

Dispersiones sólidas de solubilidad mejorada fabricadas en mezcladores de alto corte: una oportunidad para la industria farmacéutica local mexicana

Abigail Garcia-Radilla¹, Mariana Ortiz-Reynoso^{1*}, Jonnathan G. Santillán-Benítez², Edna T. Alcantara-Fierro¹

¹Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

²Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

*Autora de correspondencia: Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón Esq. Paseo Tollocan, CP. 50120, Toluca, Estado de México. mortizr@uaemex.mx. Tel: 722 2175109/2173890.

Recibido: 15 de junio de 2022

Revisado: 23 de agosto de 2022

Aceptado: 30 de agosto de 2022

RESUMEN

Introducción: los fármacos clase II representan un alto porcentaje de las moléculas en fase de investigación biomédica. Este grupo atrajo la investigación en los últimos años, ya que su baja solubilidad acuosa condiciona su absorción *in vivo*, lo que plantea un reto para la tecnología farmacéutica. El diseño de dispersiones sólidas (SD) es una técnica que ha tenido éxito y se basa en la dispersión del fármaco en un acarreador polimérico, promoviendo el estado amorfo del primero. Uno de los métodos de obtención de SD es el de fusión, que se puede llevar a cabo en equipos sofisticados, pero los mezcladores de alto corte (HSM) también son una alternativa para obtener granulados por fusión. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es revisar si han sido reportados procesos de granulación por fusión utilizado HSM para la fabricación de SD y analizar las fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas de este equipo en dicho proceso. **Método:** en una metodología de revisión documental, se preseleccionaron 90 publicaciones de las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect* y *Google Scholar* de los últimos 20 años, de las cuales ocho describen el uso del método de granulación por fusión en HSM. **Resultados:** como resultados se vio que el 100% de estos casos reportó mayor solubilidad y velocidad de disolución que el fármaco puro. Se concluye que las empresas locales que cuentan con HSM tienen el potencial

para poner en marcha procesos de fabricación de SD exitosos en HSM, con la ventaja de no hacer una inversión adicional.

Palabras clave: Dispersiones sólidas, granulación por fusión, mezclador de alto corte, solubilidad, tecnología farmacéutica, SCB clase II.

SUMMARY

Solid dispersions with improved solubility manufactured in high shear mixers: an opportunity for the local Mexican pharmaceutical industry

Introduction: class II drugs represent a high percentage of the molecules in the biomedical research phase. This group has attracted research in recent years, since its low aqueous solubility conditions its absorption in vivo, which poses a challenge for pharmaceutical technology. Solid dispersion design (SD) is a technique that has been successful and is based on the dispersion of the drug in a polymeric carrier, promoting the amorphous state of the former. One of the methods of obtaining SD is melting, which can be carried out in sophisticated equipment, but high shear mixers (HSM) are also an alternative to obtain granules by melting. **Aim:** the objective of this work is to review if melt granulation processes have been reported using HSM for the manufacture of SD and to analyze the strengths, weaknesses, opportunities and threats of this equipment in said process. **Method:** in a documentary review methodology, 90 publications from the PubMed, ScienceDirect and Google Scholar databases from the last 20 years were pre-selected, of which eight describe the use of the fusion granulation method in HSM. **Results:** as results, it was seen that 100% of these cases reported higher solubility and dissolution speed than the pure drug. It is concluded that local companies that have HSM have the potential to launch successful SD manufacturing processes in HSM, with the advantage of not making an additional investment.

Keywords: High shear mixer, melt granulation, pharmaceutic technology, solid dispersions, solubility, class II drugs.

RESUMO

Dispersões sólidas com solubilidade melhorada fabricadas em misturadores de alto cisalhamento: uma oportunidade para a indústria farmacêutica mexicana local

Introdução: os medicamentos de classe II representam uma alta porcentagem das moléculas na fase de pesquisa biomédica. Esse grupo tem atraído pesquisas nos últimos anos, pois sua baixa solubilidade aquosa condiciona sua absorção in vivo, o que representa um desafio para a tecnologia farmacêutica. O desenho de dispersão sólida (SD) é uma técnica que tem obtido sucesso e se baseia na dispersão do fármaco em um carreador polimérico, promovendo o estado amorfo do primeiro. Um dos métodos de obtenção de DS é a fusão, que pode ser realizada em equipamentos sofisticados, mas misturadores de alto cisalhamento (HSM) também são uma alternativa para obtenção de grânulos por fusão. **Objetivo:** o objetivo deste trabalho é revisar se foram relatados processos de granulação por fusão usando HSM para a fabricação de SD e analisar os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças desse equipamento no referido processo. **Método:** em uma metodologia de revisão documental, foram pré-selecionadas 90 publicações das bases de dados PubMed, ScienceDirect e Google Scholar dos últimos 20 anos, das quais oito descrevem o uso do método de granulação por fusão em HSM. **Resultados:** como resultados, foi visto que 100% desses casos relataram maior solubilidade e velocidade de dissolução do que o fármaco puro. Conclui-se que as empresas locais que possuem HSM têm potencial para lançar com sucesso processos de fabricação de SD em HSM, com a vantagem de não realizar um investimento adicional.

Palavras-chave: Misturador de alto cisalhamento, granulação por fusão, tecnologia farmacêutica, dispersões sólidas, solubilidade, fármacos de classe II.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son un recurso vital para llevar a cabo un tratamiento paliativo, curación o prevención de enfermedades y síntomas. Pero si éstos no son formulados y administrados correctamente, el resultado es un riesgo para la salud individual y social. La innovación y las nuevas tecnologías en la industria farmacéutica en el mundo, aunque son necesarias para mejorar la salud, también representan importantes ahorros económicos.

La fabricación de medicamentos genéricos en laboratorios locales es una gran necesidad para que la población acceda a medicamentos de bajo costo. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) define un medicamento genérico como “un medicamento creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado en forma de dosificación, seguridad, concentración, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto” [1]. Un medicamento genérico garantiza que tiene la misma tasa de absorción que el medicamento innovador, con la ventaja de que los productos genéricos tienen un costo menor que su contra parte de patente de alrededor de un 80 y 85% menos.

La innovación y las nuevas tecnologías en la industria farmacéutica en el mundo son necesarias para promover nuevas estrategias comerciales obteniendo nuevos insumos y generar ahorros económicos. El estudio “*Valoración de la Industria Farmacéutica Basada en la Investigación en América Latina*”, comisionado por la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) y realizado por compañía IQVIA, mostró que el *impacto económico de la industria farmacéutica en América Latina es de cerca de \$ 37 billones de dólares USD y 670.000 empleados*. Por cada dólar generado por la industria farmacéutica en Latinoamérica en el año 2019, se producen 75 centavos adicionales; asimismo, en los últimos cinco años se ha financiado un número de estudios clínicos (7.163) sin precedentes, *con inversiones de 1.1 billones de dólares; esto con la finalidad de proporcionar nuevos medicamentos que sean más efectivos que los existentes o que generen menos efectos secundarios, y que al mismo tiempo se logren reducir costos para los sistemas de salud y los pacientes* [2]. El mercado central de laboratorios de la región de América Latina ha tenido un impacto de crecimiento desde el 2008 y uno de los factores que intensifica el aumento es la aparición de nuevos medicamentos [3].

La mayoría de los productos farmacéuticos, tanto los ya comercializados como los que están en fase de desarrollo, son formas farmacéuticas sólidas. Cerca del 40% de los 200 principales fármacos orales disponibles en los Estados Unidos de América (EEUA) y Europa son insolubles, y el conjunto de fármacos categorizados como moderadamente, ligeramente y poco solubles abarcan aproximadamente un 34% del universo. Además, el 75% de fármacos en fase de investigación presentan baja solubilidad, en parte debido a que *regularmente* los fármacos se encuentran en estado cristalino [4, 5]. La mejora de la solubilidad de los fármacos es una de las áreas de oportunidad en la innovación, en la que pueden incursionar las empresas locales, las cuales se dedican a la fabricación de medicamentos genéricos, para lo cual cuentan con equipos de fabricación de tecnologías factibles ampliamente conocidas. Recopilar datos de los equipos de sectores farmacéuticos locales es complejo ya que son datos confidenciales. Además, las empresas frecuentemente cambian sus nombres o pueden fracasar antes de aparecer en los registros, lo que

complica su rastreo, a diferencia de los equipos en posesión de espacios académicos, los cuales se pueden investigar a través de publicaciones científicas, la co-invencción de patentes o por medio de patrocinios del gobierno ya que esta información es de uso público [6].

El objetivo de este trabajo es revisar si han sido reportados procesos de granulación por fusión utilizado HSM para la fabricación de SD a través de y una búsqueda bibliográfica. Asimismo se busca identificar las posibles aplicaciones de los HSM en la fabricación de dispersiones sólidas para evaluar la factibilidad de su implementación en la industria farmacéutica local, mediante un análisis de fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas (FODA), para justificar la implementación de la fabricación de SD en equipos actualmente disponibles en los laboratorios de países latinoamericanos. Con esto no sólo podrían mejorarse las propiedades biofarmacéuticas de principios activos con propiedades termodinámicas desfavorables (como es la baja solubilidad), sino también se abriría un camino para impulsar la industria local.

Fármacos poco solubles y el SCB

En los años noventa, Gordon Amidon publicó un famoso artículo titulado *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification*, introduciendo un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutic Classification System*), que agrupa a las moléculas de los fármacos en cuatro categorías, de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad, dos factores que están directamente relacionados con el proceso de absorción *in vivo* [7-9]. Derivado del trabajo de Amidon, la FDA publicó en 1997 la Guía para la Industria *Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*, y en 2000 la primera versión de la Guía *Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata basadas en un sistema de clasificación biofarmacéutica* cuya versión de 2017 continúa vigente. El BCS es actualmente una guía imprescindible en la formulación de sólidos orales y se utiliza en algunos casos para justificar la exención de estudios *in vivo*. El BCS es una herramienta que ha resultado apta para incorporar cambios biofarmacéuticos, adecuándose a nuevos fármacos y nuevos sistemas de dosificación, como se ejemplifica en los tres casos siguientes.

El BCS ha ido evolucionando con el tiempo, adaptándose a nuevas formas farmacéuticas y a distintos contextos fisiológicos. Respecto al componente de solubilidad del BCS, el artículo original de Amidon deja abierta a la interpretación varios aspectos, como por que el tipo de disolución acuosa que se utiliza para las pruebas de disolución. El volumen de 250 ml originalmente propuesto para determinar la solubilidad (fundamentado en la cantidad de agua habitualmente usado para tomar los medicamentos), ha permanecido sin cambios desde 1995 [7]. Un ingrediente activo farmacéutico (API, por sus siglas en inglés, *Active Pharmaceutical Ingredient*)

es considerado de baja solubilidad cuando su dosis más alta dentro de un sistema sólido de liberación inmediata no es completamente soluble en 250 ml de un medio acuoso con un pH de 1,0 a 7,5, a 37 °C [10]. Las agencias regulatorias de cada región han indicado pequeñas acotaciones respecto de la forma de determinar la solubilidad, como por ejemplo los intervalos de pH a los que se debe realizar la prueba o el número de unidades necesarias para establecer la dosis más alta de un medicamento a solubilizarse en 250 mL [11-13]. Por lo que el campo científico ha hecho sugerencias de uniformar los criterios.

Sobre el componente del BCS de permeabilidad, en el 2005 Wu y Benet propusieron un sistema de clasificación complementario al BCS, denominado Sistema de Clasificación de la Disposición de Medicamentos Biofarmacéuticos (BDDCS, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*) [14], que pone énfasis en la permeabilidad de los fármacos, y es útil especialmente para aquéllos que presentan bajas tasas de permeabilidad celular, y que sin embargo muestran tasas absorción completas [15]. Además, se han estudiado otros componentes para la categorización de los API. En 2008 Benet, Amidon y otros colaboradores recomendaron que las agencias reguladoras añadieran el grado de metabolización del fármaco; ya que éste mantiene una interconexión entre la tasa de permeabilidad celular y el nivel de metabolismo, el cual especifica que, si el activo se elimina por metabolización, mantiene una alta permeabilidad, y por lo contrario si la eliminación del activo es por medio de excreción renal y biliar, se sugiere clasificarlo como fármaco de baja permeabilidad. Esto es un método alternativo para obtener una predicción de la biodisponibilidad *in vivo* para las cuatro clases, y es útil especialmente para incrementar el número de fármacos clase 1 aptos para una exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* [16]. En 2017 Vasconcelos *et al.* estudiaron la capacidad de los excipientes de actuar como potenciadores de la permeabilidad y propusieron un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Excipientes (BCSE, por sus siglas en inglés, *Biopharmaceutical Classification System of Excipients*) [17]. La Figura 1 muestra la propuesta del BCS con la información complementaria de estos autores.

