



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE MAGISTER EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE
MATERIALES

**Diseño y evaluación de micropartículas conteniendo
Meloxicam**

Farm. y Bioq. Adriana J. Calcagno

Bahía Blanca

Argentina

2019

PREFACIO

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Magister en Ciencia y Tecnología de los Materiales, de la Universidad Nacional del Sur, y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otras. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia durante el período comprendido entre el 16 de junio del 2009 y 15 de mayo del 2019 bajo la dirección de la Dra. Juliana Piña y el Dr. Santiago Palma.

[Firma del Alumno]



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Secretaria General de posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el.../...../....., mereciendo la calificación de..... (.....)

A mi hija Julia

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que de una forma u otra hicieron posible que pudiera llegar al final de esta meta que me propuse ya hace unos años y a las que les debo este reconocimiento. En primer lugar a mis Directores de tesis.

A Juliana por haberme enseñado como se trabaja y por haber tenido la deferencia de saber entender mis tiempos con sus limitaciones, y de la cual aprendí cada detalle que hoy se ve reflejado en esta tesis y a Santiago por haber tenido la visión de incorporar nuestra profesión como parte del PROMAT.

A Verónica, para mí, mi tercer director, porque siempre estuvo a mi lado, apoyándome, y cubriendo más allá de su obligación, aquello que, por distancia mi Director no podía cubrir, y que también me enseñó y guio en mi trabajo.

A Lili, mi compañera en esta aventura con la que compartí todo, alegrías, tristezas, cansancio, estudio, mates y horas apoyándonos mutuamente y con la convicción de que a pesar de todo, cuando uno está convencido de lo que quiere, puede lograrlo, no importa la edad, el tiempo o lo que digan.

A mis compañeras de la cátedra, Loreana, Mary, Pao y Ale por el apoyo que recibí y las palabras de aliento para poder lograrlo.

A las chicas de PLAPIQUI, Fernanda sobre todo a la que recurrí cada vez que necesitaba y con su alegría y simplicidad me hizo sentir tan bien y me resolvió tantas pequeñas grandes cosas y horarios, además de enseñarme y ayudarme con la parte experimental.

A Maxi García que me acompañó y colaboró en mis primeros pasos con la parte experimental y de quién tengo los más gratos recuerdos.

A los directivos del DBBF y PROMAT, la Dra. María Amelia Cubitto y la Dra. Gabriela Cabeza por el apoyo y la paciencia.

A toda mi familia, a mi papá Policarpo que está en mi corazón, a mi mamá María, a mis hermanos Mariana y Fabián, mis sobrinos, sobrinos nietos y cuñado por estar siempre. Un agradecimiento especial a mi sobrino Maxi, el que ahora ayuda y enseña a la tía y al que admiro por su capacidad y entrega.

A mis amigos de la vida que están siempre.

A Edgardo, por seguir a mi lado a pesar de las horas que le robo mi trabajo.

Por último, a mi hija Julia, lo mejor que me dio esta vida, que creció viendo a su mamá siempre con libros y trabajo, que me acompañó, me ayudó y me animó a terminar esta tesis, por eso va dedicada a vos, siempre fuiste el motor de mis ganas de crecer.

Pronto vendrá el tiempo de descansar y disfrutar otras cosas, con la inmensa alegría de haber hecho lo que me propuse.

RESUMEN

La vía de administración oral de fármacos es la más utilizada para lograr efectos sistémicos. Aproximadamente el 90% de todos los fármacos utilizados para este fin son administrados por esa vía. La respuesta terapéutica de un fármaco depende normalmente de una concentración adecuada del mismo, la cual se debe alcanzar y mantener en el sitio de acción.

Numerosos principios activos de interés farmacoterapéutico presentan baja biodisponibilidad oral, debido principalmente a su baja solubilidad acuosa, entre los cuales se encuentra el Meloxicam, un antiinflamatorio no esteroideo usado en el tratamiento de la osteoartritis y otras enfermedades articulares. Posee mejor tolerancia gástrica disminuyendo las reacciones adversas frente a otros antiinflamatorios motivo por el cual se utiliza con mayor frecuencia en patologías crónicas. Para poder mejorar su biodisponibilidad oral, en esta tesis se planteó la utilización de Dispersiones Sólidas como una estrategia farmacotécnica para mejorar la velocidad de disolución del fármaco.

En el capítulo I se realiza una introducción sobre la importancia de las propiedades de los fármacos frente a su biodisponibilidad oral. Se describen las características de las Dispersiones Sólidas, del Meloxicam y del Poloxamer 188 utilizado para su obtención. Se incluye una extensa revisión bibliográfica que respalda el trabajo.

En el Capítulo II se presentan todos los materiales utilizados en las distintas etapas de desarrollo. Asimismo, se exponen las técnicas empleadas para caracterizar las muestras obtenidas y los métodos utilizados en su obtención.

En el Capítulo III se detalla la obtención de las Dispersiones Sólidas por el método de fusión. Se presentan las caracterizaciones fisicoquímicas, farmacéuticas y fisicomecánicas de las mismas y su comparación con las Mezclas Físicas obtenidas de ambos componentes en iguales proporciones. A partir de los datos obtenidos se sacan las conclusiones.

En el capítulo IV se detalla la obtención de las Dispersiones Sólidas por el método de Atomización que incluye una introducción bibliografía. Se explican los pasos seguidos para seleccionar las condiciones operativas óptimas para el método teniendo en cuenta las características de los compuestos utilizados. Se detallan las caracterizaciones fisicoquímicas y farmacéuticas comparando estos resultados con muestras obtenidas por el método de fusión. Además se describe la incorporación de las muestras obtenidas en la Forma Farmacéutica Cápsulas comparando los perfiles de disolución con otra del Mercado Farmacéutico. Por último se discuten los resultados obtenidos y se presentan las conclusiones correspondientes.

En el Capítulo V a partir de las conclusiones parciales se presentan las conclusiones generales de esta tesis, junto a los principales aspectos a considerar en trabajos futuros.

ABSTRACT

Oral drug administration is the most frequently used method to attain systemic effects. Approximately 90% of all drugs are orally administered. The therapeutic response to a drug usually depends on its correct concentration, which must be achieved and maintained in the action site.

Numerous active pharmaceutical ingredients (API) show low oral bioavailability mainly due to their low solubility in water, such as Meloxicam. Meloxicam is a non-steroid anti-inflammatory used in the treatments for osteoarthritis and other joint disorders. Meloxicam has a better gastric tolerance decreasing adverse reactions compared to other anti-inflammatory drugs, which is why it is more widely used for treating chronic pathologies. In order to improve its oral bioavailability, this thesis poses solid dispersions as a technological strategy to improve the drug's dissolution rate.

On chapter I there is an introduction about the importance of drug properties against its oral bioavailability. The features/characteristics of the various types of solid dispersions and the methods used to obtain them are described on this chapter as well. In addition, properties of Meloxicam and Poloxamer 188 (a polymer used in formulations) are presented. An extensive bibliographic review is included.

On chapter II all the materials used during the various stages of development are presented. Additionally, the techniques applied to characterize the obtained samples as well as the obtention methods are described.

Chapter III details the development of Meloxicam-Poloxamer solid dispersions through the fusion/solidification method. Their physicochemical, pharmaceutical and physicomechanical characterizations are presented and analyzed. In addition, a comparison with the corresponding physical mixtures is given. From the collected data it can be

concluded that the increase of the drug's rate dissolution from solid dispersions is due to the humectant effect of Poloxamer.

Chapter IV describes the development of solid dispersions through spray drying and also includes a bibliographical review. The steps that were followed to select optimum operating conditions are explained, considering the specific features of the system Meloxicam-Poloxamer and the challenge of working at low temperatures without organic solvents. The physico-chemical and pharmaceutical characterizations are detailed, comparing these results to those of the samples obtained through the fusion method. In addition, the incorporation of the obtained solid dispersions under the pharmaceutical form "capsules" is described, contrasting the dissolution profiles against other capsule formulations available in the pharmaceutical market. Finally, the results are discussed. It is concluded that the solid dispersions obtained through spray drying enhance even more Meloxicam's dissolution rate due to the carrier's humectant effect and the decrease in particle size. The same behavior is observed for the formulations added in the prepared capsules.

On chapter V and from the partial conclusions, general conclusions of this thesis are presented along with the main aspects to be considered in future works.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	V
ÍNDICE	VII
INTRODUCCIÓN	1
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL	2
1.2 DISPERSIONES SÓLIDAS.....	6
1.2.1 Métodos de obtención de DSs	11
1.2.2 Ventajas y limitaciones de las DSs.....	14
1.3 FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	15
1.3.1 Mecanismo de acción	15
1.3.2 Efectos terapéuticos	17
1.3.3 Efectos adversos de la administración de AINEs	18
1.3.4 Clasificación.....	18
1.4 OXICAMS	19
1.4.1 Meloxicam	19
1.5 PORTADORES (CARRIERS)	25
1.5.1 Poloxamer	25
1.6 OBJETIVOS.....	28
1.6.1 Objetivo general	28
1.6.2 Objetivos Específicos	29
MATERIALES Y MÉTODOS	30
2.1 MATERIALES.....	31
2.1.1 Meloxicam	31
2.1.2 Poloxamer 188.....	32
2.1.3 Lactosa	34

2.1.4 Otros materiales utilizados.....	35
2-2 MÉTODOS DE OBTENCIÓN.....	35
2.2.1 Métodos de obtención de DS por Fusión del carrier.....	35
2.2.2 Método de obtención de Mezclas Físicas (MF).....	36
2.2.3 Método de obtención de DSs mediante Secado por Atomización.....	36
2.2.3.1 Preparación de las suspensiones a atomizar.....	36
2-2-3-2 Obtención de las DSs por atomización.....	37
2.2.3.3 Rendimiento del proceso de secado por atomización.....	38
2.2.4 Método de elaboración de Cápsulas de gelatina rígida (CGR).....	38
2.2.4.1 Preparación de la formulación para el llenado.....	38
2.2.4.2 Llenado de las CGR.....	39
2.2.4.3 Control de peso de las CGR.....	40
2.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN UTILIZADAS.....	41
2.3.1 Caracterización fisicoquímica.....	41
2.3.1.1 Estudios de solubilidad.....	41
2.3.1.2 Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	42
2.3.1.3 Difractometría de Rayos X de polvo (DRX).....	43
2.3.1.4 Colorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	43
2.3.1.5 Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	44
2.3.1.6 Microscopía de platina calentable (HSM).....	45
2.3.1.7 Cuantificación del fármaco por Espectrofotometría UV-V.....	45
2.3.2 Caracterización Farmacéutica.....	46
2.3.2.1 Estudios de disolución in vitro.....	46
2.3.2.2 Distribución de tamaño de partículas.....	47
2.3.2.3 Mojado: Medida del ángulo de contacto.....	47
2.3.3 Caracterización Fisicomecánica.....	48
2.3.3.1 Densidad a granel y empaquetada.....	48
2.3.3.2 Determinación del Índice de Carr (IC).....	49
2.3.3.3 Medición del ángulo de reposo (α).....	49
2.3.4 Tratamiento estadístico de los datos experimentales.....	50

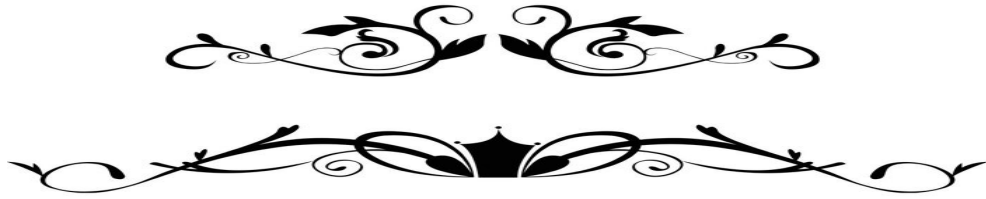
OBTENCIÓN POR FUSIÓN Y CARACTERIZACIÓN	52
3.1 INTRODUCCIÓN	53
3.2 MÉTODO DE OBTENCIÓN POR FUSIÓN	54
3.2.1 <i>Caracterización Físicoquímica</i>	55
3.2.1.1 Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)	55
3.2.1.2 Difracción de Rayos X.....	58
3.2.1.3. Calorimetría Diferencial de Barrido	61
3.2.1.4 Microscopía Electrónica de Barrido	65
3.2.1.5 Determinación del equilibrio de solubilidad	67
3.2.1.6 Microscopía de Platina Calentable.....	73
3.2.2 <i>Caracterización Farmacéutica</i>	74
3.2.2.1 Estudio de Perfiles de Disolución.....	74
3.2.2.2 Ángulo de contacto.....	81
3.2.2.3 Distribución de Tamaño de partícula.....	82
3.2.3 <i>Caracterización Fisicomecánica</i>	84
3.2.3.1 Índice de Carr y Ángulo de reposo	84
3.3 CONCLUSIONES.....	86

OBTENCIÓN POR ATOMIZACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y DESARROLLO

DE UNA FORMA FARMACÉUTICA.....87

4.1 INTRODUCCIÓN	88
4.2 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS A ATOMIZAR.....	91
4.3 SELECCIÓN DE LAS CONDICIONES OPERATIVAS DEL PROCESO DE SECADO POR ATOMIZACIÓN.....	91
4.4 DETERMINACIÓN DE LA PROPORCIÓN MX: PX EN LAS DSS OBTENIDAS	95
4.5 OBTENCIÓN DE UNA MUESTRA DE DS 1:1,6 POR FUSIÓN (DSF)	96
4.6 CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS OBTENIDAS MEDIANTE SECADO POR ATOMIZACIÓN.....	96
4.6.1 <i>Difracción de Rayos X</i>	96
4.6.2 <i>Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)</i>	97
4.6.3 <i>Microscopía Electrónica de Barrido</i>	98

4.6.4 Calorimetría Diferencial de Barrido	101
4.7 EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FARMACÉUTICAS DE LOS SISTEMAS OBTENIDOS	102
4.7.1 Estudio de Perfiles de Disolución	102
4.7.2 Tamaño de partícula	105
4.8 ELABORACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA CONTIENIENDO LAS DSSP	105
4.8.1 Elaboración de las CGR.....	108
4.8.2 Perfiles de disolución de las CGR elaboradas y las CGB del mercado farmacéutico	109
4.9 CONCLUSIONES.....	111
CONCLUSIONES GENERALES.....	113
CONCLUSIONES GENERALES	114
NOMENCLATURA	116
BIBLIOGRAFÍA.....	119



Capítulo I

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La vía de administración oral es la más utilizada para lograr efectos sistémicos. Aproximadamente el 90% de todos los fármacos utilizados para este fin son administrados por esta vía (Valleri *et al.*, 2004).

Las formas farmacéuticas (FF) de administración oral abarcan dos grandes grupos:

A) Formas líquidas: soluciones, suspensiones y emulsiones.

B) Formas sólidas: comprimidos y cápsulas.

Las FF sólidas (FFs) son las de mayor aceptación debido a la dosificación inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Además su forma, tamaño reducido y presentación compacta permiten una fácil administración.

Por otra parte, y a diferencia de las FF líquidas, no requieren medidas y presentan pocas incompatibilidades, siendo su estabilidad superior. Asimismo, son de fácil identificación debido a que se utilizan marcas, números, letras, colores o combinaciones de estos para identificar el fármaco que contienen.

La tecnología farmacéutica ha evolucionado en cuanto al equipamiento disponible para la obtención de comprimidos y cápsulas, lo que hace que este tipo de formas farmacéuticas sean también de elección por cuestiones relacionadas con la producción a gran escala (facilidad de formulación, tiempo, costos, entre otras).

Consecuentemente, en los últimos años, se ha incrementado el diseño de nuevas FFs para administración oral con la finalidad de transportar y liberar el principio activo en el sitio de acción a una velocidad y concentración determinada (Lawrence & Rees, 2000).

Para que un fármaco ejerza su efecto terapéutico debe alcanzar el sitio de acción a una velocidad y magnitud apropiada que depende de los procesos de liberación y absorción (Aulton, 2004).

Cápítulo 1

Para esto, en el caso de una FFs de liberación inmediata, deben ocurrir una serie de fenómenos. Tal como se muestra en la Figura 1-1, estos son:

- disgregación de la FFs y liberación del principio activo,
- disolución del fármaco en el medio fisiológico esencialmente acuoso,
- absorción a través de la membrana biológica y llegada a circulación sistémica.

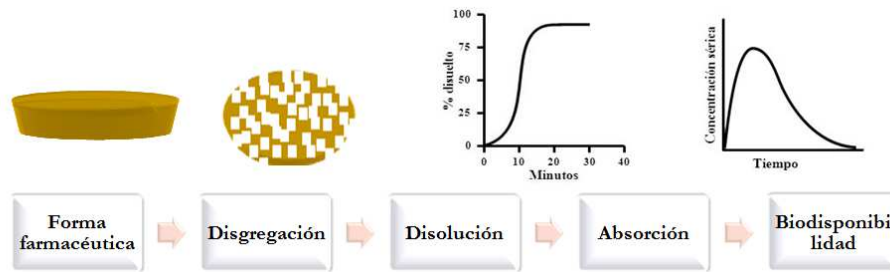


Figura 1-1. Fenómenos involucrados desde la administración de una FFs oral de liberación inmediata hasta su distribución en el organismo.

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa se introduce directamente en la sangre, por lo cual todo el fármaco llega a la circulación y su biodisponibilidad es del 100%.

Sin embargo, cuando un fármaco se administra por otra vía no existe garantía de que la dosis íntegra llega intacta a la circulación sistémica. La fracción de dosis que llega a la circulación sistémica sin sufrir cambios se conoce como ***dosis biodisponible***.

La biodisponibilidad (BD) de un fármaco por tanto se define como “la cantidad y la velocidad con la cual éste alcanza la circulación sistémica, quedando disponible para llegar a su sitio de acción” (Ashford, 2004). Ésta dependerá de factores fisiológicos propios de la vía de administración como así también de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la formulación.

Aquellos fármacos que poseen baja solubilidad en medio acuoso presentan generalmente como factor limitante para su BD la disolución del mismo, mientras que para

Cápítulo 1

los que son muy hidrosolubles el factor limitante puede ser la absorción ya que requiere un cierto carácter lipofílico que facilite la difusión a través de la membrana biológica.

De esta manera, la solubilidad y permeabilidad del fármaco son los parámetros más importantes que definen su perfil biofarmacéutico.

Se ha propuesto un esquema de clasificación biofarmacéutico que organiza a los fármacos en cuatro clases en función de su solubilidad a los diferentes pH del tubo digestivo y de su permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Acorde a su solubilidad y permeabilidad (Amidon *et al.*, 1995; Lindenberg *et al.*, 2004; Kawabata *et al.*, 2011), el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) agrupa a los fármacos dentro las distintas categorías reportadas en la Tabla 1-1 (Kasim *et al.*, 2004).

Tabla 1-1. Clasificación Biofarmacéutica de fármacos.

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

La ecuación de Noyes-Whitney (Ecuación 1.1), que describe la velocidad de disolución de partículas esféricas cuando el proceso de disolución depende de la difusión y no implica ninguna reacción química, refleja la relación existente entre la velocidad de disolución de un fármaco o Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y su solubilidad acuosa.

Cápítulo 1

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C_t)}{h} \quad (1.1)$$

Donde dC/dt es la velocidad de disolución de las partículas de fármaco, D es el coeficiente de difusión del fármaco en solución en los líquidos gastrointestinales, A es la superficie específica de las partículas en contacto con los líquidos gastrointestinales, h es el espesor de la capa de difusión alrededor de cada partícula, C_s es la solubilidad de saturación del fármaco en la capa de difusión y C_t es la concentración del fármaco en los líquidos gastrointestinales a tiempo t . Para clarificar, en la Figura 1-2 se presenta un esquema de la capa de difusión y el cambio de concentración alrededor de una partícula en el proceso de disolución.

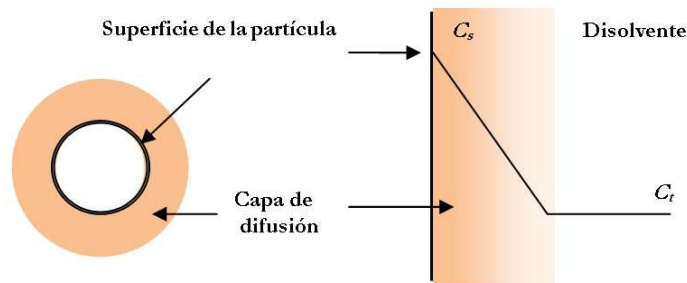


Figura 1-2. Esquema del perfil de concentración de un fármaco alrededor de una partícula en el proceso de disolución.

De acuerdo a la ecuación de Noyes-Whitney, entre las principales estrategias para incrementar la velocidad de disolución se encuentra la posibilidad de aumentar la superficie específica disponible para la disolución (que equivale a disminuir el tamaño de partícula), disminuir el espesor de la capa de difusión modificando las propiedades hidrodinámicas del medio y aumentar la solubilidad de saturación.

Muchas de las nuevas entidades químicas (NEQ) se utilizan para intentar formular FFs que originen una efectiva y reproducible concentración en plasma luego de su administración oral. Sin embargo, numerosas NEQ pertenecen a la Clase II del SCB, es decir

Cápitulo 1

presentan baja solubilidad y alta permeabilidad con rápida absorción a través del tracto gastrointestinal.

Como se menciona previamente, la velocidad de disolución es uno de los pasos cruciales y limitantes de la biodisponibilidad de estos fármacos. La opción más atractiva para aumentar la velocidad de disolución es la mejora mediante enfoques de formulación (Leuner, & Dressman, 2000).

Esto se puede lograr mediante: a) Modificaciones Físicas como disminución del tamaño de la partícula (por micronización, nano-suspensiones), modificación del hábito cristalino, polimorfos, pseudopolimorfos, solubilización-complejación (uso de surfactantes, ciclodextrinas) y/o dispersión del fármaco en carriers (dispersiones sólidas, mezclas eutécticas, dispersiones sólidas no moleculares y soluciones sólidas); o b) Modificaciones Químicas como pro fármacos o formación de sales.

1.2 Dispersiones Sólidas

Las Dispersiones Sólidas (DSs) son ampliamente utilizadas para mejorar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (Chiou & Riegelman, 1969; Leuner & Dressman, 2000; Stegemann *et al.*, 2007).

El término Dispersiones Sólidas describe a aquellas formulaciones donde el fármaco es dispersado homogéneamente en una matriz biológicamente inerte. Estos sistemas han sido definidos como “la dispersión de uno o más principios activos en estado sólido en una matriz inerte (soporte) preparada por fusión, disolución con un solvente orgánico o una combinación fusión-disolución” (Sekiguchi & Obi , 1961).

Según la naturaleza del carrier o soporte, y tal como se presenta en la Figura 1-3, las DSs se clasifican en tres categorías o generaciones (Vasconcelos *et al.*, 2007).

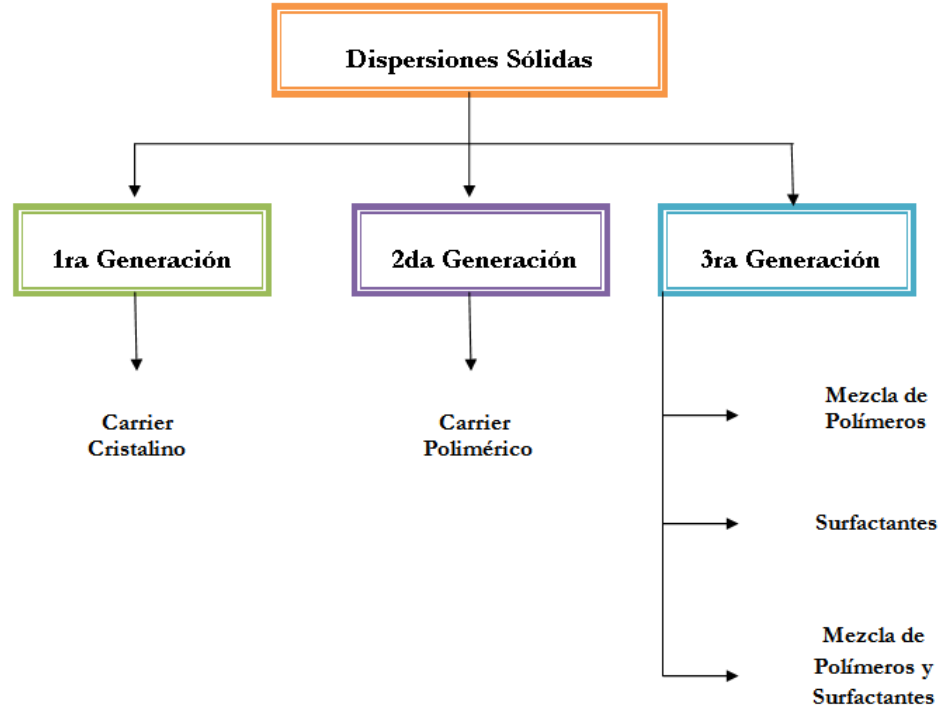


Figura 1-3. Clasificación de las DSs de acuerdo a la naturaleza del carrier utilizado.

Primera Generación. La primera generación de DSs (descriptas por Sekiguchi and Obi, 1961) fue obtenida a partir de portadores cristalinos (carriers) y fármacos de baja velocidad de disolución. En este caso, cuando las DSs se colocan en un medio acuoso, el carrier se disuelve rápidamente y el fármaco poco soluble es liberado del sistema como partículas muy finas, ofreciendo mayor superficie expuesta para la disolución y por ende un aumento en la velocidad de disolución.

En estas DSs el fármaco se dispersa en un carrier cristalino pudiendo formar mezclas eutécticas o monot cticas.

En las mezclas eutécticas, fármaco y carrier son miscibles entre sí en estado líquido e inmiscibles en estado sólido y el punto de fusión de la mezcla es más bajo que el punto de fusión del fármaco y el carrier por separado, existiendo una “temperatura eutéctica” por debajo de la cual no existe fase líquida a una composición eutéctica determinada. A modo de ejemplo, Sekiguchi & Obi (1964) desarrollaron DSs de sulfatiazol/urea y

Cápítulo 1

cloranfenicol/urea, siendo la urea el carrier soluble en agua. Ambas preparaciones exhibieron un aumento en la velocidad de liberación del fármaco y por consiguiente en su BD debido a un menor tamaño de partícula y mayor humectación. En las mezclas monotéticas los puntos de fusión del carrier y fármaco se mantienen constantes.

Las mezclas eutécticas son preferibles porque tanto el fármaco como el portador cristalizarán simultáneamente en el proceso de enfriamiento a una temperatura menor que las mezclas monotéticas, resultando en una buena dispersión del fármaco en el portador y una mejor velocidad de disolución.

El fármaco en estas DSs puede formar un sistema monofásico y homogéneo que contiene cristales mixtos en los cuales el fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz como una “solución sólida”, existiendo un estado de miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente y generalmente la miscibilidad tiene lugar dentro de ciertos límites.

Las soluciones sólidas proveen mayores velocidades de disolución que las mezclas eutécticas debido a que, en el primer caso, el tamaño de partículas es menor (generalmente entre 1 y 10 μm) y, por otro lado, el fármaco disuelto se encuentra en estado amorfo dentro del carrier cristalino. Dado que estos carriers cristalinos son termodinámicamente más estables, tienen la desventaja de no liberar en forma tan rápida el fármaco como lo haría un carrier amorfo.

Los vehículos cristalinos para las DSs de primera generación comprenden a la urea (Sekiguchi & Obi, 1961) y azúcares como el sorbitol y manitol (Jachowicz ,1987; Zajc *et al.*, 2005; Okonogi *et al.*, 1997).

Segunda Generación. Utilizan carriers amorfos, en donde el fármaco es dispersado molecularmente en forma irregular. Estos carriers son generalmente polímeros que pueden ser de origen natural o sintético. Dentro de estos se pueden mencionar: Polivinilpirrolidona

C apitulo 1

(PVP), Polietilenglicol (PEG), Polimetacrilatos, derivados de la celulosa como Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y derivados del almid on (Vasconcelos *et al.*, 2007; Taylor & Zografi, 1997; Bley *et al.*, 2010; Lim *et al.*, 2010; García-Rodríguez *et al.*, 2011; Verreck *et al.*, 2003).

Las DSs amorfas pueden ser clasificadas de acuerdo a la interacción molecular entre el f armaco y los carriers en: soluciones sólidas, suspensiones sólidas o una mezcla de ambas (Van Drooge *et al.*, 2006).

En las soluciones sólidas el f armaco y el carrier son totalmente miscibles, formando una verdadera solución. Este tipo de dispersión es homogénea a nivel molecular, presentando por consiguiente una sola fase.

Las suspensiones sólidas amorfas se presentan cuando la solubilidad del f armaco en el carrier es limitada o tiene un elevado punto de fusión. No son homogéneas, distinguiéndose dos fases.

Por último, cuando el f armaco se encuentra parcialmente disuelto y suspendido en el carrier, se obtiene una estructura heterogénea con propiedades de la solución y la suspensión sólida amorfa.

Las DSs de segunda generación son capaces de reducir el tamaño de las partículas del f armaco a casi nivel molecular (menor a 0,1 nm), dando mejor capacidad de humectación y dispersión del principio activo en el carrier y un sistema amorfo. Como desventaja cabe mencionar que la velocidad de disolución del f armaco está íntimamente relacionada con la capacidad de disolución del carrier.

Tercera Generación. Las DSs de tercera generación son aquellas en las cuales el carrier presenta propiedades tensoactivas. Estas dispersiones pueden ser binarias, f armaco - tensoactivo (como portador), o ternarias en las cuales a la dispersión tradicional f armaco - polímero hidrosoluble se le agrega un agente surfactante.

Cápítulo 1

El incremento de la velocidad de disolución está relacionado con un aumento en la humectación de las partículas que favorece el contacto entre estas y el medio, o con un posible efecto de solubilización micelar. La incorporación de un agente tensoactivo a las DSs puede también mejorar la estabilidad física del fármaco en el sistema, evitando re-cristalizaciones, y también protegiendo a un precipitado fino de posibles aglomeraciones (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Se pueden citar como ejemplo de tensoactivos utilizados: Polisorbato 80, Lauril Sulfato de Sodio, Mirj, Inulina, Compritol ATO 88, Gelucire 44/14, Inutec SP1y Poloxamer 188 (Ghebremeskel *et al.*, 2007; Passerini *et al.*, 2002, Jagdale *et al.*, 2011; Damian *et al.*, 2000; Van den Mooter *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2012; Newa *et al.*, 2007).

Se ha incorporado una cuarta generación a la clasificación (Vo *et al.*, 2013). Estas son DS de liberación controlada (DSLCL) que contienen fármacos poco solubles en agua con vida media biológica corta. En las DSLCL, la dispersión molecular de fármacos poco solubles en agua en los carriers mejora la solubilidad del fármaco mientras que los polímeros insolubles en agua o polímeros hinchables se pueden utilizar para retardar la liberación del fármaco en el medio de disolución, de esta forma pueden liberar una cantidad adecuada de fármaco por un período de tiempo más prolongado. Dentro de las ventajas se encuentra una mejora en el cumplimiento del tratamiento por el paciente debido a la reducción en la frecuencia de dosificación, disminución de efectos adversos y efecto terapéutico prolongado de fármacos poco solubles en agua. Los polímeros que se utilizan convencionalmente para retardar la liberación de fármacos poco solubles en agua presentes en las DSLCL incluyen Etilcelulosa (EC), Hidroxipropilcelulosa (HPC), Polímeros acrílicos, Polióxido de etileno (POE) y Carbomer (Huang *et al.*, 2006; Desai *et al.*, 2006; Iqbal *et al.*, 2002; Ohara *et al.*, 2005; Ozeki *et al.*, 2000; Tran *et al.*, 2010).

Cápítulo 1

Independientemente del tipo de DS que se desee obtener, los carriers deben reunir en forma ideal las siguientes propiedades:

- Ser solubles en agua o tener la capacidad de captarla en altas proporciones y a velocidades adecuadas.
- No ser tóxicos.
- Ser química, física y térmicamente estables y poseer bajo punto de fusión para evitar calentamiento excesivo si el método de obtención es por fusión.
- Ser solubles en el solvente orgánico a utilizar si el método de obtención es por disolución.
- Aumentar la solubilidad del fármaco en un medio acuoso.
- Ser químicamente compatible con el fármaco en estado sólido y no formar con los mismos complejos de constantes de asociación fuertes para no reducir la velocidad de disolución.
- Ser fisiológicamente inertes.

1.2.1 Métodos de obtención de DSs

En la Figura 1-4 se presentan los métodos utilizados para la obtención de DSs, los cuales se clasifican en métodos por fusión o evaporación de solvente.

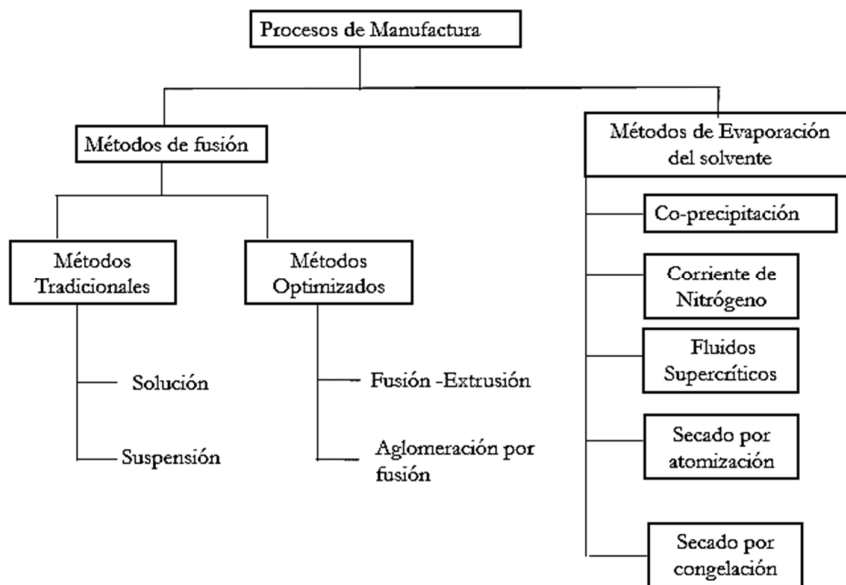


Figura 1-4. Métodos de obtención de DSs.

