



APLICACIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS A LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

Belén Rodríguez Armario



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

APLICACIÓN DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS

A LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

Belén Rodríguez Armario

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: Ángela Aguilar de Leyva

Revisión bibliográfica

Sevilla, 6 de Julio de 2020

RESUMEN

La elaboración de dispersiones sólidas es una de las técnicas empleadas actualmente para formular fármacos que presentan baja solubilidad en medio acuoso. Esta técnica consiste en dispersar uno o más fármacos en un portador inerte mediante el método de fusión, método de evaporación del disolvente o método de fusión-evaporación del disolvente. La principal ventaja de esta técnica es que mejora la solubilidad en agua de dichos fármacos, con la intención de que su biodisponibilidad en el organismo se vea también aumentada.

En esta revisión bibliográfica se han revisado un total de 14 estudios de medicamentos basados en dispersiones sólidas en los que se ha verificado la eficacia de esta técnica para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en medio acuoso, aumentando, del mismo modo, su velocidad de disolución y su biodisponibilidad.

Asimismo, se han analizado los métodos por los que han sido preparadas las diferentes dispersiones sólidas y los portadores más adecuados para su elaboración, siendo en la mayoría de los casos portadores poliméricos como la polivinilpirrolidona (PVP) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estos portadores presentan una elevada solubilidad que mejora la humectación del fármaco y su velocidad de liberación. También se han estudiado las formas farmacéuticas más empleadas para vehicular la dispersión sólida, destacando los comprimidos no recubiertos y las cápsulas.

A pesar de las ventajas que ofrece este tipo de formulación, el número de medicamentos basados en dispersiones sólidas comercializados a día de hoy es limitado debido a algunos inconvenientes que pueden presentar estas formulaciones. Entre estas limitaciones destacan la baja estabilidad a largo plazo al poderse producir separación de fases entre el fármaco y el portador y la posible recristalización del estado amorfo del fármaco a estado cristalino.

Palabras claves

Dispersión sólida; Solubilidad; Portadores; Medicamentos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Clasificación de las dispersiones sólidas	6
1.2. Ventajas de las dispersiones sólidas	8
1.3. Limitaciones de las dispersiones sólidas	9
2. OBJETIVOS	10
2.1. General	10
2.2. Específicos	10
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Métodos de preparación de dispersiones sólidas.....	12
4.2. Caracterización de las dispersiones sólidas	14
4.3. Mecanismo de liberación del fármaco desde las dispersiones sólidas.....	17
4.4. Medicamentos basados en dispersiones sólidas	18
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la cantidad de fármacos poco solubles ha aumentado considerablemente, lo que ha llevado también a un aumento en la investigación de técnicas o métodos que mejoren la solubilidad y biodisponibilidad de ellos. Entre las técnicas más usadas están la formación de sales, formación de complejos con ciclodextrinas, formulación de nanoemulsiones, reducción del tamaño de partícula, uso de codisolvente o tensioactivos en la formulación, y las dispersiones sólidas (Medarević et al., 2019).

El término dispersión sólida hace referencia a la dispersión de uno o más API (“Active Pharmaceutical Ingredient”) en un portador (carrier) inerte o matriz en estado sólido preparado mediante un método de fusión, evaporación del disolvente o fusión- evaporación del disolvente. El API en las dispersiones sólidas se puede dispersar como moléculas separadas, partículas amorfas o partículas cristalinas. El portador por su parte puede estar en estado amorfo o cristalino (Vo et al., 2013) (figura 1).