Para un mayor entendimiento de las implicaciones del BCS, hay que definir los términos “solubilidad”, “solubilidad aparente”, “disolución” y “velocidad de disolución”. La solubilidad es la cantidad máxima de soluto que pasa a la solución (o se disuelve) cuando alcanza un equilibrio termodinámico y no cambia con el tiempo. En otras palabras, es la concentración de saturación. La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa el resultado de un punto final y depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del medio de disolución, tales como tamaño de partícula y área superficial del soluto, estructura del sólido (cristalino o amorfo), interacciones intermoleculares, polaridades, grado de ionización del soluto y solvente, pH,

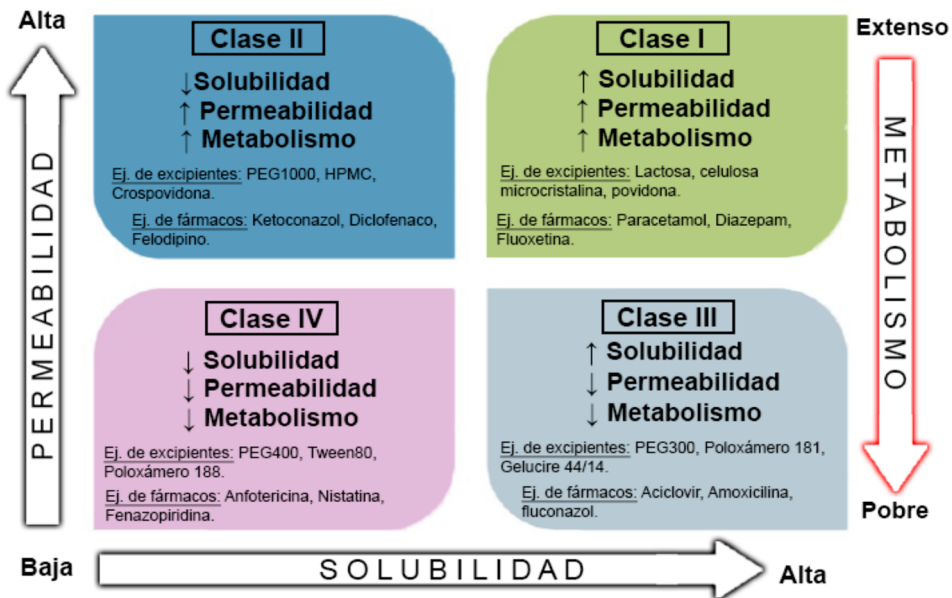


Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Amidon *et al.* (7) modificada con información complementaria según lo propuesto por Wu y Benet (14) y Vasconcelos *et al.* [17].

temperatura y termodinámica de la disolución [18]. Cuando se alcanza una solución meta-estable entre soluto-solvente, se considera una “solubilidad aparente” [19]. La solubilidad es uno de los parámetros más importantes a considerar para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica. Es decir, las moléculas del API deben estar disueltas en los fluidos gastrointestinales (GI) en cantidades altas, como condición preliminar para atravesar las membranas celulares y llegar al sistema circulatorio; sólo tras la absorción se puede provocar la respuesta farmacológica [8]. 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 [18, 20, 21], y está descrita por la ecuación de Noyes-Whitney [22]:

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

Donde:

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

k = Constante

C_s = Concentración de saturación del fármaco (representa la solubilidad del compuesto, en kg o moles/L)

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

Cuando en el método se mantiene constantes el resto de los factores, como el área superficial, temperatura, velocidad de agitación, pH y fuerza iónica del medio de disolución, la disolución de una forma farmacéutica está influenciada por la solubilidad y la velocidad de disolución intrínseca del fármaco [23, 24]. La prueba de disolución, esta descrita en la farmacopea y se utilizan aparatos de dimensiones específicas y que mantiene constantes estos factores.

Conociendo los valores de solubilidad y velocidad de disolución intrínseca del API, los farmacéuticos buscan estrategias para mitigar los retos de formulación y obtener los perfiles de disolución *in vitro* y de absorción *in vivo* deseados. Generalmente las estrategias se basan en atacar la solubilidad del fármaco, para lo cual existe una variedad de tecnologías disponibles. Rodríguez-Aller y colaboradores categorizaron las estrategias de formulación, de acuerdo con la naturaleza de la modificación involucrada, en: químicas, físicas y de administración, considerando que éstas se pueden utilizar por separado o combinadas [5]. Es posible dividir dichas estrategias según el proceso de manufactura en que se pueden aplicar; esto condiciona asimismo el sitio de fabricación en el que son empleadas estas técnicas. Algunas competen exclusivamente a la industria farmoquímica, que es la que produce el API; otras son aptas para realizarse dentro de los laboratorios farmacéuticos, en donde se manufacturan los medicamentos. Por ejemplo, para lograr una mayor solubilidad aparente y una disolución más rápida de los fármacos, se puede alterar químicamente la molécula de fármaco (por ejemplo, diseñando una pro-droga, cambiando el contra-ion de la sal, generando co-cristales o seleccionando polimorfos meta-estables) [25-27] o bien modificar la composición química del medicamento (mediante un ajuste de pH, la adición de excipientes como co-solventes y tensoactivos o la formación de complejos de inclusión) [28-30]. De ambas alternativas, únicamente la segunda puede llevarse a cabo en un laboratorio farmacéutico. En cuanto a modificaciones físicas sencillas, una opción popular es disminuir el tamaño de partícula del API mediante un equipo de molienda. La tasa de disolución suele ser dependiente de la distribución del tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés, *Particle Size Distribution*) del fármaco, dado que ésta modifica la relación superficie-volumen de los sólidos multi-particulados. Al disminuir el tamaño particular, se aumenta el área de la superficie de contacto, incrementando la velocidad de disolución, por lo que incluso algunos proveedores de materias primas ofrecen fármacos en grado micronizado. La PSD altera además una variedad de propiedades físicas que impactan la *procesabilidad* de la fabricación del medicamento [31, 32]. La disminución

del tamaño particular a niveles nanométricos aumenta hasta 60 veces la $C_{máx}$ que es la concentración máxima de un medicamento en el torrente sanguíneo, y hasta 30 veces el área bajo la curva plasmática, en comparación con las formulaciones cristalinas de tamaño de partícula micrométrico [26]. Por último, existen formas farmacéuticas y de vía de administración, y ahí también se aprovecha el *expertise* de la industria farmacéutica. En la figura 2 se muestran las diferentes estrategias de formulación para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles.

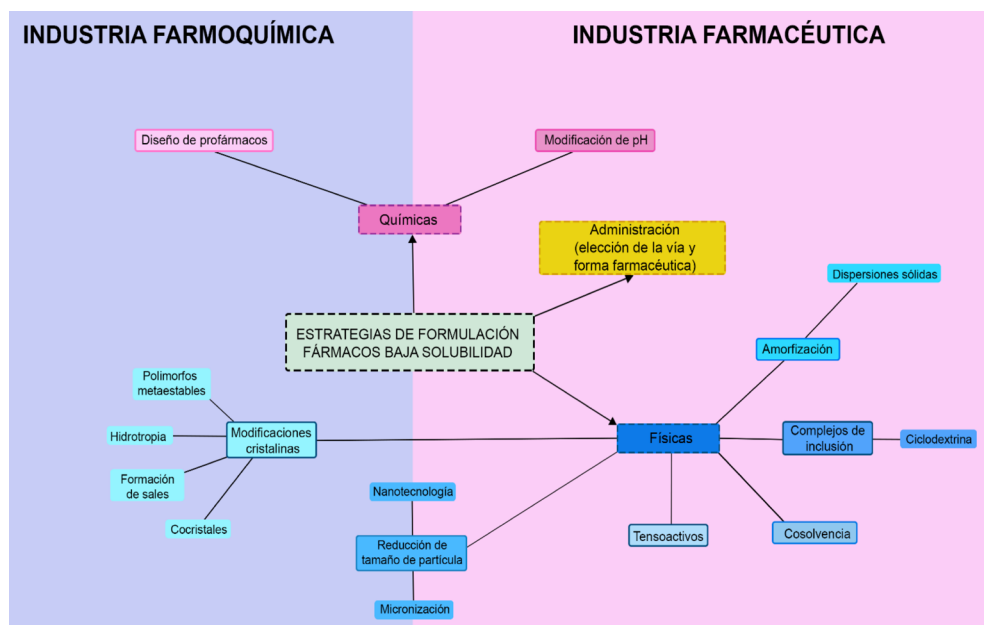


Figura 2. Representación esquemática de tres estrategias para mejorar la baja solubilidad de fármacos poco solubles en sistemas acuosos y su sitio de implementación y su lugar de aplicación. Fuente: Elaboración propia con información de [5].

Dispersiones sólidas

La elaboración de dispersiones sólidas (SD, por sus siglas en inglés, *Solid Dispersions*) es una estrategia innovadora para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos poco solubles en medios acuosos. La literatura científica muestra que la SD proporcionan una mejora significativa en diversos parámetros biofarmacéuticos [33], dado que favorecen una reducción del tamaño de partícula (obteniéndose una superficie de contacto ampliada) dado que el ingrediente activo se libera en finas partículas coloidales, en una SD amorfa aumenta la solubilidad porque el API sufre un cambio de la forma cristalina al estado amorfo de igual manera se pueden obtener partículas

con alta porosidad y humectabilidad mejorada gracias a la dispersión del fármaco en su forma amorfa en el polímero [34]. Las SD promueven una separación de las moléculas individuales del fármaco a través de las partículas del polímero, previniendo la precipitación del API dentro de la fórmula y tras el contacto con medio acuoso [33].

El primer intento de SD lo hicieron en 1961 Sekiguchi y Obi al diseñar el método de fusión; en este proceso se aplicó calor para fundir el sulfatiazol en urea, utilizando esta última como acarreador. Después se procedió con las operaciones de enfriamiento y pulverización. Los autores obtuvieron una mezcla en la que ambos componentes estaban íntimamente unidos y distribuidos homogéneamente. Actualmente a esto se le denomina dispersión sólida [35]; el término fue definido en 1971 por Chiou y Riegelman como: una dispersión homogénea de uno o más principios activos en un acarreador (portador o vehículo) hidrófilo o matriz inerte en estado sólido (típicamente azúcares solubles en agua, polímeros o emulsificantes de superficie activa) formado por moléculas con una conformación amorfa o cristalina [36-38]. Recientemente, los formuladores utilizan una mezcla de polímero y tensoactivo como sistema acarreador, lo cual es una alternativa para aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del API poco soluble en agua. Esto ha llevado a que la SD se identifiquen en dos grupos: dispersiones sólidas binarias, formadas por el fármaco y el acarreador, y dispersiones sólidas ternarias, a las cuales se les incorpora un agente tensoactivo [37].

Clasificación de las dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas se pueden clasificar dependiendo del estado sólido del API y del acarreador (el cual puede ser cristalino o amorfo) (Fig. 3) y de la miscibilidad del fármaco [39, 40].

Primera generación

También son denominadas SD cristalinas. En éstas, un fármaco cristalino se dispersa en un acarreador cristalino formando una mezcla eutéctica o monotéctica; en una mezcla eutéctica, el punto de fusión de la mezcla está por debajo del punto de fusión de los componentes individuales (API y acarreador), mientras que en una mezcla monotéctica los puntos de fusión del API y el acarreador permanecen constantes [41-43]. Los polímeros que se utilizan generalmente son urea y azúcares; estos últimos presentan un punto de fusión alto, y por lo tanto no son adecuados para la preparación por el método de fusión [33]. Los polímeros cristalinos tienden a formar dispersiones más estables con el fármaco. Por lo tanto, son adecuadas para el almacenaje a largo plazo; sin embargo, tienen dos desventajas: que tienen una solubilidad limitada (es decir no son capaces de disolver grandes cantidades de fármaco en sí mismos) y que sus SD no son tan solubles como sus contrapartes amorfas [37, 40].