Preparación por fusión del carrier. En este método, se pesan los componentes (fármaco, carrier y/o tensoactivo) de acuerdo al tipo de DS a obtener y se mezclan hasta obtener una mezcla física. Esta mezcla se funde a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del carrier. Durante la fusión se mantiene agitación constante hasta obtener una masa homogénea en donde el fármaco puede estar solubilizado o suspendido. Luego se procede al enfriamiento de la misma y se realiza un proceso de pulverización y tamizado hasta obtener partículas de tamaño adecuado. A pesar de ser un método simple presenta como desventaja la posible alteración de la estabilidad del fármaco o el carrier debido al uso de altas temperaturas. Los parámetros críticos a tener en cuenta son: temperatura máxima utilizada, tiempo de fusión, velocidad de enfriamiento, técnica de pulverización, tamaño final de partícula obtenido, viscosidad final de la mezcla fundida, entre otros. Para optimizar la obtención de las DSs se han propuesto modificaciones al método

C pulo 1

tradicional por fusión, entre ellos: Extrusión por Fusión, y Aglomeración por Fusión (ver Figura 1-4) (Chiou & Riegelman, 1971; Vasconcelos *et al.*, 2007).

Preparación por disolución y evaporación del solvente. En este método se pesan los componentes (fármaco, carrier y/o tensoactivo) y se disuelven en un solvente volátil o combinación de solventes adecuados, que luego son evaporados. Este método, evita la descomposición térmica de los componentes debido a que generalmente se utilizan solventes orgánicos que se evaporan a bajas temperaturas. Para evaporar el disolvente se utilizan distintas técnicas, entre otras, secado al vacío, evaporación lenta a temperatura ambiente, uso de corriente de n trgeno, secado por atomización, liofilización, entre otros. A medida que se produce la evaporación, la sobresaturación produce la precipitación de los componentes en forma de residuo sólido. La dispersión sólida seca se pulveriza para obtener el tamaño de partícula deseado. Tanto los fármacos como los portadores deben ser solubles en los disolventes usados. Como solventes se pueden utilizar etanol, cloroformo, mezclas de etanol y diclorometano. La principal desventaja del método es el uso de disolventes orgánicos. En ocasiones se requieren grandes volúmenes de estos solventes que encarecen el método. Además, resulta difícil eliminar todo residuo de solvente, el cual puede tener efectos adversos. La selección de un disolvente común no es sencilla, al igual que la obtención de tamaños de partículas adecuados debido a que los mismos están influenciados por la temperatura y velocidad de evaporación. Los distintos métodos (ver Figura 1-4) difieren en el procedimiento utilizado para evaporar el solvente (Vasconcelos *et al.*, 2007; Leunner & Dressman, 2000).

Cuando el fármaco no es soluble en el carrier, se utiliza como método de obtención la ***preparación mixta por fusión y disolución*** que consiste en disolver el fármaco en un solvente adecuado e incorporar la solución obtenida directamente sobre el carrier

Cápítulo 1

previamente fundido. El solvente es entonces evaporado para generar un producto que es subsiguientemente molido para producir un polvo.

1.2.2 Ventajas y limitaciones de las DSs

En la Tabla 1-2 se resumen las principales ventajas y desventajas de las DSs (Mogal *et al.*, 2012).

Tabla 1.2. Ventajas y desventajas de las DSs.

Ventajas	Limitaciones
Menor tamaño de partículas del fármaco.	Métodos de preparación laboriosos y costosos.
Mejor capacidad de humectación.	Falta de reproducibilidad de las características físico químicas.
Mayor porosidad de las partículas del fármaco.	Dificultad en la incorporación a distintas formas de dosificación.
Transformación de formas cristalinas en amorfas.	Problemas en el escalado de los procesos de manufactura.
Mayor velocidad de disolución de fármacos poco solubles.	Dificultad en la estabilidad de fármaco y carriers.
Enmascaramiento de sabores desagradables de las sustancias farmacológicas.	
Distribución homogénea de una cantidad pequeña de fármaco en estado sólido.	
Mejor estabilidad del fármaco.	
Formulación de una dosis de liberación inicial más rápida en forma de dosificación de liberación sostenida.	
Formulación de formas farmacéuticas de liberación sostenida o prolongada de fármacos solubles, utilizando carriers poco solubles o insolubles.	

1.3 Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos

Se denomina “fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)” a un grupo heterogéneo de sustancias que comparten efectos comunes como modificar la reacción inflamatoria, ser analgésicos y antipiréticos, aunque no todos tiene relación química entre sí. En términos generales, los AINEs se absorben bien a través del tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado a derivados activos o inactivos, usualmente de menor potencia que el producto original. Tienen gran afinidad por ligarse a las proteínas plasmáticas y un volumen de distribución pequeño, se excretan principalmente por vía renal y en menor proporción por las vías biliares. Su vida media plasmática es variable: vida media corta, intermedia o larga (Burke *et al.*, 2007).

1.3.1 Mecanismo de acción

Muchos de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales actúan mediante inhibición de las enzimas sintasas de prostaglandina G/H, llamadas comúnmente ciclooxigenasas. Se piensa que la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) media en gran medida las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los AINEs, en tanto que la inhibición simultánea de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) explicaría en gran medida (aunque no de manera exclusiva) los efectos adversos en las vías gastrointestinales.

Los AINEs bloquean el primer paso de la síntesis de prostaglandinas, uniéndose e inhibiendo la ciclooxigenasa. Tal como se representa en la Figura 1-5, esta acción es dependiente de la dosis y el fármaco.

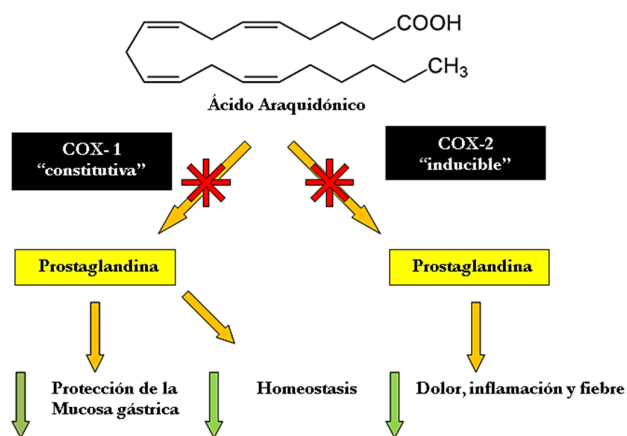


Figura 1-5. Bloqueo de la síntesis de prostaglandinas.

El efecto diferencial de los AINEs sobre las isoformas de las ciclooxigenasas constituye un indicador del efecto farmacológico y tóxico diferencial de esta clase de fármacos.

Como clase, los AINEs inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. La cantidad de fármaco necesaria para inhibir cada una de las isoformas proporciona la base para evaluar la seguridad y eficacia relativa de cada fármaco. El cociente entre COX-2 y COX-1 describe la cantidad de fármaco necesaria para inhibir las isoformas de la ciclooxigenasas. Un fármaco que inhiba la COX-2 a menor concentración que la necesaria para inhibir la COX-1 será probablemente más seguro porque las prostaglandinas COX-2 (inducibles) resultan inhibidas a concentraciones menores de fármaco que las prostaglandinas COX-1 (constitutivas).

Es deseable entonces un cociente COX-2/ COX-1 menor a 1 (Griswold & Adams, 1996; Ray *et al.*, 2003).

El coprofeno, el etodolac y el meloxicam son AINEs con un cociente COX-2/COX-1 favorable.

1.3.2 Efectos terapéuticos

Los principales efectos terapéuticos de los AINEs provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. En dosis terapéuticas, la aspirina y otros AINEs disminuyen la biosíntesis de prostaglandina en el ser humano y existe una correlación razonablemente satisfactoria entre la potencia de tales productos como inhibidores de ciclooxigenasa y su actividad antiinflamatoria.

En general, los AINEs se clasifican como analgésicos leves. Sin embargo, para valorar su eficacia como analgésicos es importante considerar el tipo de dolor y también su intensidad.

Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces cuando la inflamación ha sensibilizado los receptores de dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente no son dolorosos.

La regulación de la temperatura corporal obliga a que exista un equilibrio finísimo entre la producción y la pérdida de calor: El hipotálamo regula el “nivel termostato” en el cual se conserva la temperatura corporal. Dicho punto de control aumenta en la fiebre y los AINEs inducen el retorno a la normalidad. Los fármacos de esta categoría no afectan la temperatura corporal si ésta aumenta con factores como ejercicio o por reacción a la temperatura ambiente.

En resumen, son tres los principales efectos farmacológicos de los AINEs:

Efecto antipirético: bajan la fiebre.

Efecto analgésico: alivian determinados tipos de dolor.

Efecto antiinflamatorio: modifican la reacción inflamatoria.

Siendo el dolor, la fiebre y la inflamación condiciones presentes en muchos de los cuadros patológicos, no es de extrañar que los AINEs sean actualmente los medicamentos

más prescritos (Burke *et al.*, 2007).

1.3.3 Efectos adversos de la administración de AINEs

Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos se producen en el sistema gastrointestinal y consisten en anorexia, náusea, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Es posible que estos síntomas dependan de la inducción de úlceras gástricas o intestinales, que aparecen en 15 a 30% de los usuarios corrientes. Las úlceras pueden variar desde erosiones superficiales pequeñas hasta perforaciones de la mucosa muscular en todo su espesor. Pueden ser únicas o múltiples y pueden acompañarse de pérdida gradual de sangre que culmine en anemia o alguna hemorragia fatal (Burke *et al.*, 2007).

1.3.4 Clasificación

Los AINEs se pueden clasificar en forma general de acuerdo a su estructura química, como se muestra en la Tabla 1.3 (Burke *et al.*, 2007).

Tabla 1.3: Clasificación de los AINEs

Ácidos	No Ácidos
Derivados del ácido salicílico	Sulfoanilidas
Derivados del ácido acético	Alcanonas
Derivados del ácido propiónico	Paraaminofenoles
Derivados del ácido fenámico	
Derivados de Ácidos Enólicos	
Derivados del Ácido Antranílico y Nicotínico	

1.4 Oxicams

Los oxicams son ácidos enólicos que se introdujeron a fines de los años setenta como AINEs de vida media larga que permit an una sola toma diaria, siendo ventajoso para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Estos ácidos enólicos inhiben las COX-1 y COX-2 y poseen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En términos generales, son inhibidores no selectivos de la COX, aunque un miembro (Meloxicam) mostró selectividad moderada con la COX-2.

Los más utilizados son Piroxicam, Teroxiam y Meloxicam. Dentro de este grupo se encuentra también un oxicam de semivida corta, el Lornoxicam.

1.4.1 Meloxicam

Meloxicam (MX) (ver Figura 1-6) es un AINE prácticamente insoluble en agua.

Pertenece a la clase II del SCB, es decir que presenta muy baja solubilidad acuosa y rápida absorción desde el tracto intestinal (alta permeabilidad).

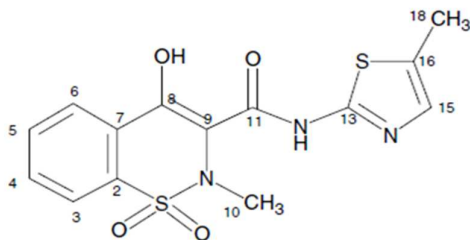


Figura 1-6. Estructura de MX.

MX tiene efectos terapéuticos antiinflamatorios y analgésicos. Con frecuencia se utiliza para tratar la artritis reumatoidea, osteoartritis y otras enfermedades como Alzheimer y cáncer (Luger *et al.*, 1996; Goldman *et al.*, 1998; Tsubouchi *et al.*, 2000).

MX es un AINE comúnmente usado porque no causa reacción de hipersensibilidad como sucede con la aspirina.

Cápítulo 1

Se ha demostrado que MX es inhibidor de COX-2 y en comparación con todos los AINEs disponibles en el mercado es quién puede inhibir la COX-2 con más eficacia que la COX-1 (Engelhardt, 1996; Luger *et al.*, 1996) dando un cociente COX-2/COX-1 menor a 1.

En la formulación de AINEs, es de gran importancia resolver sus problemas de solubilidad e identificar formulaciones y técnicas que permitan disminuir la cantidad de fármaco para minimizar los efectos secundarios no deseados y obtener además una mejora en su biodisponibilidad (Vijaya Kumar & Mishra, 2006c; Pom zi *et al.*, 2011).

Existen varios métodos de tecnología avanzada para modificar propiedades físico-químicas y aumentar la velocidad de disolución de los AINEs. Las tecnologías más comunes son: reducción del tamaño de partícula, co-cristalización, inclusión en complejos con ciclodextrinas, uso de portadores de fármacos solubles e inertes en forma de soluciones sólidas o dispersiones, producción de una formulación mediante un método de evaporación de disolvente y preparación de nanocristales y formas amorfas del principio activo.

La velocidad de disolución de MX se puede mejorar mediante la aplicación de técnicas como la preparación de sistemas binarios con un vehículo hidrófilo, por mezcla, fusión o evaporación de solventes, incluyendo la modificación del tamaño de partícula.

En la literatura abierta se han reportados estudios tendientes a mejorar la disolución de MX. Se utilizaron una gran variedad de portadores (PEG, hidroxietilcelulosa, manitol, β -ciclodextrina, polvo de leche desnatada, gelucire, polox mer, entre otros) en distintas proporciones fármaco/vehículo. Se propusieron distintos métodos de obtención, entre otros, secado por atomización, co-molienda, recubrimiento en lecho fluido, formación de sales (Aboelwafa & Fahmy, 2012; Vijaya Kumar & Mishra, 2006a; El-Badry, 2011; Pathak *et al.*, 2008; Lu *et al.*, 2009; Awasthi *et al.*, 2011; Ambrus *et al.*, 2009; K rti *et al.*, 2011; Han & Choi, 2007).

Cápítulo 1

Naidu *et al.* (2004) utilizaron ciclodextrinas (CiD) para mejorar las propiedades de disolución de MX. Para ello formaron complejos de MX con α , β y γ CiD mediante amasado y co-evaporación de solventes, comprobando que las propiedades de disolución de los sistemas binarios MX-CiDs eran superiores a las de MX puro. En ocasiones, la formación de sales de fármacos de ion híbrido puede mejorar las propiedades físicas y químicas de un fármaco, lo que resulta en una mayor solubilidad y una mayor permeabilidad de la membrana biológica.

Han & Choi (2007) prepararon sales de MX-etanolamina investigando el efecto de la formación de estas sales sobre la disolución y la farmacocinética en vivo de MX. Obtuvieron tres sales de MX-etanolamina y estudiaron los perfiles de disolución a distintos pH, además de evaluar los perfiles farmacocinéticos de MX luego de la administración oral de MX y sus sales en ratas. Observaron que la sal de dietanolamina presenta la mayor velocidad de disolución a un pH de 6,8, concluyendo que el uso de estas sales mejora el inicio de acción de la droga y facilita la absorción.

La co-molienda puede ser utilizada para obtener nanop rticulas. Consiste en moler el fármaco junto con uno o más excipientes. K rti *et al.* (2011) estudiaron la molienda de MX, un sólido cristalino, utilizando polivinilpirrolidona amorfa (PVP) o polietilenglicol semi-cristalino (PEG) como excipientes. Obtuvieron el mejor resultado, nanop rticulas con un diámetro medio de 174 nm (D_{SEM}) y una distribución de tamaño muy estrecha (desviación estándar 35% de la media), para una relación MX: PEG 6000 1:2 y una frecuencia de rotación para un molino planetario a bolas de 400 rpm. Las propiedades de disolución se incrementaron significativamente en condiciones nasales (pH 5,1, temperatura de 30  C); por lo tanto, los sistemas de polvo seco obtenidos podrían ser útiles en la administración de fármacos por vía nasal para lograr una acción sistémica.

Awasthi *et al.* (2011) utilizaron β -ciclodextrinas mezcladas con diferentes portadores

Cápítulo 1

poliméricos solubles en agua como Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Metilcelulosa (MC) y Polivinilpirrolidona (PVP), formando con ellos dispersiones sólidas. El agregado de una pequeña cantidad de estos polímeros incrementó en gran medida la capacidad de solubilizarse de los complejos MX- β -CiD debido a un aumento en la estabilidad de los mismos. Comprobaron que la formación de estos complejos ternarios es una herramienta que podría utilizarse para mejorar la solubilidad de MX.

Lu *et al.* (2009) obtuvieron complejos de MX con CiD mediante recubrimiento en lecho fluido, donde en forma simultánea y por evaporación del solvente se depositan los complejos formados sobre la superficie de pellets inertes con PVP como agente de recubrimiento. Los pellets recubiertos resultaron esféricos, y con buena fluidez. Observaron un aumento en la solubilidad de estos complejos en comparación con MX puro.

Ambrus *et al.* (2009) prepararon nanosuspensiones para mejorar la velocidad de disolución de MX utilizando un método de emulsión-fusión y homogenización a alta presión. Optimizando los distintos parámetros del método (disolventes orgánicos, estabilizadores, procedimiento de homogenización y recuperación de partículas) lograron obtener nanosuspensiones, que una vez secadas, redispersaron a partículas de MX de tamaño nanométrico con mejor velocidad de disolución. Los resultados demostraron la eficacia del procedimiento de obtención para formular fármacos pobremente solubles en agua en forma de partículas nanométricas con una mejora significativa en la velocidad de disolución in vitro y, por lo tanto, con una posible mejora en la rapidez de inicio del efecto terapéutico del fármaco.

Con el objeto de mejorar las características de disolución y aumentar la biodisponibilidad oral de MX, también se ha estudiado la formación de DSs utilizando distintos carriers (sistemas binarios fármaco-carrier) y diferentes métodos de obtención

Cápítulo 1

(Nassab *et al.* 2006; Vijaya Kumar & Mishra, 2006b; Inamdar *et al.*, 2008; Pathak *et al.*, 2008; El-Badry, 2011; Aboelwafa & Fahmy, 2012; Ghareeb *et al.*, 2009).

Entre otros, se ha reportado la formulación de sistemas binarios Manitol-Meloxicam por el método de fusión para la vía de administración oral de formas de dosificación sólidas, donde se necesita una alta proporción de portador para evitar la aglomeración del ingrediente activo micronizado. Nassab *et al.* (2006) encontraron que mediante fusión del carrier para la disolución regular de MX se podían obtener microcristales mixtos. La disolución de los sistemas binarios de Manitol-Meloxicam en jugo entérico artificial reveló que tanto el tamaño de partícula como la cantidad de manitol son factores importantes que afectan la disolución de MX.

Vijaya Kumar & Mishra (2006b) prepararon DSs de MX en PEG 6000 (polímero hidrofílico) por evaporación del solvente. Concluyeron que el aumento en la velocidad de disolución de MX en las DSs, respecto a las mezclas físicas y el fármaco puro, se debía al aumento en las propiedades de humectabilidad y solubilidad de MX. Estos autores también evaluaron mezclas físicas y DSs compuestas por MX y polvo de leche desnatada en distintas proporciones. Los resultados indicaron una mejora en la velocidad de disolución de MX y una disminución de los efectos gástricos adversos de las DSs en comparación con la droga pura y sus respectivas mezclas físicas.

Inamdar *et al.* (2008) mejoraron la disolución de MX utilizando polímeros como PEG, Lutrol F-127 y β -CiD en la preparación de DS con distintas proporciones fármaco: polímero, mediante evaporación del solvente y por fusión. Las mismas se utilizaron para la elaboración de comprimidos dispersables efervescentes. Los mejores resultados se obtuvieron para las formulaciones basadas en MX-PEG 8000.

Pathak *et al.* (2008) prepararon DSs con hidroxietil celulosa (HEC), manitol y PEG 4000 para desarrollar una forma de dosificación para población geriátrica. Observaron una

Cápítulo 1

mejor velocidad de disolución in vitro de las DSs en comparación con sus correspondientes mezclas físicas y el fármaco puro. Mediante un diseño factorial formularon suspensiones basadas en las DSs.

El-Badry (2011) preparó mediante secado por atomización una DS MX-Gelucire 50/13. Se obtuvieron microp rticulas esféricas con superficies lisas donde el MX se transformó de estado cristalino a amorfo, de acuerdo a la desaparición de su pico de fusión y los picos cristalinos observados con técnicas adecuadas. Los ensayos de disolución a pH 7,4 revelaron que la velocidad de disolución de MX de la DS fue 2,5 veces mayor a la de la mezcla física correspondiente y cuatro veces mayor que la del fármaco puro. Las microp rticulas exhibieron una actividad anti-inflamatoria mayor que la del fármaco solo. El secado por atomización resultó adecuado para la preparación de DSs, con una notable mejora en las características biofarmacéuticas y farmacológicas de MX.

Aboelwafa & Fahmy (2012) obtuvieron DSs PEG-MX que fueron incorporadas en comprimidos bucodispersables (ODT). La evaluación farmacocinética de la formulación ODT óptima en sujetos humanos sanos demostró que la disolución de MX fue más rápida utilizando la DS PEG-MX incorporada en los ODT a pH 6,8, con una absorción del fármaco más rápida. La velocidad de absorción de MX incorporado en los ODT fue significativamente más rápida con una concentración pico en plasma mayor en comparación con un comprimido de liberación inmediata de MX del mercado farmacéutico.

Ghareeb *et al* (2009) utilizaron Poloxamer 188, polímero hidrófilo para preparar DSs de MX utilizando una técnica de amasado. El método de amasado implica el uso de disolventes volátiles para obtener una pasta espesa de la mezcla física, seguida de un paso de secado. Para la optimización del método utilizaron un diseño factorial 3² donde la relación fármaco-polímero y el tiempo de amasado se seleccionaron como variables independientes y la eficacia de disolución a los 60 min y el porcentaje de rendimiento como variables

C pulo 1

dependientes. Del análisis surgió que con valores altos de la relación fármaco-polímero y el tiempo de amasado se obtenía una mayor cantidad del fármaco disuelto. En base a los datos, la formulación óptima fue elaborada por el método de amasado y luego caracterizada. Se concluyó que las DSs elaboradas por este método aumentaban la velocidad de disolución del fármaco, en parte por una disminución en la cristalinidad de fármaco y carrier.

1.5 Portadores (Carriers)

Las propiedades del portador (carrier) afectan significativamente las características de disolución del fármaco dispersado. Un portador debe cumplir con los requisitos previamente mencionados (Sección 1.2) para ser considerado un soporte adecuado para aumentar la velocidad de disolución de un fármaco.

Tal como se mencionó, para la preparación de las DSs se han usado como soporte distintas sustancias como la urea, azúcares, polímeros tanto hidrofílicos como anfífilicos e incluso carriers lipofílicos (Patidar *et al.*, 2010).

1.5.1 Poloxamer

Poloxamer son copolímeros en bloque anfífilicos, compuestos por bloques derivados de óxidos de etileno (hidrofílicos) y de propileno (lipofílicos) (ver Figura 1-7) (Pasquali *et al.*, 2005).

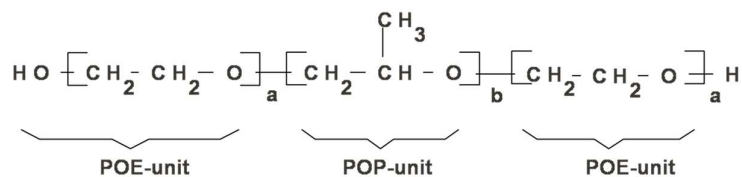


Figura 1-7. Estructura química del Poloxamer

Cápítulo 1

En la fórmula de la estructura química (Figura 1-7), **a** y **b** representan números enteros que controlan el peso molecular y por lo tanto la viscosidad del polímero. Por lo general, **a** varía entre 2 y 150 y **b** entre 15 y 70. Debido a la posibilidad de combinar bloques con diferentes pesos moleculares, las propiedades de los polímeros resultantes (conocidos con el nombre genérico de Poloxamer y los nombres comerciales Pluronic y Lutrol (BASF) y Synperonic (ICI)) varían en un amplio intervalo.

Poloxamer 188 (PX) tiene un peso molecular medio de aproximadamente 8600. Las unidades de polioxietileno representan aproximadamente el 81% del peso molecular mientras que las de polioxipropileno alrededor del 19%. Debido a su composición, PX es fácilmente soluble en agua. [Technical Bulletin: Pluronic  Block Copolymer NF Grade Poloxamer NF Grades].

Distintos estudios reportan una mejora en la solubilidad de distintos fármacos utilizando estos co-polímeros (Newa *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2004; Moneghini *et al.*, 2009; Andrews *et al.*, 2009; Mehanna *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2006; Ghareeb *et al.*, 2009; Vippagunta *et al.*, 2002).

Newa *et al.* (2007) observaron un aumento en la solubilidad de ibuprofeno, un AINE, utilizando PX como carrier en la obtención de dispersiones sólidas. Comprobaron que el aumento de la solubilidad y concentración plasmática del fármaco se debía a una disminución en el tamaño de partícula a partir de la formación de una mezcla eutéctica con el poloxamer, donde ambos eran solubles al estado líquido y totalmente insoluble al estado sólido.

Con el fin de aumentar la disolución y biodisponibilidad del ABT-963, que es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 para el tratamiento del dolor y la inflamación, Chen *et al.* (2004) usaron poloxamer como carrier para preparar DSs mediante evaporación del solvente y por fusión. Los estudios demostraron la formación de una mezcla eutéctica a una concentración de aproximadamente 7,5% de ABT-963, encontrándose ambos en estado

Cápítulo 1

cristalino. La dispersión sólida resultó físicamente estable, y se caracterizó por un aumento en la solubilidad del fármaco y como consecuencia un aumento en su absorción en animales.

Utilizando una técnica de calentamiento por radiación con microondas, la cual tiene capacidad de transformar materiales cristalinos en amorfos, Moneghini *et al.* (2009) reportaron una mejora en la solubilidad de Nimesulida, droga antiinflamatoria poco soluble, por formación de dispersiones sólidas con poloxamer como carrier.

Andrews *et al.* (2009) investigaron el aumento en la solubilidad de ácido mefenámico, antiinflamatorio no esteroide, con PX (Lutrol F68). Para ello, prepararon dispersiones sólidas por el método de fusión en caliente. La solubilidad del fármaco estuvo relacionada con el porcentaje disuelto de la misma en el polímero. Hasta una concentración de 15% se formó una solución sólida que mejoró la solubilidad en mayor medida que a concentraciones mayores para las cuales se formó una dispersión sólida bifásica.

Mehanna *et al.* (2010) trabajaron con Tadalafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que pertenece al grupo de fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad. Utilizaron diversos co-polímeros en bloque para obtener DSs por el método de fusión. Los estudios de solubilidad y velocidad de disolución, y la caracterización de los sólidos obtenidos indicaron un aumento en la velocidad de disolución para las distintas DSs con respecto al fármaco puro, siendo la formada con Poloxamer 407 (Pluronic F 127) la de mejores resultados.

En muchos casos los métodos tradicionales de fusión y/o evaporación del solvente no pueden ser utilizados para preparación de DSs. En el método de fusión puede haber una miscibilidad incompleta entre el fármaco y el carrier debido a la alta viscosidad del portador al estado fundido y los fármacos pueden degradarse si las temperaturas de preparación son altas. En el método de evaporación del solvente, tanto el fármaco como el carrier deben ser solubles en el disolvente orgánico. Además, pequeñas alteraciones en las condiciones usadas

C pulo 1

para la evaporación pueden dar cambios en el rendimiento del producto sumado a los cuestionamientos medioambientales por el problema del solvente residual.

En base a estas consideraciones, Kim *et al.* (2006) propusieron un método sencillo de humectación con disolvente para preparar dispersiones sólidas de felodipina en presencia de varios portadores. La felodipina fue disuelta en una cantidad apropiada de etanol y esta solución se incorporó a los carriers (HPMC, PVP, PX, Manitol y Sorbitol), humect ndolos. El solvente se eliminó con vacío o a temperatura ambiente y las DSs obtenidas se molieron en mortero. Los aumentos en las velocidades de disolución dependieron de las relaciones de felodipina/portador y del portador usado, siendo el Poloxamer uno de los que mejores resultados dio en comparación con las respectivas mezclas físicas.

Aunque se ha descrito previamente una técnica de amasado para la preparación de dispersiones sólidas binarias basadas en Meloxicam y Poloxamer 188(Ghareeb *et al.*, 2009) que mejoró la velocidad de disolución de MX, las propiedades de partícula de las DSs dependen del método de preparación. Cabe destacar que el método de amasado implica el uso de disolventes volátiles para obtener una pasta gruesa de la mezcla física, seguido por una etapa de secado.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

En este contexto y debido a su bajo punto de fusión sin descomposición, es interesante explorar el uso de Poloxamer (material seguro y con propiedades tensoactivas) para desarrollar dispersiones sólidas con MX utilizando el método de fusión del carrier así como también el secado por atomización como método alternativo escalable, con la particularidad del uso de solventes acuosos y el desafío de obtener rendimientos aceptables

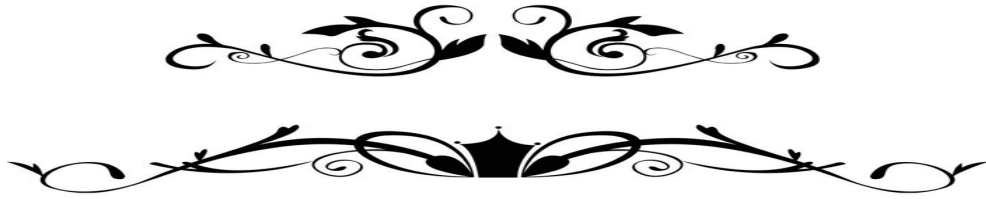
Cápitulo 1

operando a bajas temperaturas. Se plantea como objetivo primario mejorar la velocidad de disolución del MX incorporado en DSs.

1.6.2 Objetivos Específicos

Para alcanzar el objetivo general planteado, se proponen los siguientes objetivos específicos.

- Obtención de DSs de MX utilizando Poloxamer 188 por el método de fusión.
- Caracterización de las propiedades fisicoquímicas y fisicomecánicas de los sistemas obtenidos por el método de fusión.
- Evaluación de las propiedades farmacéuticas de los sistemas obtenidos por el método de fusión.
- Obtención de DSs de MX utilizando Poloxamer 188 por el método de secado por atomización alternativa para elaboración a gran escala.
- Caracterización las propiedades fisicoquímicas de las DSs obtenidas por el método de secado por atomización.
- Evaluación de las propiedades farmacéuticas de los sistemas obtenidos por el método de secado por atomización.
- Diseño de una forma farmacéutica de administración oral y evaluación de las propiedades farmacéuticas *in vitro* de los sistemas obtenidos por los métodos de fusión y secado por atomización.



Capítulo II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Materiales

2.1.1 Meloxicam

Químicamente, el Meloxicam es un derivado del oxicam: 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide (ver Figura 2.1).

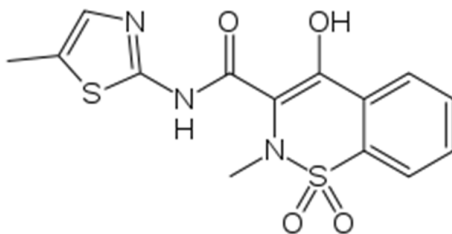


Figura 2.1: Estructura química de Meloxicam.

Como se observa en la Figura 2.2, se presenta como un polvo amarillo pálido. Además, es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en acetona, soluble en dimetilformamida, muy ligeramente soluble en etanol (96%) y en metanol (Luger *et al.*, 1996).

Su punto de fusión es de 265°C.



Figura 2.2: Aspecto físico de Meloxicam.

Para el presente trabajo de tesis, se utilizó MX grado farmacéutico (Todo Droga, Córdoba, Argentina).

2.1.2 Poloxamer 188

El poloxamer es un tensioactivo no iónico formado por copolímeros de polioxietileno-POE (segmento hidrofílico) y polioxipropileno-POP (segmento hidrofóbico), el cual es ampliamente utilizado como agente solubilizante y humectante (Pasquali *et al.*, 2005).

Como ya se mencionó en el Capítulo I, existen distintos tipos de poloxamer químicamente similares que se diferencian por el porcentaje relativo de los bloques de propileno y etileno (ver Figura 2.3).

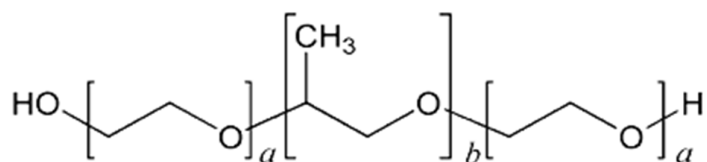


Figura 2.3: Estructura de los Poloxamer.

Los copolímeros en bloque poloxamer son sintetizados por una adición secuencial de monómeros de óxido de propileno y óxido de etileno en presencia de un catalizador alcalino, que puede ser hidróxido de sodio o de potasio. La reacción se inicia por la incorporación primero de óxido de propileno y luego de óxido de etileno a una molécula orgánica de bajo peso molecular, el propilenglicol.

