► **Determinación de la cristalinidad en las DS:** Muchos intentos se realizaron para estudiar la disposición molecular en las DS. Sin embargo, el mayor esfuerzo se ha puesto para diferenciar los materiales amorfos y cristalinos. Para ese propósito existen varias técnicas disponibles las cuales detectan la cantidad de material cristalino en la dispersión. La cantidad de material amorfo no se mide directamente sino que se deriva de la cantidad de material cristalino en la muestra.

► **Determinación de la estructura molecular en DS amorfos:** Las propiedades de las DS están afectadas por la uniformidad en la distribución del

fármaco en la matriz. La estabilidad y el comportamiento de disolución pueden ser diferentes para DS que no contienen ninguna partícula cristalina de fármaco, por ejemplo, en las DS del tipo V y VI y para las de tipo II y III (Tabla 2). Sin embargo, no sólo es importante conocer el estado físico (cristalino o amorfo); sino también la distribución del fármaco ya sea como partículas amorfas o cristalinas o como moléculas separadas (Figura 3).

► Mecanismos de liberación del fármaco de las dispersiones

Se considera que puede haber más de un mecanismo por el cual los fármacos se liberan desde las DS. Craig propone un modelo que funciona en la premisa de que existe una capa de polímero altamente concentrada en la superficie de disolución (por lo menos a bajas cargas de fármaco) a través de la cual el fármaco debe pasar antes de la liberación a la fase bulk (Figura 4) (Craig 2002).

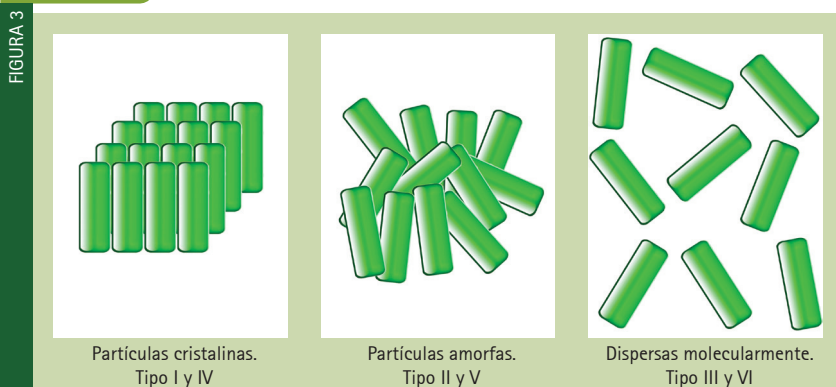
En la figura M1 se describe el proceso asociado con la disolución controlada por el carrier (ver Figura 4). Cuando las DS se dispersan en agua, los carriers a menudo se disuelven o absorben agua rápidamente debido a sus propiedades hidrofílicas y forman una capa concentrada de carrier o una capa gel en algunos casos. En esta instancia, las partículas se disuelven en la capa de difusión rica en polímero a una velocidad lo suficientemente rápida por lo que no hay tiempo para que las partículas sean liberadas intactas en el medio. En consecuencia, el fármaco se dispersa molecularmente dentro de esta capa concentrada. La viscosidad de la capa es tal que la difusión del fármaco es muy lenta. En consecuencia,

el paso limitante de la velocidad para la disolución del fármaco es la liberación del polímero.

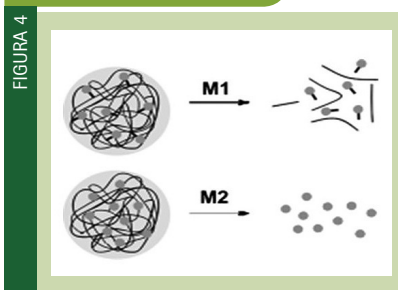
El segundo escenario, el de la disolución controlada de fármacos y se describe en la figura M2 (ver Figura 4). En este caso la disolución en la capa de difusión del polímero es relativamente lenta y el fármaco se libera como partículas sólidas. En consecuencia, la disolución no se asociará con el polímero sino que estará dominado por las propiedades del fármaco (tamaño, forma física, etc.). Esto puede dar lugar a mejoras considerables en la disolución en comparación con formas farmacéuticas convencionales debido a la mayor área superficial asociada las partículas y la posibilidad de mejorar la humectación y disminuir la aglomeración.