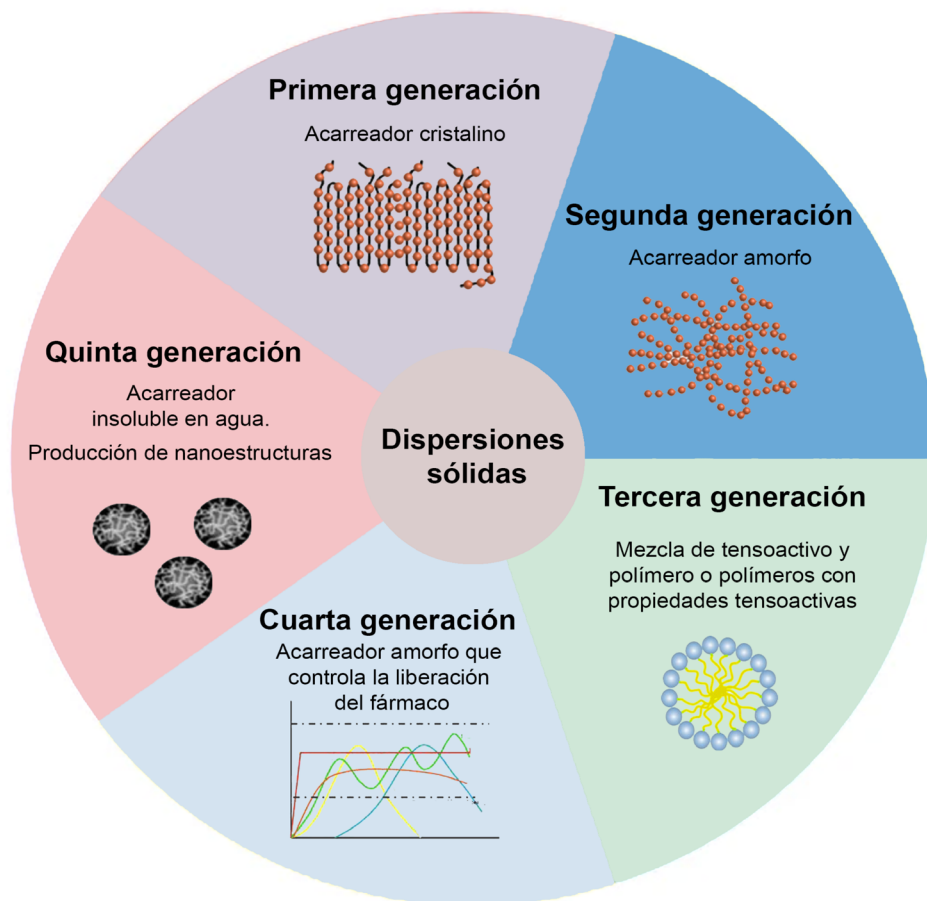


Figura 3. Clasificación de las dispersiones sólidas por sus componentes poliméricos. Fuente: Elaboración propia con información de [41].

Segunda generación

En estas SD, el fármaco está disperso molecularmente en forma irregular dentro de un acarreador amorfo que generalmente es un polímero. La distribución molecular del API en el polímero amorfo se puede dar de tres formas diferentes, dependiendo del método de preparación y la mezcla del fármaco-polímero:

Primera, denominada soluciones sólidas amorfas (o también dispersiones moleculares), es una distribución homogénea a nivel molecular, esto quiere decir que el ingrediente activo es miscible con el polímero y esto se distingue por un único valor de temperatura de transición vítrea (T_g , por sus siglas en inglés, *Glass Transition*) en la mezcla [44].

Segunda, también llamada suspensiones sólidas amorfas, no es una distribución homogénea a nivel molecular, de modo que el componente activo no es miscible. Por lo tanto, se tienen dos fases y se caracteriza por tener dos valores distintos de Tg: uno del fármaco y otro del polímero [44].

Tercera, es la combinación de las dos anteriores, en la cual se tienen dos fases, en una el API está distribuido homogéneamente a nivel molecular. Cuando la SD se expone a un medio acuoso, el acarreador se disuelve y el fármaco se libera como finas partículas coloidales [45].

Tercera generación

Se incorporan polímeros con propiedades tensoactivas o mezclas de polímeros y agentes tensoactivos o auto-emulsionantes como acarreadores. Esto mejora la estabilidad de la SD [46], evitando la precipitación y recristalización de los fármacos de la matriz polimérica durante el procesamiento o el almacenamiento. Estas dispersiones sólidas son capaces de mejorar la humectabilidad de los fármacos, debido a la saturación mediante la absorción en la capa externa de las partículas o por la formación de micelas [41, 42].

Cuarta generación

Esta generación la componen las dispersiones sólidas de liberación controlada (CRSDs, por sus siglas en inglés, *Controlled Release Solid Dispersions*), y se utiliza para fármacos con vidas medias biológicas cortas que son poco solubles en agua. Debido al uso de polímeros hinchables o insolubles en agua, las CRSDs pueden liberar una cantidad conocida de fármaco por un periodo de tiempo prolongado [47], mejorando el cumplimiento del régimen de dosificación del medicamento en respuesta a la reducción de la frecuencia de dosificación. Otras ventajas propias de los sistemas de liberación modificada son la disminución de los efectos secundarios y el alargamiento de la concentración plasmática a niveles terapéuticos de fármacos poco solubles [48].

Quinta generación

Estas dispersiones sólidas se idearon para mejorar el rendimiento funcional del producto final, mediante la generación de estructuras de tamaños micro o nanométrico, proporcionando un rendimiento funcional programado y controlado del medicamento [41, 49]. Las partículas nanométricas aumentan en el orden de decenas de veces la solubilidad de las moléculas.

Fabricación de las dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas pueden prepararse en distintos equipos de fabricación, por medio de diferentes métodos, como la evaporación del solvente, la fusión o la combinación de ambos, como se muestra en la figura 4.

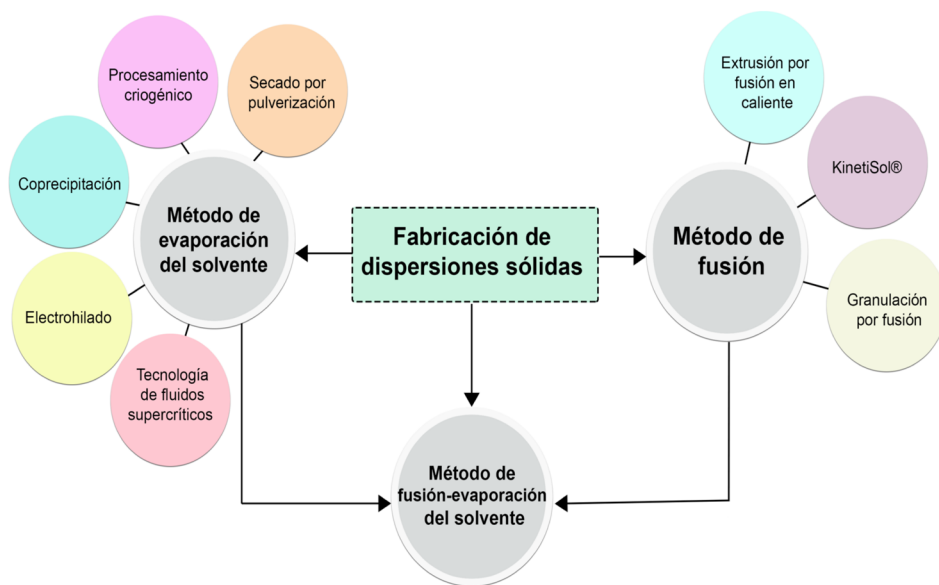


Figura 4. Métodos frecuentemente empleados en la fabricación de dispersiones sólidas. Fuente: Elaboración propia modificado de [50].

Método de evaporación del solvente

Este método consiste en la solubilización del fármaco y el acarreador en un solvente volátil común a ambos, que luego se elimina por evaporación a presión reducida a diferentes temperaturas. En este método, se puede prevenir la descomposición térmica de los fármacos y los acarreadores, ya que la evaporación de los solventes orgánicos ocurre a baja temperatura. Para realizar formulaciones con este método, es importante seleccionar una técnica de evaporación que produzca SD amorfas con niveles aceptables de solventes residuales, seleccionando de forma cuidadosa los polímeros, aditivos y solventes [50]. Encontrar un solvente no tóxico adecuado algunas veces es difícil, debido a que los acarreadores son hidrófilos, mientras que los fármacos son hidrófobos. Algunos tensoactivos se pueden utilizar para aumentar la solubilidad de los fármacos y acarreadores en los solventes. Sin embargo, las cantidades de los tensoactivos deben de ser muy pequeñas para que no se altere la estructura cristalina de la molécula acarreadora. Existen varias técnicas para mejorar el proceso de evaporación del solvente y generar SD estables [41]. Como por ejemplo el *secado por aspersión o pulverización*, ha sido la más estudiada a nivel de investigación [33, 51], *procesamiento criogénico*, *co-precipitación*, *electrohilado*, *tecnología de fluidos super críticos* [41, 50, 52].

Método de fusión

Esta técnica parte de dos materiales sólidos a temperatura ambiente. Consiste en suspender el fármaco en el acarreador previamente fundido, utilizando cualquiera de estas técnicas diferentes *Extrusión por fusión en caliente* (HME, por sus siglas en inglés, *Hot Melt Extrusión*) [33, 53], el *KinetiSol*[®] [50, 54] y *Granulación por fusión*; para generar una mezcla homogéneamente dispersa. Después del proceso de enfriamiento, se obtiene un sólido que se tritura, se tamiza o se pulveriza para reducir el tamaño de partícula, o bien se procesa mediante moldeo por inyección para desarrollar formas de dosificación adecuadas. Esta técnica sólo se puede aplicar cuando el fármaco y el acarreador son miscibles a la temperatura de calentamiento. Cuando no son compatibles, se observan dos fases líquidas o se genera una suspensión en la mezcla en caliente [41].

En este artículo nos vamos a centrar en el método de *Granulación por fusión*, esta metodología 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. Dos de los equipos más empleados son el lecho fluido (FB, por sus siglas en inglés, *Fluid bed*) y el mezclador de alto corte.

Método de fusión- evaporación del solvente

Consiste en la combinación de las tecnologías a base de evaporación de solvente y fusión. Se utilizan varios equipos farmacéuticos convencionales, pero el más adecuado es el FB. Se preparan la SD disolviendo un fármaco en un solvente adecuado y luego se incorpora esta solución en un acarreador fundido, seguido de la eliminación del solvente por un método de secado y la consecuente solidificación. El estado sólido del fármaco precipitado en la SD puede verse afectado por el uso de solventes, por lo que pueden generarse polimorfos no deseados. 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, lo que hace que esta técnica sea más adecuada para moléculas de fármaco termolábiles [41].

Aplicaciones innovadoras de la granulación por fusión en mezcladores de alto corte en la fabricación de las dispersiones sólidas

Mezclador de alto corte

El mezclador de alto corte (*HSM*, por sus siglas en inglés *High Shear Mixer*), es un equipo que se utiliza para realizar la mezcla y granulación de polvos farmacéuticos en un solo paso y de forma rápida y eficaz. La granulación es la aglomeración (unión derivada de fuerzas intermoleculares) de partículas de polvo para generar un material

con mejores propiedades mecánicas. Estas estructuras de mayor tamaño mantienen su forma y son denominadas gránulos. Los gránulos exhiben mejores propiedades reológicas que los polvos, aumentando la compactabilidad y mejorando el flujo de los materiales, lo que facilita el llenado de cápsulas o de matrices para la compresión de tabletas.

En la industria farmacéutica, los mezcladores de alto corte se utilizan cotidianamente para fabricar granulados, para lo cual se incluye en la fórmula del medicamento un excipiente de tipo aglutinante que confiere propiedades cohesivas a los materiales multiparticulados, previniendo la segregación de éstos. Con una cantidad pequeña de aglutinante, se llega primero a un estado pendular, en el que las partículas se unen por la viscosidad del aglutinante y las interacciones moleculares de tipo fuerzas de Van der Waals dadas por la tensión interfacial. Al añadir más aglutinante, se obtiene un estado funicular, y si se sigue aumentando la cantidad del aglutinante, se llega al estado capilar, en el que el conjunto de partículas se mantiene unidas por fuerzas de puente capilar, desplazando el aire interpuesto. Si se agrega un exceso del agente aglutinante se rebasa el “punto de granulación”, puesto que se conduce a un estado de suspensión no deseable en un proceso de granulación [55].

El HSM consta de un recipiente cerrado de acero inoxidable que contiene un impulsor principal (mezclador, generalmente formado por hélices de tres aspas) en el que dará lugar al mezclado y permitirá la formación del granulado en un solo paso. Las aspas giran a una alta velocidad, ajustable en el intervalo de 0 a 1500 rpm [56], y un cortador o *chopper* que gira a una velocidad de entre 0 y 3000 rpm, evitando la formación de grandes aglomerados [57]. El HSM puede estar provisto de una camisa calefactora, que trabaja a temperaturas relativamente bajas (50-80 °C) [58] pero que es suficiente para fundir algún componente de la fórmula. El equipo incluye una pistola de aspersión dirigida a la mezcla de ingredientes mediante la cual se asperja el líquido para aglutinar los polvos.

En la aplicación del HSM en la granulación por fusión, el acarreador actúa como un agente aglutinante que genera dispersiones sólidas amorfas. El proceso consiste en calentar una mezcla del componente activo, aglutinante o acarreador y otros excipientes a una temperatura igual o por encima del punto de fusión del aglutinante [41, 59].