Este polioxipropilenglicol pasa de ser soluble en agua, a ser insoluble cuando su peso molecular llega alrededor de 750 Da. La incorporación de óxido de etileno en el paso final provee solubilidad acuosa al polímero. El paso de la oxialquilación ocurre en presencia de un catalizador aniónico. Este catalizador es luego neutralizado y removido del producto final (Schmolka, 1977).

En la Figura 2.4 se muestran la reacción de síntesis del Poloxamer.

Capítulo 2

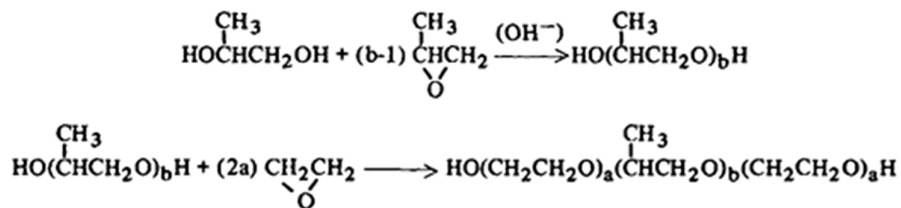


Figura 2.4: Reacción de síntesis del Poloxamer.

Las propiedades físicas de los distintos poloxamer dependen de la variación en el porcentaje de los distintos bloques, es decir de los respectivos pesos moleculares. Esto se ve reflejado en la variación de los distintos parámetros que abarcan la solubilidad, el poder emulsificante, la relación de HLB (balance hidrofílico-lipofílico), el poder detergente, la capacidad de hinchamiento, la apariencia y toxicidad. A su vez, esto hace posible el potencial empleo de estos polímeros en distintas áreas de aplicación tales como la cosmética, médica, farmacéutica e industrial.

El Poloxamer 188 (PX) se presenta como un polvo blanco (Figura 2.5) con bajo punto de fusión y un elevado HLB. Su peso molecular oscila entre 7680-9510 Da y su punto de fusión está en el rango de 52-57 ° C (Rowe *et al.*, 2006).



Figura 2.5: Aspecto físico de Poloxamer 188.

Para el desarrollo de esta tesis se utilizó PX (pharmaceutical grade, BASF, Ludwigshafen, Germany).

Capítulo 2

2.1.3 Lactosa

La lactosa es muy utilizada en la industria farmacéutica como relleno de cápsulas y relleno/ligante en comprimidos. La lactosa consiste químicamente en la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa mediante un enlace del tipo β 1-4. (Ver Figura 2.6).

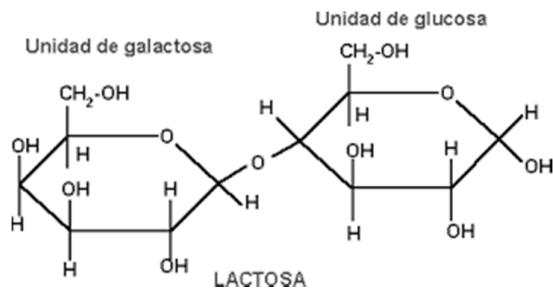


Figura 2.6: Estructura química de la lactosa.

En el mercado hay disponibles diferentes grados de lactosa con distintas propiedades físicas, como la distribución de tamaño de partículas y características de flujo. Comercialmente existen distintos derivados de lactosa dependiendo de la funcionalidad requerida (lactosa amorfa, α -lactosa monohidrato, α -lactosa, β -lactosa anhidra, etc.).

Como se observa en la Figura 2.7, la lactosa se presenta como un polvo cristalino, blanco o casi blanco. Se disuelve fácil pero lentamente en agua, es prácticamente insoluble en etanol al 96% y tiene un punto de fusión de 201-202 °C.



Figura 2.7: Aspecto físico de la lactosa.

La lactosa CD es un grado de lactosa para compresión directa (CD) con buenas propiedades de flujo y útil en la elaboración de mezclas destinadas al llenado de cápsulas y elaboración de comprimidos, favoreciendo el flujo durante el proceso. Se encuentra

Capítulo 2

disponible como un granulado de α -lactosa monohidrato, conteniendo pequeñas cantidades de lactosa anhidra (Rowe *et al.*, 2006).

En esta tesis, se utilizó lactosa monohidrato (Lactosa CD Parafarm®, Droguería Saporiti, Argentina).

2.1.4 Otros materiales utilizados

Para el estudio de los perfiles de disolución de las distintas muestras, se seleccionaron distintos medios. Además, se prepararon testigos de concentración conocida de MX para realizar las correspondientes curvas de calibración en espectroscopia UV-Vis.

Los medios buffer de distintos pH se prepararon de acuerdo a la USP 30-NF 25 (2007).

La preparación de las muestras para su caracterización por diferentes técnicas requirió el uso de los reactivos: Agua destilada, Hidróxido de sodio (Cicarelli, San Lorenzo, Argentina), Fosfato de potasio monobásico (Saporiti, Buenos Aires, Argentina), Alcohol etílico 96° (Porta, Buenos Aires, Argentina), Ácido clorhídrico 37% v/v (Anedra, Buenos Aires, Argentina), Cloruro de potasio (Saporiti, Buenos Aires, Argentina), Glicerina Bidestilada 99,5% en peso (Cicarelli, San Lorenzo, Argentina) y Acetona (Dorwil, Buenos Aires, Argentina). Todos los reactivos utilizados fueron de grado analítico.

2-2 Métodos de obtención

2.2.1 Métodos de obtención de DS por Fusión del carrier

En este método se mezclan cantidades predeterminadas de fármaco y carrier, obteniéndose una mezcla física. Esta mezcla física se funde con agitación constante en un baño termostático a una temperatura aproximadamente 5 °C superior a la temperatura de

Capítulo 2

fusión del carrier utilizado, hasta obtener una masa homogénea. El sistema luego se enfría y la muestra sólida obtenida se somete a un proceso de pulverización, con mortero y pilón. Finalmente, se pasa a través de un tamiz para obtener tamaños de partículas adecuados.

Se prepararon DSs de diferentes composiciones MX-PX, para lo cual se fundió el PX y luego se agregó el MX. Se agitó la mezcla constantemente durante 5 minutos manteniéndola a 63°C en un baño de agua, hasta obtener una mezcla homogénea. La misma se dejó solidificar a temperatura ambiente. Las muestras sólidas obtenidas se pulverizaron en mortero de porcelana y se tamizaron utilizando mallas #70. El material que pasó a través del tamiz se recolectó y almacenó en envases herméticos que se conservaron a una temperatura entre 4-8 °C (Leuner *et al.*, 2000; Vasconcelos *et al.*, 2007).

2.2.2 Método de obtención de Mezclas Físicas (MF)

Se prepararon MFs de la misma composición que las DSs, mezclando los componentes puros (previamente tamizados a través de una malla # 70) en un mortero de porcelana durante 10 minutos y se almacenaron en las mismas condiciones que las DSs.

Las MFs fueron estudiadas de igual forma que las DSs para su posterior comparación.

2.2.3 Método de obtención de DSs mediante Secado por Atomización

2.2.3.1 Preparación de las suspensiones a atomizar

Las suspensiones a atomizar se prepararon pesando la cantidad necesaria de cada componente: MX y PX. Luego se preparó una solución del carrier disolviendo el PX en agua destilada, y se incorporó el MX. Se obtuvo una suspensión del mismo en la solución de PX, con concentraciones de sólidos totales que fueron variando de acuerdo a los resultados que

Capítulo 2

se fueron obteniendo durante la búsqueda de las condiciones operativas que presentaran mejor rendimiento.

Estas dispersiones de MX en soluciones de PX se sonicaron en un baño ultrasónico Cole - Parmer 8892, a 25 °C durante 10 min (para favorecer la dispersión de MX en la solución de PX). La dispersión se agitó utilizando un agitador magnético (con una barra magnética) para mantenerla homogénea durante el proceso de atomización.

2-2-3-2 Obtención de las DSs por atomización

El secado por atomización es un proceso común para secar una corriente líquida (solución o suspensión) mediante un gas caliente (usualmente aire), el cual provee al líquido la energía suficiente para evaporar el solvente (preferentemente agua) y obtener un polvo fino y homogéneo. Involucra la atomización de la alimentación líquida en la cámara de secado, el contacto entre las gotas atomizadas y el gas de secado (que circula en co-corriente), la evaporación del solvente, y la separación de las partículas del gas de secado.

Los ensayos de secado por atomización se realizaron utilizando un equipo a escala laboratorio Mini Spray Dryer Büchi B - 290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Suiza) (ver Figura 2.8). En la Tabla 2.1 se muestran las principales características técnicas del equipo.

Tabla 2.1. Características técnicas del Mini Spray Dryer Büchi B – 290.

Característica técnica	Valor
Capacidad máxima de evaporación de agua	1 kg/h
Flujo máximo de aire de secado	35 m ³ /h
Temperatura máxima de entrada	220 °C
Gas de atomización	Para aire: 5 10 ⁵ - 8 10 ⁵ Pa (200-800 L/h)
Diámetro de la boquilla	0,7 mm
Tiempo de residencia	1,0 - 1,5 s
Dimensiones de la cámara (Altura/Diámetro)	0,51 m/0,11 m



Figura 2.8: Mini Spray Dryer Büchi B – 290.

Cada ensayo se realizó, al menos, por duplicado. Las muestras se pesaron y almacenaron en envases herméticos que se conservaron a una temperatura entre 4-8 °C. Para todas las experiencias realizadas, se registró la temperatura de salida.

2.2.3.3 Rendimiento del proceso de secado por atomización

El rendimiento del proceso de secado se calculó como la relación entre la cantidad de sólidos que se encontraban inicialmente en la muestra a atomizar y la cantidad de polvo colectada después de cada experimento de secado. (Ecuación 2.1)

$$RS\% = \frac{\text{Masa de sólidos colectados}}{\text{Masa de sólidos alimentados}} \cdot 100 \% \quad (2.1)$$

2.2.4 Método de elaboración de Cápsulas de gelatina rígida (CGR)

2.2.4.1 Preparación de la formulación para el llenado

Se calculó la cantidad de muestra que contendría el equivalente a 15 mg de fármaco (i.e., la dosis diaria habitual). Utilizando una probeta graduada se estableció el volumen

Capítulo 2

correspondiente. Por diferencia respecto al volumen total de una cápsula N° 2, se determinó el volumen de Lactosa CD necesario para completar el volumen de la cápsula.

Se realizó la mezcla utilizando el método de Dilución Geométrica. El mismo se aplica con confiabilidad para obtener una distribución uniforme de fármacos en dosis bajas (ver Figura 2-9). En primer lugar se pesaron las cantidades necesarias de cada componente de la formulación. Se vertió en un mortero el componente de menor cantidad, la dispersión sólida obtenida por secado por atomización (DSsp) y se agregó una porción semejante del componente mayoritario (Lactosa CD). Seguidamente, se mezclaron la DSsp y la Lactosa CD con pilón hasta obtener una mezcla uniforme de acuerdo a la distribución homogénea del color amarillo otorgado por el MX. Luego se agregó otra porción del Lactosa CD semejante a la mezcla contenida en el mortero y se mezcló. Se repitió esta operación hasta completar el agregado total de Lactosa CD.

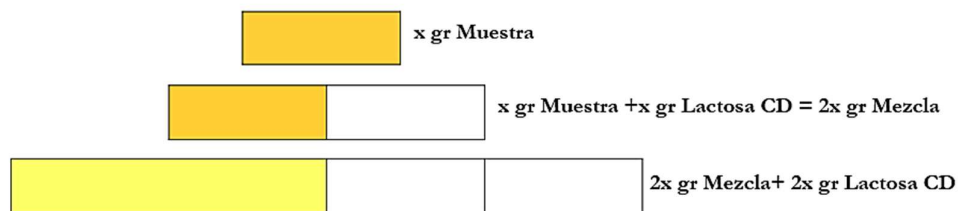


Figura 2.9. Método de mezclado por dilución geométrica.

2.2.4.2 Llenado de las CGR

Para el llenado de las cápsulas se utilizó un capsulero como el que se muestra en la Figura 2.10, el cual funciona sobre el principio de llenado de volumen calibrado. Por lo tanto, el polvo debe formularse de modo que sus propiedades de flujo se reflejen en cápsulas de peso uniforme, incluyendo un diluyente con buen flujo como la Lactosa CD.

Capítulo 2



Figura 2.10. Capsulero.

Para el llenado se seleccionó la placa de capsulero correspondiente a cápsulas N° 2. Se pesaron 10 cápsulas vacías y se determinó el peso promedio de las mismas. Luego se separaron las partes de la cápsula (cuerpo y tapa) y se colocaron los cuerpos en los orificios de la placa del capsulero. Utilizando una espátula, se esparció la mezcla sobre el capsulero hasta completar el llenado de las cápsulas. Por último, las mismas se cerraron con sus respectivas tapas. Las cápsulas terminadas se limpiaron con un paño apropiado para eliminar el polvo exterior remanente del proceso de preparación.

2.2.4.3 Control de peso de las CGR

Para verificar el correcto llenado, se realizó el control de peso de las cápsulas terminadas. Con el peso promedio de una cápsula vacía se determinó el peso teórico final de una cápsula llena, sumando el peso teórico del contenido más el peso de la cápsula vacía. Se pesaron las 10 cápsulas preparadas. El peso de todas las cápsulas estuvo comprendido entre el 90% y el 110% del peso teórico (i.e., el límite de tolerancia establecido para este procedimiento a pequeña escala por la norma de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia) (www.colfarma.org.ar).

2.3 Técnicas de caracterización utilizadas

2.3.1 Caracterización fisicoquímica

2.3.1.1 Estudios de solubilidad

Para estudiar la solubilidad en equilibrio de MX en soluciones de PX de distintas concentraciones, se colocó un exceso conocido de MX (20 mg) en recipientes de vidrio con tapón que se llenaron previamente con una cantidad determinada de soluciones acuosas de concentración creciente de PX (0,5; 1; 3; 5; 10 y 15 % P/V).

Las suspensiones se sumergieron en un baño de agua termostático a 25 °C y se agitaron periódicamente. Los experimentos preliminares indicaron que todas las soluciones estaban saturadas después de 72 h. Después de un tiempo de reposo de 24 h, el líquido sobrenadante se separó por filtración utilizando papel de filtro Whatman N° 1 y la concentración de fármaco se determinó por espectrofotometría UV-visible a 363 nm usando un espectrofotómetro UV (Varian, Cary-50 Conc). Cada determinación se realizó por triplicado.

Para determinar la solubilidad de MX en distintos medios se agregaron 20 mg de MX a 20 mL de distintas soluciones buffer (pH: 1,2; 6,8 y 7,4) e igual cantidad a 20 mL de agua. Se colocaron las soluciones a 37 °C y se agitaron a tiempos determinados durante 48 h. Luego de un tiempo de reposo de 24 h, se separó el correspondiente sobrenadante mediante filtrado utilizando papel de filtro Whatman N° 1 y la concentración de fármaco se determinó por espectrofotometría UV-visible a 363 nm usando un espectrofotómetro UV (Varian, Cary-50 Conc). Cada determinación se realizó por triplicado.

Para determinar la solubilidad en soluciones de PX, se midió la cantidad de MX disuelto luego de colocar 20 mg de éste a 20 mL de soluciones de PX en buffer pH 7,4 desde valores cercanos a la CMC (concentración micelar crítica, cuyo valor aproximado oscila entre

Capítulo 2

1,5 10^{-1} y 5, 1 10^{-3} g %) hasta 1 g % (p/v). Se colocaron las soluciones a 37 °C y se agitaron a tiempos determinados durante 48 h. Luego de un tiempo de reposo de 24 h, se separó el correspondiente sobrenadante mediante filtrado utilizando papel de filtro Whatman N° 1 y la concentración de fármaco se determinó por espectrofotometría UV-visible a 363 nm usando un espectrofotómetro UV (Varian, Cary-50 Conc). Cada determinación se realizó por triplicado.

2.3.1.2 Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

El interés del uso de la espectroscopia IR radica fundamentalmente en sus aplicaciones de tipo cualitativo, aunque con ciertas modificaciones también puede utilizarse de modo cuantitativo. La frecuencia de cada banda del espectro de vibración-rotación molecular depende de la constante de fuerza de cada enlace intraatómico. Por ello, el espectro de absorción en una determinada región del IR depende del conjunto de enlaces que constituyen la estructura molecular y es distintivo y característico de cada molécula. A través de esta técnica es posible relacionar las frecuencias de ciertas bandas de absorción en IR con la presencia de determinados enlaces o grupos funcionales en la molécula (Valls *et al.*, 1998). Esto permite evidenciar si existen interacciones entre el fármaco y el carrier (Bugay & Williams, 1995).

Con el fin de identificar posibles interacciones en los sistemas bajo estudio se realizó FT-IR del fármaco, el carrier y las diferentes mezclas físicas y dispersiones sólidas. Se mezcló en un mortero de ágata 1 mg de muestra con aproximadamente 100 mg bromuro de potasio (KBr), previamente secado en estufa de vacío a 120 °C durante 24 h.

Se prepararon discos compactos de KBr y las respectivas muestras, comprimiendo en vacío mediante una prensa manual y aplicando 7000 kg_f por 7 min. Éstos fueron mantenidos en envase con cierre hermético para prevenir la hidratación antes de la medición.

Capítulo 2

Se realizó un barrido entre 400 y 4000 cm^{-1} de los comprimidos obtenidos, que contenían cada muestra en una concentración de 1-1,5 % p/p, mediante un Espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier (Nicolet 20 DXB). La asignación de las bandas de absorción se llevó a cabo utilizando las bibliotecas disponibles en el software del equipo en conjunto con datos bibliográficos.

2.3.1.3 Difractometría de Rayos X de polvo (DRX)

Una especie cristalina siempre produce un diagrama de difracción característico que puede ser considerado como una huella dactilar de la fase cristalina que lo ha producido. Las técnicas de DRX son de gran importancia en la determinación de estructuras cristalinas, siendo a veces insustituibles y de gran interés en el campo farmacéutico ya que, debido a la elevada sensibilidad del método de difracción, se pueden apreciar pequeñas diferencias en la estructura cristalina de un fármaco que podrían afectar su actividad farmacológica (Valls *et al.*, 1998; Suryanarayanan, 1995).

Para establecer el tipo de estructura sólida se realizaron los patrones de difracción de las DSs, las MFs, MX y PX puros. Las muestras se colocaron en soportes de aluminio y los patrones se obtuvieron usando un difractómetro Rigaku D-MAX III-C equipado con un ánodo de cobre $K\alpha$ ($\lambda = 0,15418 \text{ nm}$) y monocromador de grafito, con 35 KV y 15mA. Se fijó un intervalo de barrido 2θ entre 3° y 37° y una velocidad de barrido de $0,04^\circ/\text{s}$.

2.3.1.4 Colorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La DSC es una técnica mediante la cual se mide la diferencia de cantidad de calor absorbida por una sustancia con respecto a una sustancia de referencia en función de la temperatura de la muestra cuando ambas están sometidas a un programa de temperatura

Capítulo 2

controlado. De esta forma, se obtiene información sobre un gran número de procesos que involucran intercambio de energía tales como: adsorción, desorción, deshidratación, fusión, vaporización, degradación, sublimación, etc.

En el área farmacéutica, esta técnica es valiosa para la caracterización e identificación de compuestos, determinación de pureza, polimorfismo, contenido de humedad, estabilidad y compatibilidad con excipientes (Valls *et al.*, 1998; Mc Cauley & Brittain, 1995).

Para este estudio, se pesaron alrededor de 10 mg de muestra y se colocaron en un portamuestras de aluminio abierto estándar. Las muestras se calentaron de 30 a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, con purga de nitrógeno seco en un calorímetro diferencial de barrido Perkin- Elmer Pyris I previamente calibrado con Indio.

2.3.1.5 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La potencia amplificadora del microscopio óptico está limitada por la longitud de onda de la luz visible, cercana a 4000 Angstrom. Debido a esta limitación, muchas veces es necesario recurrir al uso de microscopios electrónicos que utilizan longitudes de onda muchos menores (de 0,5 Angstrom) siendo de esta forma posible observar estructuras mucho más pequeñas (Goldstein *et al.*, 2003).

En esta tesis se utilizó un Microscopio Electrónico de Barrido el cual permitió crear una imagen ampliada de la superficie de las muestras, las cuales se recubrieron con una película de oro para conferirles conductividad eléctrica en un equipo PELCO 91000 y se analizaron mediante un microscopio electrónico de barrido LEO, EVO 40-XVP. Se tomaron imágenes a diferentes aumentos: 200x, 1000x, 2500x y 6000x.

Capítulo 2

2.3.1.6 Microscopía de platina calentable (HSM)

El microscopio de platina calentable es un microscopio óptico, al cual se le han añadido dos polarizadores (uno entre el condensador y la muestra y el otro entre la muestra y el observador). Los polarizadores están formados por un cristal de cuarzo y un cristal de Nicol que dejan pasar solo la luz que vibra en un único plano (luz polarizada) generando así, en el campo del microscopio zonas de claridad u oscuridad, según si los dos polarizadores se encuentren paralelos o cruzados. Este equipo, además, tiene incorporado una platina con un sistema de control de temperatura que permite calentar la muestra en forma gradual.

Las observaciones de las características morfológicas y sus cambios durante el calentamiento se llevaron a cabo con un Microscopio Óptico Karl Zeiss Pol-III con una platina Mettler calentable y una cámara de vídeo JVC. Las muestras se observaron bajo el microscopio en el intervalo de temperatura de 30 – 300 °C a una velocidad de barrido de 2°C/min. La magnificación en las fotomicrografías fue de 160X (Newman & Brittain, 1995).

2.3.1.7 Cuantificación del fármaco por Espectrofotometría UV-V

El espectrofotómetro es un instrumento que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto, y una que contiene una cantidad conocida de la misma sustancia. Todas las sustancias pueden absorber energía radiante. La absorción de las radiaciones UV, visibles e IR depende de la estructura de las moléculas, y es característica para cada sustancia química. Esta espectrofotometría utiliza radiaciones del campo UV de 80 a 400 nm, principalmente de 200 a 400 nm (UV cercano) y de luz visible de 400 a 800 nm, por lo que es de gran utilidad para caracterizar las soluciones en la región ultravioleta-visible del espectro y se rige por la ley de Beer-Lambert que responde a la siguiente expresión matemática: (Ecuación 2.2)

$$A_b = \varepsilon \cdot b \cdot C \quad (2.2)$$

Capítulo 2

donde A_b es la absorbancia, ϵ es la absortividad molar para la concentración en mol_g/L (característico de cada sustancia), b es el espesor de la cubeta (cm) y C es la concentración (mol_g/L) (Abdou , 1995).

Para la determinación de la cantidad de MX de cada muestra, se realizaron las correspondientes curvas de calibración en los distintos buffer utilizados. Para ello se preparó una solución patrón de MX en etanol, de concentración conocida. A partir de la misma se tomaron alícuotas y se llevaron a un volumen final de 10 mL en el medio adecuado para realizar las curvas de calibración, midiendo a la longitud de onda de mayor absorción del fármaco: λ : 363 nm. Se realizaron tres determinaciones de cada punto.

Para una muestra de concentración desconocida se determinó su absorbancia a la longitud de onda establecida de máxima **A** y se extrapoló en la curva de calibrado el valor de la concentración.

2.3.2 Caracterización Farmacéutica

2.3.2.1 Estudios de disolución in vitro

Los perfiles de disolución de MX solo o incorporado en diferentes DSs y MFs se determinaron utilizando un aparato de disolución USP equipado con paletas estándar (USP30-NF25). El medio de disolución utilizado fue una solución tampón de pH 7,4 (USP 24 2000) a $37,0 \pm 0,5$ °C. Se añadieron polvos que contenían 15 mg de MX (dosis terapéutica habitual) a 900 mL de medio de disolución. El ensayo se llevó a cabo a 25 y 100 rpm para analizar el efecto de la velocidad de agitación sobre los perfiles de disolución. Se retiraron muestras de 10 mL del medio de disolución a 1, 3, 5, 15, 30, 45 y 60 min y se reemplazó un volumen equivalente de medio fresco para mantener constante el volumen durante el ensayo. Las muestras se filtraron (Whatman Ø90mm) y la concentración de MX se determinó por espectrofotometría UV-visible a 363 nm. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Capítulo 2

Se realizaron además perfiles de disolución del fármaco y una de las DS en medios de disolución con solución tampón de pH 1,2 y pH 6,8 a $37,0 \pm 0,5$ °C, utilizando el mismo aparato a 100 rpm, con la misma metodología. Los experimentos se realizaron por triplicado.

2.3.2.2 Distribución de tamaño de partículas

La distribución de tamaño de partículas de las distintas muestras obtenidas se determinó utilizando un equipo de difracción de rayos láser (Horiba LA-950 V2). El tamaño promedio de las partículas se expresó como el diámetro volumétrico promedio $D [4,3]$.

2.3.2.3 Mojado: Medida del ángulo de contacto

Método directo

La determinación del ángulo de contacto se realizó por observación directa de una gota del líquido de interés de aproximadamente 20 μ L depositada sobre una placa de vidrio recubierta con una fina capa de las muestras a estudiar con el fin de determinar la mojabilidad de las distintas muestras obtenidas (DSs y MFs). Para realizar esta experiencia, se utilizó un equipo Krüss DSA 10 Mk2 (Krüss GmbH, Hamburgo, Alemania) y el software usado Drop Shape Analysis System. Todas las mediciones se realizaron a 20 °C, al menos por duplicado, tanto en el instante inicial (t_0), como luego de permanecer en contacto por 5 min (t_1). El recubrimiento de las placas de vidrio se logró mediante la disolución de las muestras en polvo en acetona, seguida por la deposición de una alícuota de solución suficiente para recubrir toda la superficie de un portaobjetos de vidrio, que se dejó evaporar hasta obtener el residuo sólido sobre la placa. Se utilizó acetona debido a que el MX es ligeramente soluble en este medio. Algunos autores han sugerido la formación de comprimidos para lograr una superficie

Capítulo 2

del material sobre el cual depositar las gotas (Alghunaim, *et al.*, 2016). Sin embargo, las muestras no presentaron buenas propiedades de compactación.

En líneas generales, un ángulo de contacto (θ) menor a 90° (ver Figura 2.11) indica que el mojado de la superficie es favorable y el líquido mojante se esparcirá sobre una gran área de la superficie del sólido, mientras que ángulos mayores a 90° están asociados con un mojado desfavorable, de tal forma que el líquido tenderá a minimizar el contacto con la superficie y formará una gota turgente y compacta (Litster *et al.*, 2004; Schramm, 2005).

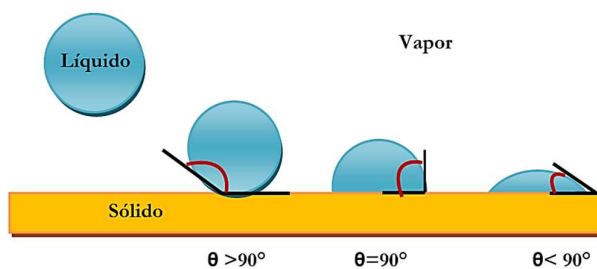


Figura 2.11. Ángulos de contacto.

2.3.3 Caracterización Fisicomecánica

2.3.3.1 Densidad a granel y empaquetada

Para determinar las densidades, el polvo se vertió en una probeta de 10 cm^3 previamente tarada y se pesó para determinar la masa del mismo. La densidad a granel (D_G) fue calculada como la relación entre la masa del polvo y el volumen ocupado. La densidad empaquetada (D_E) se determinó sometiendo la probeta con el polvo pesado a una serie de impactos verticales suaves hasta que el volumen final ocupado no presentó variaciones. La densidad se calculó como la relación entre la masa del polvo y el volumen ocupado después de los impactos. (ver Figura 2.12)

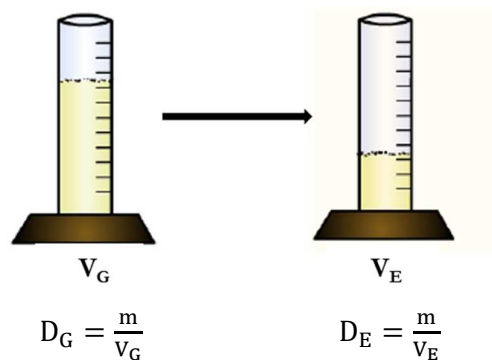


Figura 2.12. Densidad a granel y densidad empaquetada.

2.3.3.2 Determinación del Índice de Carr (IC)

La fluidez del polvo se evaluó utilizando el Índice de Carr (Schüssele & Bauer-Brandl, 2003) según la Ecuación (2.3):

$$IC = \frac{(D_E - D_G)}{D_E} \cdot 100\% \quad (2.3)$$

Valores de IC por debajo del 10 % indican flujo excelente, valores entre 11 – 15 % son representativos de buena fluidez, desde 16 y hasta 20 % el flujo es razonable, mientras que entre 21 – 25 % el material presenta aceptables propiedades de flujo. El polvo posee pobre fluidez cuando los valores de IC se encuentran entre 26 – 31 % (USP 30 - NF 25, 2007).

2.3.3.3 Medición del ángulo de reposo (α)

Se dejó caer una masa predeterminada de polvo a través de un embudo situado a una altura fija sobre una superficie plana y horizontal de papel cuadriculado. Se midió la altura (H) y el radio (r) de la pila cónica formada (ver Figura 2.13). La tangente del ángulo de reposo se calculó como la relación h/r (Ribeiro Rattes & Pereira Oliveir

a, 2007).

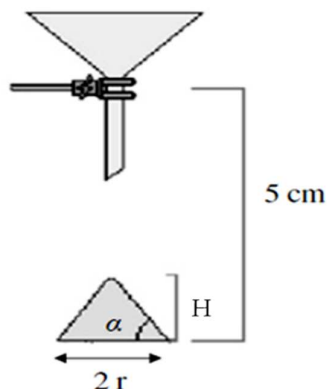


Figura 2.13. Esquema del dispositivo utilizado para la medición del ángulo de reposo.

De acuerdo a la USP 30-NF 25 (2007), valores de ángulo de reposo entre 25-30° indican flujo excelente, entre 31-35° buen flujo y dentro del rango de 36-40° flujo regular (i.e. razonable) y no requiere del agregado de otros excipientes para mejorar la fluidez. Valores de ángulo de reposo mayores a 41° indican que el polvo posee malas propiedades de flujo.

2.3.4 Tratamiento estadístico de los datos experimentales

El proceso global de la velocidad de disolución de un fármaco a partir de la forma farmacéutica se concreta en la representación gráfica de la curva de las cantidades de fármaco disueltas acumuladas en función del tiempo. Para determinar si la velocidad de disolución de un fármaco en dos formas farmacéuticas distintas es similar, se deben comparar los perfiles mediante una aproximación matemática.

Pueden utilizarse tres métodos matemáticos para la comparación de perfiles de curvas de velocidad de disolución: Modelo independiente del proceso de disolución, Modelo multivariable del proceso de disolución y Modelo dependiente del proceso de disolución.

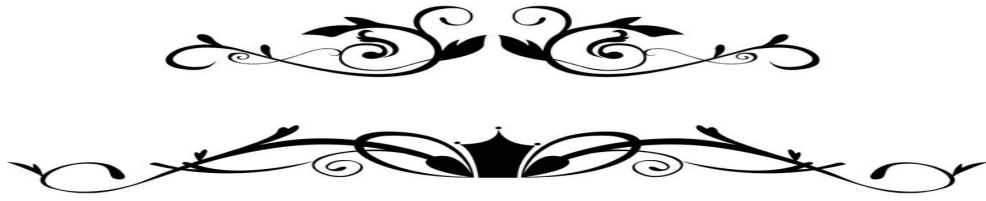
Capítulo 2

El modelo independiente del proceso de disolución es el comúnmente utilizado. Este modelo establece dos factores de comparación: el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2).

En este trabajo de tesis se utilizó el factor de similitud f_2 (definido por la Ecuación 2.4) como indicador de similitud de dos perfiles de disolución:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} 100 \right\} \quad (2.4)$$

donde n es el número de puntos experimentales, R_t y T_t equivalen al porcentaje de fármaco disuelto, a cada tiempo considerado, para la formulación de referencia y la formulación problema, respectivamente. Un valor de f_2 igual al 100 % sugiere que los perfiles de disolución en estudio son idénticos, mientras que si f_2 cae entre 50 y 100 % sugiere que los perfiles de disolución son similares y si f_2 presenta valores comprendidos entre 0 y 50 % los perfiles de disolución no son similares (Moore & Flanner, 1996).



Capítulo III

OBTENCIÓN POR FUSIÓN Y CARACTERIZACIÓN

3.1 Introducción

Como se mencionó en el Capítulo 2, el Poloxamer 188 (PX) es un portador polimérico no iónico con propiedades tensioactivas, elevado Balance Hidrofílico-Lipofílico (HLB: 29), buena solubilidad acuosa y bajo punto de fusión (52-57 °C) (Rowe *et al.*, 2006).

En consecuencia, el PX se utiliza no solo como tensioactivo sino también en formulaciones acuosas para incrementar la solubilidad o en soluciones o dispersiones sólidas para mejorar la disolución, absorción y biodisponibilidad de distintos fármacos de baja solubilidad (Reddy *et al.*, 1976; Shin & Cho 1997; Chutimaworapan *et al.*, 2000; Rouchotas *et al.*, 2000; Newa *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2004; Shah, *et al.*, 2007; El-Badry & Fathy, 2004; Mehanna *et al.*, 2010; Passerini *et al.*, 2002; Patil *et al.*, 2010).