De hecho, estos dos mecanismos a menudo ocurren simultáneamente debido a que el fármaco puede ser parcialmente soluble o estar atrapado en la capa concentrada de carrier. Sin embargo, estos mecanismos ayudan a clarificar los diferentes comportamientos de liberación de DS, y determinar la manera de optimizar el perfil de disolución de DS. Numerosas investigaciones mostraron la mejora del perfil de disolución del fármaco cuando se aumentó la proporción de carrier en las DS debido a que el fármaco se dispersa mejor y disminuye la cristalinidad del mismo (Okonogi, Oguchi et al. 1997). En estas DS el mecanismo de liberación principal es la liberación controlada del fármaco. En contraste, otras investigaciones demostraron la disminución en la velocidad de disolución del fármaco cuando se aumentó la proporción de carrier en las DS (Kolašinac, Kachrimanis et al. 2012). Esto puede explicarse por el mecanismo de liberación controlado por el carrier en donde se forma un gel

► Tipos de DS



► Mecanismos de liberación de fármacos desde las DS.



o una capa concentrada de carrier que actúa como una barrera de difusión para retrasar la liberación del fármaco. El mecanismo de liberación también puede verse afectado por la relación de fármaco-carrier en las DS. Por lo tanto, con el fin de mejorar el perfil de disolución de las DS, es importante identificar el mecanismo de liberación de las DS y no sólo centrarse en el estado polimórfico de los fármacos porque en las DS de liberación controlada por el carrier, las propiedades del carrier tales como la solubilidad, la viscosidad, la capacidad de formación de gel y la relación de fármaco-carrier son los factores clave que afectan al perfil de disolución del fármaco.

En las DS de cuarta generación, dependiendo de las características de los polímeros y de la miscibilidad del fármaco y del carrier existen dos posibles mecanismos de liberación: la difusión y la erosión. Si el fármaco y el carrier están apropiadamente dispersos en la estructura interna de las DS, la difusión de los fármacos a través de la matriz será el mecanismo principal. Si el fármaco y el carrier existen como partículas separadas, la erosión de la DS puede convertirse en el principal mecanismo de liberación del fármaco. En algunas DS, ambos mecanismos pueden controlar la liberación del fármaco al mismo tiempo (Ohara, Kitamura et al. 2005).

► Perspectivas relacionadas al uso industrial de las dispersiones sólidas

A pesar de la gran cantidad de ventajas que presentan las DS, las cuestiones relacionadas con la preparación, la reproducibilidad, la formulación, el salto a escala y la estabilidad limitó su uso en formas farmacéuticas comerciales de fármacos poco solubles en agua. Sin embargo, el desarrollo exitoso ha sido factible en los últimos años debido a la disponibilidad de carriers auto-emulsionantes con puntos de fusión relativamente bajos. Uno de los principales focos de investigación sería la identificación de nuevos carriers auto-emulsionantes para DS. El otro enfoque sería en la identificación de vehículos o excipientes que retarden o eviten la cristalización de los fármacos desde sistemas super saturados junto con el desarrollo de formas farma-

céuticas de liberación prolongada. Las DS han generado mucho interés a los científicos farmacéuticos debido al gran número de fármacos candidatos que son poco solubles en agua y por los avances recientes en esta área. A pesar de que las DS se han investigado por mucho tiempo, algunos carriers nuevos, aditivos, y nuevas técnicas de preparación, caracterización se han aplicado recién en los últimos años. Esto trae nuevas perspectivas en el desarrollo de productos basados en DS en el futuro. Algunos avances recientes en el área de las DS se pueden dividir en cuatro grandes áreas: 1) aplicación de nuevos carriers; 2) adición de nuevos aditivos como surfactantes, superdesintegrantes y modificadores del pH; 3) descubrimiento de nuevos métodos de preparación y caracterización y 4) elucidación de los mecanismos termodinámicos de procesos en la preparación, formulación, disolución y almacenamiento.