Los mezcladores de alto corte se pueden aplicar para la fabricación de las dispersiones sólidas, aprovechando el hecho de que esta tecnología distribuye homogéneamente el API en cada unidad de volumen de los excipientes empleados. Cabe destacar que, al igual que la granulación convencional, el proceso de granulación por fusión se da en un solo paso [60]. La granulación por fusión en un mezclador de alto corte se inicia incorporando el API en estado sólido, seguido de la adición del polímero acarreador fundido (que tendrá también la función de aglutinante). Los componentes se mezclan por el impulsor principal, cuya la velocidad se va aumentando progresivamente para

obtener una distribución del agente aglutinante. El aumento de temperatura resulta en la fusión del aglutinante, provocando junto con la agitación de alto corte la unión íntima o molecular de las partículas. Durante el proceso, el *chopper* evita la formación de grandes granulados. El último paso es el proceso de enfriamiento [57, 61].

El proceso es versátil porque el acarreador puede adicionarse en tres formas: mediante una pistola de aspersión, pulverizado o previamente fundido (aglutinantes de bajo punto de fusión y baja Tg) (Fig. 5) junto con el resto de componentes de la mezcla. Generalmente se trabaja con sustancias de punto de fusión de 50 a 90 °C [58-62], dando lugar a la unión de las partículas sólidas en diferentes estados. Los aglutinantes que se utilizan en esta metodología pueden ser hidrofóbicos o hidrofílicos, lo cual definirá un atributo crítico de la disolución del ingrediente activo [41, 59]. Se producen dos modos diferentes de aglomeración de la masa fundida: coalescencia, donde dos o más partículas se unen para formar gránulos de mayor tamaño, e inmersión, cuando las partículas de polvo son sumergidas en un tamaño mayor de gota del aglutinante.

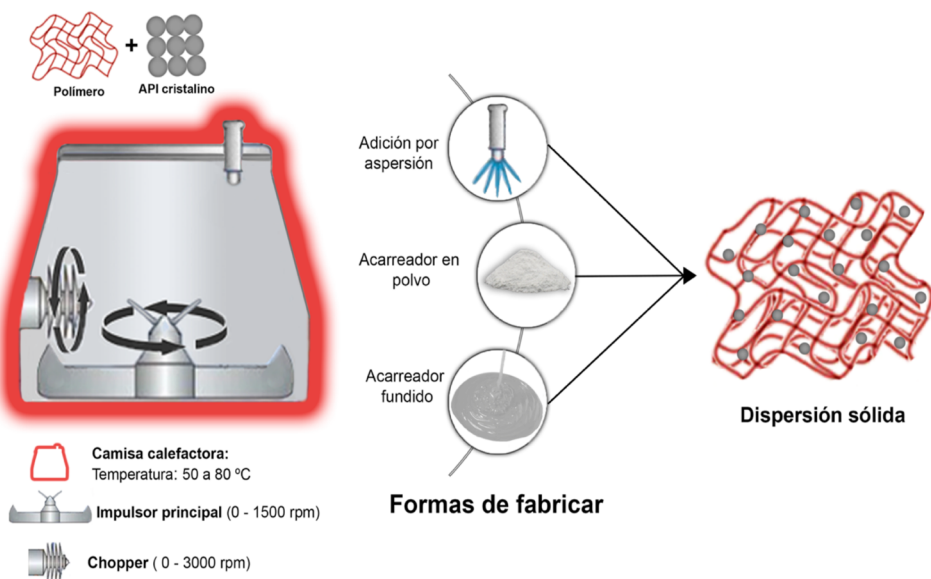


Figura 5. Representación esquemática de tres formas de fabricar dispersiones sólidas en un mezclador de alto corte. Fuente: Elaboración propia con información de [62].

Aspectos operativos de la fabricación de SD por el mezclador de alto corte

Los parámetros críticos en el mezclador de alto corte se muestran en la Fig. 6. El efecto de la carga del mezclador es importante; si se carga muy poco material en el contene-

dor, el movimiento de la masa no será homogéneo, lo que ocasiona un crecimiento descontrolado de aglomerados. Otros controles de proceso son el tiempo de duración del proceso (o residencia del material), la temperatura del producto, dada por la camisa calefactora, y las velocidades de rotación del impulsor y del *chopper*. En general, un aumento en la velocidad del impulsor genera un mayor tamaño medio de gránulo y una distribución de tamaño más acotada; también hay que considerar que la temperatura de la masa aumenta en parte debido al calor generado por la fricción intrínseca al proceso de mezclado de alto corte [56, 63].

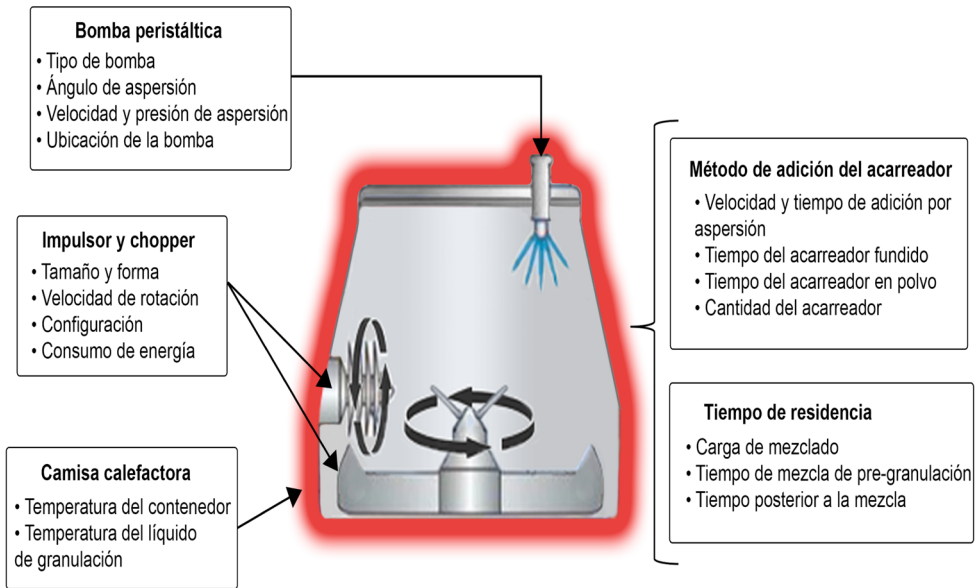


Figura 6. Parámetros críticos del proceso de un mezclador de alto corte. Fuente: Elaboración propia con información de [63].

Al fabricar una SD en un mezclador de alto corte, es crucial considerar que el producto final (medicamento) requiere de otros tipos y cantidades de excipientes. Las variables derivadas de la fórmula (tipo, cantidad, termoplaticidad, estabilidad térmica del polímero y la compatibilidad del API) son atributos críticos de calidad atribuibles a los materiales, que se tienen que tener en cuenta para el control de la nucleación y el crecimiento de los granulados [64]

Mediante el mismo proceso de manufactura se pueden formular gránulos de liberación inmediata o controlada [65], siendo la elección del acarreador polimérico el principal atributo crítico para la calidad del producto final. La elección del acarreador polimé-

rico es importante para obtener una SD eficaz y conlleva uno de los mayores desafíos para los formuladores, ya que influye en la preparación, estabilidad, biodisponibilidad y seguridad del medicamento [28].

Caracterización físico-química de los sistemas sólidos farmacéutico

La caracterización de granulados de SD obtenidos en el HSM se puede llevar a cabo por una variedad de técnicas analíticas que incluyen la evaluación de forma, distribución del tamaño de partícula, estado cristalino, análisis de superficie y pruebas de disolución, entre otras. La Figura 7 presenta un resumen de estas técnicas.

Análisis térmicos

Para determinar el estado sólido del fármaco en el sistema de dispersión y la miscibilidad del fármaco/polímero se utiliza la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés, *Differential Scanning Calorimetry*) para registrar los cambios de entalpía en cada evento térmico [73]. La miscibilidad homogénea de los componentes se observa en el termograma mediante un solo pico de T_g , y este valor se encuentra entre los valores de T_g de los compuestos individuales (aunque no siempre es concluyente, por eso es necesario complementar la caracterización de los gránulos con otras técnicas) [74, 75]. Mediante el pico correspondiente a la temperatura de fusión (T_m) en una mezcla física se puede distinguir el estado cristalino del fármaco, pero cuando se tienen dispersiones sólidas es característica la ausencia de este parámetro; esto es indicativo de que el API se encuentra en estado amorfo en la dispersión sólida [75]. Otra técnica que se puede usar es el análisis termogravimétrico que mide la pérdida o ganancia de masa cuando se somete a diferentes temperaturas; así puede verificarse el contenido de distintos materiales volátiles dentro de la muestra, e identificar polímeros [76].

Caracterización cristalográfica

La difracción de rayos X es la técnica analítica no destructiva más utilizada para la caracterización de sólidos cristalinos, ya sea en la modalidad de monocristal (un único cristal) utilizada para compuestos puros o de polvos (policristalino) para mezclas. Se utiliza con fines cuantitativos y cualitativos. Se determinan las posiciones atómicas, el tamaño de cristal y en la modalidad monocristal las dimensiones de las celdas unitarias [77] y en la modalidad de polvos, se identifican y cuantifican las fases cristalinas. En un sistema de SD se usa para identificar si el API se encuentra en estado cristalino o amorfo [78]. En un difractograma los picos representan el patrón de difracción de los cristales y la ausencia de éstos indica el estado amorfo del fármaco [79].

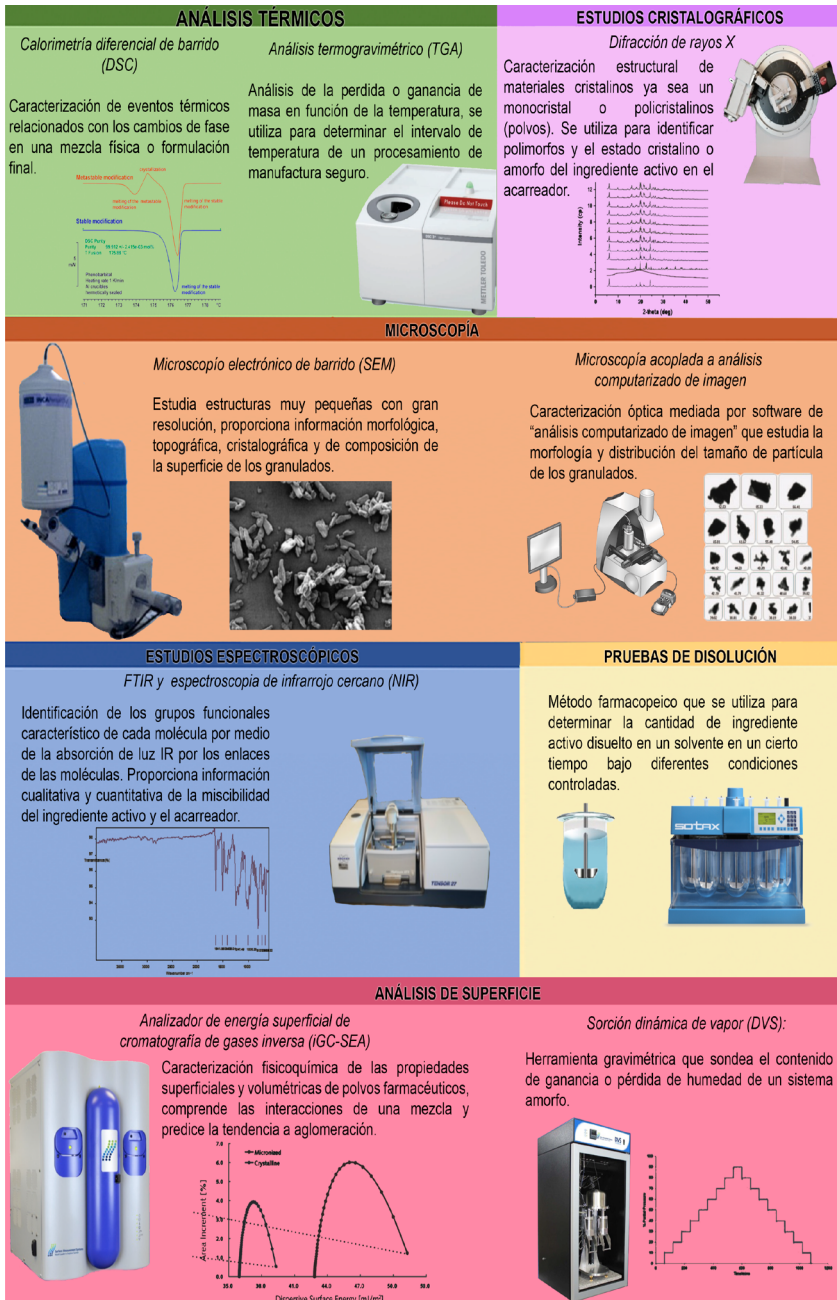


Figura 7. Técnicas de caracterización útiles para evaluar dispersiones sólidas. Fuente: Autoría propia, Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México con imágenes modificadas de [66-72].