En DSs, el PX cumple entonces doble rol, como carrier y tensioactivo. Por lo tanto, a las DSs que incorporan PX se las clasifica como de tercera generación.

Si bien se ha reportado el uso de una técnica de amasado para la obtención de dispersiones sólidas binarias basadas en MX y PX (Ghareeb *et al.*, 2009) que mejoró la velocidad de disolución del fármaco MX por conversión del mismo a una forma menos cristalina, las propiedades de las partículas de las DSs dependen del método de preparación. En particular, el amasado implica la utilización de solventes volátiles para obtener una pasta espesa de la mezcla física, seguida de un paso de secado.

En este contexto, y debido a su bajo punto de fusión sin descomposición, se propuso explorar el uso de PX para desarrollar dispersiones sólidas de MX por fusión que mejoraran la biodisponibilidad de MX a través de un aumento en su velocidad de disolución. Para ello, se prepararon diferentes DSs y sus respectivas Mezclas Físicas (controles) y se les realizaron distintas caracterizaciones con el objeto de determinar sus propiedades fisicoquímicas, fisicomecánicas y farmacéuticas.

3.2 Método de Obtención por fusión

Se prepararon diferentes DSs, de composición descrita en la Tabla 3.1, por el método de fusión.

Tabla 3.1. Composición de las DSs y MFs (expresadas en p/p).

MX:PX	DSs	MFs
1:9	DS1	MF1
1:5	DS2	MF2
1:3	DS3	MF3
1:1	DS4	MF4

Para obtener las DSs, se fundió el PX colocándolo en un baño maría a una temperatura por encima del punto de fusión del carrier (i.e., mayor a 58 °C) y luego se agregó el MX. Se agitó la mezcla durante 5 min a 63 °C y se dejó solidificar a temperatura ambiente. Las muestras sólidas obtenidas se pulverizaron en mortero de porcelana y se tamizaron utilizando mallas #70. El material que pasó a través del tamiz se recolectó y almacenó en envases herméticos, los cuales se conservaron a 4-8 °C. Todas las DSs se presentaron como sólidos particulados de tamaño menor o igual a 212 µm.

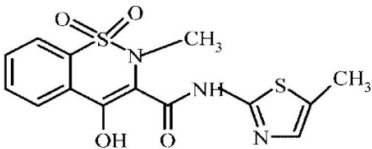
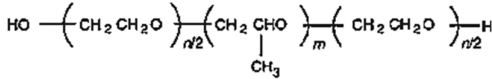
Además, se prepararon mezclas físicas (MFs) de igual composición que las DSs. Las MFs de MX y PX se obtuvieron por mezclado de los componentes puros previamente tamizados, utilizando tamaños de partículas dentro del mismo rango que las DSs. El mezclado de las respectivas cantidades de MX y PX (ver Tabla 3.1) se realizó con mortero y pilón durante 10 min.

3.2.1 Caracterización Físicoquímica

3.2.1.1 Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

Con el fin de identificar posibles interacciones fármaco/carrier se realizaron los estudios de espectroscopía infrarroja (según el método descrito en el Capítulo 2) de MX, PX y las DSs y MFs de composición detallada en Tabla 3.1. Se analizaron las señales características de MX y PX reportadas en la Tabla 3.2 para determinar si hubo cambios estructurales del fármaco y/o del excipiente y/o algún tipo de interacción.

Tabla 3.2. Señales características de MX y PX.

MELOXICAM	POLOXAMER 188
	
1619 cm ⁻¹ C=O	2876 cm ⁻¹ C-H
3290 cm ⁻¹ N-H	1107 cm ⁻¹ C-O-C
1183 y 1347 cm ⁻¹ de S=O	

El espectro IR de MX puro exhibió picos distintivos a 3290 cm⁻¹ (N-H), a 1619 cm⁻¹ (C=O) y 1183 y 1347 cm⁻¹ de S=O, mientras que el de PX mostró picos característicos a 2876 cm⁻¹ (C-H) y 1107 cm⁻¹ (C-O-C).

En la Figura 3.1 se muestran todos los espectros, desde 4000 hasta 400 cm⁻¹, con los picos N-H y C=O de MX y los picos C-H y C-O-C de PX.

Capítulo 3

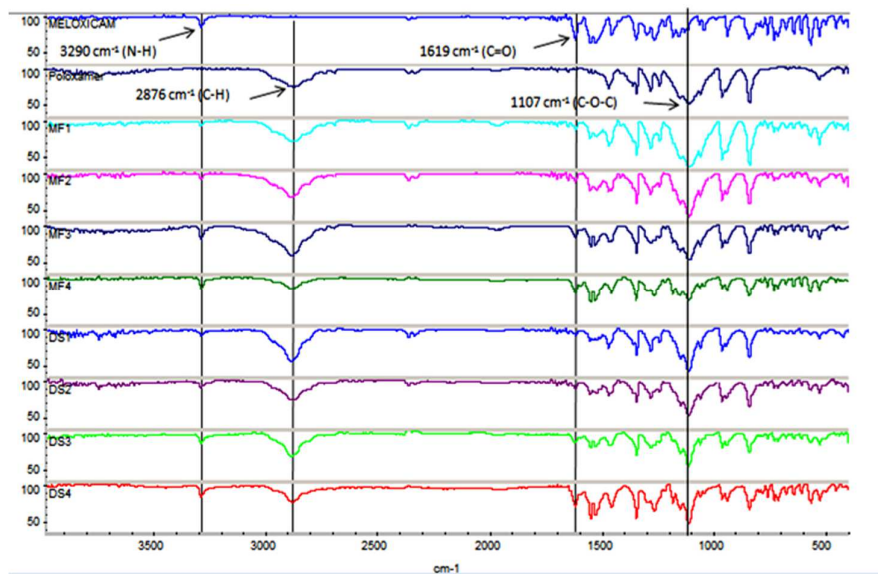


Figura 3.1. Picos N-H y C=O de MX y C-H y C-O-C de PX en MX, PX, DSs y MFs.

En la Figura 3.2 se muestra solo el pico N-H (3290 cm^{-1}) para MX puro, las distintas DSs y sus respectivas MFs.

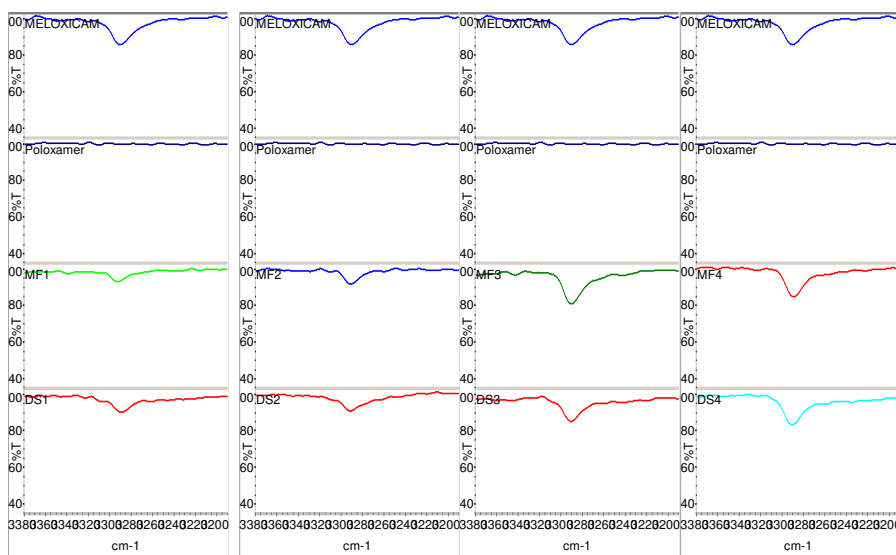


Figura 3.2. N-H (3290 cm^{-1}) para MX, DSs y MFs.

En la Figura 3.3 se muestran todos los espectros, entre $1800\text{ y }1000\text{ cm}^{-1}$, con los picos C=O (1619 cm^{-1}) y S=O ($1183\text{ y }1347\text{ cm}^{-1}$) de MX y C-O-C (1107 cm^{-1}) de PX.

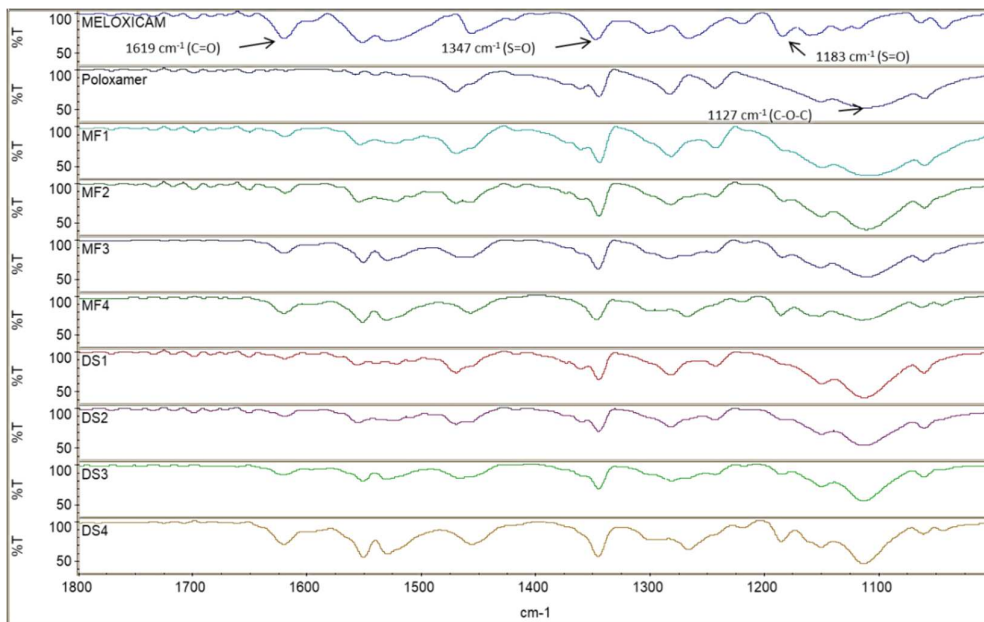


Figura 3.3. Picos C=O y S=O de MX y C-O-C de PX en MX, PX, DSs yMFs.

Del estudio de los distintos espectros se desprende que el IR de la DS1 (MX: PX=1:9) presenta mayor similitud con el IR de PX, mientras que el IR de la DS4 (MX: PX=1:1) presenta características típicas del IR de MX. Los picos correspondientes a N-H(3288 cm⁻¹), C=O (1619 cm⁻¹) y S=O (1347 cm⁻¹) disminuyen su intensidad a medida que disminuye el porcentaje de MX en las DSs. El pico S=O (1183 cm⁻¹) también disminuye su intensidad a medida que disminuye el porcentaje de MX en las DSs, siendo un hombro en la DS1.

La comparación de los espectros IR de las DS1 y MF1 no sugiere cambios significativos. No hay corrimiento de las señales, detectándose una disminución general en la intensidad de las mismas para la DS. Lo mismo se observa al comparar las muestras DS2 y MF2, DS3 y MF3 y DS4 y MF4.

De este modo se concluyó que los espectros IR de las distintas DSs y los de sus MFs homólogas no revelaron cambios significativos respecto a la posición de los picos característicos de MX y PX puros. Solo se detectó una variación en la intensidad de los picos

Capítulo 3

distintivos de los componentes puros de acuerdo a su proporción, sugiriendo que no existe interacción química entre MX y PX (Sharma *et al.*, 2007; Vilhelmsen *et al.*, 2005; Newa *et al.*, 2008; Elbary *et al.*, 2012) o problemas de estabilidad del fármaco debido al método de preparación (Hughey *et al.*, 2011).

3.2.1.2 Difracción de Rayos X

Se realizó un análisis de difracción de rayos X para MX y PX puros y para todas las MFs y DSs preparadas según la técnica descrita en el Capítulo 2.

El patrón de difracción del fármaco en su estado puro (Figura 3.4) reveló su naturaleza cristalina, la cual se manifiesta por la presencia de numerosos picos característicos ubicados a 13.0, 14.5, 18.5 y 26.0° (Sharma *et al.*, 2007; Lu *et al.*, 2009; Pomazi *et al.*, 2011).

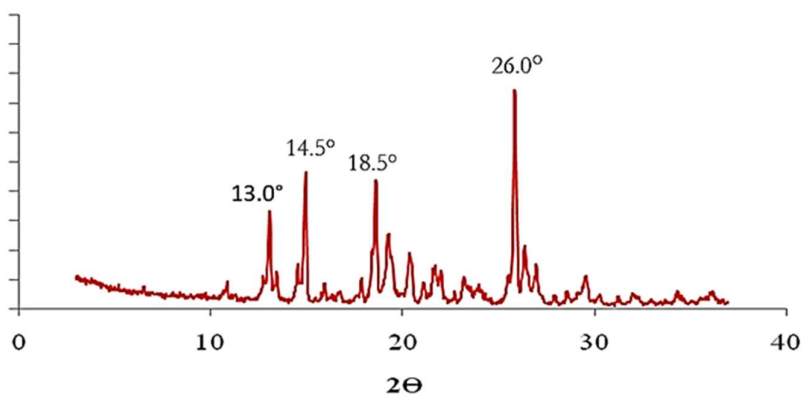


Figura 3.4. Patrón de difracción de MX.

Por otro lado, el patrón de difracción de rayos X del carrier puro mostró los picos característicos de PX a 19.0° y 23.0° (Figura 3.5) (Vippagunta *et al.*, 2002).

Capítulo 3

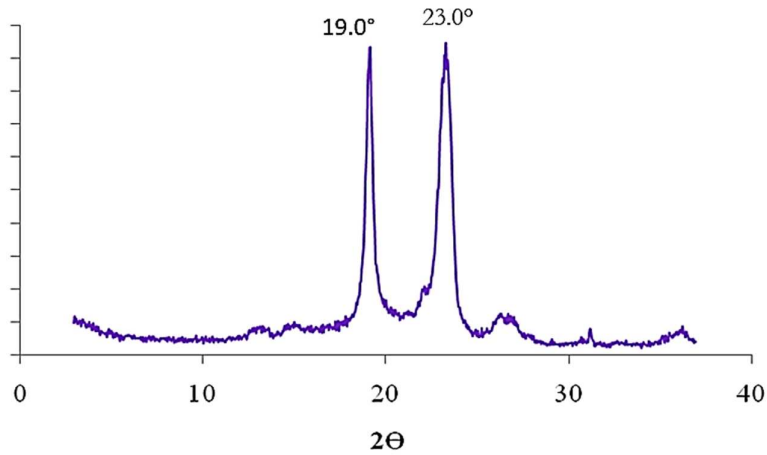
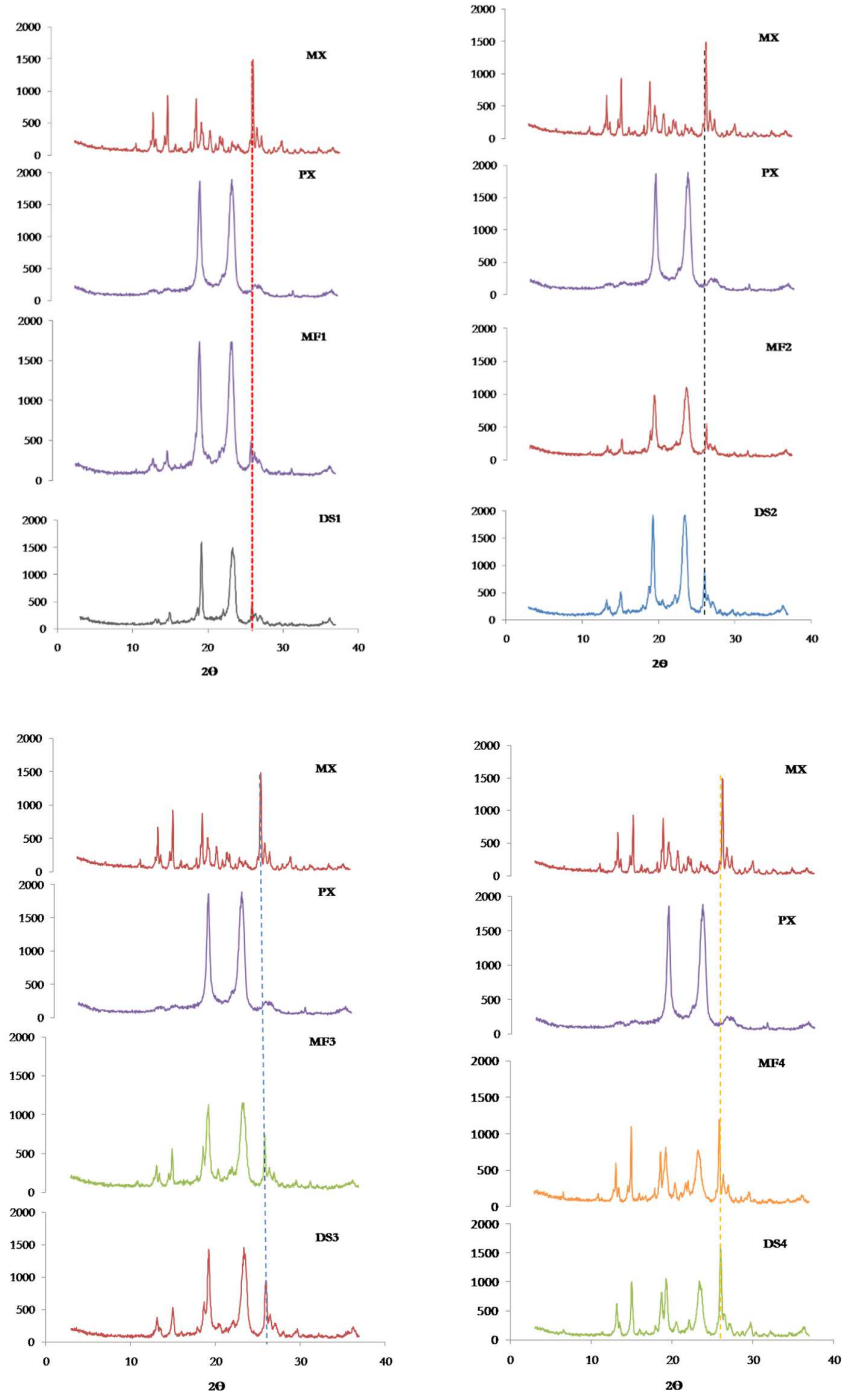


Figura 3.5. Patrón de difracción de PX.

El pico localizado a 26.0° se utilizó para comparar el patrón de difracción del fármaco con los de las DSs y MFs como indicador de la cristalinidad de MX en cada muestra.

Como se observa en la Figura 3.6, todas las DSs y MFs presentaron el pico a 26.0° demostrando que el fármaco presente en las mismas se encuentra en estado cristalino y que, por lo tanto, los métodos de obtención utilizados no modifican el patrón de difracción de MX. La intensidad de dicho pico se relaciona con el porcentaje de MX en la muestra (Sharma *et al.*, 2007).



Figuras 3.6. DRX de MX, PX, DS1 a DS4 y MF1 a MF4.

3.2.1.3. Calorimetría Diferencial de Barrido

Las propiedades térmicas de MX, PX, las MFs y DSs se estudiaron mediante DSC. Las muestras se prepararon según la técnica descrita en el Capítulo 2. En la Tabla 3.3 se resumen las temperaturas y entalpías de los picos presentes en los termogramas obtenidos. Cada compuesto puro exhibió la endoterma correspondiente a su punto de fusión (ver Figura 3.7). El MX mostró además un pico exotérmico inmediato al de fusión, el cual está asociado a su descomposición. La misma se evidenció mediante un cambio de color del fármaco después de la fusión desde amarillo a un tono marrón rojizo, en concordancia con la literatura (Cantera *et al.*, 2002; Pomazi *et al.*, 2011).

Tabla 3.3. Temperaturas y entalpías en termogramas obtenidos por DSC.

	T Onset (°C)	T fusión (°C)	ΔH (J/g)	T Onset (°C)	T fusión (°C)	ΔH (J/g)
MX				265.28	267.92	131.93
PX	51.07	57.58	135.27			
DS1	52.81	58.63	114.94			
DS2	52.45	57.97	103.62	209.84	218.56	9.36
DS3	52.29	56.95	99.90	212.19	230.18	19.91
DS4	52.28	57.00	66.72	247.12	255.42	71.15
MF1	52.30	57.61	124.34			
MF2	52.75	56.95	113.89	203.54	218.56	7.98
MF3	51.48	56.94	103.07	213.32	226.19	13.37
MF4	51.88	55.62	68.49	243.33	252.10	50.71

A excepción de las muestras con composición MX:PX=1:9, en los termogramas de las MFs y DSs se observaron los picos endotérmicos correspondientes a la fusión de MX y PX (ver Figuras 3.8 y 3.9). Las curvas de calorimetría diferencial de barrido (resumidas en la Tabla 3.3) indicaron que a medida que disminuye la proporción de MX en las muestras, el

Capítulo 3

pico endotérmico del fármaco puro se desplaza a temperaturas más bajas y el mismo resulta de menor amplitud. En particular para las muestras DS1 y MF1 (i.e., las de menor concentración de MX ensayada), no se observó el pico correspondiente a la fusión del fármaco. Este fenómeno podría atribuirse a una disolución completa de los cristales de MX en el carrier fundido, antes de alcanzar la temperatura de fusión del fármaco (Mura *et al.*, 1998; Vijaya Kumar & Mishra, 2006 b).

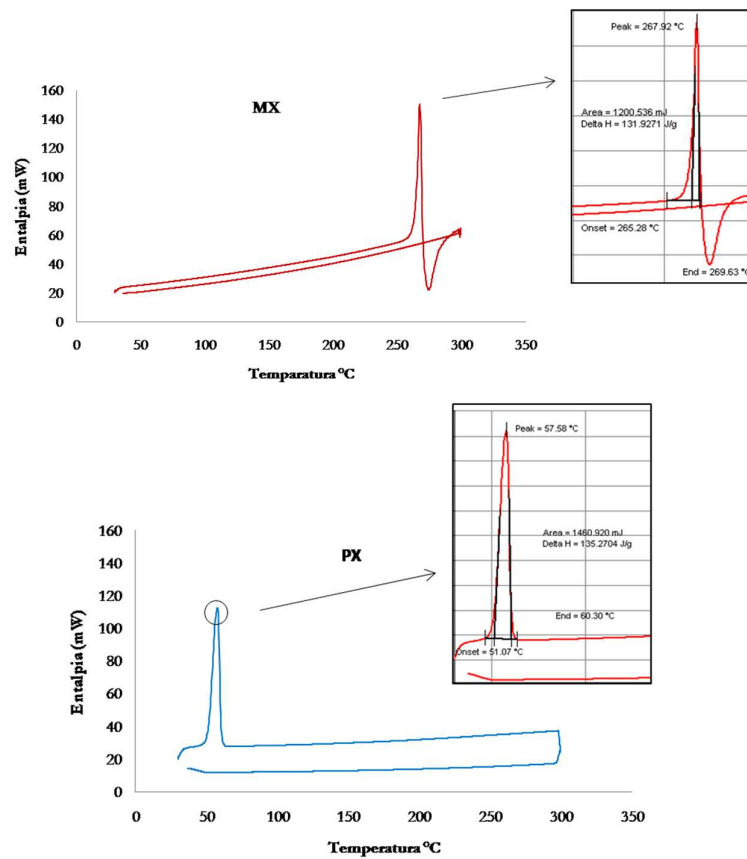


Figura 3.7. Termogramas de MX y PX.

Capítulo 3

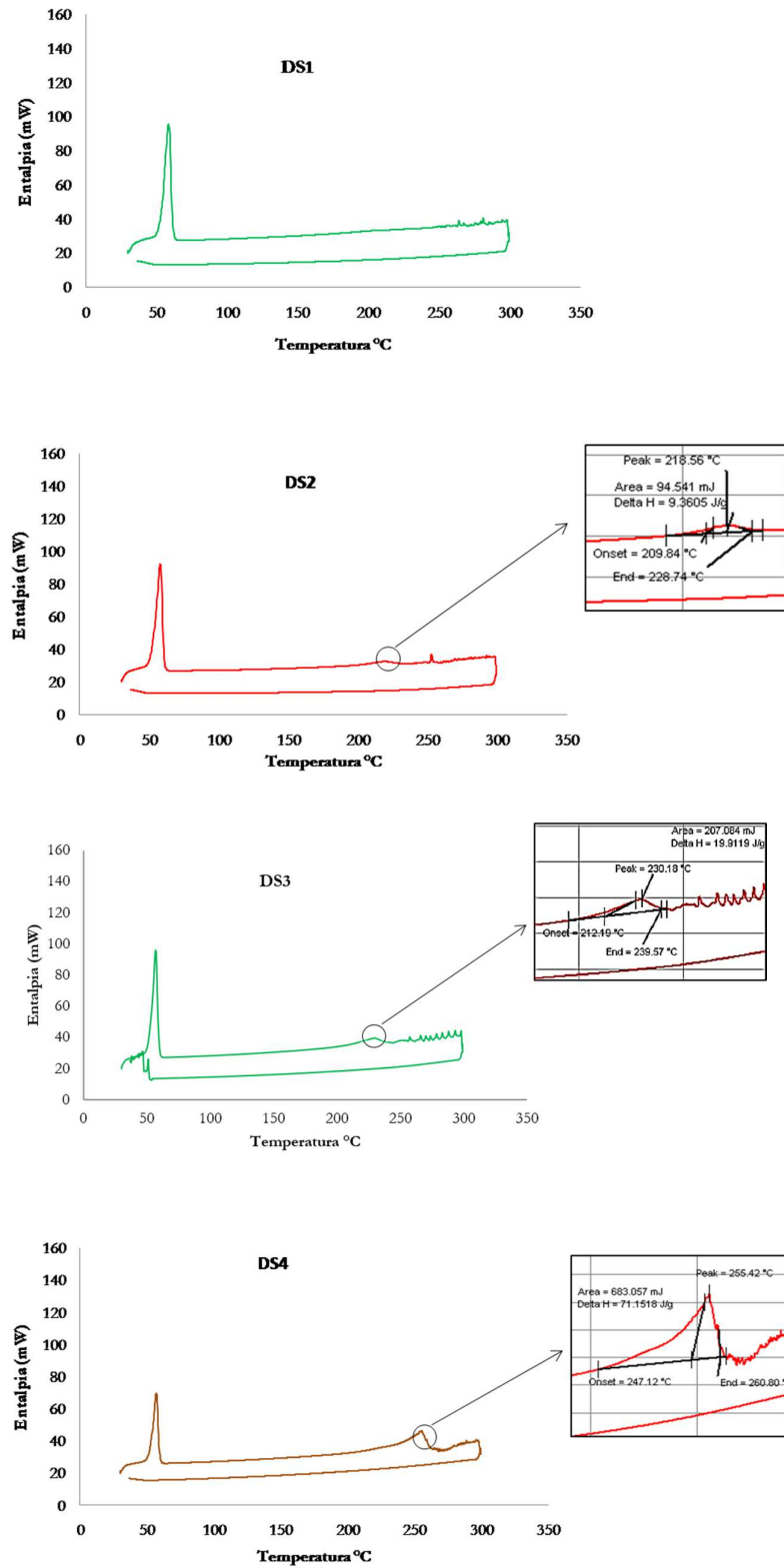


Figura 3.8. Termogramas de las DSs.

Capítulo 3

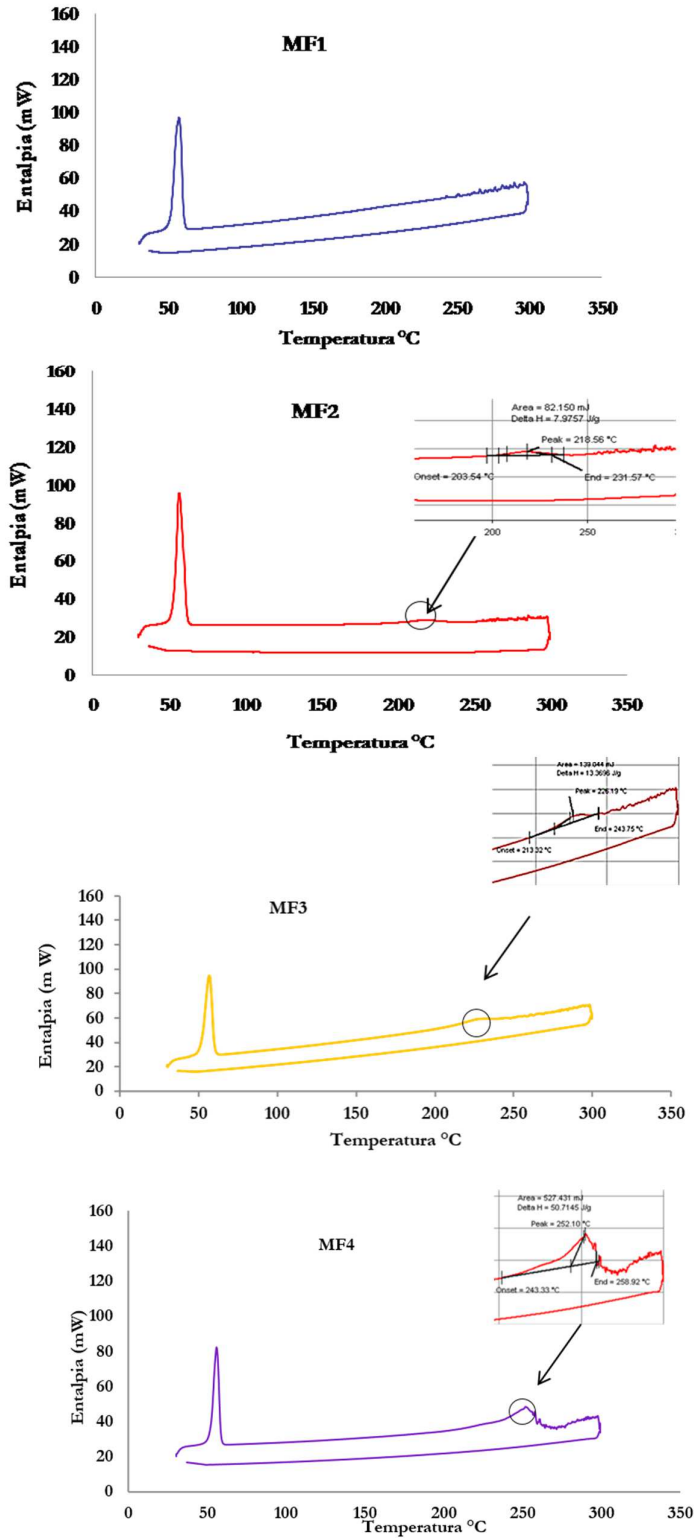


Figura 3.9. Termogramas de las MFs.

3.2.1.4 Microscopía Electrónica de Barrido

Se realizaron los estudios de Microscopía Electrónica de Barrido de las muestras DS1 (1:9), DS4 (1:1), sus respectivas MFs, y de los componentes puros, preparadas según la metodología descrita en el Capítulo 2.

Las microfotografías obtenidas para los componentes puros indican que los cristales de MX se presentaron como finas agujas con superficies lisas parcialmente aglomeradas, mientras que PX presentó partículas esféricas de superficie lisa. En la Figura 3.10 se muestran las imágenes SEM (2500x) de MX, PX, MF1 (1:9), MF4 (1:1), DS1 (1:9) y DS4 (1:1). Se observó que los cristales de MX se encuentran adheridos a las superficies lisas de las esferas de PX en las MFs. Por el contrario, y tal como se presenta en la Figura 3.10 para las DS1 y DS4, las partículas que conforman las dispersiones sólidas aparecen como una masa uniforme y homogénea de superficie rugosa, en coincidencia con Newa *et al.* (2007).

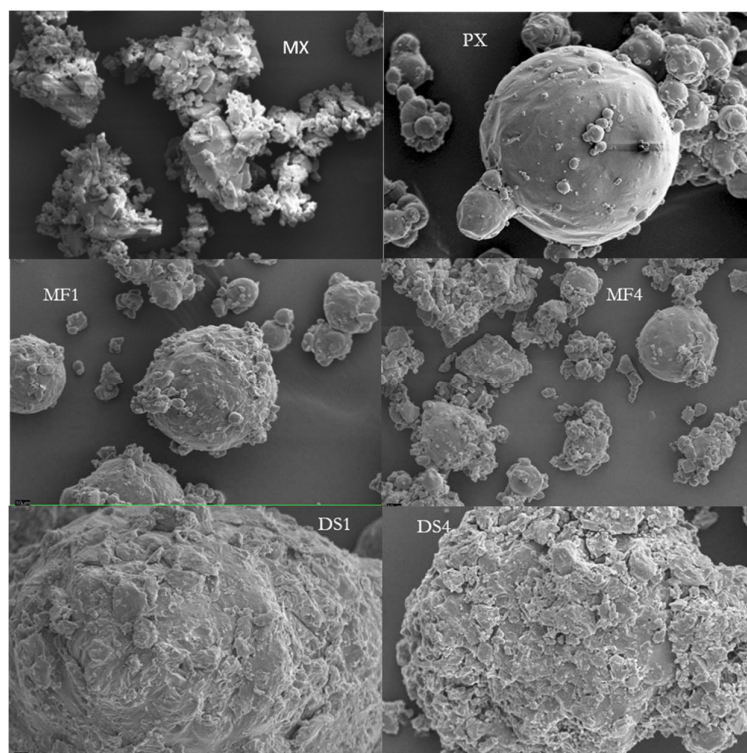


Figura 3.10. SEM (2500x) de MX, PX, MF1 y DS1 (1:9), MF4 y DS4 (1:1).