Para ampliar y optimizar los carriers que se emplean en las DS, muchos estudios han introducido nuevos materiales mientras que muchos otros estudios utilizan más de dos polímeros para combinar las ventajas de cada uno. Algunos de los carriers novedosos que se utilizan en los últimos años son soluplus®, inutec SP1 o Kollicoat® IR.

Muchos aditivos se agregan también a las DS para incrementar la solubilidad y la estabilidad de los principios activos. Estos aditivos incluyen surfactantes nuevos, superdesintegrantes, y modificadores del pH. Es importante destacar que dos tercios de los fármacos poco solubles en agua tienen solubilidad dependiente del pH. En consecuencia, los modificadores de pH pueden ser propuestos como un enfoque prometedor para mejorar la solubilidad de dichos fármacos en las DS.

KinetiSol® Dispersing (KSD) es un nuevo método de preparación de DS. Es un proceso de mezcla de alta energía para la producción de sólidos farmacéuticos amorfos que utiliza una serie de cuchillas de rotación rápida para procesar el fármaco y el carrier polimérico a través de una combinación de energía cinética y térmica sin la ayuda de fuentes de calor externas (DiNunzio, Brough et al. 2010). KSD se consideró una técnica prometedora de fabricación de DS que proporciona ven-

tajas sobre las técnicas convencionales en mejorar la mezcla para optimizar la homogeneidad y reducir los tiempos de procesamiento.

► Conclusión

Las DS son actualmente consideradas como uno de los métodos más eficaces para resolver el problema de la baja biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Si bien algunos inconvenientes relacionados con la inestabilidad y la escalabilidad siguen estando presentes; se están introduciendo técnicas de elaboración novedosas y optimizadas con alto potencial para superar estos problemas. Una investigación más profunda de las propiedades fisicoquímicas y de las interacciones de los fármacos con los carriers, así como la mejora en las técnicas de caracterización, puede ayudar a dilucidar completamente la estructura y el mecanismo de disolución de DS en un futuro próximo. De esta forma se podrían superar los problemas de biodisponibilidad de los fármacos, así como los problemas de estabilidad y escalabilidad de las DS ■

► Referencias

- Craig, D. Q. (2002). "The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers." *International Journal of Pharmaceutics* 231(2): 131-144.
- Chiou, W. L. and S. Riegelman (1971). "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems." *Journal of pharmaceutical sciences* 60(9): 1281-1302.
- Dhirendra, K., et al. (2009). "Solid dispersions: a review." *Pakistan Journal of pharmaceutical sciences* 22(2): 234.
- DiNunzio, J. C., et al. (2010). "Fusion processing of itraconazole solid dispersions by kinetiso® dispersing: A comparative study to hot melt extrusion." *Journal of pharmaceutical sciences* 99(3): 1239-1253.
- Kolašinac, N., et al. (2012). "Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers." *International Journal of Pharmaceutics* 436(1): 161-170.
- Ohara, T., et al. (2005). "Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose." *International Journal of Pharmaceutics* 302(1-2): 95-102.
- Okonogi, S., et al. (1997). "Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion." *International Journal of Pharmaceutics* 156(2): 175-180.
- Pace, S. N., et al. (1999). "Novel injectable formulations of insoluble drugs." *Pharmaceutical Technology*(23): 116-134.
- Sekiguchi, K. and N. Obi (1961). "Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man." *Chemical & pharmaceutical bulletin* 9(11): 866-872.
- Sekiguchi, K., et al. (1964). "STUDIES ON ABSORPTION OF EUTECTIC MIXTURE. II. ABSORPTION OF FUSED CONGLOMERATES OF CHLORAMPHENICOL AND UREA IN RABBITS." *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 12: 134-144.
- Tachibana, T. and A. Nakamura (1965). "A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: Dispersion of α -carotene by polyvinylpyrrolidone." *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 203(2): 130-133.
- Vadner, M. (1990). Co-precipitates and Melts. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. B. J. Swarbrick J. New York Marcel Dekker Inc.