Estudios espectroscópicos

Las técnicas de Espectroscopia Infrarrojo con Transformada de Fourier (FT-IR, por sus siglas en inglés, *Fourier Transform Infrared*) e infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés, *Near-Infrared*), se basan en los estados vibracionales que identifican los diferentes grupos funcionales que componen una molécula. Se utilizan para describir las posibles interacciones del fármaco y el polímero, y a través de ellas se identifica la aparición de nuevas interacciones químicas, como la formación de enlaces de hidrógeno entre el API-polímero. En el espectrograma se identifica la existencia de nuevos picos distintivos que no están presentes en los espectros individuales del fármaco y el polímero [76].

Caracterizaciones microscópicas

El microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés, *Scanning Electron Microscope*) permite visualizar y estudiar estructuras muy pequeñas gracias al gran aumento y alta resolución propios de esta técnica. Incluso la SEM proporciona información morfológica, topográfica y cristalográfica, y la composición y porosidad de los granulados [80]. Otro instrumento que se ocupa para caracterizar los sólidos farmacéuticos es el microscopio con el Análisis Computarizado de Imagen, que es un equipo automatizado provisto de videocámara y sistema informático para el registro, digitalización, almacenamiento y procesamiento de datos en cuanto a la distribución del tamaño y forma de las partículas. El equipo ideal para esta técnica es el Morphologi G3 de Malvern Panalytical [66].

Pruebas de disolución *in vitro*

Como se mencionó antes, la prueba de disolución es un método farmacopeico por el cual se cuantifica la cantidad del API disuelto o liberado en un solvente dado, en un tiempo determinado, bajo ciertas condiciones de experimentación. El análisis de la solubilidad del API presente en acarreadores poliméricos es un parámetro importante para la caracterización de los granulados. Existen diferentes aparatos para las pruebas de disolución utilizados, por lo que, dependiendo de la forma farmacéuticas a evaluar, se elige el más adecuado para medicamentos sólidos [81]. Algunos de los más usados son los aparatos USP I, II y IV, este último en la celda de polvos.

Análisis de superficie

El analizador de Energía Superficial de Cromatografía de Gases Inversa (iGC-SEA, por sus siglas en inglés, *Inverse Gas Chromatography- Surface Energy Analyzer*) determina una variedad de propiedades fisicoquímicas de superficie y volumen de muestras sólidas. Esta técnica analítica es simple, rápida y precisa, que proporciona información sobre permeabilidad, solubilidad, cinética de difusión y los parámetros de interacción termodinámica.

mica, propiedades de adhesión y cohesión, área superficial específica, calor y entropías de sorción, transiciones de fase (temperaturas de transición vítrea), isotermas de adsorción, mapeo de heterogeneidad de energía superficial, propiedades ácido-base; y energías superficiales dispersivas y polares. Asimismo, si se mide la tasa de cristalización de las dispersiones amorfas se pueden sugerir las condiciones de almacenamiento y el ciclo de vida de los productos farmacéuticos [82, 83]. El Sistema de Sorción Dinámica de Vapor (DVS, por sus siglas en inglés, *Dynamic Vapor Sorption*), aporta información importante de sistemas amorfos, como: la movilidad molecular y parámetros térmicos (T_g, cristalización y termoporometría) y mide la cantidad, la cinética de la sorción de solvente por la muestra, cambiando la concentración de vapor que rodea la muestra y midiendo el cambio en la masa de la muestra en función del tiempo [82, 84].

METODOLOGÍA

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda bibliográfica por navegación en línea en las bases de datos PubMed (última consulta 10 de marzo 2022), ScienceDirect (última consulta 5 de febrero 2022), Google Scholar (última consulta 20 de diciembre 2021).

Criterios de inclusión:

- Fármacos modelo clase II del SCB que se hayan formulado como dispersiones sólidas.
- Dispersiones sólidas fabricadas en un mezclador de alto corte.
- Textos escritos en inglés y español.
- Publicaciones de editoriales reconocidas internacionalmente con un factor de impacto mínimo de 0.5 de acuerdo a lo reportado por la revista.

Criterios de exclusión:

- Estudios de fármacos de solubilidad mejorada no formulados como dispersiones sólidas.
- Artículos en los que no se utiliza el método de granulación por fusión en un mezclador de alto corte.

Estrategia de búsqueda

En las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Google Scholar las palabras de búsqueda que se consideraron fueron las siguientes: solid dispersions; melt granulation

technique; high shear granulator; high shear mixer; solid-state characterization; solubility enhancement; poorly water soluble drugs. Las publicaciones incluidas fueron desde el año 2000 hasta el año 2021.

El número total de estudios en esta revisión fue de noventa y uno. En doce de estos estudios, se obtuvieron SD mediante diferentes métodos. Ocho describen el uso del método de granulación por fusión en un mezclador de alto corte. Catorce estudios emplearon diferentes métodos para analizar el perfil de disolución evaluando así la funcionalidad de la dispersión sólida.

Proceso de selección y recopilación de datos

El conjunto de resultados que se encuentran en la tabla de este manuscrito se identificó como los estudios más importantes realizando la técnica de dispersiones sólidas en un mezclador de alto corte.

RESULTADOS

Experiencias en la formulación de dispersiones sólidas mediante el método de granulación por fusión en mezcladores de alto corte

Se encontraron ocho artículos que cumplen los criterios de inclusión establecido, lo que indica que el método no se ha popularizado para la producción de SD. Sin embargo, los resultados publicados son alentadores en tanto describen la aplicación exitosa de los HSM a la fabricación de SD. A continuación, se revisan las publicaciones sobre las experiencias en la mejora de la velocidad de disolución y solubilidad de fármacos poco solubles que fueron procesados en un acarreador polimérico, utilizando un mezclador de alto corte como equipo para la obtención del sistema de dosificación. Los estudios demuestran la capacidad de esta técnica para generar formulaciones con una solubilidad mejorada.

Voinovich *et al.* (2000) [85] también de la Universidad de Trieste, buscaron obtener una formulación de teofilina de liberación sostenida utilizando lactosa anhidra como diluyente y ácido esteárico como acarreador en un mezclador de alto corte. Hicieron pruebas variando la velocidad del rotor y el tiempo de mezclado para obtener diferentes tamaños de partícula. Con las formulaciones elaboradas, hicieron pruebas de velocidad de disolución (aparato USP I, 900 mL, 250 mg, 100 rpm, medio, 37 °C), encontrando que el mayor tamaño de partícula (2000 μm) liberaba más lentamente el fármaco a pH de 7,4 con una liberación del 50% en 3 horas y del 100% a 8,5 horas; los otros tamaños liberaron el fármaco más rápido (1250 μm : 100% en 5,5 hrs)

(800 μm : 100% en 4,5 hrs) (630 μm : 100% en 2,5 hrs). Optimizando el proceso para procurar la eficiencia más alta de un tamaño de partícula, los datos obtenidos fueron: velocidad del rotor 350 rpm y tiempo de mezclado de 21 min, obteniendo un rendimiento del 96% y al evaluar la forma de los gránulos observaron que éstos eran de una forma esférica bastante regular. Se analizó el tamaño de poro mediante la técnica de porosimetría de mercurio, observando que los poros pasaron de un tamaño de 18,39 mm^3/g a 707 mm^3/g después de la disolución, lo cual explica el mecanismo de liberación prolongada del fármaco. Mediante SEM, se observó que las partículas tenían una forma esférica regular y se verificó el tamaño de poro. Con los datos de tamaño de poro, forma de las partículas y velocidad de disolución se evaluaron diferentes modelos matemáticos de liberación, eligiendo el transporte de orden cero como el modelo que mejor explica la liberación a pH 7,4, mientras que a pH 1,2 se ajustó una difusión no Fickiana. Además, hicieron pruebas *in vivo* para analizar la concentración plasmática del fármaco en el tiempo, administrando cápsulas de 300 mg a cuatro pacientes sanos. Se observó que las T_{max} (5.50 h) y $T_{1/2}$ (16,43 h) se comportan como formulaciones de liberación rápida, por lo que los autores especulan que esto podría deberse a un fenómeno flip-flop (cuando la tasa de absorción de un compuesto es significativamente más lenta que su tasa de eliminación), aunque debido al pequeño número de sujetos y a la variabilidad, los resultados fueron insuficientes. En conclusión, se realizó una formulación de liberación prolongada por el método de granulación por fusión en un HSM, obteniendo resultados satisfactorios después de la optimización del proceso a 350 rpm y 21 min de mezclado. El mezclador de alto corte permite un proceso de un solo paso y prescindir de una operación de recubrimiento pelicular. La fórmula optimizada fue suficiente para limitar la liberación *in vitro* del fármaco (de forma dependiente del tamaño de partícula). Además, se eliminó el uso de solventes, lo que resultó en un proceso para obtener gránulos de liberación sostenida más barato, más seguro, más amigable con el medio ambiente y más fácil de realizar [85].

Crowley *et al.* (2000) [86] en la universidad de Bradford en colaboración con Astra-Zeneca, evaluaron el uso de propanolol oleato (POA) como aglutinante en el método de granulación por fusión en un HSM compuesto de dos palas a una velocidad de 60 rpm, adaptada una camisa calefactora, con la finalidad de mejorar las propiedades de procesamiento del fármaco propanolol. El tamaño del lote fue de 31 g. Como primer paso se calentó la lactosa monohidratada a 65-70 °C operando el mezclador a 60 rpm. El POA (5-15% p/p) se calentó previamente a una temperatura de 70 °C y se vertió al mezclador; después de 4 minutos de amasado, el producto se colocó en un horno a 70 °C, pasándolo por un tamiz de 1410 μm . Por último, los gránulos se enfriaron a temperatura ambiente. Se separó por agitación de tamices una fracción

de tamaño de partícula de 355 a 500 μm . La evaluación de la morfología de los granulos se realizó por medio de SEM, demostrando que con una mayor concentración de POA se obtienen gránulos con mayor superficie. Tras resultados preliminares, agregaron 0.2% del tensioactivo laurilsulfato de sodio (SLS, por sus siglas en inglés, *sodium lauril sulphate*). Las pruebas de disolución USP en aparato II con 900 mL de solución buffer de fosfato (pH: 7,4) mostraron que se disminuyó de 25 a 2 minutos el tiempo para obtener el 90% del fármaco disuelto, comparando los gránulos con POA con el propranolol puro [86]. Al igual que otros trabajos, este demuestra que es posible mejorar la velocidad de disolución mediante la técnica de granulación por fusión en un HSM.

Passerini *et al.* (2002) [68] del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Bolonia, prepararon una SD de ibuprofeno, añadiendo lactosa como diluyente y poloxámero 188 (*Lutrol*[®] F68). Como acarreador hidrófilo fundible. Se utilizó un mezclador de alto corte a pequeña escala con un lote de 300 g, se usó una temperatura de 50 °C para la camisa calefactora y una velocidad para el impulsor de 500 rpm. Se obtuvieron partículas con tamaños desde los 200 a los 500 nm, con una carga de fármaco 10% mayor a la teórica (posiblemente debido a la pérdida del aglutinante en las paredes del contenedor). El proceso obtuvo un rendimiento del 91,1%. Interesantemente, el ibuprofeno se encontró de forma homogénea en toda la dispersión sólida. Mediante el uso de SEM se observó que las partículas no eran de forma esférica y que tenían una superficie rugosa, lo que se interpreta como una mayor relación de superficie y una humectabilidad mejorada. No se obtuvieron evidencias de la formación de cristales dentro de la formulación, lo que demuestra que el API se dispersó de forma correcta por la fuerte interacción de éste con el polímero. La velocidad de disolución aumentó con la formación de la SD, siendo de 74,5% en 10 min para la dispersión sólida, mientras que el fármaco puro sólo disuelve un 22,3%. Los análisis por la técnica de XRD demuestran que no hay cristales de ibuprofeno. Por lo tanto, se verificó que la mezcla es eutéctica debido a la fusión del fármaco con el polímero, siendo éste la principal razón del aumento en la velocidad de disolución del ibuprofeno. Las curvas del DSC evidenciaron interacciones entre el fármaco y los excipientes, permitiendo que el ibuprofeno se disperse de forma eficiente en la matriz de polímero. Estas interacciones en la mezcla eutéctica son responsables de mejorar la solubilidad del fármaco, y no sólo el cambio de la forma cristalina a la amorfa. Por último, se evaluó la estabilidad de los gránulos, y se verificó que éstos permanecían estables al menos por un año a 25 °C, manteniendo los mismos perfiles de disolución que los recién preparados [68].