Capítulo 3

En las Figuras 3.11 y 3.12 se muestran las imágenes SEM a 1000x y 200x de MX, PX, DS1, DS4, MF1 y MF4, respectivamente.

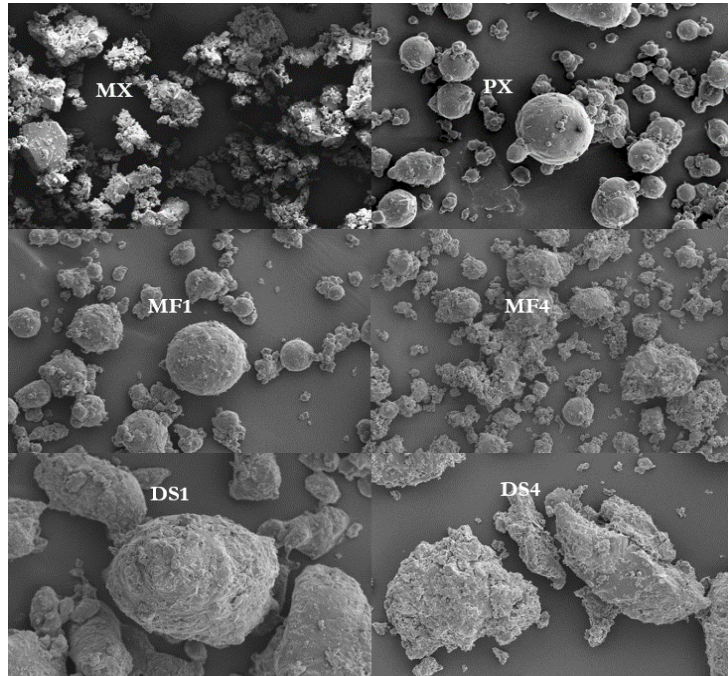


Figura 3.11. SEM (1000x) de MX, PX, MF1 y DS1 (1:9), MF4 y DS4 (1:1).

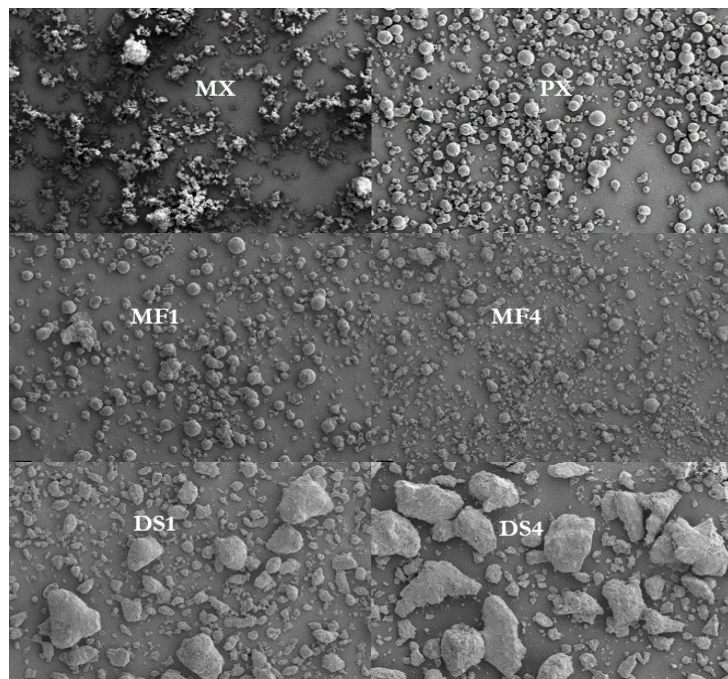


Figura 3.12. SEM (200x) de MX, PX, MF1 y DS1 (1:9), MF4 y DS4 (1:1).

Capítulo 3

3.2.1.5 Determinación del equilibrio de solubilidad

Utilizando la técnica detallada en el Capítulo 2 se determinó la solubilidad de MX en soluciones de concentración creciente de PX, desde 0,00% hasta 15% p/v, a 25°C.

Los resultados de espectrofotometría UV indicaron un incremento significativo de la solubilidad de MX con el aumento de la concentración de PX en agua (ver Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Solubilidad de MX a concentraciones crecientes de PX y 25 °C.

%PX p/v	µg/ ml MX
0,00	7,38 ± 0,84
0,50	7,55 ± 0,89
1,00	8,03 ± 0,26
3,00	12,60 ± 0,76
5,00	17,10 ± 1,27
10,00	27,20 ± 2,55
15,00	42,60 ± 2,44

En efecto y tal como se muestra en la Figura 3.13, la solubilidad de MX aumenta linealmente con la concentración de PX.

Capítulo 3

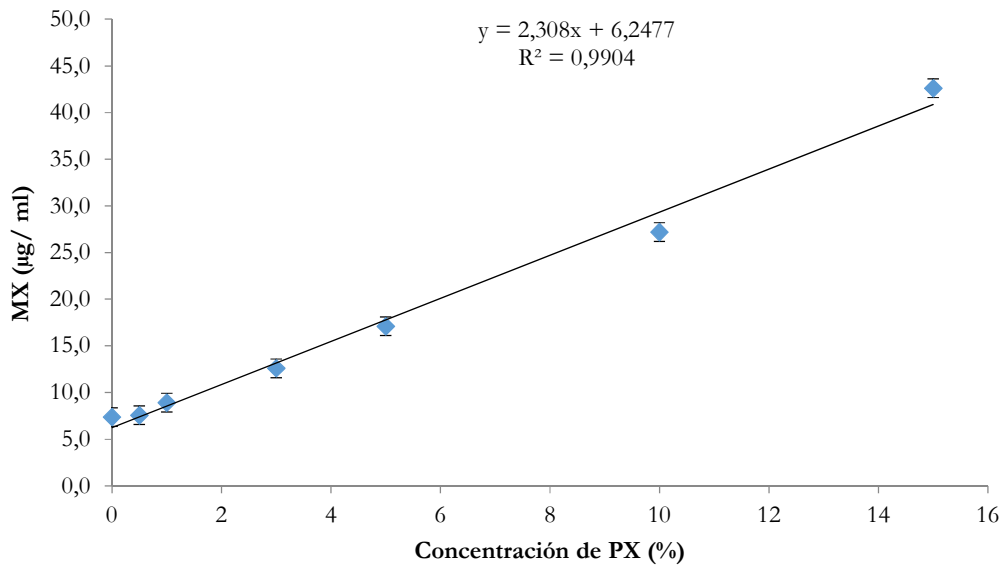


Figura 3.13. Curva de solubilidad de MX a concentraciones crecientes de PX y 25 °C

Como se mencionó, los poloxamer están formados por bloques de óxido de etileno (OE) y óxido de propileno (OP) dispuestos en una estructura básica A-B-A: OE -OP -OE. Esta disposición resulta en un copolímero anfifílico, en el que se puede alterar el número de unidades hidrofílicas de OE e hidrófobas de OP.

En la Tabla 3.5 se presenta una lista de copolímeros Pluronic® de BASF Corp., con sus características de HLB (balance hidrófilo-lipófilo), CMC (concentración micelar crítica) (Kabanov *et al.* 2002) y MW (peso molecular en peso).

Capítulo 3

Tabla 3.5. Copolímeros Pluronic® y sus características.

Copolímero	MW	N° Promedio de Unidades OE	N° Promedio de Unidades OP	HLB	CMC (M)
L35	1900	21,59	16,38	19	5,3x10 ⁻³
L43	1850	12,61	22,33	12	2,2x10 ⁻³
L44	2200	20,00	22,76	16	3,6x10 ⁻³
L61	2000	4,55	31,03	3	1,1x10 ⁻⁴
L62	2500	11,36	34,48	7	4,0x10 ⁻⁴
L64	2900	26,36	30,00	15	4,8x10 ⁻⁴
F68	8400	152,73	28,97	29	4,8x10 ⁻⁴
L81	2750	6,25	42,67	2	2,3x10 ⁻⁵
P84	4200	38,18	43,45	14	7,1x10 ⁻⁵
P85	4600	52,27	39,66	16	6,5x10 ⁻⁵
F87	7700	122,50	39,83	24	9,1x10 ⁻⁵
F88	11 400	207,27	39,31	28	2,5x10 ⁻⁴
L92	3650	16,59	50,34	6	8,8x10 ⁻⁵
F98	13 000	236,36	44,83	28	7,7x10 ⁻⁵
L101	3800	8,64	58,97	1	2,1x10 ⁻⁶
P103	4950	33,75	59,74	9	6,1x10 ⁻⁶
P104	5900	53,64	61,03	13	3,4x10 ⁻⁶
P105	6500	73,86	56,03	15	6,2x10 ⁻⁶
F108	14 600	265,45	50,34	27	2,2x10 ⁻⁵
L121	4400	10,00	68,28	1	1,0x10 ⁻⁶
P123	5750	39,20	69,40	8	4,4x10 ⁻⁶
F127	12 600	200,45	65,17	22	2,8x10 ⁻⁶

Los bloques de OE y OP en PX (F68) dan como resultado una estructura anfifílica, que tiene las propiedades de auto ensamblarse en micelas u otros agregados en solución acuosa.

A concentraciones relativamente bajas (por debajo de la CMC), el tensioactivo está presente en forma de monómero o micelas moleculares y, por esta razón, su efecto sobre la velocidad de disolución podría atribuirse solo a un fenómeno de interfase. A una concentración más alta, estas micelas monomoleculares pueden asociarse para formar agregados de diferentes tamaños y conformaciones, que tienen la capacidad de solubilizar fármacos y aumentar la estabilidad de los agentes solubilizados en un proceso llamado "micelización" (ver Figura 3.14). Las micelas pueden ser esféricas, en forma de varillas o

Capítulo 3

laminares dependiendo de la longitud de los bloques OE y OP, la concentración de los copolímeros y la temperatura. El número de moléculas que forman una micela se llama “número de agregación”. Los números de agregación para una micela esférica generalmente varían de varios a más de 100.

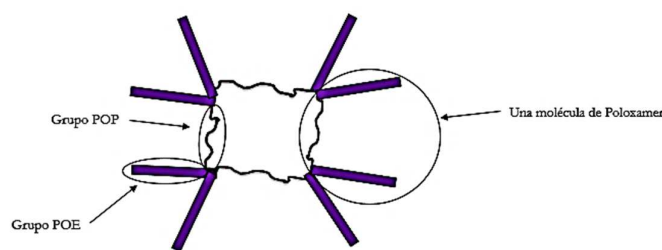


Figura 3.14. Micela de Poloxamer.

Todos estos tipos de micelas tienen un núcleo hidrofóbico formado por cadenas de OP y un caparazón hidrófilo formado por cadenas de OE. El núcleo OP puede servir como un entorno para la incorporación de varios compuestos hidrofóbicos en las micelas. Como resultado de la incorporación en el núcleo OP, los compuestos insolubles en agua se transfieren a la solución micelar, en un proceso llamado "solubilización" (Kabanov *et al.* 2002; Pasquali *et al.*, 2005; Jones & Leroux, 1999).

Para evaluar si una probable mejora en la solubilidad de MX incorporado en DSs podría deberse a una solubilización micelar, se determinó la cantidad de MX disuelto luego de colocar 20 mg de éste en 20 ml de soluciones de PX en buffer pH 7,4 desde $5 \cdot 10^{-4}$ a 1,00 % p/v. Se colocaron las muestras a 37 °C según la técnica descrita en el Capítulo 2. La concentración de fármaco disuelto en la solución resultante se midió espectrofotométricamente a 363 nm.

Capítulo 3

En la Figura 3.15 se muestran los resultados obtenidos de % de PX en buffer pH 7,4 y las concentraciones de MX disuelto determinadas.

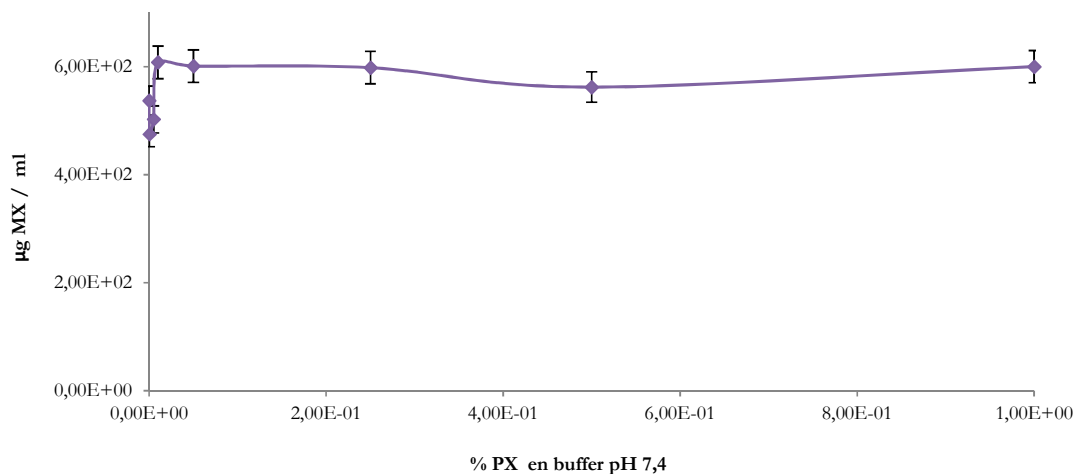


Figura 3.15. MX disuelto en PX a concentraciones desde $5 \cdot 10^{-4}$ hasta 1,00 % p/v, 37 °C en buffer pH 7,4.

Según los datos aportados por distintos estudios y dependiendo del tipo de método utilizado para su determinación y la temperatura del ensayo, la CMC de PX puede variar entre un rango de $1,5 \cdot 10^{-4}$ M y $6,0 \cdot 10^{-6}$ M aproximadamente. Estos valores corresponden a $1,5 \cdot 10^{-1}$ y $5,1 \cdot 10^{-3}$ expresados en g% (p/v) considerando un MW (peso molecular en peso) promedio de 8500 para PX (Kabanov *et al.*, 2002; Pascuali *et al.*, 2005).

En la Tabla 3.6 se detallan las concentraciones de PX utilizadas en la preparación de las DSs y, por ende, para determinar los perfiles de disolución.

Tabla 3.6: % de PX en buffer pH 7,4 en cada DS.

Relación MX:PX	g% PX (p/v)	Mol _g /L (M)
DS1: 1:9	$1,5 \cdot 10^{-2}$	$1,88 \cdot 10^{-5}$
DS2: 1:5	$8,0 \cdot 10^{-3}$	$1,04 \cdot 10^{-5}$
DS3: 1:3	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$6,24 \cdot 10^{-6}$
DS4: 1:1	$3,0 \cdot 10^{-3}$	$4,50 \cdot 10^{-6}$

Capítulo 3

Estas concentraciones (ver Tabla 3.6) corresponden a valores que están dentro del rango de concentraciones que fueron utilizadas para la confección de la curva de la Figura 3.15.

En todo el rango de concentraciones de PX analizado, la curva de solubilidad mostró que la concentración de MX es prácticamente constante, descartándose la hipótesis de solubilización por micelación.

Para completar el estudio de solubilidad de MX, se calculó su solubilidad en distintos pH y en medio acuoso a 37°C y siguiendo el mismo procedimiento. Los resultados se detallan en la Tabla 3.7. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Tabla 3.7: Solubilidad de MX a 37 °C.

pH	1,2	6,8	7,4	En agua
mg/100ml	0,077±0,006	16,89±0,30	53,7±0,9	1,06±0,10

Luger *et al.* (1996) y Seedher & Bhatia (2003) reportaron solubilidades de 1,2 mg/100 ml y 0,09 mg/100ml en agua y HCl 0,1 N respectivamente, con valores pKa de 1,09 y 4,18.

Uno de los principales factores responsables de la disolución de un compuesto orgánico es su capacidad para disociarse en especies iónicas, que a su vez depende del pH del medio. En los fármacos ácidos que contienen uno o más grupos ionizables, el porcentaje de fármaco ionizado y, por lo tanto, la solubilidad aumentan con el pH (Seedher & Bhatia, 2003).

3.2.1.6 Microscopía de Platina Calentable

La Microscopía de Platina Calentable (HSM) se utilizó, según técnica descrita en el Capítulo 2, para visualizar los cambios ocurridos en las DSs y MFs durante el calentamiento.

En particular, se analizaron DS1, DS4 y sus respectivas mezclas físicas. En la Figura 3.16 se muestran las fotografías para DS1, MF1, DS4 y MF4 durante el calentamiento desde 30 °C hasta 190 °C.

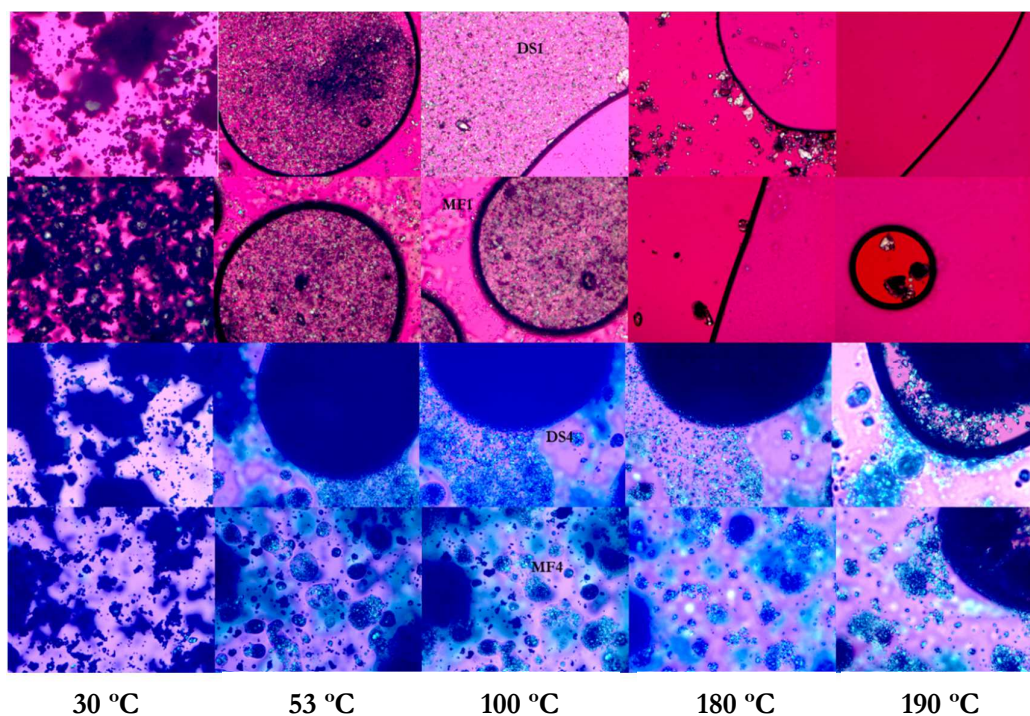


Figura 3.16. Imágenes termo-microscópica de DS1, MF1, DS4 y MF4 durante el calentamiento desde 30°C hasta 190 °C.

Para todas las muestras estudiadas, se detectó primero la fusión de PX a 52 ° C. Las imágenes obtenidas para DS1 (MX: PX=1:9) confirmaron que las partículas de MX se disolvieron completamente en el PX fundido a 190°C. Por el contrario, para la DS4 (MX: PX=1:1), se encontraron algunos cristales de MX a 190 ° C (ver Figura 3.17). Estos cristales

Capítulo 3

se fundieron y descompusieron a una temperatura inferior al verdadero punto de fusión del fármaco (alrededor de 265 ° C).

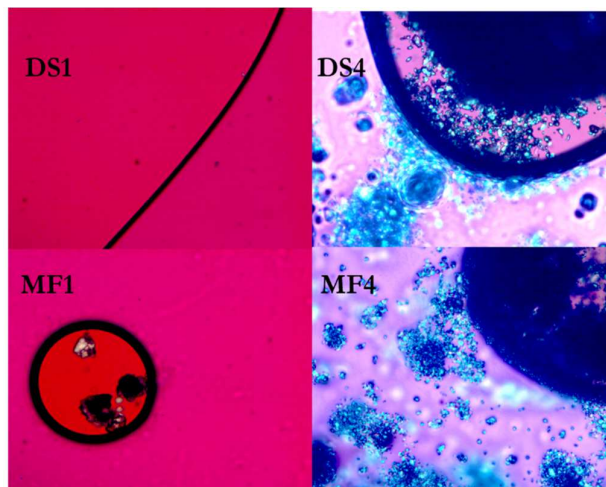


Figura 3.17. Imagen termo-microscópica de DS1, DS4, MF1 y MF4 a 190 °C.

Para cada relación (MX: PX) estudiada, el comportamiento de los MFs bajo calentamiento en iguales condiciones, fue análogo al exhibido por las DSs correspondientes. Esta técnica permitió complementar los datos obtenidos mediante DSC y facilitar la interpretación de los resultados.

3.2.2 Caracterización Farmacéutica

3.2.2.1 Estudio de Perfiles de Disolución

Los estudios de disolución *in vitro* se realizaron durante 60 min a 37°C y 100 rpm minutos según la técnica descrita en el Capítulo 2. De acuerdo con los resultados presentados en la Figura 3.18, el MX se disolvió en un bajo porcentaje a 100 rpm, específicamente en 30,9% a los 60 min. El porcentaje de MX disuelto a los 5 min (% D5) a

Capítulo 3

100 rpm para las MFs y las DSs fue aproximadamente 16 y 18 veces mayor que el del fármaco puro, respectivamente.

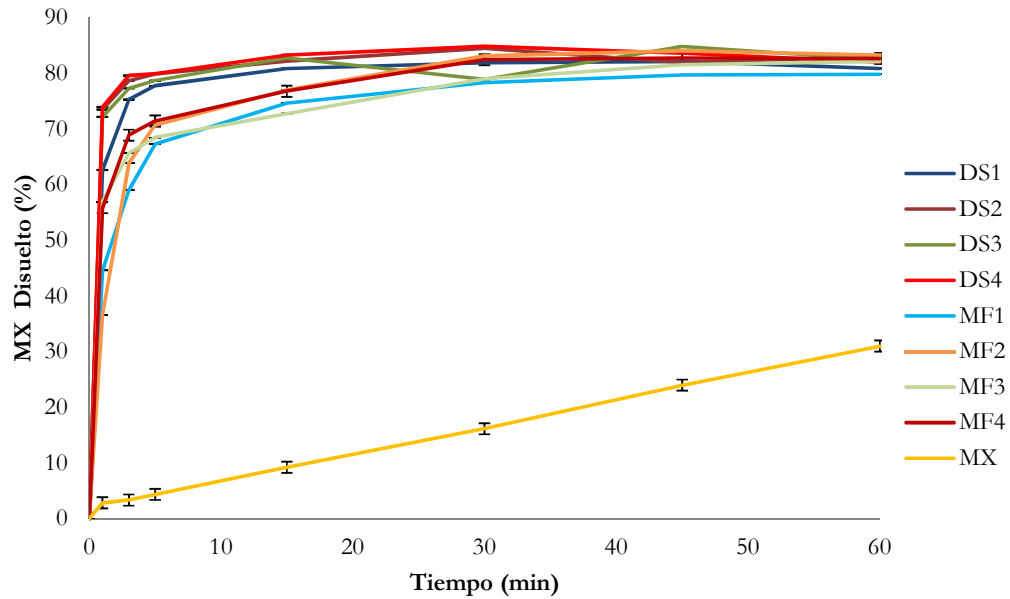


Figura 3.18. Perfil de solubilidad de MX en fármaco puro, DSs y MFs a 100 rpm, pH 7,4 y 37 °C.

A una velocidad de agitación de 25 rpm, el % disuelto de MX a los 60 min fue de 12,6 % y el % D5 para las MFs y las DSs en comparación con el fármaco puro fue aproximadamente 29 y 38 veces mayor, respectivamente, básicamente debido al efecto de la velocidad de agitación sobre la velocidad de disolución de MX (Figura 3.19).

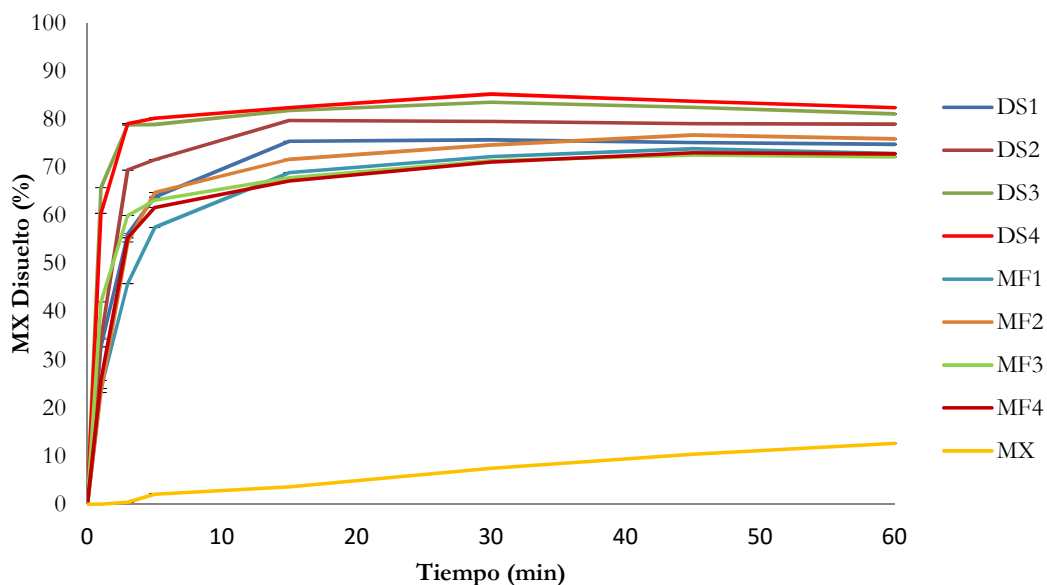


Figura 3.19. Perfil de disolución de MX en fármaco puro, DSs y MFs a 25 rpm, pH 7,4 y 37 °C.

En la Tabla 3.8 se resumen los datos de % D5 para todas las DSs y MFs.

Tabla 3.8: % D5 para las MFs y las DSs a pH 7,4; 37 °C, 25 y 100 rpm.

	% de MX disuelto a 25 rpm	% de MX disuelto a 100 rpm
DS1	63,86 ± 7,54	77,76 ± 0,05
DS2	71,62 ± 2,05	79,83 ± 2,44
DS3	78,99 ± 8,84	78,63 ± 3,80
DS4	80,31 ± 8,18	79,89 ± 1,91
MF1	57,56 ± 1,25	67,27 ± 1,92
MF2	64,83 ± 2,21	70,68 ± 1,22
MF3	63,23 ± 1,13	68,44 ± 2,95
MF4	61,72 ± 5,25	71,41 ± 1,41
MX	2,08 ± 1,63	4,33 ± 0,92

Capítulo 3

La mayor velocidad de disolución de MX en las DSs y las MFs podría atribuirse a un probable efecto humectante de PX o a un efecto de solubilización de MX por parte del polímero portador.

Los perfiles de disolución de las DSs demostraron que éstas optimizan la velocidad de disolución de MX, disolviendo el 80% del mismo durante los primeros 15 min.

Se comprobó que la cantidad de MX disuelta se mantenía constante en las concentraciones de PX utilizadas en esta tesis y que el aumento en la velocidad de disolución de MX en las DSs y MFs no podía atribuirse a un fenómeno de solubilización.

Sin embargo, se ha descrito que el efecto humectante del surfactante sería capaz de crear un microambiente hidrodinámicamente favorable alrededor de las partículas que mejore el proceso de disolución (Chen *et al.*, 2004). Las DSs fueron más eficientes que las MFs homólogas en la mejora de la velocidad de disolución de MX. Este resultado podría explicarse en términos de una falta de homogeneidad parcial en la combinación aleatoria de los componentes MX y PX en las MFs.

En efecto, y tal como lo indicaron las imágenes SEM, algunas partículas de MX no se encuentran "perfectamente" rodeadas por PX. Por otro lado, durante el proceso de obtención de las DSs los cristales de MX podrían precipitar con un tamaño de partícula mucho menor facilitando su disolución.

Para comparar con los resultados obtenidos a pH 7,4, se realizaron los perfiles de disolución de MX en el fármaco puro y en la DS4 (MX: PX=1:1) a pH 1,2 y pH 6,8. Los resultados obtenidos se muestran en las Figura 3.20 y Figura 3.21, donde se presentan los perfiles de disolución de MX puro y MX en la DS4 a pH 1,2 y 6,8, respectivamente.

En las Figuras 3.22 y 3.23 se comparan los perfiles de disolución de MX a distintos pH, en la DS4 y para el fármaco puro, respectivamente.

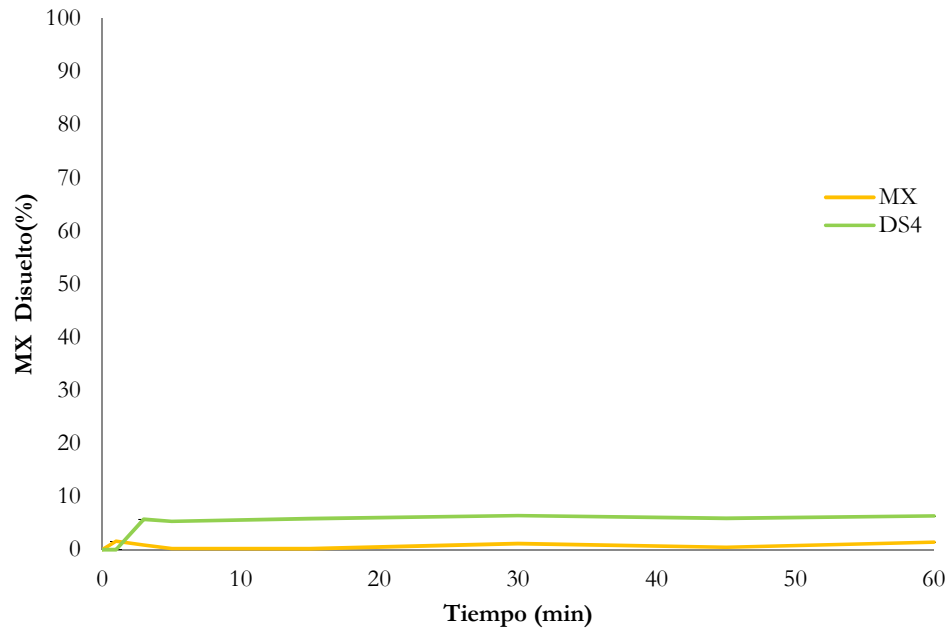


Figura 3.20. Perfiles de disolución a 100 rpm, pH: 1,2 y 37 °C de MX en MX puro y en la DS4.

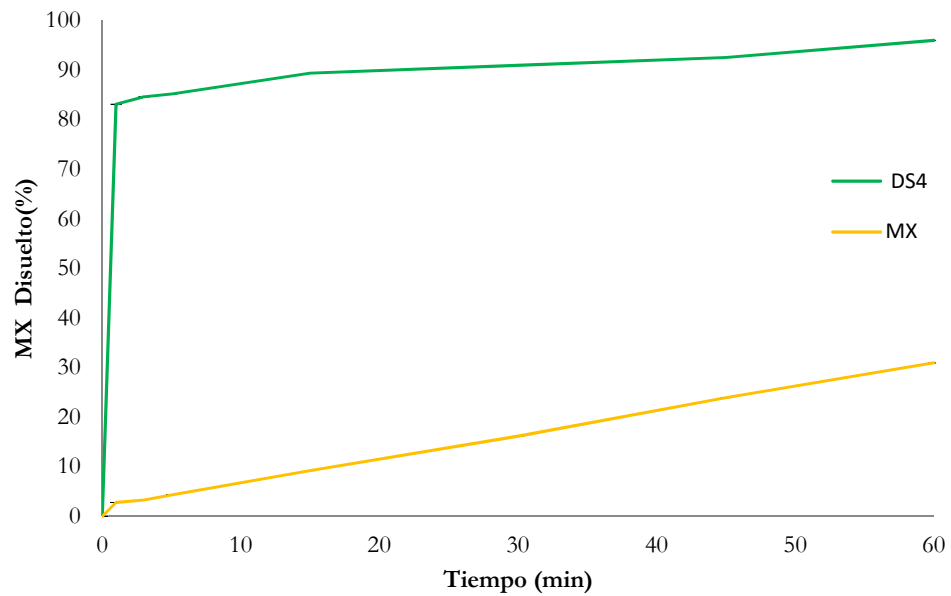


Figura 3.21. Perfiles de disolución a 100 rpm, pH: 6,8 y 37 °C de MX en MX puro y en la DS4.