Hamdani *et al.* (2002) [87] del laboratorio de Farmacia Galénica y Biofarmacia de la Universidad Libre de Bruselas, obtuvieron pellets de liberación prolongada con cua-

tro fármacos de diferentes solubilidades. Por un lado utilizaron clorhidrato de fenilefrina (un fármaco altamente soluble en agua) granulando este activo con lactosa de malla 450 y una mezcla de *Precirol*® y *Compritol*® 888 (dos aglutinantes lipídicos). Por otro lado, fabricaron pellets de liberación sostenida con tres fármacos menos solubles: clorhidrato de ciprofloxacina, ketoprofeno y teofilina, mediante la pelletización por fusión en un mezclador de alto corte equipado con una camisa calefactora para mantener la temperatura alrededor de 45 °C. En cada caso se ajustaron la velocidad del impulsor y del *chopper* variando en un intervalo de 0-4000 rpm, inyectando aire a través de la tapa del recipiente: los pellets fueron enfriados a temperatura ambiente. La composición de los pellets de clorhidrato de fenilefrina fue del 2% de fármaco, la mezcla de aglutinantes lipídicos a distintas concentraciones (18, 25, 40, 60 y 80%) empleando lactosa como diluyente. Para los pellets de los fármacos de menor solubilidad, la composición fue 75% de fármaco, 15% *Precirol*® y 10% *Compritol*® 888. Se evaluó la distribución de tamaño de partícula mediante un análisis de siete tamices (700-1500 mm) en un aparato vibratorio. La evaluación de la morfología se hizo por SEM. Los pellets de clorhidrato de fenilefrina con 60% del aglutinante lipídico presentaron un mayor tamaño particular (1240 µm) y una morfología esférica, con una superficie más lisa. La cantidad de fármaco liberado se evaluó en un disolutor con aparato USP 2 (paletas) a un volumen de 600 ml a dos pH (1,5 y 7,0). A un pH 7,0 obtuvieron pellets de liberación prolongada en formulaciones con 25 y 40% de aglutinante; con el 60% de aglutinante se liberó alrededor de 85% del fármaco en 16 horas. De los pellets fabricados con 75 % de fármacos de baja solubilidad evaluados a un de pH 7 y un tiempo de 11 h, el ketoprofeno mostró una mayor liberación del fármaco (80%), seguido de teofilina y ciprofloxacino (aprox. 40%). El caso de pellets de ciprofloxacino analizados a pH de 1,5, liberaron menos del 10% del fármaco [87]. Este estudio demuestra la posibilidad de modular la velocidad de liberación de fármacos con el uso de acarreadores específicos mediante la tecnología de granulación por fusión en mezcladores de alto corte.

Rodriguez *et al.* (2002) [64] prepararon granulados mediante diferentes técnicas (granulación húmeda, fusión y con vapor) con el fin de evaluar si la granulación con vapor podría ser ventajosa para formulaciones de liberación inmediata. Elijiendo como fármaco modelo de baja solubilidad el diclofenaco al 10% y como acarreador polimérico el polietilenglicol (PEG) 4000 al 90%, utilizaron un HSM equipado con una camisa eléctrica como sistema de calentamiento con un volumen del recipiente de 2 L y lotes de 300 g. Mediante pruebas preliminares seleccionaron los parámetros del proceso. Para la granulación por vapor (50 °C) y la granulación húmeda (25 °C), el fármaco y el aglutinante se mezclaron en el HSM por 10 min (velocidad del impulsor 120 - 800 rpm), atomizando el líquido de granulación

(25 mL para la granulación húmeda y 12.3 mL para la granulación por vapor). Los gránulos se secaron a una temperatura de 50 °C en ambos métodos. Para el tercer método, la granulación por fusión, se mezcló el 50% del PEG 4000 con el fármaco, la parte restante se calentó por separado a 70 °C, cuando el HSM alcanza la temperatura de 50 °C se adicionó el PEG fundido a una velocidad del impulsor de 800 rpm con un tiempo de amasado de 15 min. La distribución del tamaño de partícula se evaluó utilizando un agitador vibratorio, la fracción de 750-1500 μm fue utilizada para las evaluaciones posteriores. La morfología por la técnica de SEM arrojó que los granulados por el método de vapor tienen una forma más esférica y un área de superficie mayor (22,96 mm^2), comparados con las otras técnicas de fabricación. Los estudios con DSC y XRD confirmaron la transformación del fármaco en su forma cristalina a la amorfa en todas las muestras. En la prueba de disolución USP 24 en aparato II los gránulos obtenidos por el método de vapor presentaron una mayor velocidad de disolución, liberando más del 70% del fármaco en 10 min con respecto a los 60% de granulación por fusión y húmeda. Por lo tanto, estos datos sugieren que el uso del método de granulación por vapor en un HSM favorece una disolución mejorada, reduciendo la cantidad de agua necesaria para la fabricación, comparada con la granulación húmeda tradicional [64].

Seo *et al.* (2003) [88] de la Danish University of Pharmaceutical Sciences, aplicaron la granulación en un mezclador de alto corte para producir SD por el método de granulación por fusión, usando diazepam como fármaco modelo poco soluble y PEG 3000 y *Gelucire*[®] como acarreadores. Para determinar la cantidad óptima de diazepam, realizaron previamente un diagrama de fases con los datos obtenidos mediante una DSC, con ayuda del cual determinaron que las cantidades adecuadas de diazepam para formar soluciones sólidas fueron 15% de diazepam para PEG y 30% de diazepam para *Gelucire*[®], mientras que para obtener una dispersión sólida bastó con 30% de diazepam para PEG y 40% de diazepam para *Gelucire*[®]. La velocidad del impulsor se llevó a 900 rpm para PEG y 1000 rpm para *Gelucire*[®]. La temperatura de trabajo para PEG fue un intervalo de 60 °C hasta 79 °C y de 85 °C para *Gelucire*[®], de acuerdo al diagrama de fases, aunque la temperatura final de la mezcla dependió también de la fricción en la fase. Se trabajó con un lote de 1500 g aproximadamente. Los granulados se caracterizaron en tamaño, forma y velocidad de disolución. Mediante SEM se analizaron las partículas obtenidas en las diferentes mezclas, encontrando que los granulados de *Gelucire*[®] tuvieron un diámetro menor y una PSD más acotado que las formulaciones con PEG; asimismo se observó que utilizar PEG ayudó a la generación de una forma de partícula más circular. Los granulados de PEG y de *Gelucire*[®] mejoraron significativamente la velocidad de disolución (aparato Erweka DT 70, 6,9 mg, 37 °C, 100 rpm, *buffer* de fosfatos 0,2 M, pH 6,8). Además, se observó

que, a mayores valores de la temperatura máxima del proceso, se generan gránulos con una mejor capacidad de disolución, y que el proceso de enfriamiento también altera este perfil, siendo más solubles aquellos granulados que se enfrían en nitrógeno líquido. La forma de la partícula resultó diferente dependiendo de la técnica usada para enfriar el producto; usando nitrógeno líquido se obtuvieron partículas menos esféricas, mientras que el enfriamiento por FB dio partículas más esféricas y con una PSD más angosta. Interesantemente, no fue necesario dispersar el diazepam en el acarreador previamente fundido antes de cargar el equipo, ya que el mezclado de alto corte es suficiente para alcanzar homogeneidad a las velocidades elegidas, lo cual resulta prometedor para el escalamiento del proceso. Una alternativa a este proceso consiste en pre-mezclar los componentes mediante el método de bombeo. Otro hallazgo importante fue que la velocidad de disolución se controla principalmente mediante la selección del acarreador y depende en menor medida de los procesos de calentamiento o enfriamiento [88].

Perissutti *et al.* (2003) [89] del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Trieste, formularon una carbamazepina de liberación rápida utilizando PEG 4000 y lactosa monohidratada, mediante la técnica de granulación por fusión en un mezclador de alto corte. Además, evaluaron la capacidad de la crospovidona para mejorar la solubilidad de las distintas formulaciones. Para la preparación de los granulados se mezclaron en seco el API, la lactosa y/o la crospovidona durante 10 min a 100 rpm y 70 °C. Después, se añadió el PEG con agitación y se continuó la fase de mezclado durante 5 minutos más a 100 rpm. Durante la fase subsecuente de amasado, la velocidad del impulsor se elevó a 400 rpm durante 5 min. Al final del proceso de granulación, los gránulos se dejaron solidificar a temperatura ambiente extendiéndolos en capas delgadas sobre bandejas. Los gránulos enfriados se almacenaron en bolsas selladas durante 10 días; luego de esto se evaluó el estado cristalino del fármaco por la técnica de XRD de polvos, encontrando que el porcentaje de cristalinidad se redujo significativamente (aunque no desapareció) y que las formas polimórficas se mantuvieron sin cambios después del proceso de granulación por fusión. En los granulados obtenidos se detectaron tres eventos térmicos mediante DSC: la fusión de PEG, la deshidratación de la lactosa y la fusión del fármaco; también se observó que al añadir crospovidona a la mezcla, se incrementó la fluidez de los granulados, lo que indica un efecto positivo sobre las propiedades reológicas. La tasa de disolución del fármaco mostró una mejora *in vitro* en todos los granulados que se prepararon, desde 3,5 hasta 3,7 veces. Las diferentes cantidades de PEG usadas no mostraron diferencia significativa entre sí en la tasa de disolución. Con los granulados que mostraron propiedades de flujo favorables se comprimieron tabletas, lubricándolos con estearato de magnesio al

2%. En todos los casos se mostró buena uniformidad de masa. Las tabletas sin crospovidona intragranular no cumplieron con los tiempos de desintegración establecidos en la Farmacopea Europea; sin embargo, esto se solucionó añadiendo la crospovidona de forma extragranular [89].

Ye *et al.* (2007) [90] en los departamentos de Farmacia de China y Singapur, fabricaron pellets de itraconazol con el objetivo de mejorar su velocidad de disolución, utilizando el método de dispersiones sólidas. La preparación de la dispersión sólida se llevó a cabo mezclando el itraconazol con el acarreador polimérico Eudragit E100, mezclándolos en proporciones (fármaco:polímero) 1:2, 1:3 y 1:4 en una licuadora por 10 min. Posteriormente la mezcla se colocó en un recipiente de acero inoxidable y se calentó a 175 °C, enseguida enfriándola rápidamente colocando hielo en la superficie inferior del recipiente. El producto obtenido, la SD, se molió por 1 minuto y se tamizó, excluyendo las partículas mayores de 250 μm . La preparación de los pellets se llevó a cabo mezclando por 3 minutos el 30% de las dispersiones sólidas de itraconazol con 70% de celulosa microcristalina en un HSM a una velocidad del impulsor de 400 a 1000 rpm y manteniendo el *chopper* apagado. La masa total de cada lote de mezcla de SD de itraconazol con celulosa microcristalina fue de 100 g. Posteriormente, se agregó agua purificada como líquido aglutinante (55 mL mezclando por 5 minutos para obtener los pellets, mismos que se secaron a una temperatura de 40 °C. Se encontró que el prolongar el tiempo de amasado aumenta el tamaño de partícula en un intervalo de 679.3 - 913.5 μm . Las SD se evaluaron por DSC mostrando que en las proporciones mencionadas el punto endotérmico del itraconazol desaparece, sugiriendo que desaparece el estado cristalino del itraconazol, lo cual fue confirmado mediante patrones de difracción de rayos X. Para la prueba de disolución se utilizó un aparato USP II, en el cual se mostró que las dispersiones sólidas en las tres proporciones muestran una mayor velocidad de disolución comparada con el itraconazol puro, con más del 30% del fármaco liberado. Los pellets mostraron tener una disolución de más del 70% del fármaco en 45 minutos, comparado con menos del 1% del fármaco puro [90].

La tabla 1 recupera los resultados obtenidos de estos ocho trabajos publicados.

Análisis FODA de la aplicación del método de granulación por fusión en un mezclador de alto corte en la preparación de dispersiones sólidas

Para evaluar la factibilidad de la implementación de los HSM en la fabricación de SD en la industria farmacéutica, se realizó un análisis de Fortalezas, Oportunidades, Debi-

Tabla 1. Dispersiones sólidas obrenidas por el método de granulación por fusión en mezcladores de alto corte.

Autor	Forma farmacéutica y % de fármaco	% Aglutinante - acarreador	Otro excipiente (diluente)	Velocidad de amasado (rpm)	Temperatura de amasado (°C)	Tamaño de lote (g)	Tamaño de partícula (mm)	Impacto en la disolución
Voinovich et al. (2000) [85]	Pellets de liberación sostenida Teofilina 60%	Ácido esteárico 20%	Lactosa monohidratada malla 200 20 %	325-500	62	Sin datos	< 630-2000	50% en 3 horas ¹
Crowley et al. (2000) [86]	Gránulos de liberación inmediata Propranolol	Propranolol oleato 5-15%	Lactosa monohidratada 90-125 µm Tensioactivo SLS 0.2%	60	70	31	355-500	90% en 2 min
Passerini et al. (2002) [68]	Gránulos de liberación inmediata Ibuprofeno 10%	Poloxámero 188 23 %	Lactosa monohidratada (90% menos de 355 µm) 67%	500	50	300	200-750 ²	3.3x al minuto 10
Hamdani et al. (2002) [87]	Pellets de liberación prolongada Fenilefrina 2%	<i>Precirol</i> [®] + <i>Compritrol</i> [®] 888 60%	Lactosa monohidratada malla 450	400-800	45	250	1240	Aprox. 85% en 16 hrs
	Pellets de liberación sostenida Clorhidrato de ciprofloxacina, ketoprofeno y teofilina 75%	<i>Precirol</i> [®] 15% + <i>Compritrol</i> [®] 888 10%						

Tabla 1. (Continúa)

Rodriguez et al. (2002) [64]	Gránulos de liberación inmediata Diclofenaco 10%	PEG 4000 90%	Sin datos	Método de vapor: 600-800 Método de fusión: 800	Ambos métodos 50	300	700-1500	Método de vapor 70% Método de fusión 60% Ambos en 10 min
Seo et al. (2003) [88]	Gránulos de liberación inmediata Diazepam 2.6 – 6.7 %	PEG 3000 17-17.50 % Gelucire 50/13 16.80 – 17%	Lactosa monohidratada malla 450 76.50 – 80%	900-1000	61.6 – 85.0	1500 aprox.	943 – 1242 ³	4.5x al minuto 15 ⁴
Perissurti et al. (2003) [89]	Gránulos de liberación inmediata ⁵ Carbamazepina 25%	PEG 4000 15-20% PEG 4000: Crospovidona 20:55 % 20:10 %	Lactosa monohidratada malla 200 45 – 60%	400	70	Sin datos	980 - 1500	3.5x - 3.7x al minuto 10
Ye et al. (2007) [90]	Pellets de liberación inmediata Itraconazol	Eudragit	Celulosa microcristalina 70%	400-1000	Sin datos	100	679,3-913,5	30%

¹El perfil de liberación está en función del tamaño del pellet (dado por condiciones de proceso), aquí se reporta a las tres horas porque es el tiempo donde los autores toman en consideración un proceso óptimo.

²Se contempla la mayor fracción de los granulados.

³Se consideran aquí los tamaños de partícula del enfriamiento con nitrógeno, ya que los experimentos demostraron mejores resultados.

⁴Solo se recupera aquí el método de fusión para PEG300 y Gelucire 50/13.

⁵Posteriormente, realizaron tabletas para evaluar el potencial de comprimir granulados preparados por aglomeración en estado fundido.

lidades y Amenazas (FODA) con las dispersiones sólidas fabricadas en HSM a escala de laboratorio, como se muestra en la tabla 2 [55].

Tabla 2. Análisis FODA de la preparación de dispersiones sólidas por el método de granulación por fusión en HSM, según la revisión documental efectuada.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
<p>Puede prescindir del uso de solventes, eliminando la fase de secado y permitiendo que el proceso se dé en un solo paso. Esto se traduce en tiempos de producción reducidos y menor consumo energía [32]. Genera gránulos con mayor densidad (que procesos en lecho fluido, por ejemplo) [51]. Es un método de bajo costo y el equipo es accesible para mantenerlo en un laboratorio [33].</p>	<p>Posible recristalización de API durante el almacenamiento [37].</p>
OPORTUNIDADES	AMENAZAS
<p>Se obtienen sólidos amorfos con solubilidad mejorada [34]. Si se estandarizan los controles del proceso y las variables de entrada, el HSM hace posible la implementación de un proceso a escala industrial para la obtención de SD [91].</p>	<p>Al ser una aplicación nueva de un método conocido, no se tienen estudiados los efectos de los controles de proceso.</p>

Las fortalezas importantes de esta tecnología son que: a) el proceso se desarrolla en un solo paso, b) se evita el uso de solventes (obteniendo un ahorro en el gasto de energético, menor tiempo de producción y reducción de residuos tóxicos) y c) se obtienen gránulos con mayor densidad en comparación con el equipo de lecho fluido [32]. Como oportunidades, está el hecho de que la literatura científica refiere que las dispersiones sólidas son una excelente estrategia para obtener sólidos amorfos. El método de HME actualmente es de los más utilizados en procesos de granulación y mezclado, pero no está popularizado, pues requiere de un equipo cuyo uso no está extendido en la mayoría de los laboratorios farmacéuticos, lo cual limita sus aplicaciones inmediatas para innovar procesos y productos, especialmente en las industrias locales o en las dedicadas a la producción de medicamentos genéricos en Latinoamérica. La HSM permite la implementación de un proceso a escala industrial para obtener SD. Una debilidad de la HSM (y de todos los métodos de fusión) es que existe la posibilidad de que el API se recristalice durante el almacenamiento [37]. Como amenaza encontramos que, al tratarse de una nueva aplicación de un equipo conocido, no se tienen estudiados a profundidad los efectos de controles del proceso y las variables de entrada.

CONCLUSIONES

La baja solubilidad de los fármacos condiciona su absorción. La mayoría de las nuevas entidades químicas son poco solubles en disolventes acuosos, lo que ocasiona la baja biodisponibilidad de estos fármacos y por lo tanto la obstrucción del efecto terapéutico. Es posible potenciar las características biofarmacéuticas de los fármacos si se agrega más de un polímero y/o un tensoactivo en la fórmula. En la formulación de SD, es importante seleccionar correctamente polímeros que cumplan con las condiciones adecuadas. Se sugiere considerar acarreadores poliméricos hidrofílicos que sean amorfos y que tengan valores bajos de T_g, que permitan la dispersión del fármaco en su forma amorfa y que formen una dispersión monofásica. Además, es deseable añadir un agente tensoactivo para la formación de micelas, con el fin de permitir la formación de dispersiones sólidas amorfas novedosas y patentables, con un buen rendimiento.

La revisión de la bibliografía muestra que las SD fabricadas en HSM son un método exitoso para lograr que los fármacos clase II del BCS modifiquen sus propiedades fisicoquímicas de solubilidad y velocidad de disolución. En cuanto al proceso de fabricación, existe una amplia variedad de metodologías para la fabricación de las DS. Los HSM han sido utilizados exitosamente para fabricar DS por varios métodos, como la granulación por la vía húmeda, la evaporación de solvente y la fusión. El precedente en el uso de HSM en la industria farmacéutica para la granulación convencional supone una ventaja, porque elimina los costos de inversión en infraestructura derivados de la compra de equipos más sofisticados, como el extrusor por fusión en caliente o el lecho de secado por aspersión. Los HSM son una tecnología apta para implementar procesos de fabricación de SD, con una perspectiva útil en la implementación de procesos novedosos con tecnología disponible. En suma, la manufactura de dispersiones sólidas por el método de granulación por fusión en HSM representa una oportunidad para desarrollar medicamentos innovadores a costos reducidos y dosis adecuadas que tengan una biodisponibilidad mejorada a precios accesibles, lo que se traduce en una mejor calidad de vida del paciente a quien se lo prescriban.

En 1961 se propuso por vez primera la fabricación de SD, y su aplicación para la mejora de la velocidad de disolución sigue vigente. Los ocho artículos antes revisados reportaron la aplicación exitosa de los HSM en la producción de SD de solubilidad mejorada. Por ello proponemos que esta tecnología sea implementada en procesos de fabricación de formas farmacéuticas orales competitivas a nivel internacional, replanteando los alcances de los equipos disponibles en los países latinoamericanos. Las ventajas que presenta el HSM han sido demostradas, pero es necesario difundir y ampliar los casos de estudio de aplicaciones de los HSM en la fabricación de SD, para que éstas representen una alternativa de producción comercial interesante para la industria farmacéutica latinoamericana.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México por la beca nacional otorgada, así como al Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología del Estado de México por el apoyo financiero al proyecto de investigación Mujeres Científicas 2021.

REFERENCIAS

1. FDA, *Generic Drugs: Questions & Answers*, 2021. URL: <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers#q1>, consultado el 28 de marzo de 2022.
2. IQVIA, *Valuing the Research-based Pharmaceutical Industry in Latin America: assessing the economic & societal footprint*, 2021. URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/valuing-the-research-based-pharmaceutical-industry-in-latin-america/iqvia-institute-valuing-the-research-based-pharmaceutical-industry-in-latam-11-21-forweb.pdf>
3. K.I. Dhanya, *Key shifts in the Latin American Central Lab Market*, 2018. URL: <https://www.clinicalleader.com/doc/key-shifts-in-the-latin-american-central-lab-market-0001>, consultado el 29 de marzo de 2022.
4. L. Di, P.V. Fish, T. Mano, Bridging solubility between drug discovery and development, *Drug Discov. Today*, **17**(9-10), 486-495 (2012).
5. M. Rodriguez-Aller, D. Guillarme, J.L. Veuthey, R. Gurny, Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **30**, 342-351 (2015).
6. P. Clayton, M. Feldman, Academic teams and commercialization in the life sciences, *Front. Res. Metrics Anal.*, **6**(Sept.), 1-9 (2021).
7. G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, *Pharm. Res.*, **12**(3), 413-420 (1995).

8. R.A Bellantone, Fundamentals of Amorphous Systems: Thermodynamic Aspects, en: N. Shah, H. Sandhu, D. Choi, H. Chokshi, A. Malick (editores), *Amorphous Solid Dispersions. Advances in Delivery Science and Technology*, Springer, New York (NY), 2014.
9. M.G. Papich, M.N. Martinez, Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) criteria to predict oral absorption of drugs in dogs: Challenges and pitfalls, *AAPS J.*, **17**(4), 948-964 (2015).
10. S. Alshehri, S.S. Imam, A. Hussain, M.A. Altamimi, N.K. Alruwaili, F. Alotaibi, A. Alanazi, F. Shakeel, Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents, *Drug Deliv.*, **27**(1), 1625-1643 (2020).
11. WHO, *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*, WHO Technical Report Series 206AD (937), pp. 1-47.
12. S.H. Park, H.K. Choi, The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs, *Int. J. Pharm.*, **321**(1-2), 35-41 (2006).
13. V.P. Shah, G.L. Amidon, [G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. *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.*, **16**(5), 894-898 (2014).
14. C.Y. Wu, L.Z. Benet, Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system, *Pharm. Res.*, **22**(1), 11-23 (2005).
15. L.Z. Benet, The role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in drug development, *J. Pharm. Sci.*, **102**(1), 34-42 (2013).
16. L.Z. Benet, G.L. Amidon, D.M. Barends, H. Lennernas, J.E. Polli, V.P. Shah, S.A. Stavchansky, L.X. Yu, The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs, *Pharm. Res.*, **25**(3), 483-488 (2008).
17. T. Vasconcelos, S. Marques, B. Sarmiento, The biopharmaceutical classification system of excipients, *Ther. Deliv.*, **8**(2), 65-78 (2017).

18. S.R. Byrn, G. Zografi, X.S. Chen, *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*, Wiley, 2017, pp. 249-264.
19. M. Mosharraf, C. Nyström, Apparent solubility of drugs in partially crystalline systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**(6), 603-622 (2003).
20. D. Mehtani, A. Seth, P. Sharma, R. Maheshwari, S.N. Abed, P.K. Deb, M.B. Chougule, R.K. Tekade, Dissolution profile consideration in pharmaceutical product development, en: R.K. Tekade, *Dosage Form Design Considerations: Volume I*, Elsevier Inc., 2018, pp. 287-336.
21. V.A. Gray, T.W. Rosanske, Dissolution, en: C.M. Riley, T.W. Rosanske, G. Reid (editors), *Specification of Drug Substances and Products*, Elsevier, 2020, pp. 481-503.
22. P. Costa, J. Sousa-Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles of diltiazem modified-release formulations, *Dissolut. Technol.*, **16**(2), 41-46 (2009).
23. T.X. Viegas, R.U. Curatella, L.L. Van Winkle, G. Brinker, Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus, *Pharm. Technol., North Am.*, **25**(6), 44-53 (2001).
24. B. Shekunov, E.R. Montgomery, Theoretical analysis of drug dissolution: I. Solubility and intrinsic dissolution rate, *J. Pharm. Sci.*, **105**(9), 2685-2697 (2016).
25. J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, Prodrugs: Design and clinical applications, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**(3), 255-270 (2008).
26. Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int. J. Pharm.*, **420**(1), 1-10 (2011).
27. N. Adawiyah, M. Moniruzzaman, S. Hawatulaila, M. Goto, Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems, *MedChemComm*, **7**(10), 1881-1897 (2016).
28. A.M. Master, M.E. Rodriguez, M.E. Kenney, N.L. Oleinick, A.S. Gupta, Physical stability of salts of weak bases in the solid-state, *J. Pharm. Sci.*, **99**(5), 2386-2398 (2010).
29. S.V. Kurkov, T. Loftsson, Cyclodextrins, *Int. J. Pharm.*, **453**(1), 167-180 (2013).