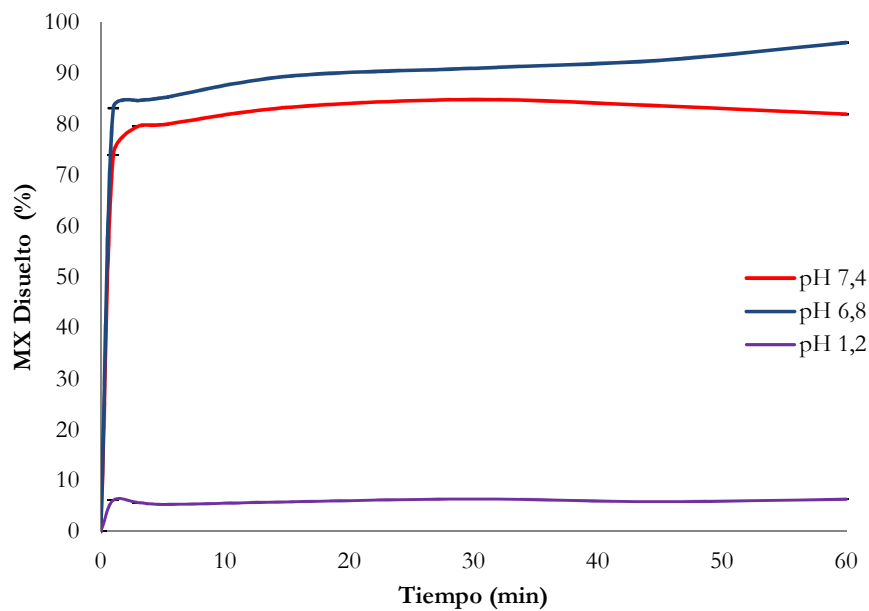


Figura 3.22. Perfiles de disolución de MX en DS4 a 100 rpm, 37 °C y pH: 1,2; 6,8 y 7,4.

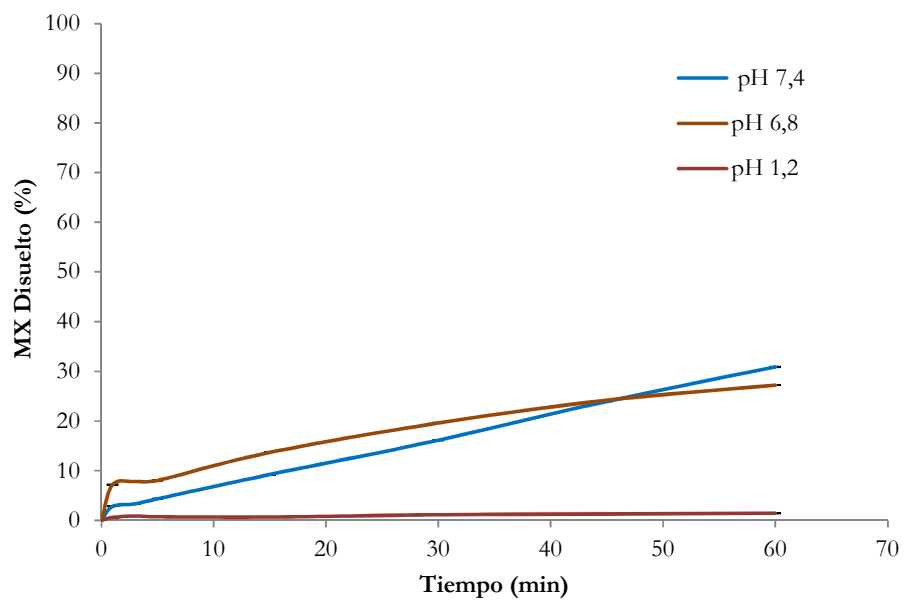


Figura 3.23. Perfiles de disolución de MX en fármaco puro a 100 rpm, 37 °C y pH: 1,2; 6,8 y 7,4.

Capítulo 3

Estos estudios de disolución in vitro a 60 min, 100 rpm y 37°C indicaron que el porcentaje disuelto de MX en las DSs aumenta significativamente con respecto al fármaco puro desde 1,4% a pH 1,2; 27,2% a pH 6,8 y 30,9% a pH 7,4 para MX puro hasta 6,35% a pH 1,2; 95,9% a pH 6,8 y 81,9% a pH 7,4 para la DSs con MX: PX=1:1.

Se compararon los perfiles de disolución a 100 rpm entre DSs y entre MFs siguiendo el modelo matemático independiente del proceso de disolución y tomando como parámetro el factor de similitud f_2 , tal como se describió en el Capítulo 2. En términos generales se considera que para f_2 entre 0 y 50% los perfiles no son similares, mientras que para f_2 entre 50% y 100% los perfiles sí son similares. En la Tabla 3.9 se detallan los resultados obtenidos, los cuales indican que los perfiles de disolución entre las DSs son similares al igual que entre las MFs.

Tabla 3.9. Factor de similitud comparativo de los perfiles de disolución entre DSs y entre MFs.

Dispersiones sólidas	f_2	Mezclas físicas	f_2
DS1-DS2	66,49	MF1-MF2	65,65
DS1-DS3	68,77	MF1-MF3	62,70
DS1-DS4	64,99	MF1-MF4	50,33
DS2-DS3	62,74	MF2-MF3	54,30
DS2-DS4	93,16	MF2-MF4	55,91
DS3-DS4	77,78	MF3-MF4	77,19

Capítulo 3

Se evaluó también el factor de similitud f_2 entre cada DS y su MF homóloga, los resultados se muestran en la Tabla 3.10.

Tabla 3.10. Factor de similitud comparativo de los perfiles de disolución de cada DS y su MF.

DS-MF	f_2
DS1-MF1	49,05
DS2-MF2	40,34
DS3-MF3	51,76
DS4-MF4	52,23

Para las muestras con mayor contenido de MX (DS3-MF3 (MX: PX=1:3) y DS4-MF4 (MX: PX=1:1)), los perfiles de disolución de las DSs son similares a los de las MFs.

Este efecto podría atribuirse al menor contenido de PX.

3.2.2.2 Ángulo de contacto

Los ensayos de ángulo de contacto, realizados según la técnica descrita en el Capítulo 2, indicaron que la gota es turgente y mantiene una forma casi circular sobre la superficie de MX puro y que el agregado de PX como carrier en las DSs mejora el mojado notablemente. En efecto, el ángulo de contacto disminuye desde $119,7^\circ$ para MX puro hasta $18,8^\circ$ para la DS4 con MX: PX=1:1 (i.e., la presencia de PX permite traspasar el límite no mojante-mojante dado por un ángulo de contacto de 90°).

En la Tabla 3.11 se resumen los resultados obtenidos utilizando los distintos métodos de cálculo provistos por el software del equipo.

Tabla 3.11. Ángulos de contacto para DS1, MF1, DS4, MF4 y MX.

	DS1	MF1	DS4	MF4	MX
Método 1	35,8 ± 2,87	35,4 ± 2,27	25,4 ± 1,98	29,0 ± 2,93	119,6 ± 3,47
Método 2	33,43 ± 2,23	32,4 ± 0,91	22,7 ± 2,05	25,5 ± 4,13	119,0 ± 2,09
H/W-Method	31,65 ± 2,46	30,1 ± 2,08	22,0 ± 2,47	25,1 ± 4,12	116,4 ± 4,66
Circle fitting	31,18 ± 2,40	29,2 ± 2,00	21,8 ± 2,19	24,8 ± 4,08	119,7 ± 2,80
Sessile drop fitting	30,15 ± 1,18	26,2 ± 1,32	18,8 ± 0,42	22,5 ± 3,64	

Estos resultados permiten confirmar que la presencia de PX favorece la humectación del fármaco, mecanismo que mejora la disolución del MX contenido en las DSs y también en las MFs.

3.2.2.3 Distribución de Tamaño de partícula

Se determinó la distribución de tamaño de partículas (PSD) mediante Difracción Láser, utilizando glicerina como medio dispersante debido a que el carrier es soluble en agua.

El diámetro medio en volumen D [4,3] de las DSs se encuentra en un rango de 89 a 115 μm , siendo considerablemente mayor que el de las correspondientes MFs que osciló entre 18 y 34 μm (ver Figura 3.24). Esto resultó en concordancia con lo observado en las imágenes SEM, donde se puede apreciar esta diferencia de tamaño. Sin embargo, este cambio no tuvo un impacto significativo sobre la velocidad de disolución de MX.

Estos datos podrían sostener la hipótesis de que a pesar de que el tamaño de partículas en las MFs es menor, algunas partículas de MX no se encuentran "perfectamente" rodeadas por PX como sí sucede con las partículas obtenidas mediante fusión del carrier.

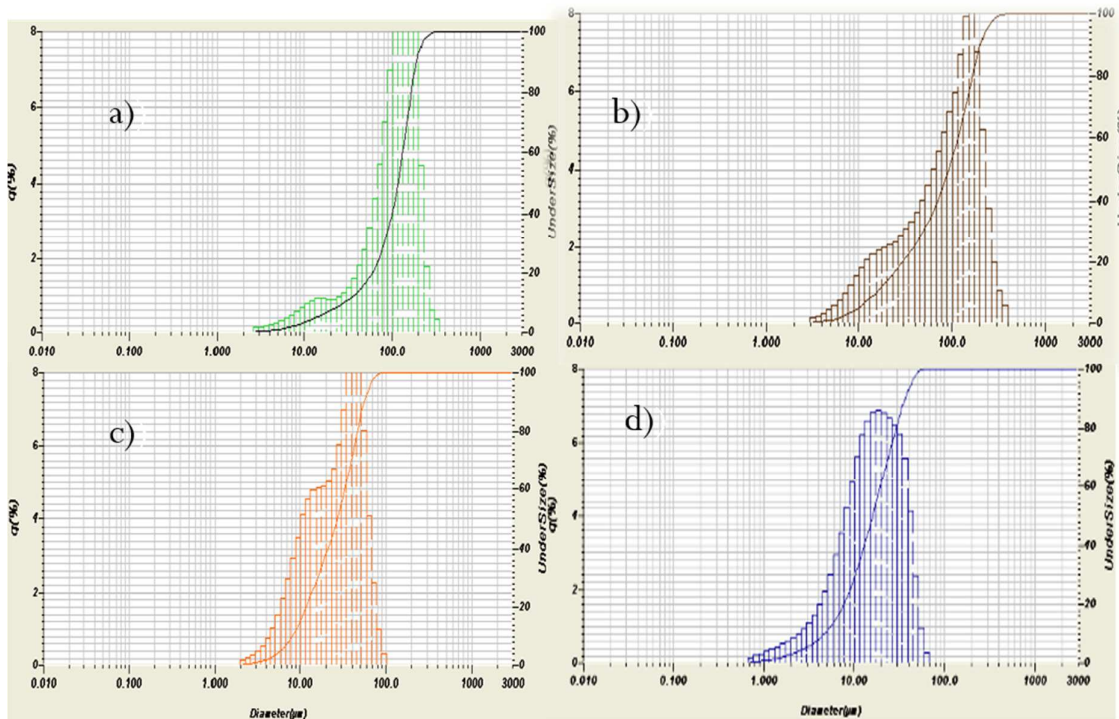


Figura 3.24. PSD para DS1 (a), DS4 (b), MF1 (c) y MF4 (d).

Los cristales de MX se distribuyen probablemente con un tamaño de partícula similar en las DSs y MFs pero la mejora en la solubilidad se ve favorecida por el efecto humectante de PX en mayor medida en las DS.

Para ambos tipos de muestras, se observó un aumento en $D_{[4,3]}$ con el contenido de PX. Además y a medida que aumenta la proporción de MX, la PSD se asemeja a la de MX puro.

En la Figura 3.25 se presentan las PSDs para el fármaco y el carrier y en la Tabla 3.12 se reportan los valores de $D_{[4,3]}$ para MX, PX, DS1, DS4, MF1 y MF4, muestras procesadas por cuadruplicado.

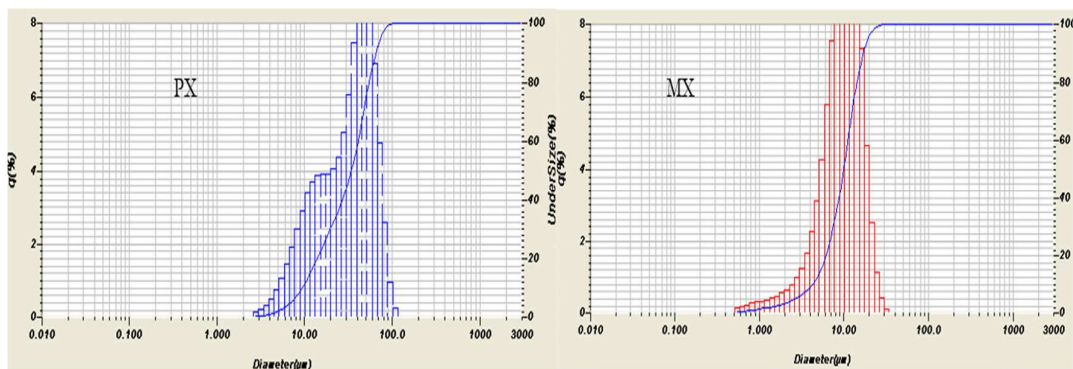


Figura 3.25. PSD para MX y PX.

Tabla 3.12. D [4,3] para DS1, DS4, MF1, MF4, MX y PX.

	D[4,3] en μm			
DS1	101,37	102,32	103,76	103,77
DS4	96,35	89,59	95,30	115,41
MF1	28,65	29,91	31,41	34,41
MF4	18,34	18,80	22,78	26,83
MX	10,01	10,39	11,38	13,50
PX	38,75	35,93	41,69	38,17

3.2.3 Caracterización Fisicomecánica

3.2.3.1 Índice de Carr y Ángulo de reposo

La fluidez de los materiales se evalúa en términos del Índice de Carr (IC) y el ángulo de reposo dinámico (α) según la metodología detallada en el Capítulo 2.

Las propiedades de flujo de un polvo están directamente relacionadas con su comportamiento durante el almacenamiento, manejo y procesamiento. Según USP 30-NF 25 para ángulos de reposo entre 25-30° el flujo del polvo es excelente, entre 31-35° el flujo es bueno y dentro del rango de 36-40° el flujo es regular. Para valores superiores a 41°, el polvo tiene malas propiedades de flujo. En cuanto al índice de compresibilidad de Carr,

Capítulo 3

valores del 10% indican un flujo excelente, entre 11% y 15% indican buena fluidez, entre 16% y 20% el flujo de polvo es regular, entre 21% y 25% el polvo tiene propiedades de flujo aceptables y entre 26% y 31% el flujo de polvo es pobre (USP 30-NF 25).

Como puede verse en la Tabla 3.13, el ángulo de reposo para las DSs está dentro de 27-31°, lo que indica un flujo bueno o excelente. Para las MFs, los valores no pudieron determinarse debido a su mal flujo (es decir, no se formó una pila cónica).

Los IC obtenidos para las DSs estuvieron entre 21 y 32% denotando un flujo aceptable, mientras que los de las MFs estuvieron por encima de 34%, valores que explicaron su mal flujo.

Tabla 3.13. DG, DE, IC y ángulo de reposo para las DSs y MFs.

Muestras	DG (g/ml)	DE (g/ml)	IC (%)	α (°)
DS1	0,51 ± 0,02	0,65 ± 0,05	21,67 ± 2,89	31 ± 2,78
DS2	0,42 ± 0,01	0,57 ± 0,02	25,36 ± 0,63	30 ± 2,85
DS3	0,45 ± 0,01	0,65 ± 0,02	31,36 ± 0,80	29 ± 2,55
DS4	0,49 ± 0,01	0,72 ± 0,05	31,19 ± 3,38	27 ± 1,47
MF1	0,40 ± 0,02	0,60 ± 0,02	34,19 ± 0,74	-
MF2	0,39 ± 0,01	0,60 ± 0,02	35,08 ± 0,80	-
MF3	0,37 ± 0,01	0,58 ± 0,02	34,95 ± 3,62	-
MF4	0,36 ± 0,02	0,58 ± 0,02	38,08 ± 1,13	-

DG: densidad a granel, DE: densidad empaquetada, IC: índice de Carr, α : ángulo de reposo

Capítulo 3

El mayor tamaño de partículas de las DSs frente a las MFs explicaría la mejor fluidez. En cuanto a la concentración de PX, a medida que su proporción disminuye se observa una disminución en el ángulo de reposo.

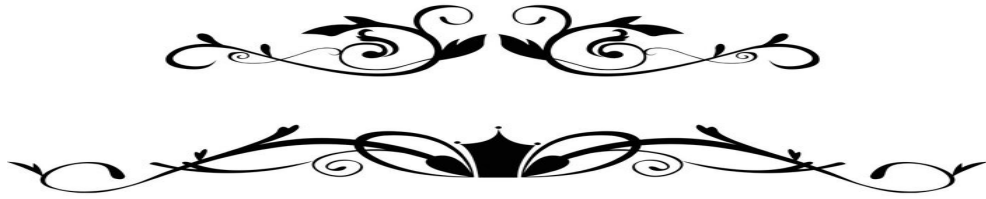
Resumiendo, según los criterios de α e IC, se concluye que las DSs presentan mejores propiedades de flujo que las MFs homólogas, en concordancia con el mayor tamaño medio de partícula y probablemente con una densificación del material.

3.3 Conclusiones

Los resultados permiten concluir que el agregado de PX aumenta la solubilidad aparente y mejora la disolución *in vitro* de MX. Los resultados provistos por la caracterización del estado sólido indican que la mejor velocidad de disolución no puede ser atribuida a una disminución en la cristalinidad de MX, ni a interacciones químicas entre PX y MX. Los estudios de Termomicroscopía permitieron observar los cambios producidos en las muestras durante el calentamiento, verificando los resultados obtenidos mediante DSC y demostrando la presencia de cristales de MX en las DSs con mayor contenido de fármaco y la disolución del mismo en las DSs con menor contenido de MX., al igual que sus MFs homólogas.

La diferencia en los D [4,3] no tuvo impacto significativo sobre la velocidad de disolución de MX. El análisis de la fluidez de los materiales indicó un flujo aceptable para las DSs en concordancia con el mayor tamaño medio de partícula y probable densificación del material, donde sí la diferencia en D [4,3] tuvo influencia.

Luego de estudiar la potencial mejora por solubilización micelar y habiendo verificado que este mecanismo no tiene efecto, se concluye del análisis de los resultados de humectación que el mecanismo por el cual se produce este aumento en la solubilidad es el efecto humectante del poloxamer.



Capítulo IV

OBTENCIÓN POR ATOMIZACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA

4.1 Introducción

El secado por atomización se utiliza frecuentemente en el área farmacéutica para mejorar las características de partículas de ingredientes activos y/o de excipientes, para formulaciones pulmonares y/o para encapsulación, entre otras aplicaciones (Ré, 2006; Vehring, 2008). Originalmente, se concibió como un proceso de deshidratación para prolongar la vida útil de los productos. Sin embargo, esta tecnología ha atraído cada vez más interés en la encapsulación de drogas, obtención de excipientes coprocesados, extractos, aceites aromáticos, pigmentos y sabores dentro de diferentes tipos de portadores tales como nanopartículas poliméricas (NP), micropartículas (MP) y nanocompuestos (Sosnik & Seremeta, 2015).

Además, el secado por atomización es eficiente para la obtención de dispersiones sólidas porque permite una evaporación rápida del disolvente utilizado y que la solución o dispersión del fármaco en la solución del carrier se transforme en partículas sólidas (fármaco-carrier) (Patterson *et al.*, 2008; Nekkanti *et al.*, 2009; Cabral-Marques & Almeida, 2009; Vogt *et al.*, 2008; Ambike *et al.*, 2005; Chauhan *et al.*, 2005; Müller *et al.*, 2000; Al-Obaidi *et al.*, 2009; Pomazi *et al.*, 2011; He *et al.*, 2011; Elkordy & Essa, 2010; Janssens *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2008).

Como las dispersiones sólidas están orientadas a mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, por lo general se utilizan solventes orgánicos o combinaciones de solventes en los cuáles el fármaco y los carriers sean solubles. Las diferencias que existen en la velocidad de evaporación de los disolventes y la solubilidad de los solutos en el sistema disolvente o codisolvente pueden afectar la morfología de las partículas. En particular, Rizi *et al.* (2010) prepararon dispersiones sólidas de hidrocortisona en Eudragit® L100 variando las proporciones de los solventes etanol/agua (100/0, 75/25 y 50/50). El secado por atomización con etanol puro dio partículas con superficie arrugada, mientras que el uso de mezclas etanol/agua dio como resultado partículas más esféricas.

Capítulo 4

El secado por atomización suele utilizarse en la obtención de sistemas amorfos. Los procedimientos utilizados para incorporar un fármaco en un carrier pueden influir el estado sólido del fármaco en la dispersión sólida final. Por ejemplo, Joe et al. (2010) incorporaron tacrolimus en hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y dioctil sulfosuccinato (DOSS) por tres procedimientos diferentes. En el primer procedimiento, el fármaco, HP β CD, y DOSS se disolvieron en una mezcla de diclorometano/etanol. En el segundo procedimiento, el fármaco y DOSS se disolvieron en la mezcla mientras que la HP β CD se dispersó en etanol. En el tercer procedimiento, se disolvieron HP β CD y DOSS mientras que el fármaco se dispersó en agua. Las dos muestras en las que se disolvió el fármaco (primer y segundo procedimiento) produjeron dispersiones sólidas con tacrolimus incorporado en el estado amorfo, con una velocidad de disolución mayor en el primer procedimiento por formación del complejo tacrolimus-HP β CD. La muestra en la que se dispersó el fármaco (tercer procedimiento) produjo una dispersión sólida con tacrolimus incorporado en el estado cristalino, dando la velocidad de disolución más lenta debido a la naturaleza cristalina del fármaco y la no disminución del tamaño del cristal.

Esta tecnología ha demostrado interés creciente desde la ingeniería de partículas porque permite reducir el tamaño y aumentar la superficie expuesta de las partículas, así como también secar nanosuspensiones de fármacos solos o en combinación con otros componentes para generar nanopartículas de fármacos poco solubles (Heng *et al.*, 2011; Peltonen *et al.*, 2010; Vehring, 2008, Paredes *et al.*, 2016). Las nanosuspensiones consisten en cristales del fármaco de tamaño nanométrico dispersos en un medio acuoso que contiene surfactantes y/o polímeros. Los surfactantes y/o polímeros son necesarios para prevenir la agregación de las partículas del fármaco y su crecimiento por la maduración de Ostwald. Además, el secado por atomización de una nanosuspensión requiere excipientes para formar matrices hidrófilas, y ayudar al proceso de secado por pulverización. Por lo tanto, los productos obtenidos se pueden considerar como dispersiones sólidas (Srinarong *et al.*, 2011).

Capítulo 4

Si bien las dispersiones sólidas amorfas permiten una rápida disolución del fármaco, su preparación requiere el uso de solventes orgánicos que pueden dejar residuos tóxicos. Las dispersiones del fármaco en soluciones acuosas no presentan este inconveniente y además permiten conservar las características cristalinas del fármaco evitando la inestabilidad propia de las dispersiones amorfas (i.e., no se produce una recristalización del fármaco en el tiempo con la consecuente disminución de la biodisponibilidad del mismo) (Yan *et al.*, 2012).

En particular, Pomazzi *et al.* (2011) utilizaron una técnica de co-secado por atomización para obtener microcompuestos cristalinos a base de manitol (1-6 μm) conteniendo microcristales de MX (1-5 μm). La presencia de manitol (carrier soluble en agua y con un punto de fusión entre 165 y 169°C) en relación 1:1 respecto a MX y el agregado de aditivos como PVP y Tween 80 aseguraron una distribución homogénea del fármaco en los microcompuestos, con buena humectabilidad y rápida liberación (100% MX en 5 min).

En este contexto, y considerando las mejores velocidades de disolución observadas para MX en las DSs con Poloxamer 188 (PX) preparadas por fusión/solidificación, en esta tesis se planteó el desafío de obtener DSs en base a la misma formulación mediante la tecnología de secado por atomización, utilizando agua como solvente (i.e. para evitar el uso de solventes orgánicos). Este objetivo impuso como segundo desafío secar una suspensión acuosa conteniendo un polímero hidrófilo de bajo punto de fusión (58 ° C) (i.e., utilizar temperaturas de secado relativamente bajas). Asimismo, el procesamiento eficiente de suspensiones del fármaco sólido cristalino en soluciones acuosas del carrier requirió la preparación de dispersiones micrométricas, sin presencia de aglomeración y con adecuada distribución de tamaño de las partículas del fármaco.

4.2 Preparación de las muestras a atomizar

Se prepararon dispersiones de MX en soluciones acuosas de PX, en relación MX: PX = 1:1.

En una primera etapa se pesaron los componentes MX y PX, se agregaron 100 ml de agua y se mantuvo en agitación mediante agitador magnético hasta disolución completa del PX. La agitación se mantuvo durante el secado por atomización para garantizar el procesamiento de una suspensión homogéneamente dispersa.

En una segunda etapa, para obtener una suspensión con las partículas de MX mejor distribuidas y evitar la aglomeración, las muestras se prepararon pesando el PX y agregando el agua hasta obtener una solución. Luego se agregó el fármaco a la solución, se agitó con agitador magnético y se sonicó durante 10 min para favorecer la dispersión de MX en la solución de PX. Se midió la distribución de tamaño de partículas, antes y después de sonicar, tal como se describe en el Capítulo 2.

4.3 Selección de las condiciones operativas del proceso de secado por atomización

El proceso de secado por atomización consta de cuatro etapas básicas: la atomización de la alimentación líquida, el contacto del líquido atomizado con el gas de secado, la evaporación del líquido y la separación de las partículas secas del gas. La solución o suspensión líquida a secar se transporta hacia la boquilla de atomización mediante una bomba. Las partículas secas se separan del gas en un ciclón. Como se mencionó anteriormente, distintos factores afectan la estructura final de las partículas, entre otros, la cinética de evaporación, las interacciones entre los componentes, parámetros de formulación

Capítulo 4

como la concentración de sólidos y el tipo de solvente y parámetros del proceso como el caudal de alimentación y el caudal y la temperatura del gas de secado (Paudel *et al.*, 2012).

Para el procesamiento de las suspensiones de MX en soluciones acuosas de PX, se utilizó un equipo a escala laboratorio Mini Spray Dryer Büchi B - 290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Suiza). Se usó aire tanto como gas de atomización como gas de secado (este último circulando en co-corriente con la alimentación líquida). Las partículas de MX-PX se separaron del aire de secado mediante un ciclón de alta eficiencia. En la Figura 4.1 se muestran los componentes principales del equipo.

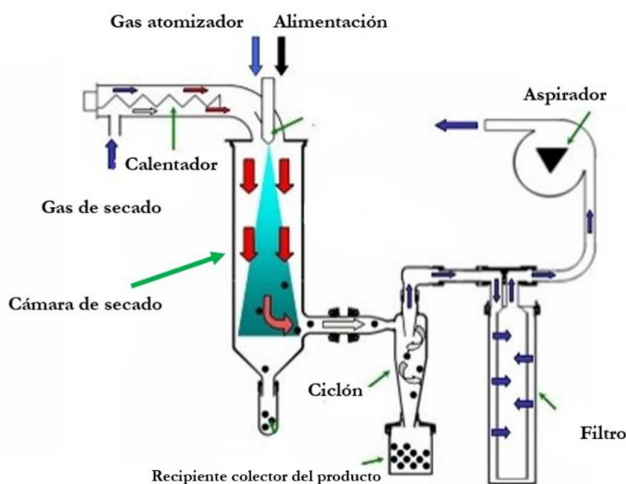


Figura 4.1. Componentes del secadero MiniSpray Dryer Büchi B-290-

Las variables operativas del secadero Büchi B-290 son: temperatura de entrada del aire de secado (T_{in}), caudal de aire de atomización (Q_a), caudal de la alimentación líquida a atomizar (Q_f) y caudal de aire de secado (Q_d). Además, se puede variar la concentración de sólidos totales en la alimentación (C_{in}).

Para establecer las condiciones operativas que condujeran a un rendimiento aceptable, se realizaron ensayos exploratorios.

Capítulo 4

En primer lugar y debido a que el polímero utilizado tiene un bajo punto de fusión (alrededor de 58°C) se trabajó variando la temperatura de entrada (T_{in}). Se estableció aspiración máxima (100%), que corresponde a un caudal de aire de secado de (Q_d) de 38 m³/h.

En la Tabla 4.1 se presentan las condiciones operativas de cada uno de los ensayos llevados a cabo en esta primera etapa, los cuales no incluyeron sonicación de la alimentación líquida.

Tabla 4.1. Condiciones operativas de los ensayos realizados en la primera etapa.
* T_{out} es la temperatura de salida.

Ensayo	T_{in} (°C)	T_{out}^* (°C)	C_{in} (%)	Q_d (m ³ /h)	Q_f (ml/min)	Q_a (L/h)	Rendimiento %
1	75	55	3	38	3	601	< 2,5
2	85	61	4	38	2	601	< 2,5
3	75	65	4	38	2	473	< 2,5
4	60	49	4	38	2	473	< 2,5
5	50	41	4	38	2	473	26
6	50	39	8	38	2	414	11
7	45	35	8	38	2	414	5

A pesar de que la alimentación líquida a atomizar se mantuvo en un baño termostático a 35 °C, los ensayos 1 a 4 (realizados a T_{in} mayores o iguales a 60 °C y diferentes C_{in} , Q_f y Q_a) condujeron a rendimientos extremadamente bajos (i.e., menores al 2.5%) por pegado del producto en la cámara y el ciclón y como consecuencia del elevado nivel térmico con respecto a la temperatura de fusión del PX. Se observaron escamas en lugar de un producto en polvo.

Capítulo 4

El desafío entonces fue operar con la mínima temperatura de entrada factible (i.e., aquella que permitiera la evaporación del agua, sin fundir al PX). De todos los ensayos realizados a 50 °C o menos (ensayos 5 a 7), el ensayo 5 condujo al mayor rendimiento (26 %), indicando que no resulta favorable aumentar la concentración de sólidos en la alimentación. No fue posible compensar el efecto negativo del aumento en la concentración de sólidos, disminuyendo la T_{in} a 45 °C y aislando el ciclón para disminuir las pérdidas de calor hacia el medio ambiente.

Considerando que el máximo rendimiento alcanzado en los ensayos exploratorios seguía siendo bajo (ensayo 5, rendimiento 26%), se decidió sonicar las suspensiones antes de proceder con su atomización en el secadero a fin de mejorar la estabilidad de las mismas.

En la Tabla 4.2 se muestran los resultados obtenidos para las condiciones de T_{in} , Q_d , Q_f y Q_a correspondientes al ensayo 5 y diferentes concentraciones de sólidos.

Tabla 4.2. Condiciones operativas de los ensayos realizados en la segunda etapa.

Ensayo	T_{in} (°C)	T_{out} (°C)	C_{in} (%)	Q_d (m ³ /h)	Q_f (ml/min)	Q_a (L/h)	Rendimiento %
8	50	41	6	38	2	473	6,45
9	50	40	2	38	2	473	17,41
10	50	40	1	38	2	473	19,92

Las modificaciones ensayadas no condujeron a mejores rendimientos. Durante las distintas atomizaciones realizadas, se observó una importante pérdida de material que se “estrellaba” y quedaba adherido a las paredes del ciclón y a las de la cámara de secado.

Teniendo en cuenta que la sonicación tampoco permitió mejorar el rendimiento, se reemplazó el ciclón por uno de alto rendimiento que favorece la retención de partículas

Capítulo 4

pequeñas (ensayos 11 y 12). A pesar de la baja temperatura de entrada, se lograron obtener rendimientos aceptables considerando la complejidad del sistema procesado y la escala laboratorio del secadero utilizado. En la Tabla 4.3, se muestran los resultados.

Tabla 4.3. Condiciones operativas de la tercera etapa

Ensayo	T _{in} (°C)	T _{out} (°C)	C _{in} (%)	Q _d (m ³ /h)	Q _f (ml/min)	Q _a (L/h)	Rendimiento %
11	50	36	5	30	2	670	41,87
12	50	33	5	30	2	670	49,1

4.4 Determinación de la proporción MX: PX en las DSs obtenidas

Las suspensiones a atomizar se prepararon en proporción MX: PX=1:1. Teniendo en cuenta los resultados de rendimiento, se determinó la composición de la dispersión sólida obtenida (DSsp) correspondiente al ensayo 12 (mejor rendimiento del proceso de secado por atomización). Las determinaciones se realizaron al menos por duplicado.

Para esto se pesó una cantidad de muestra tal que si la relación MX: PX fuese 1:1, la misma contendría la dosis usual de MX que corresponde a 15 mg. La muestra se diluyó en etanol (donde el fármaco es ligeramente soluble) a un volumen final de 100 ml. Luego de alcanzar dilución completa (muestra límpida), se determinó la cantidad de MX (en mg) por espectrometría UV a 363 nm utilizando la curva de calibración realizada previamente. La cantidad de PX se calculó por diferencia, con relación al peso total de la muestra. Los resultados indicaron que la DSsp del ensayo 12 era de composición MX: PX=1:1,6.

4.5 Obtención de una muestra de DS 1:1,6 por fusión (DSf)

Para poder comparar la performance de la DSsp con su equivalente DSf, se preparó una dispersión sólida MX: PX=1:1,6 por el método de fusión. Asimismo, se preparó la mezcla física homóloga. Se utilizaron para tal fin las técnicas descritas en el Capítulo 2.

4.6 Caracterización de las propiedades fisicoquímicas de las dispersiones sólidas obtenidas mediante secado por atomización

4.6.1 Difracción de Rayos X

Se prepararon las muestras según la técnica descrita en el Capítulo 2. Tal como se muestra en la Figura 4.2, tanto la DSsp como la DSf presentaron el pico característico de MX a 26.0° demostrando que el fármaco se encuentra en ambas en estado cristalino. Por lo tanto, el método de secado por atomización no modifica la naturaleza de MX en la DSsp.

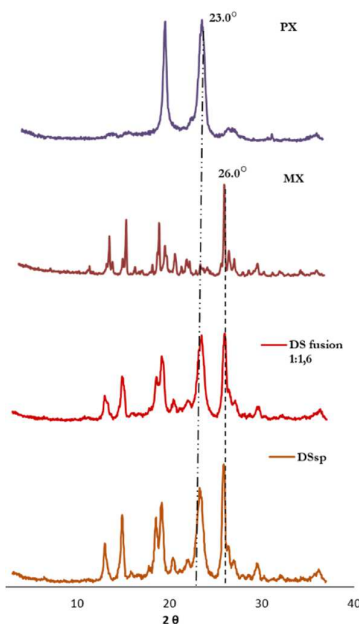


Figura 4.2. DRX de MX, PX, DSsp y DSf.

Capítulo 4

Además, se verificaron los resultados obtenidos en el Capítulo 3 para las DSs obtenidas por fusión. En efecto, en la DSf no se modificó la naturaleza cristalina del fármaco.

En la Figura 4.2 se señalan el pico característico de MX y uno de los picos de PX a 23.0°.

4.6.2 Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

Tal como se describió en el Capítulo 3, los componentes puros presentan señales características. El espectro IR de MX puro exhibe picos distintivos a 3290 cm^{-1} (N-H) y a 1619 cm^{-1} (C=O) mientras que el de PX muestra picos característicos a 2876 cm^{-1} (C-H) y 1107 cm^{-1} (C-O-C).

En la Figura 4.3 se presenta el espectro de la DSsp, indicando los picos característicos de MX y PX.

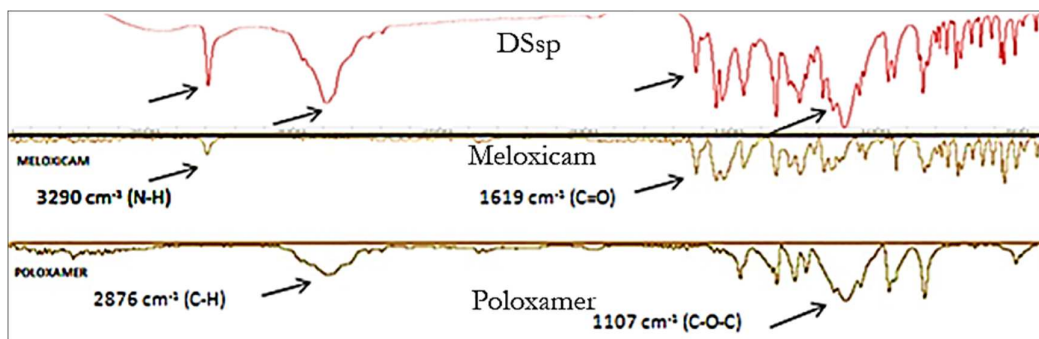


Figura 4.3. Espectros entre 4000 y 400 cm^{-1} indicando los picos N-H y C=O de MX y C-H y C-O-C de PX para MX, PX y la DSsp.

En la Figura 4.4 se comparan estos resultados con los de las DS1 (MX:PX=1:9) y DS4 (MX:PX=1:1) obtenidas por el método de fusión junto a sus mezclas físicas homólogas.

Capítulo 4

El espectro IR de la DSsp presentó las mismas características que el de las DSs obtenidas por fusión y el de sus MFs homólogos. No reveló cambios significativos con respecto a la posición de los picos característicos de MX y PX puros, sugiriendo que no existe interacción química entre MX y PX en las dispersiones obtenidas por el método de secado por atomización.

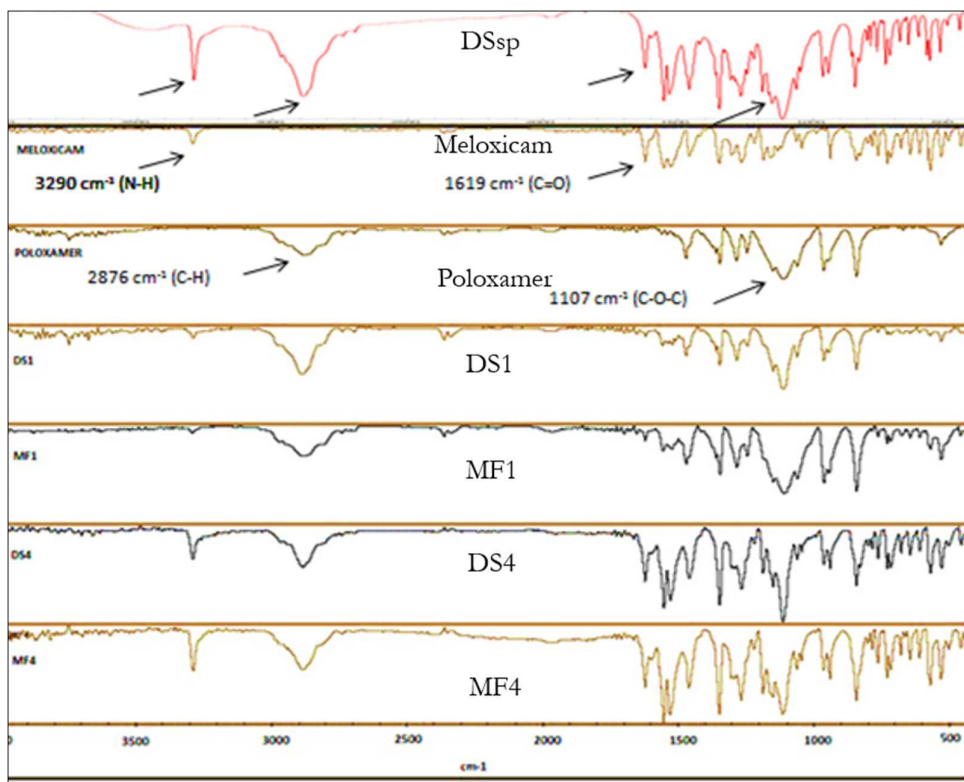


Figura 4.4. Espectros entre 4000 y 400 cm^{-1} con los picos N-H y C=O de MX y C-H y C-O-C de PX para MX, PX, DSsp, DS1, MF1, DS4 y MF4.

4.6.3 Microscopía Electrónica de Barrido

La DSsp se preparó para su estudio SEM según la técnica descrita en el Capítulo 2.

En la Figura 4.5 se muestran las micrografías SEM de la DSsp a distintos aumentos: 200x, 1000x, 2500x y 6000x.

Capítulo 4

En las Figuras 4.6, 4.7 y 4.8 se comparan las micrografías de los componentes puros (MX y PX), de la DS4 (1:1) obtenida por el método de fusión y de la DSsp a distintas resoluciones.

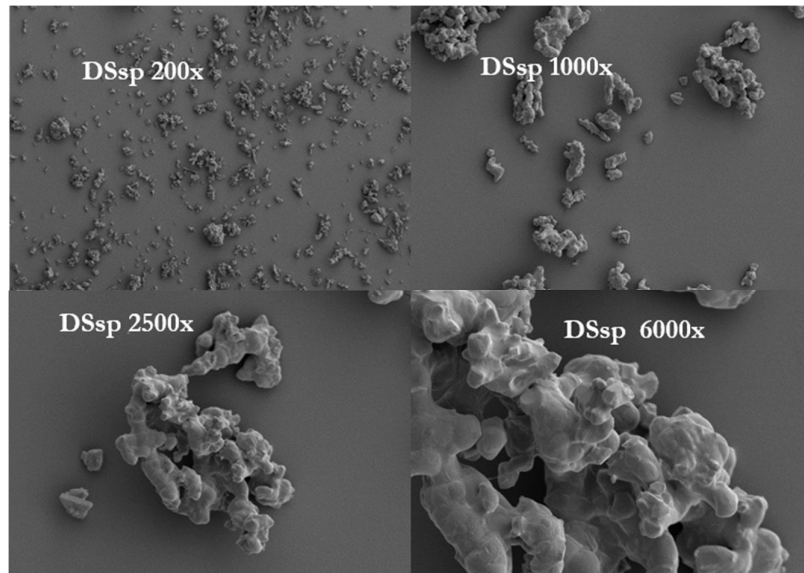


Figura 4.5. Micrografías de la DSsp a 200x, 1000x, 2500x y 6000x.

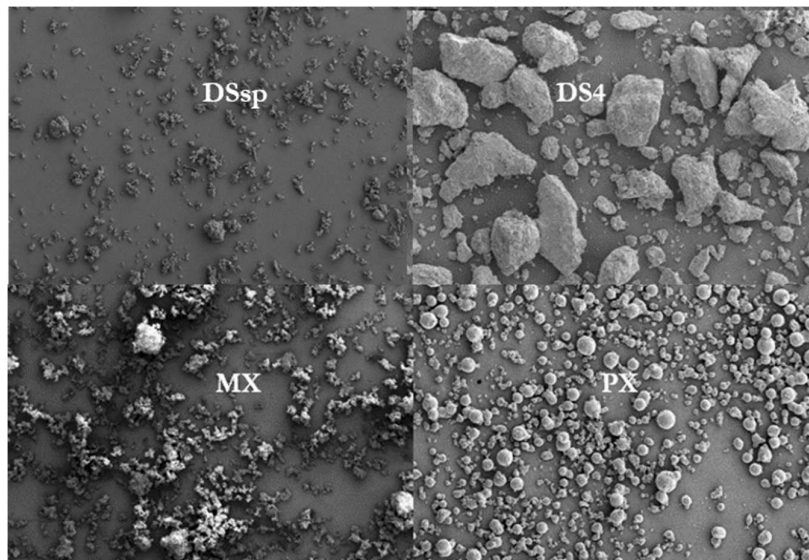


Figura 4.6. Micrografías 200x de DSsp, DS4, MX y PX.

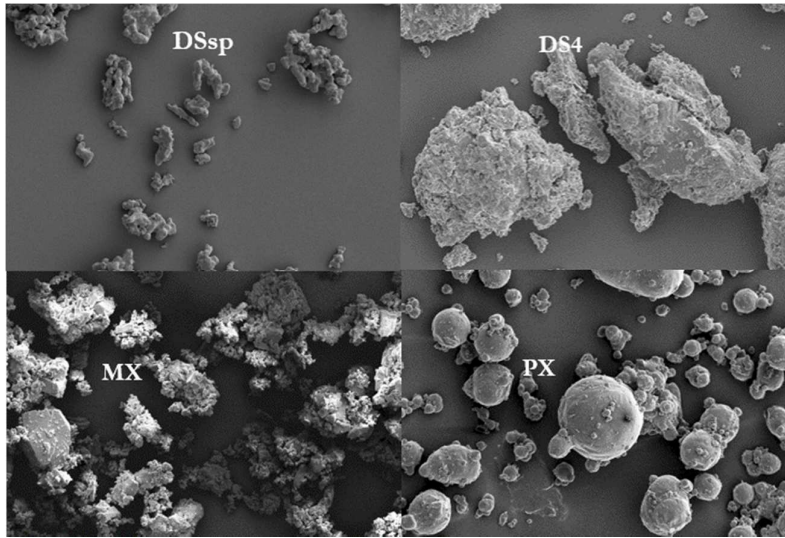


Figura 4.7. Micrografías 1000x de DSsp, DS4, MX

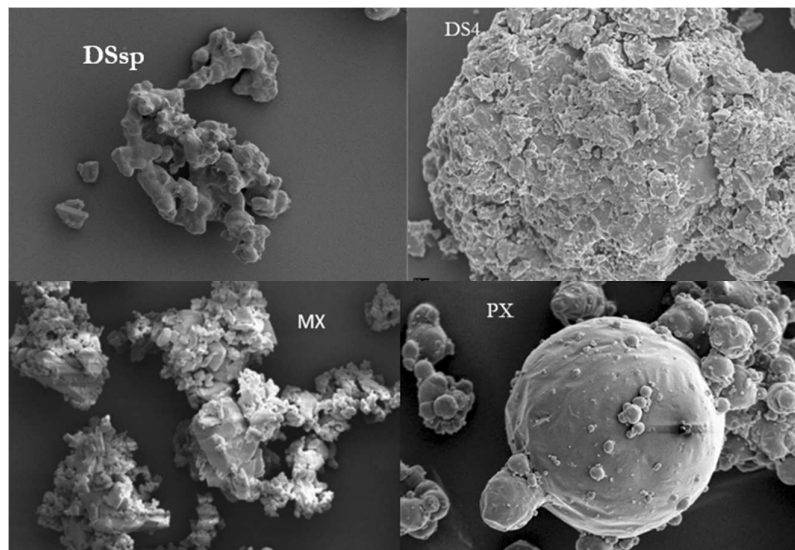


Figura 4.8.: Micrografías 2500x de DSsp, DS4, MX y PX.

En el Capítulo 3 se mencionó que los cristales de MX se presentaron como finas agujas con superficies lisas parcialmente aglomeradas, que PX estaba conformado por partículas esféricas de superficie lisa y que las DSs obtenidas por fusión aparecían como una masa uniforme y homogénea de superficie rugosa.

Capítulo 4

Las micrografías de la DSsp indican que las partículas de MX están cubiertas en su superficie por el polímero dándole un aspecto más liso, similar a la superficie de PX. Esto sugiere que, durante la evaporación del solvente, las partículas de MX son rodeadas por las del carrier. En consecuencia, se obtienen partículas de MX encapsuladas por el PX, en acuerdo con los resultados reportados por Yan *et al.* (2012) para atomizaciones de suspensiones del fármaco.

4.6.4 Calorimetría Diferencial de Barrido

Las propiedades térmicas de la DSsp se estudiaron mediante DSC. La muestra se preparó según la técnica descrita en el Capítulo 2. En la Tabla 4.4 se resumen las temperaturas y entalpías de los picos presentes en los termogramas obtenidos para las DSs preparadas por el método de fusión, junto con el resultado obtenido para la DSsp. Se observa que los valores correspondientes a la DSsp están entre o entorno a los de las DS3 (MX:PX=1:3) y DS4 (MX:PX=1:1). Según los resultados de contenido de MX en las DSsp, ésta tenía una composición (MX:PX=1:1,6) que se encuentra entre la de las DS3 y DS4.

Tabla 4.4. Temperaturas y entalpías de los picos que aparecen en los termogramas DSC.

	MX:PX	TOnset (°C)	Tfusion (°C)	ΔH (J/g)	TOnset (°C)	Tfusion (°C)	ΔH (J/g)
MX					265,28	267,92	131,93
PX		51,07	57,58	135,27			
DS1	1:9	52,81	58,63	114,94			
DS2	1:5	52,45	57,97	103,62	209,84	218,56	9,36
DS3	1:3	52,29	56,95	99,90	212,19	230,18	19,91
DSsp	1:1,6	51,86	55,38	80,15	243,29	245,73	10,09
DS4	1:1	52,28	57,00	66,72	247,12	255,42	71,15

Capítulo 4

En la Figura 4.9 se muestra el termograma de la DSsp. El mismo presenta los picos correspondientes a la fusión de PX alrededor de 55°C y del fármaco a 245,7°C.

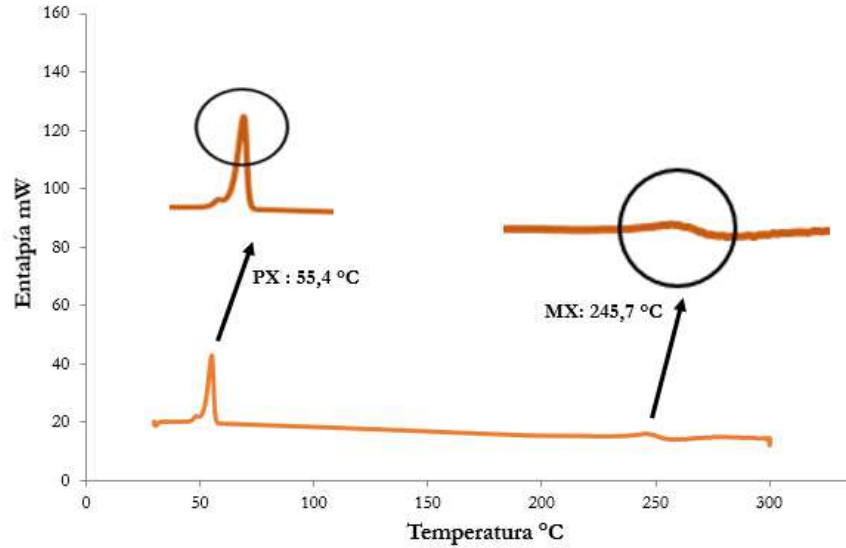


Figura 4.9. Termograma de la DSsp.

Según los datos reportados en la Tabla 4.4 se mantiene lo declarado en el Capítulo 3, donde se observó que a medida que disminuía la proporción de MX en las muestras, el pico endotérmico del fármaco puro se desplazaba a temperaturas más bajas y era de menor amplitud.

4.7 Evaluación de las propiedades farmacéuticas de los sistemas obtenidos

4.7.1 Estudio de Perfiles de Disolución

Los estudios de disolución in vitro se realizaron durante 60 min según la técnica descrita en el Capítulo 2. Se evaluaron muestras de DSsp, DSf y MF de igual proporción (MX:PX=1:1,6).

Capítulo 4

De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 4.5, el porcentaje de MX disuelto a los 5 min (% D5) a 100 rpm y 37°C fue de 84,93% para la DSsp, de 79,98% para la DSf, y de 66,98% para la MF homóloga.

Tabla 4.5. % D5 de MX en DSsp, DSf y MF (MX: PX=1:1,6).

Tiempo (minutos)	% MX en DSsp	% MX en DSf	% MX en MF
0	0,00	0,00	0,00
1	81,68	72,57	57,43
3	84,08	78,20	62,43
5	84,93	79,98	66,98
15	85,43	83,42	73,88
30	86,21	84,49	76,66
45	86,52	85,23	76,59
60	86,64	86,29	75,55

En la Figura 4.10 se muestran las curvas obtenidas para los perfiles de disolución a 100 rpm y 37°C de las DSsp, DSf y MF en proporción MX:PX=1:1,6.

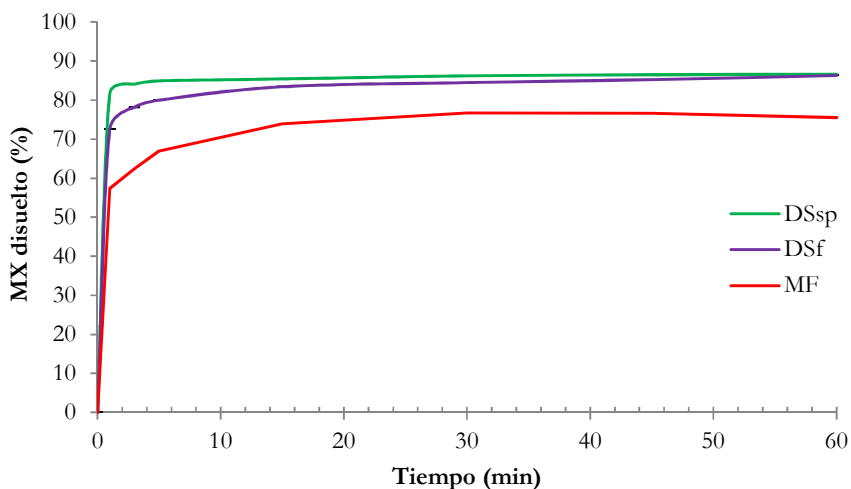


Figura 4.10. Perfiles de disolución de MX en DSsp, DSf y MF de composición MX: PX=1:1,6 a 100 rpm y 37 °C.

Capítulo 4

En el Capítulo 3, se concluyó que el aumento en la solubilidad del MX se debe al efecto humectante del PX y que la diferencia observada entre las DSs y las MFs podría adjudicarse a que algunas partículas de MX no se encontraban uniformemente rodeadas por PX. Además, durante el proceso de obtención de las DSs los cristales de MX podrían precipitar con un tamaño de partícula mucho menor facilitando su disolución. En las DSsp la mejora en los perfiles de disolución de MX respecto a la DSf podría deberse por un lado a una disminución en el tamaño de las partículas y por otro lado a la presencia de PX alrededor de las partículas de MX en forma más regular, encapsulando a las partículas del fármaco (en acuerdo con los tamaños y morfologías observados en las micrografías SEM).

Resumiendo, el porcentaje de MX disuelto resulta mayor en la DSsp que en la DSf y que en la MF, favorecido por la disminución en el tamaño de partícula y por la humectación del Carrier (Yan *et al*, 2012).

Los perfiles de disolución de MX en las DSsp, DSf y la MF a 100 rpm y 37°C fueron comparados siguiendo el modelo matemático independiente del proceso de disolución de acuerdo al factor de similitud f_2 , tal como se describe en el Capítulo 2. En la Tabla 4.6 se presentan los resultados obtenidos, según los cuales los perfiles de disolución de MX en la DSsp y DSf son similares, mientras que aquellos obtenidos con las MF son significativamente diferentes a ambos perfiles de disolución obtenidos con las DS.

Tabla 4.6. Factor de similitud comparativo f_2 entre los perfiles de disolución de MX en DSsp, DSf y MF.

Muestras	f_2
DSsp -DSf	66,17
DSsp-MF	39,55
DSf-MF	46,17

4.7.2 Tamaño de partícula

Se determinó la distribución de tamaño de partículas mediante Difracción Láser, utilizando lactosa como medio dispersante. Tal como se observa en la Figura 4.11, en la distribución bimodal el primer pico corresponde a la DSsp y el segundo pico a la lactosa (tamaño de partícula superior a 100 μm). La determinación se realizó por cuadruplicado obteniéndose un diámetro medio en volumen D [4,3] de la DSsp que se encuentra en un rango de 29 a 43 μm .

Esto resultó en concordancia con lo observado en las imágenes SEM correspondientes, donde se puede apreciar el menor tamaño de las partículas de las DSsp respecto a las obtenidas por el método de fusión.

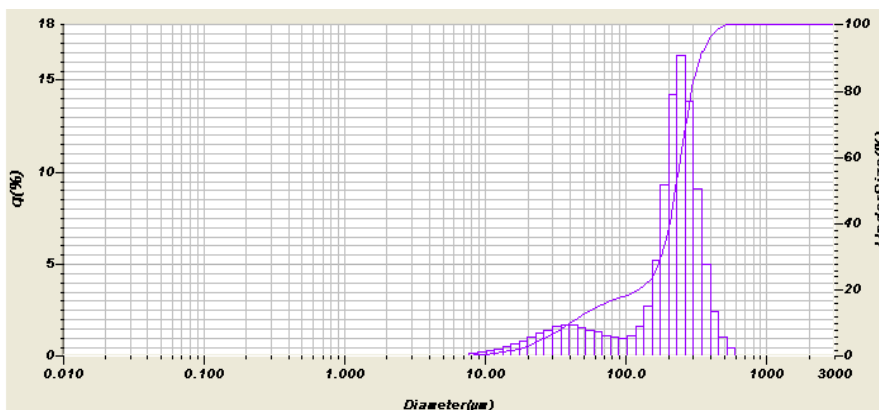


Figura 4.11. PSD para la DSsp

4.8 Elaboración de una forma farmacéutica conteniendo las DSsp

Como se mencionó en Capítulo 1, la vía de administración oral de fármacos es la más utilizada para lograr efectos sistémicos. Aproximadamente el 90% de todos los fármacos usados con este fin son administrados por esta vía (Valleri *et al.*, 2004).

Capítulo 4

Se ha estimado que entre el 40-60% de los fármacos en desarrollo tienen escasa biodisponibilidad debido a la baja solubilidad acuosa. Probablemente, esto se incremente en el futuro con el uso cada vez mayor de química combinatoria en el descubrimiento de fármacos que se dirigen a los receptores lipofílicos. Por lo tanto, la mejora de la solubilidad de fármacos y, por ende, de la biodisponibilidad a través de la formulación y la tecnología de proceso es un importante desafío para la industria farmacéutica (Lipinski, 2001; Stegemann *et al.*, 2007; Savjani *et al.*, 2012; Krishnaiah, 2010).

Existen numerosas alternativas para lograr un aumento de la disolución de los fármacos en el tracto gastrointestinal, entre otras, las dispersiones sólidas. Recientemente, y debido a la gran cantidad de fármacos escasamente solubles en desarrollo, el interés en el uso de dispersiones sólidas para formas farmacéuticas orales tomó mayor impulso. Sin embargo, la mejora de la performance biofarmacéutica debe ser acompañada por el diseño de una forma farmacéutica adecuada. En este sentido, se han explorados diferentes enfoques (Lee *et al.*, 2017; Savjani *et al.*, 2017; Shamma & Basha., 2013; Pathak *et al.*, 2008; Ramesh *et al.*, 2012; Fujii *et al.*, 2005).

Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral de MX contienen 15 mg del fármaco. Estos productos comerciales son en su mayoría comprimidos convencionales.

También hay disponibles en nuestro país, presentaciones recientes en forma farmacéutica de cápsulas blandas. Las cápsulas presentan ciertas ventajas respecto a los comprimidos tales como mayor biodisponibilidad, adecuadas características organolépticas y menores problemas para su deglución. En algunos casos, la presencia de la gelatina disminuye la irritación que producen ciertos fármacos

Una cápsula es una forma farmacéutica sólida de forma cilíndrica y redondeada en los extremos o bien de forma esférica, en la cual el fármaco en estado sólido o líquido se encuentra contenido en un micro recipiente que puede ser ingerido. El material con el cual

Capítulo 4

se fabrican generalmente las cápsulas es gelatina, aunque se utilizan otros excipientes que la hacen más o menos flexible. Existen cápsulas rígidas y cápsulas blandas, las primeras constan de tapa y cuerpo y las segundas se encuentran constituidas por una sola pieza sellada (ver Figura 4.12).


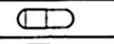

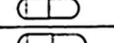

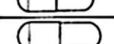

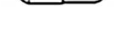


Figura 4.12. Aspecto de cápsulas de gelatina rígidas (CGR) y blandas (CGB).

Las cápsulas son nomencladas o clasificadas con números que van desde 000 hasta 5 de acuerdo a su tamaño, siendo las de mayor número las de menor tamaño (ver Tabla 4.7).

Para cada número, de acuerdo al proveedor, corresponde un volumen de llenado.

Tabla 4.7. Número de cápsula y volumen de llenado.

	Nº (número)	Volumen (ml)
	5	0,13
	4	0,20
	3	0,27
	2	0,37
	1	0,48
	0	0,67
	00	0,95
	000	1,36

La gelatina que se utiliza en la elaboración de cápsulas es gelatina disuelta en agua desmineralizada – con sustancias auxiliares o coadyuvantes, según el uso previsto de las cápsulas, como son los plastificantes, colorantes, conservantes y humectantes, entre otros.

Capítulo 4

Los plastificantes proporcionan elasticidad y flexibilidad a las cápsulas, siendo importante resaltar que las CGR contienen menos de un 5% de plastificantes mientras que las CGB contienen entre un 20% y un 40%. La glicerina es uno de los plastificantes más usados (Jones, 2004; Hutkchison & Ferdinando, 2004; García Sánchez & Santos Buelga, 2001).

Como se mencionó en el Capítulo 1, la velocidad de disolución es crítica en las formas farmacéuticas sólidas, como cápsulas y comprimidos. Para que los fármacos sean absorbidos, deben estar previamente disueltos. Una vez disueltos, se produce su absorción y su acceso a la circulación sistémica. Por lo tanto, si la velocidad de disolución es menor, disminuye su biodisponibilidad. Para el caso de fármacos de limitada solubilidad acuosa, la disolución es el paso limitante para garantizar el acceso en tiempo y forma del fármaco al sitio de acción.

En este contexto y con el objetivo de evitar el uso de la tecnología de compresión que implicaría mayor número de pasos, se planteó elaborar una formulación sencilla para ser incorporada en cápsulas de gelatina rígida (CGR) en base a la DS obtenida mediante secado por atomización y conteniendo la dosis habitual de MX. Se determinó el perfil de disolución de las mismas y los perfiles de cápsulas de gelatina blanda (CGB) del mercado farmacéutico nacional cuyo nombre comercial es Bronax CB elaboradas por el laboratorio Roemmers para ser usadas como referencia.

4.8.1 Elaboración de las CGR

Para la elaboración de una formulación que será incorporada en una CGR es necesario tener en cuenta que el llenado de la cápsula debe ser uniforme y que la mezcla de componentes debe ser homogénea. La fluidez del polvo de la DSsp es pobre por el pequeño tamaño de las partículas. Para solucionar este problema y lograr un volumen apto para el llenado de las CGR, se seleccionó como excipiente diluyente la Lactosa CD (i.e., de

Capítulo 4

compresión directa). Considerando la composición de la DSsp (MX: PX=1:1,6), se calculó la cantidad de DSsp que contendría el equivalente a 15 mg de fármaco (i.e., la dosis diaria habitual), siendo este valor de 384 mg, se procedió a la elaboración de la formulación y llenado de las cápsulas según técnica descrita en Capítulo 2.

Con el fin de comparar los perfiles de disolución, se realizó el mismo procedimiento para elaborar CGRs en base a la DSf (MX: PX=1.1, 6) y su MF homóloga.

4.8.2 Perfiles de disolución de las CGR elaboradas y las CGB del mercado farmacéutico

Se determinó el perfil de disolución de MX para las cápsulas de gelatina rígidas (CGR) conteniendo una cantidad de la DSsp equivalente a 15 mg de MX (dosis) y Lactosa CD. El mismo se comparó con el perfil de disolución de cápsulas de gelatina blandas (CGB) del mercado farmacéutico.

También se determinaron los perfiles de disolución para las CGR conteniendo la DSf (MX:PX=1:1,6) y la MF homóloga.

Los estudios de disolución se realizaron durante 60 min a 37°C y 100 rpm según la técnica descrita en el Capítulo 2.

Según los resultados presentados en la Tabla 4.8, el porcentaje de MX disuelto a los 5 min fue 78,3% para la CGR basadas en la DSsp, 73,7% para la CGR basada en la DSf y 62,5% para las CGR basada en la MF, todas de composición MX:PX=1:1,6.

Para la CGB comercial se obtuvo un 79,6% de MX disuelto recién a los 15 min, siendo este un indicio de que las GGR conteniendo DS pueden ser consideradas una alternativa válida de forma farmacéutica sólida para este fármaco.

Capítulo 4

Tabla 4.8. Porcentaje de MX disuelto en el tiempo para CGR-DSsp, CGR-DSf, CGR-MF y CGB comercial.

Tiempo (min)	% MX en CGR-DSsp	% MX en CGR-DSf	% MX en CGR--MF	% MX en CGB
5	78,33±6,42	73,71±5,61	62,49±0,39	7,87±3,95
15	91,04±3,37	87,09±5,15	79.69±0,55	79.63±4,12
30	92,53±3,01	94,52±2,79	84,99±1,06	87,51±0,05
45	95,39±3,80	97,34±1,21	89,52±1,35	93,03±0,01
60	95,31±3,52	96,75±0,49	90,80±1,22	92,98±5,33

En la Figura 4.13 se presentan los correspondientes perfiles de disolución.

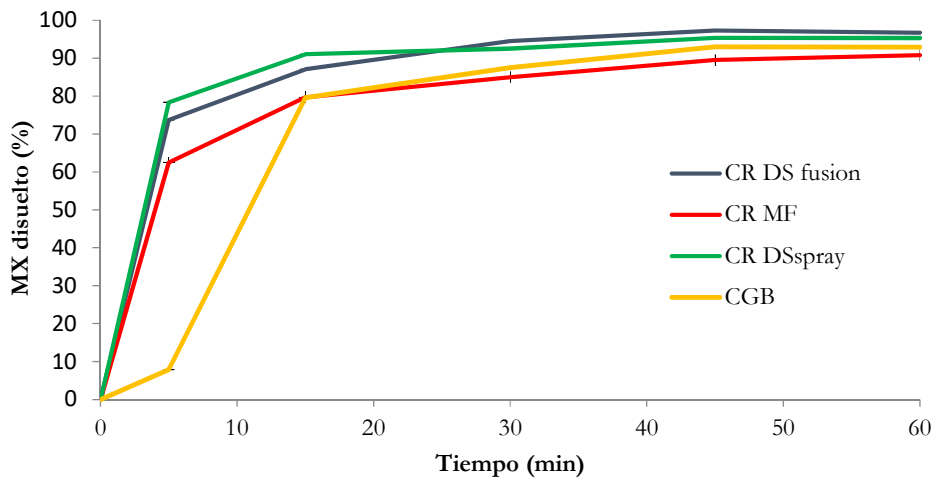


Figura 4.13. Perfiles de disolución de las CGR (basadas en DSsp, DSf y MF de composición MX: PX=1:1,6) y la CGB comercial.

4.9 Conclusiones

El secado por atomización es un proceso de escalado relativamente flexible, de bajo costo, continuo y de fácil uso. Por estos motivos se seleccionó en una segunda etapa como técnica alternativa para obtener DSs MX:PX, enfrentando el reto de procesar una suspensión acuosa que contiene un polímero hidrófilo de bajo punto de fusión (58 °C). Luego de explorar el efecto de las condiciones operativas sobre el rendimiento del proceso, se encontró el mayor rendimiento (49,1%) para una temperatura de entrada de 50°C, un caudal de aire de secado de 30 m³/h (Qd), un caudal de alimentación de la dispersión de 2 mL/min (Qf), una concentración de sólidos en la dispersión de 5% (Cin) y un caudal de aire de atomización de 670 L/h (Qa).