30. R. Nagarajan, E. Ruckenstein, Theory of surfactant self-assembly: A predictive molecular thermodynamic approach, *Langmuir*, **7**(12), 2934-2969 (1991).
31. B.Y. Shekunov, P. Chattopadhyay, H.H.Y. Tong, A.H.L. Chow, Particle size analysis in pharmaceuticals: Principles, methods and applications, *Pharm. Res.*, **24**(2), 203-227 (2007).
32. N. Schultheiss, M. Roe, S.X.M. Boerrigter, Cocrystals of nutraceutical p-coumaric acid with caffeine and theophylline: Polymorphism and solid-state stability explored in detail using their crystal graphs, *CrystEngComm*, **13**(2), 611-619 (2011).
33. A.G. Cid, A. Simonazzi, S.D. Palma, J.M. Bermúdez, Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs, *Ther. Deliv.*, **10**(6), 363-382 (2019).
34. X. Zhang, H. Xing, Y. Zhao, Z. Ma, Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs, *Pharmaceutics*, **10**(3), 74 (2018).
35. K. Sekiguchi, N. Obi, 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.*, **9**(11), 866-872 (1961).
36. T.T.D. Tran, P.H.L. Tran, J. Lim, J.B. Park, S.K. Choi, B.J. Lee, Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly water-soluble drug, *Ther. Deliv.*, **1**(1), 51-62 (2010).
37. A.R. Nair, Y.D. Lakshman, V.S.K. Anand, K.S.N. Sree KSN, K. Bhat, S.J. Dengale, Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion technology, *AAPS PharmSciTech*, **21**(8), 309 (2020).
38. M. Slámová, T. Školáková, A. Školáková, J. Patera, P. Zámstný, Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **56**, 101518 (2020).
39. S. Janssens, G. Van den Mooter, Review: Physical chemistry of solid dispersions, *J. Pharm. Pharmacol.*, **61**(12), 1571-1586 (2009).
40. F. Meng, U. Gala, H. Chauhan, Classification of solid dispersions: Correlation to (I) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **41**(9), 1401-1415 (2015).

41. N.B. Jadav, A. Paradkar, Solid dispersions: Technologies used and future outlook, en: R. Shegokar (editor), *Nanopharmaceuticals: Volume 1: Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems*, Elsevier Inc., 2020, pp. 91-120.
42. A.R. Tekade, J.N. Yadav, A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs, *Adv. Pharm. Bull.*, **10**(3), 359-369 (2020).
43. C.L.N. Vo, C. Park, B.J. Lee, Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **85**(3 Part B), 799-813 (2013).
44. S.R.K. Vaka, M.M. Bommana, D. Desai, J. Djordjevic, W. Phuapradit, N. Shah, *Excipients for Amorphous Solid Dispersions*, Springer, New York (NY), 2014, pp. 123-161.
45. S. Sareen, L. Joseph, G. Mathew, Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion, *Int. J. Pharm. Investig.*, **2**(1), 12 (2012).
46. A.N. Ghebremeskel, C. Vemavarapu, M. Lodaya, Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Stability testing of selected solid dispersions, *Pharm Res.*, **23**(8), 1928-1936 (2006).
47. D.K. Mishra, V. Dhote, A. Bhargava, D.K. Jain, P.K. Mishra, Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications, *Drug Deliv. Transl. Res.*, **5**(6), 552-565 (2015).
48. P.H.L. Tran, T.T.D. Tran, J.B. Park, B.J. Lee, Controlled release systems containing solid dispersions: Strategies and mechanisms, *Pharm. Res.*, **28**(10), 2353-2378 (2011).
49. D.G. Yu, J.J. Li, G.R. Williams, M. Zhao, Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review, *J. Control. Release*, **292**, 91-110 (2018).
50. H. Sandhu, N. Shah, H. Chokshi, A.W. Malick, *Overview of Amorphous Solid Dispersion Technologies*, Springer, New York (NY), 2014, pp. 91-122.
51. M. Kidokoro, Y. Haramiishi, S. Sagasaki, T. Shimizu, Y. Yamamoto, Application of Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMG) for the preparation of granules for tableting: Properties of granules and tablets prepared by FHMG, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**(1), 67-76 (2002).

52. S.H. Surasarang, R.O. Williams, Pharmaceutical cryogenic technologies, en: R.O. Williams III, A.B. Watts, D.A. Miller (editors), *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*, Springer Cham, 2016, pp. 527-607.
53. S. Sarabu, S. Bandari, V.R. Kallakunta, R. Tiwari, H. Patil, M.A. Repka, An update on the contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the twenty-first century: Part II, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **16**(6), 567-582 (2019).
54. D.J. Ellenberger, D.A. Miller, R.O. Williams, Expanding the application and formulation space of amorphous solid dispersions with KinetiSol®: A review, *AAPS PharmSciTech*, **19**(5), 1933-1956 (2018).
55. F. Bossler, E. Koos, Structure of particle networks in capillary suspensions with wetting and nonwetting fluids, *Langmuir*, **32**(6), 1489-1501 (2016).
56. T. Schæfer, B. Taagegaard, L.J. Thomsen, H. Gjelstrup-Kristensen, Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1**(3), 125-131 (1993).
57. T. Schaefer, P. Holm, H.G. Kristensen, Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**(8), 1249-1277 (1990).
58. R. Gokhale, Y. Sun, A.J. Shukla, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd ed., CRC Press, Boca Raton (FL), 2005, pp. 191-228.
59. S. Shanmugam, Granulation techniques and technologies: Recent progresses, *BioImpacts*, **5**(1), 55-63 (2015).
60. F. Zhou, C. Vervaet, J.P. Remon, Influence of processing on the characteristics of matrix pellets based on microcrystalline waxes and starch derivatives, *Int. J. Pharm.*, **147**(1), 23-30 (1997).
61. T. Vilhelmsen, H. Eliassen, T. Schæfer, Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions, *Int. J. Pharm.*, **303**(1-2), 132-142 (2005).
62. P.C. Knight, T. Instone, J.M.K. Pearson, M.J. Hounslow, An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, *Powder Technol.*, **97**(3), 246-257 (1998).

63. L.X. Yu, G. Amidon, M.A. Khan, S.W. Hoag, J. Polli, G.K. Raju, J. Woodcock, Understanding pharmaceutical quality by design, *AAPS J.*, **16**(4), 771-783 (2014).
64. L. Rodriguez, C. Cavallari, N. Passerini, B. Albertini, M.L. González-Rodríguez, A. Fini, Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques, *Int. J. Pharm.*, **242**(1-2), 285-289 (2002).
65. P. Flanders, G.A. Dyer, D. Jordan, The control of drug release from conventional melt granulation matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**(6), 1001-1022 (1987).
66. Malvern Panalytical, *Morphologi G3 basic guide* (English). URL: <https://www.malvernpanalytical.com/en/learn/knowledge-center/user-manuals/MAN0493EN>
67. Mettler Toledo, *Thermal Analysis Excellence, DSC, Differential scanning calorimetry for unmatched performance*, 2015; URL: https://www.mt.com/dam/Analytical/ThermalAnalysis/TA-PDF/DSC3_Brochure_en_30247073A_V05.15_Original_38549.pdf
68. N. Passerini, B. Albertini, M.L. González-Rodríguez, C. Cavallari, L. Rodriguez, Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **15**(1), 71-78 (2002).
69. P. Papneja, M.K. Kataria, A. Bilandi, Formulation and evaluation of solid dispersion for dissolution enhancement of ketoconazole, *Eur. J. Pharm. Med. Res.*, **2**(5), 990-1014 (2015). URL: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejpmr/article_issue/1441965998.pdf
70. Surface Measurement Systems, iGC-SEA, *Inverse Gas Chromatography Surface Energy Analyzer*, Product Brochure. URL: <https://www.surfacemeasurementsystems.com/wp-content/uploads/2014/05/iGC-SEA-brochure-v1.4.pdf>.
71. Surface Measurement Systems, DVS ADVENTURE, *Dynamic Gravimetric Water Vapor Sorption Analysis*, Product Brochure. URL: https://www.surfacemeasurementsystems.com/wp-content/uploads/2020/09/DVS_Adventure_E_Brochure.pdf
72. Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS), UAEM-UNAM, *Difracción de Rayos X*. URL: <http://cciqs.unam.mx/index>.

- php?option=com_content&view=article&id=105&Itemid=76, consultado el 22 de abril de 2022.
73. S.D. Clas, C.R. Dalton, B.C. Hancock, Differential scanning calorimetry: Applications in drug development, *Pharm. Sci. Technol. Today*, **2**(8), 311-320 (1999).
 74. F. Qian, J. Huang, Q. Zhu, R. Haddadin, J. Gawel, R. Garmise, R. M. Hussain, Is a distinctive single Tg a reliable indicator for the homogeneity of amorphous solid dispersion? *Int. J. Pharm.*, **395**(1-2), 232-235 (2010).
 75. D. Medarević, J. Djuriš, P. Barmplexis, K. Kachrimanis, S. Ibrić, Analytical and computational methods for the estimation of drug-polymer solubility and miscibility in solid dispersions development, *Pharmaceutics*, **11**(8), 372 (2019).
 76. J. Djuris, I. Nikolakakis, S. Ibric, Z. Djuric, K. Kachrimanis, Preparation of carbamazepine-Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **84**(1), 228-237 (2013).
 77. A.A. Bunaciu, E.G. Udriștioiu, H.Y. Aboul-Enein, X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications, *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **45**(4), 289-299 (2015).
 78. A. Newman, D. Engers, S. Bates, I. Ivanisevic, R.C. Kelly, G. Zograf, Characterization of amorphous API:Polymer mixtures using X-Ray powder diffraction, *J. Pharm. Sci.*, **99**(5), 2386-2398 (2010).
 79. J. Lu, K. Cuellar, N.I. Hammer, S. Jo, A. Gryczke, K. Kolter, N. Langley, M.A. Repka, Solid-state characterization of Felodipine-Soluplus amorphous solid dispersions, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **42**(3), 485-496 (2016).
 80. A. Almeida, S. Possemiers, M.N. Boone, T. De Beer, T. Quinten, L. Van Hoorebeke, J.P. Remon, C. Vervaet, Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **77**(2), 297-305 (2011).
 81. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (FEUM), 12 ed., México, 2018.
 82. S. Mohammadi-Jam, K.E. Waters, Inverse gas chromatography applications: A review, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **212**, 21-44 (2014).
 83. A. Pal, A. Kondor, S. Mitra, K. Thu, S. Harish, B.B. Saha, On surface energy and acid-base properties of highly porous parent and surface treated activated carbons using inverse gas chromatography, *J. Ind. Eng. Chem.*, **69**, 432-443 (2019).

84. C. Driemeier, F.M. Mendes, M.M. Oliveira, Dynamic vapor sorption and thermoporometry to probe water in celluloses, *Cellulose*, **19**(4), 1051-1063 (2012).
85. D. Voinovich, M. Moneghini, B. Perissutti, J. Filipovic-Grcic, I. Grabnar, Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation, *Int. J. Pharm.*, **203**(1-2), 235-244 (2000).
86. K.J. Crowley, R.T. Forbes, P. York, H. Nyqvist, O. Camber, Drug-fatty acid salt with wax-like properties employed as binder in melt granulation, *Int. J. Pharm.*, **211**(1-2), 9-17 (2000).
87. J. Hamdani, A.J. Moës, K. Amighi, Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process, *Int. J. Pharm.*, **245**(1-2), 167-177 (2002).
88. A. Seo, P. Holm, H.G. Kristensen, T. Schæfer, The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer, *Int. J. Pharm.*, **259**(1-2), 161-171 (2003).
89. B. Perissutti, F. Rubessa, M. Moneghini, D. Voinovich, Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique, *Int. J. Pharm.*, **256**(1-2), 53-63 (2003).
90. G. Ye, S. Wang, P. Wan, S. Heng, L. Chen, C. Wang, Development and optimization of solid dispersion containing pellets of itraconazole prepared by high shear palletization, *Int. J. Pharm.*, **337**(1-2), 80-87 (2007).
91. P.J. Sirois, G.D. Craig, Scale-Up of a high-shear granulation process using a normalized impeller work parameter, *Pharm. Dev. Technol.*, **5**(3), 365-374 (2000).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

A. Garcia-Radilla, M. Ortiz-Reynoso, J.G. Santillán-Benítez, E.T. Alcantara-Fierro, Dispersiones sólidas de solubilidad mejorada fabricadas en mezcladores de alto corte: una oportunidad para la industria farmacéutica local mexicana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(1), 114-154 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n1.102588>