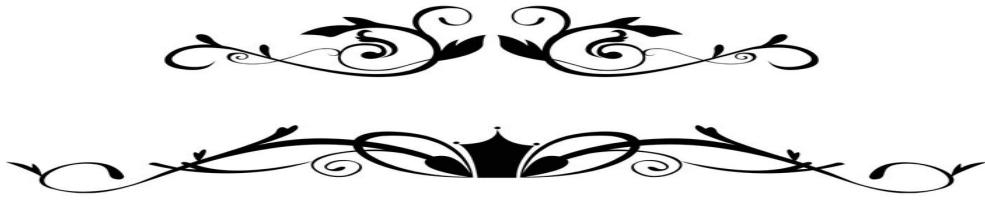
El secado por atomización permitió obtener una mejora en la velocidad de disolución del fármaco respecto al método de obtención por fusión. En base a los resultados obtenidos y comparando la DSf y su MF homóloga con la DSsp de igual composición, se concluye que la mejora que ofrece la DSsp en la disolución de MX podría deberse por un lado a una disminución en el tamaño de las partículas y por otro lado a la humectabilidad del PX que se deposita alrededor de MX en forma más regular, encapsulando a las partículas del fármaco.

La formulación en CGR que contiene la DSsp presentó un mayor porcentaje de MX disuelto a los 5 min (D5) que las CGR basadas en la DSf y la MF, corroborando las conclusiones alcanzadas.

Por otro lado, las paredes de las CGB comercial (de mayor grosor y con mayor proporción de plastificante) no alcanzaron a desintegrarse a los 5 min, siendo el porcentaje de MX disuelto mucho menor (i.e., aproximadamente un orden de magnitud menor.)

Capítulo 4

Esta diferencia en el % D5 a favor de la formulación de la DSsp en CGR indica que las CGR desarrolladas en esta tesis constituirían una alternativa promisorio a las formas farmacéuticas ya existentes en el mercado nacional, ofreciendo una notable mejora en la biodisponibilidad del fármaco.



Capítulo V

CONCLUSIONES

GENERALES

Conclusiones Generales

En el presente trabajo de tesis se obtuvieron Dispersiones Sólidas de Meloxicam utilizando como carrier un surfactante polimérico, el Poloxamer 188 (PX).

A partir de los resultados obtenidos y discutidos en cada uno de los capítulos es posible enumerar algunas conclusiones particulares, las cuales pueden resumirse en los siguientes puntos:

- I. El agregado de PX aumenta la solubilidad aparente y mejora la disolución *in vitro* de MX.
- II. La caracterización del estado sólido permitió concluir que la mejora en la velocidad de disolución de MX contenido en las DSs obtenidas por el método de fusión se debe al efecto humectante del PX.
- III. El mayor tamaño medio de partícula y probable densificación del material de las DSs por fusión mejoró las características de flujo aunque no influyó en forma negativa sobre la velocidad de disolución del fármaco.
- IV. El secado por atomización permitió mejorar en mayor grado la velocidad de disolución del fármaco respecto al método de obtención por fusión debido a la disminución en el tamaño de las partículas además del efecto humectante del PX.
- V. Para el proceso de secado por atomización, se logró obtener un rendimiento aceptable, operando en medio acuoso y a temperaturas muy bajas, superando en parte el reto que se planteó en esta tesis.
- VI. La elaboración de CGR a partir de las muestras obtenidas por ambos métodos demostró que el mayor porcentaje de MX disuelto a los 5 min (D5)

Capítulo 5

corresponde a las que contienen la formulación con dispersión sólida secada por spray (DSsp), reforzando los datos obtenidos.

- VII. La diferencia en el % D5 a favor de la formulación de la DSsp en CGR respecto a la formulación comercial en CGB constituirían una alternativa promisoría ofreciendo una notable mejora en la biodisponibilidad del fármaco.

De las conclusiones obtenidas en esta tesis, se plantea como desafío mejorar en futuros trabajos el rendimiento obtenido por el método de secado por atomización con alguna variante en la formulación y aprovechar el uso de solventes no orgánicos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y la posibilidad del uso del proceso de secado por atomización para escalado, las dispersiones obtenidas e incorporadas en FF sólidas como las estudiadas (CGR) brindarían una mejora sustancial en los tratamientos de patologías crónicas, dando una respuesta rápida para el alivio de los síntomas como consecuencia de un aumento de la velocidad de disolución, es decir de una mayor biodisponibilidad de MX.

NOMENCLATURA

2 θ	Ángulo de barrido de rayos X
#	Mesh
α	Ángulo de reposo dinámico (°)
ΔH	Entalpía (J/g)
ε	Absortividad molar para la concentración [mol _g /L]
A _b	Absorbancia
A	Superficie específica de las partículas
AINEs	Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos
<i>b</i>	Espesor de la cubeta [cm]
BD	Biodisponibilidad
C	Concentración [mol _g /L]
C _s	Solubilidad de saturación del fármaco
C _t	Concentración del fármaco a tiempo <i>t</i>
CD	Compresión Directa
CiD	Ciclodextrina
CGB	Cápsulas de Gelatina Blanda
CGR	Cápsulas de Gelatina Rígida
Cin	Concentración de sólidos totales en la alimentación
CMC	Concentración Micelar Crítica
COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
D [4,3]	Diámetro medio aritmético en volumen [μm]
% D5	Porcentaje de MX disuelto a los 5 minutos
D	Coefficiente de difusión
dC/dt	Velocidad de disolución de las partículas de fármaco
D _{SEM}	Diámetro medio de partícula por SEM
DE	Densidad empaquetada [g/ml]
DG	Densidad a granel [g/ml]
DRX	Difractometría de Rayos X
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DS1	DS preparada por el método de fusión proporción MX:PX : 1:9
DS2	DS preparada por el método de fusión proporción MX:PX : 1:5

Nomenclatura

DS3	DS preparada por el método de fusión proporción MX:PX : 1:3
DS4	DS preparada por el método de fusión proporción MX:PX : 1:1
DSf	DS preparada por el método de fusión proporción 1:1,6 : MX:PX
DSs	Dispersiones Sólidas
DSsp	Dispersión Sólida obtenida por secado por atomización
DSLCL	Dispersiones Sólidas de liberación controlada
EC	Etilcelulosa
f1	Factor de diferencia
f2	Factor de similitud
FF	Formas Farmacéuticas
FFs	Formas Farmacéuticas sólidas
FTIR	Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier
G/H	Enzimas sintasas de prostaglandina
h	Espesor de la capa de difusión alrededor de cada partícula
H	Altura del cono formado por una masa de polvo
HEC	Hidroxietilcelulosa
HLB	Balance Hidrofílico-Lipofílico
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HSM	Microscopia de Platina Calentable
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
IC	Índice de Carr
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
Lactosa CD	Lactosa Compresión Directa
m	Masa de polvo
MC	Metilcelulosa
MF1	MF preparada en proporción MX:PX : 1:9
MF2	MF preparada en proporción MX:PX : 1:5
MF3	MF preparada en proporción MX:PX : 1:3
MF4	MF preparada en proporción MX:PX : 1:1
MFs	Mezclas Físicas
min	minutos
MP	Micropartículas Poliméricas
MW	Peso molecular en peso
MX	Meloxicam
n	Número de puntos experimentales

Nomenclatura

NEQ	Nuevas Entidades Químicas
NP	Nanopartículas Poliméricas
ODT	Comprimidos Bucodispersables
OE	Óxido de etileno
OP	Óxido de propileno
PEG	Polietilenglicol
POE	Polioxietileno
POP	Polioxipropileno
PSD	Distribución De Tamaños De Partículas
PVP	Polivinilpirrolidona
PX	Poloxamer 188
Qa	Caudal de aire de atomización
Qd	Caudal de aire de secado
Qf	Caudal de la alimentación líquida a atomizar
r	Radio de una pila de masa cónica
RS	Rendimiento de Secado [%]
R _t	% de fármaco disuelto para la formulación de referencia
s	segundos
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
(t ₀)	Tiempo inicial de mojado
(t ₁)	Tiempo de mojado de contacto de 5 min
T _t	% de fármaco disuelto para la formulación problema
T	Temperatura (°C)
T _{in}	Temperatura de entrada en secado por atomización
T _{out}	Temperatura de salida en secado por atomización
V _E	Volumen de masa de polvo empaquetada [ml]
V _G	Volumen de masa de polvo a granel [ml]

BIBLIOGRAFÍA

A

- Aboelwafa, A.A. & Fahmy, R.H.A. (2012). Pilot human pharmacokinetic study and influence of formulation factors on orodispersible tablet incorporating meloxicam solid dispersion using factorial design. *Pharmaceutical Development and Technology*, 17 (1), 1-14.
- Abdou, H.M. (1995). Métodos de análisis de tipo instrumental. En: Gennaro, A.R. (Ed.) *Remington, Farmacia*, 1(19a ed.). (pp.823-825).España: Ed. Panamericana.
- Alghunaim, A., Kirdponpattara, S. & Newby, B. M. Z. (2016). Techniques for determining contact angle and wettability of powders. *Powder Technology*, 287, 201–215.
- Al-Obaidi, A., Brocchini, S. & Buckton, G. (2009). Anomalous Properties of Spray Dried Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (12), 4724-4737.
- Ambike, A.A., Mahadik, K.R. & Partaker, A. (2005). Spray-dried amorphous solid dispersions of simvastatin, a low tg drug: in vitro and in vivo evaluations. *Pharmaceutical Research*, 22 (6), 990-998.
- Ambrus, R., Kocbek, P., Kristl, J., Šibanc, R., Rajkó, R. & Szabó-Révész, P. (2009). Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 381(2), 153–159.
- Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. & Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12 (3), 413-420.
- Andrews, G., Zhai, H., Tipping, S. & Jones, D. (2009). Characterization of the thermal, spectroscopic and drug dissolution properties of mefenamic acid and polyoxyethylene-

Bibliografía

polyoxypropylene solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (12), 4545 – 4556.

Ashford, M. (2004). Introducción a la biofarmacia. En: Aulton M. E. (Ed.), *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2 ed.) (pp. 215-218). España: Elsevier.

Aulton, M. (2004). Disolución y Solubilidad. En: Aulton M. E. (Ed.). *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2 ed.) (pp.15-32). España: Elsevier.

Awasthi, S.S., Kumar, T.G., Manisha, P., Preeti, Y. & Kumar, S.S. (2011). Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 24 (4), 533-538.

B

BASF Corporation. Technical Bulletin:Pluronic® Block Copolymer NF Grade(PoloxamerNFGrades)https://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA/Catalog/ChemicalsNAFTA/doc4/BASF/PRD/30085239/.pdf?asset_type=pi/pdf&language=EN&urn=urn:documentum:eCommerce_sol_EU:09007bb280022b53.pdf.

Bley, H., Fussnegger, B. & Bodmeier, R. (2010). Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. *International Journal of Pharmaceutics*, 390 (2), 165–173.

BÜCHI Labortechnik AG. <https://www.buchi.com/es-es/products/spray-drying-and-encapsulation/mini-secador-por-aspersi%C3%B3n-b-290>.

Bugay, D.E. & Willams, A.C. (1995). Vibrational Spectroscopy. En: Brittain, H.G. (Ed). *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids* (pp.60-88). New York, USA: Marcel Dekke.

Bibliografía

Burke, A., Smyth, E. & Fitz Gerald, G.A. (2007). Agentes Analgésicos-Antipiréticos y Antiinflamatorios; Farmacoterapia de la Gota. En: Goodman & Glimman. *Bases Farmacológicas De La Terapéutica* (11ed) (pp.673-685). México: Ed. Interamericana.

C

Cabral-Marques, H. & Almeida, R. (2009). Optimisation of spray-drying process variables for dry powder inhalation (DPI) formulations of corticosteroid/cyclodextrin inclusion complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (1), 121-129.

Cantera, R.G., Leza, M.G. & Bachiller, C.M. (2002). Solid Phases of Tenoxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 2240–2251.

Chauhan, B., Shimpi, S. & Paradkar, A. (2005). Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26 (2), 219-230.

Chen, Y., Zhang, G.G.Z., Neilly, J., Marsh, K., Mawhinney, D. & Sanzgiri, Y.D. (2004). Enhancing the bioavailability of ABT-63 using solid dispersion containing Pluronic F-68. *International Journal of Pharmaceutics*, 286 (1-2), 69–80.

Chiou, W.L. & Riegelman, S. (1969). Preparation and Dissolution Characteristics of Several Fast-Release Solid Dispersions of Griseofulvin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(12), 1505–1510.

Chiou W. L. & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60 (9), 1281-1302.

Chutimaworapan, S., Ritthidej, G.C., Yonemochi, E., Oguchi, T. & Yamamoto, K. (2000). Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (11), 1141-1150.

Bibliografia

D

- Damian, F., Blaton, N., Naesens, L., Balzarini, J., Kinget, R., Augustijns, P. & Van den Mooter, G. (2000). Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (4), 311–322.
- Desai, J., Alexander, K. & Riga, A. (2006). Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 308(1-2), 115–123.
- Dressman, J.B., Amidon, G.L., Reppas, C. & Shah, V.P. (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption; immediate release dosage forms. *Pharmaceutical Research*, 15 (1), 11-22.

E

- El-Badry, M. & Fathy, M. (2004). Properties of solid dispersion of piroxicam in Pluronic F-98. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14 (3), 199-205.
- El-Badry, M. (2011). Physicochemical Characterization and Dissolution Properties of Meloxicam-Gelucire 50/13 Binary Systems. *Scientia Pharmaceutica*, 79 (2), 375–386.
- Elbary A.A, Ali, A.A. & Aboud, H.M. (2012). Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50 (2), 89–97.
- Elkordy, A.A. & Essa, E.A. (2010). Dissolution Of Ibuprofen From Spray Dried and Spray Chilled Particles. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 23 (3), 284-290.

Bibliografía

Engelhardt, G. (1996). Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2, *British journal of rheumatology*, 35, (Suppl. 1), 4–12.

F

Fujii, M., Okada, H., Shibata, Y., Teramachi, H., Kondoh, M. & Watanabe, Y. (2005). Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. *International Journal of Pharmaceutics*, 293 (1-2), 145–153.

G

García-Rodríguez, J.J., de la Torre-Iglesias, P.M., Vegas-Sánchez, M.C., Torrado-Durán, S., Bolás-Fernández, F. & Torrado-Santiago, S. (2011). Changed crystallinity of mebendazole solid dispersion: improved anthelmintic activity. *International Journal of Pharmaceutics*, 403 (1-2), 23–28.

García Sánchez, M. J. & Santos Buelga, D. (2001). Formas sólidas orales: Cápsulas. En: Vila Jato, J.J. *Tecnología Farmacéutica*, 2 (pp.55-84). España: Síntesis, S.A.

Ghareeb, M.M., Abdulrasool, A.A., Hussein, A.A. & Noordin, M.I. (2009). Kneading Technique for Preparation of Binary Solid Dispersion of Meloxicam with Poloxamer 188. *Journal of The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 10(4), 1206-1215.

Ghebremeskel, A.N., Vemavarapu, C. & Lodaya, M. (2007). Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer–surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *International Journal of Pharmaceutics*, 328 (2), 119–129.

Bibliografia

Goldman, A.P., Williams, C.S, Sheng, H., Lamps, L.W., Williams, V.P., Pairet, M., Morrow, J.D., et al. (1998). Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis*, 19 (12), 2195–2199.

Goldstein, J.I., Newbury, D.E., Echlin, P., Joy, D.C., Lyman, Ch. E., Lifshin, E., Sawyer, L. & Michael, J.R. (2003) .The SEM and Its Modes of Operation. In: *Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis*: pp 21-60. Boston: Springer.

Griswold, D. E. & Adams J.L. (1996). Constitutive Cyclooxygenase (COX-1) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2): Rationale for Selective Inhibition and Progress to Date. *Medicinal research reviews*, 16(2), 181-206.

H

Han, H.K. & Choi, & H.K. (2007). Improved absorption of meloxicam via salt formation with ethanolamines. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65 (1), 99–103.

He, X., Pei, L., Tong, H.H. & Zheng, Y. (2011). Comparison of Spray Freeze Drying and the Solvent Evaporation Method for Preparing Solid Dispersions of Baicalein with Pluronic F68 to Improve Dissolution and Oral Bioavailability. *Journal of The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12 (1), 104-113.

Heng, D., Lee, S.H., Ng, W.K. & Tan, R.B.H. (2011). The nano spray dryer B-90. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (7), 965–972.

Huang, J., Wigent, R.J. & Schwartz J.B. (2006). Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32(10):1185-1197.

Bibliografía

Hughey, J. R., Keen, J. M., Brough, C., Saeger, S. & McGinity, J. W. (2011). Thermal processing of a poorly water-soluble drug substance exhibiting a high melting point: The utility of KinetiSol® Dispersing. *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (1-2), 222–230.

Hutchinson, K. & Ferdinando, J. (2004). Cápsulas de gelatina blanda. En: Aulton, M.E. (Ed.) *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2 ed.)(pp. 461-472). España: Elsevier.

I

Inamdar, N., Bihise, K. & Memon, S. (2008). Solubility enhancement and development of dispersible tablet of Meloxicam. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2 (2), 128-132.

Iqbal, Z., Babar, A. & Ashraf, M. (2002). Controlled-release naproxen using micronized ethyl cellulose by wet-granulation and solid-dispersion method. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28 (2), 129–134.

J

Jachowicz, R. (1987). Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. I. Prednisolone. *International Journal of Pharmaceutics*, 35 (1-2), 1–5.

Jagdale, S., Patil, S., Kuchekar, B. & Chabukswar A. (2011). Preparation and characterization of metformin hydrochloride—Compritol 888 ATO solid dispersion. *Journal of Young Pharmacists*, 3(3):197-204.

Janssens, S., Humbeeck, J.V. & Van den Mooter, G. (2008). Evaluation of the formulation of solid dispersions by co-spray drying itraconazole with Inutec SP1, a polymeric surfactant, in combination with PVPVA 64. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (2), 500–505.

Bibliografía

Joe, J.H., Lee, W.M., Park, Y.J., Joe, K.H., Oh, D.H., Seo, Y.G., Woo, J.S, *et al.* (2010). Effect of the solid-dispersion method on the solubility and crystalline property of tacrolimus. *International Journal of Pharmaceutics*, 395 (1-2), 161-166.

Jones. B. (2004). Cápsulas de gelatina rígida. En: Aulton, M.E. (Ed.) *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2 ed.)(pp. 449-460). España: Elsevier.

Jones, M. & Leroux, J. (1999). Polymeric micelles - a new generation of colloidal drug carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48 (2), 101-111.

K

Kabanov, A.V., Batrakova, E.V. & Alakhov, V.Y. (2002). Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release*, 82 (2-3), 189–212.

Kasim, N.A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernäs, H., Hussain, A.S., Junginger, H.E, *et al.* (2004). Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Molecular pharmaceutics*, 1(1), 85-96.

Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S. & Onoue, S. (2011). Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 420 (1).1–10.

Kim, E.J., Chun, M.K., Jang, J.S., Lee, I.H., Lee, K.R. & Choi, H.K. (2006). Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64 (2), 200–205.

Krishnaiah, Y.S.R. (2010). Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 2 (2), 28-36.

Bibliografia

Kürti, L., Kukovecz, Á., Kozma, G., Ambrus, R., Deli, M. A. & Szabó-Révész, P. (2011). Study of the parameters influencing the co-grinding process for the production of meloxicam nanoparticles. *Powder Technology*, 212 (1), 210–217.

L

Lawrence, M.J. & Rees, G.D. (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 45 (1), 89-121.

Lee, H-J, Kim, J-I, Park, S-H, Rhee, Y-S, Park, CH-W & Park, E-S. (2017). Controlled-release oral dosage forms containing nimodipine solid dispersion and hydrophilic carriers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 37, 28-37.

Leuner, C. & Dressman J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (1) ,47-60.

Li, D.X., Oh, Y-K, Lim, S-J, Kim, J.O., Yang, H.J., Sung, J.H., Yong, C.S., *et al.* (2008). Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 355 (1-2), 277-284.

Li, J., Liu, P., Liu, J-P., Zhang, W-L., Yang, J-K. & Fan, Y-Q. (2012). Novel Tanshinone II A ternary solid dispersion pellets prepared by a single-step technique: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80 (2), 426–432.

Lim, H.T., Balakrishnan, P., Oh, D.H., Joe, K.H., Kim, Y.R., Hwang, D.H., Lee, Y.B., *et al.* (2010). Development of novel sibutramine base-loaded solid dispersion with gelatin and HPMC: physicochemical characterization and pharmacokinetics in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, 397 (1-2), 225–230.

Lindenberg, M., Kopp, S. & Dressman JB. (2004). Classification of orally administered drugs on World Health Organization model list of essential medicines according to the

Bibliografia

- biopharmaceutical classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58 (2), 265-278.
- Lipinski, C.A. (2001). Avoiding investment in doomed drugs, is poor solubility an industry wide problem. *Current Drug Discovery Technologies*, 4, 17-19.
- Litster, J., Ennis, B. & Liu, L. (2004). *The science and Engineering of granulation processes (1st ed.)*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- Lu, Y., Zhang, X., Lai, J., Yin, Z. & Wu, W. (2009). Physical characterization of meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complex pellets prepared by a fluid-bed coating method. *Particuology*, 7, 1–8.
- Luger, P., Daneck, K., Engel, W., Trummlitz, G. & Wagner, K. (1996). Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (3), 175–187.

M

- Mc Cauley, J.A. & Brittain, H.G. (1995). Thermal Methods of Analysis. En: Brittain, H.G. (Ed). *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids* (pp.224-250). New York, USA: Marcel Dekke.
- Mehanna, M.M., Motawaa, A.M. & Samaha, M.W. (2010). In sight into tadalafil – block copolymer binary solid dispersion: Mechanistic investigation of dissolution enhancement. *International Journal of Pharmaceutics*, 402 (1-2), 78–88.
- Mogal, S. A, Gurjar, P. N., Yamgar, D. S. & Kamod, A.C.(2012). Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, 4(5) ,1574-1586.

Bibliografia

- Moneghini, M., Zingone, G. & De Zordi, N. (2009). Influence of the microwave technology on the physical–chemical properties of solid dispersion with Nimesulide. *Powder Technology*, 195 (3) 259–263.
- Moore, JW & Flanner, H. (1996). Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*, 20(6), 64-74.
- Müller, C.R., Bassani, V.L., Pohlmann, A.R., Michalowski, C.B., Petrovick, P.R. & Guterres, S.S. (2000). Preparation and Characterization of Spray- Dried Polymeric Nanocapsules. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26, (3), 343-347.
- Mura, P., Faucci, M.T., Manderioli, A., Bramanti, G. & Ceccarelli, L. (1998). Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18 (1-2), 151-163.

N

- Naidu, N.B., Chowdary, K.P., Murthy, K.V., Satyanarayana, V., Hayman, A.R. & Becke, G. (2004). Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam–cyclodextrin binary systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35 (1), 75–86.
- Nassab, P.R., Rajkó, R. & Szabó-Révész, P. (2006). Physicochemical characterization of meloxicam–mannitol binary systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(1), 1191–1197.
- Nekkanti, V., Muniyappan, T., Karatgi, P., Hari, M.S., Marella, S. & Pillai, R. (2009). Spray-drying process optimization for manufacture of drug-cyclodextrin complex powder using design of experiments. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35 (10), 1219-1229.

Bibliografía

Newa, M., Bhandari, K.H., Li, D.X., Kwon, T., Kim, J.A., Yoo, B.A., Woo, J.S., et al. (2007). Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. *International Journal of Pharmaceutics*, 343 (1-2), 228–237.

Newa, M., Bhandari, K.H., Kim, J.O., Im, J.S., Kim, J.A., Yoo, B.K., Woo, J.S., et al. (2008). Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of Ibuprofen in solid dispersion systems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56 (4), 569–574.

Newman A.W & Brittain, H.G. (1995). Particle Morphology: Optical and Electron Microscopies. En: Brittain, H.G. (Ed). *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids* (pp. 128-154). New York, USA: Marcel Dekke.

O

Ohara, T., Kitamura, S., Kitagawa, T. & Terada, K. (2005). Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 302 (1-2), 95–102.

Okonogi, S., Oguchi, T., Yonemochi, E., Puttipipatkachorn, S. & Yamamoto, K. (1997). Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 156 (2). 175–180.

Ozeki, T., Yuasa, H. & Kanaya, Y. (2000). Controlled release from solid dispersion composed of poly (ethylene oxide) – Carbopol interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol. *Journal of Controlled Release*, 63(3), 287–295.

P

Paredes, A.J., Llabot, J.M., Sánchez Bruni, S., Allemandi, D. & Palma, S.D. (2016). Self-dispersible nanocrystals of albendazole produced by high pressure homogenization and spray-drying. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42 (10), 1564–1570.

Bibliografía

- Pasquali, R.C., Chiappetta, D.A & Bregni, C. (2005) .Los copolímeros en bloques anfífilicos y sus aplicaciones farmacéuticas. *Latin American Journal of Pharmacy: The journal of the College of Pharmacists of Buenos Aires Province, Argentina*, 24(4): 610 -618.
- Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M.L., Cavallari, C. & Rodríguez, L. (2002). Preparation and characterisation of ibuprofen–poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15 (1), 71-78.
- Pathak, D., Dahiya, S. & Pathak, K. (2008). Solid dispersion of meloxicam: factorially designed dosage form for geriatric population. *Acta Pharmaceutica: The Journal of Croatian Pharmaceutical Society*, 58 (1), 99-110.
- Patidar, K, Soni, M, Dinesh, S.K. & Surendra, J. K. (2010). Solid Dispersion: Approaches, Technology involved, Unmet need & Challenges. *Drug Invention Today*, 2(7), 349-357.
- Patil, Snehal B., Shete, Dhanashri K., Narade, Sarika B., Surve, Sharda S., Khan, Ziya K., Bhise, Satish B. & Pore, Yogesh V. (2010). Improvement in the dissolution profile of diacerein using a surfactant-based solid dispersion technique. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 4(6), 435-441.
- Patterson, J.E., James, M.B., Forster, A.H. & Rades, T. (2008). Melt Extrusion and Spray Drying of Carbamazepine and Dipyridamole with Polyvinylpyrrolidone/Vinyl Acetate Copolymers. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34 (1), 95-106.
- Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S. & Van den Mooter, G. (2012). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 253-284.
- Peltonen, L., Valo, H., Kolakovic, R., Laaksonen, T. & Hirvonen, J. (2010). Electrospraying, spray drying and related techniques for production and formulation of drug nanoparticles. *Journal Expert Opinion on Drug Delivery*, 7 (6), 705–719.

Bibliografia

Pomazi, A., Ambrus, R., Sipos, P. & Szabo-Revesz, P. (2011). Analysis of co-spray-dried meloxicam–mannitol systems containing crystalline microcomposites. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56(2), 183–190.

R

Ramesh, K.V.R.N.S., Siva Kumar, B.V. S. S. & Satish Kumar, M. (2012). Preparation and evaluation of fast dissolving dosage forms of cefuroxime axetil. *International Journal of Chemical Science*, 10(4), 2151-2164.

Ray, W.A, Mac Donald, T.M., Solomon, D.H., Graham, D.J. & Avorn, J. (2003). COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 12(1), 67–70.

Ré, M.-I. (2006). Formulating drug delivery systems by spray drying. *Drying Technology An International Journal*, 24 (4), 433–446.

Reddy R.K, Khalil, Said A. & Wafik Gouda, M. (1976). Effect of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate and Poloxamer 188 on Dissolution and Intestinal Absorption of Sulfadiazine and Sulfisoxazole in Rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65 (1), 115-118.

Ribeiro Rattes, A.L. & Pereira Oliveira, W. (2007). Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. *Powder Technology*, 171 (1), 7-14.

Rizi, K., Green, R.J., Donaldson, M. & Williams, A.C. (2010). Production of pH-responsive microparticles by spray drying: Investigation of experimental parameter effects on morphological and release properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (2), 566-579.

Rouchotas, C., Cassidy, O.E. & Rowley, G. (2000). Comparison of surface modification and solid dispersion techniques for drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 195 (1-2), 1–6.

Bibliografia

Rowe, R., Sheskey, P.J. & Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (5th ed.). USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

S

Savjani, K.T, Gajjar, A.K. & Savjani, J.K. (2012). Review Article: Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research Network ISRN Pharmaceutics*, 2012, Article ID 195727, 10 pp.

Savjani, K.T., Gajjar, A.K. & Savjani, J.K. (2017). Design and Optimization of Itraconazole Tablet Employing Solid Dispersion. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (1), Article S192.

Schmolka, I. R. (1977). A review of block polymer surfactants. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 54 (3), 110–116.

Schramm, L. (2005). *Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Schüssele, A. & Bauer-Brandl, A. (2003). Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. *International Journal of Pharmaceutics*, 257 (1-2), 301-304.

Seedher, N. & Bhatia, S. (2003). Solubility Enhancement of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 4 (3), 36-44.

Sekiguchi, K. & Obi, N. (1961). Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 9 (11), 866-872.

Sekiguchi, K. & Obi, N. (1964). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 12, 134–144.

Bibliografia

- Shah, T.J., Amin, A.F., Parikh, J.R. & Parikh, R.H. (2007). Process Optimization and Characterization of Poloxamer Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 8 (2), 18-24.
- Shamma, R. & Basha, M. (2013). Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technology*, 237, 406–414.
- Sharma, P., Chaudhari, H., Bhagat, H., & Varia, N. (2007). Preparation and characterization of meloxicam-myrtj 52 granules obtained by melt granulation. *Pharmaceutical Technology*, 31 (12), 51-59.
- Shin, S.C. & Cho, C.W. (1997). Physicochemical characterization of piroxicam-poloxamer solid dispersion. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2 (4), 403-407.
- Sosnik, A. & Seremeta, K.P. (2015). Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science*, 223, 40–54.
- Srinarong, P., de Waard, H., Frijlink, H.W. & Hinrichs, W.L. (2011). Improved Dissolution Behavior of Lipophilic Drugs by Solid Dispersions: The Production Process as Starting Point for Formulation Considerations. *Journal Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (9), 1121-1140.
- Stegemann, S., Leveiller, F., Franchi, D., De Jong, H. & Linden, H. (2007). When poor solubility becomes an issue: from early stage to proof of concept. *European Journal of Pharmaceutics*, 31 (5), 249-261.
- Suryanarayanan, R. (1995). X Ray Powder Diffractometry En: Brittain, H.G. (Ed). *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids* (pp. 188-218). New York, USA: Marcel Dekke.

T

Bibliografía

- Taylor, L.S. & Zografi, G. (1997). Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharmaceutical research*, 14(12), 1691-1698.
- Tran, T.T, Tran, P.H., Lim, J., Park, J.B., Choi, S.K. & Lee, B.J. (2010). Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly watersoluble drug. *Therapeutic Delivery*, 1(1), 51–62.
- Tsubouchi, Y., Sano, H., Yamada, R., Hashiramoto, A., Kohno, H., Kusaka, Y. & Kondo, H. (2000). Preferential inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam in human rheumatoid synoviocytes. *European Journal of Pharmacology*, 395 (3), 255–263.

U

- United States Pharmacopeia, USP 24. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2000 (24ta ed.).
- United States Pharmacopeia and National Formulary. USP 30-NF 25. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2007.

V

- Valleri, M., Mura, P., Maestrelli, F., Cirri, M. & Ballerini, R. (2004). Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersión technique. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30 (5), 525-34.
- Valls, O y del Castillo, B. (1998). *Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud* (4ta ed). Barcelona. España: Ediciones Piros.
- Van den Mooter, G., Weuts, I., De Ridder, T. & Bleton N. (2006). Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 316(1-2), 1-6.

Bibliografia

- Van Drooge D.J., Hinrichs, W.L., Visser, M.R. & Frijlink, H.W. (2006). Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 310 (1-2), 220-229.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B. & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12 (23-24), 1068-1075.
- Vehring, R. (2008). Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical Research*, 25(5), 999–1022.
- Verreck, G., Six, K., Van den Mooter, G., Baert, L., Peeters, J. & Brewster, M.E. (2003). Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion: part I. *International Journal of Pharmaceutics*, 251 (1-2), 165-174.
- Vijaya Kumar, S.G. & Mishra, D.N. (2006 a). Preparation and evaluation of solid dispersion of meloxicam with skimmed milk. *The Pharmaceutical Society of Japan (Yakugaku Zasshi)*, 126(2), 93-97.
- Vijaya, Kumar S.G. & Mishra, D.N. (2006 b). Preparation, characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000. *The Pharmaceutical Society of Japan (Yakugaku Zasshi)*, 126 (8), 657-664.
- Vijaya Kumar, S.G & Mishra, D.N. (2006 c). Analgesic, antiinflammatory, and ulcerogenic studies of meloxicam solid dispersion prepared with polyethylene glycol 6000. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 28(7), 419-422.
- Vilhelmsen, T., Eliassen, H. & Schaefer, T. (2005). Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 303 (1-2), 132–142.

Bibliografía

Vippagunta, S. R., Maul, K. A., Tallavajhala, S. & Grant, D.J. (2002). Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 236 (1-2), 111–123.

Vo, C.L.-N., Park, C. & Lee, B.-J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (3 Pt B), 799–813.

Vogt, M., Kunath, K. & Dressman, J.B. (2008). Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(2), 283-288.

W

<http://www.colfarma.org.ar/Cient%C3%ADfica/Lists/Base%20de%20Datos%20de%20Libros%20y%20Revistas/AllItems.aspx?View={0F3455C0-21F7-4F99-B988-828F49C30C07}&FilterField1=LinkTitleNoMenu&FilterValue1=Buenas%20pr%C3%A1cticas%20de%20preparaci%C3%B3n%20de%20medicamentos%20magistrales%20y%20oficinales> .

Y

Yan, Y.D., Sung, J.H., Kim, K.K, Kim, D.W., Kim, J.O., Lee, B.J., Yong, C.S., (2012). Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (1-2), 202– 210.

Z

Zajc, N., Obreza, A., Bele, M. & Srcic S. (2005). Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. *International Journal of Pharmaceutics*, 291 (1-2), 51-58.