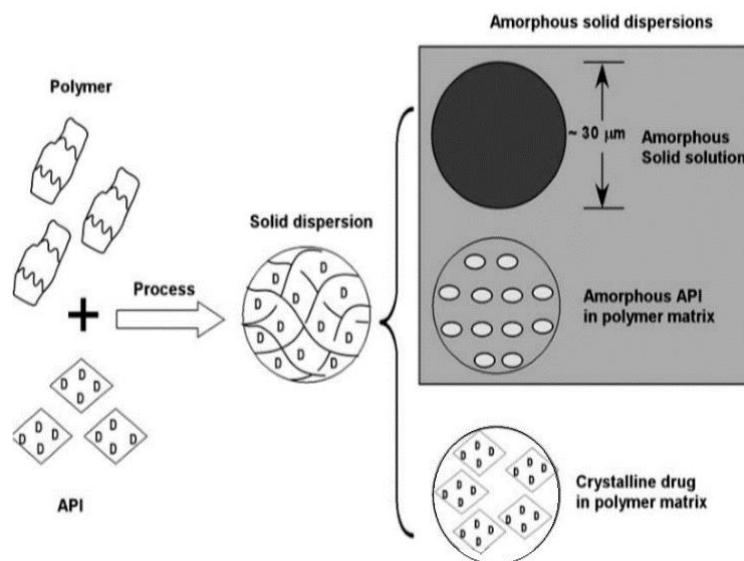


Figura 1. Dispersión sólida formada a partir de la combinación API/polímero, mediante un método determinado. La combinación API/polímero puede estar en tres estados: solución sólida amorfa (completamente mezclada en fase), con una fase rica en API y otra rica en polímero (separados en fase amorfa) o separados en fase cristalina. (Tomada de Nagapudi y Jona, 2008).

Las dispersiones sólidas se usan como una estrategia para mejorar las propiedades de disolución y aumentar la biodisponibilidad de diversos fármacos, los cuales de forma natural son muy poco solubles en agua o medio hidrófilo.

Se ha demostrado mediante muchos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que el uso de dispersiones sólidas es bastante beneficioso a la hora de superar problemas de baja solubilidad y baja biodisponibilidad en los fármacos (Medarević et al., 2019).

La industria farmacéutica se ha visto atraída por esta técnica de mejora de la disolución de fármacos insolubles porque, además de constituir una investigación básica, es también una técnica que puede dar lugar a formulaciones simples. El interés de la industria farmacéutica reside en que el proceso de producción de dispersiones sólidas ha llevado a una mejor comercialización de fármacos poco solubles en agua (Zhang et al., 2018).

Aun así, muy pocas formulaciones han salido al mercado hasta ahora. Esto se debe principalmente a que no se puede asegurar totalmente la estabilidad del producto final a largo plazo, ya que pueden producirse separaciones de fases entre el fármaco y el portador, o recristalización del estado amorfo del fármaco a estado cristalino (Medarević et al., 2019). Ambas situaciones no son aconsejadas porque pueden conllevar cambios en las propiedades del fármaco y hacer que éste presente diferente velocidad de disolución y, por tanto, distinta biodisponibilidad.

1.1. Clasificación de las dispersiones sólidas

Dependiendo de la composición de las dispersiones sólidas, estas pueden clasificarse en cuatro generaciones.

1.1.1. Primera generación

Las dispersiones sólidas de primera generación son dispersiones sólidas cristalinas. Estas dispersiones se basan en la dispersión de un fármaco cristalino dentro de un portador cristalino que suele ser urea o azúcares. El resultado es una mezcla eutéctica o monotéctica. Se prefiere que la mezcla obtenida sea eutéctica ya que, en ella, tanto fármaco como portador cristalizan a la vez en el proceso de enfriamiento, y el resultado es una dispersión bastante buena del fármaco en el portador, mejor que en la mezcla monotéctica (Vo et al., 2013).

Estas dispersiones sólidas, presentan una velocidad de liberación del fármaco inferior en comparación con las dispersiones sólidas amorfas. (Bermudez y Palma, 2015)

1.1.2. Segunda generación

Las dispersiones sólidas de segunda generación están formadas por portadores amorfos. Según el estado del fármaco, pueden dividirse a su vez en soluciones sólidas amorfas (fármaco

y portador son totalmente miscibles y dan lugar a una mezcla homogénea) y suspensiones sólidas amorfas (el fármaco tiene una solubilidad limitada en el portador, por lo que la mezcla no es homogénea) (Vo et al., 2013). La miscibilidad del fármaco en el portador es un parámetro de gran importancia a la hora de formular dispersiones sólidas (Jankovic et al., 2019).

Los portadores poliméricos son los empleados mayoritariamente en el caso de las dispersiones sólidas amorfas. La mayoría de los polímeros tienen una elevada solubilidad lo cual mejora la humectación del fármaco y su velocidad de liberación. Las matrices poliméricas más empleadas para preparar dispersiones sólidas son las constituidas por polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), que previenen que el fármaco precipite (Ansari, 2019). El uso de derivados de celulosa como polímeros aumenta además la estabilidad de las dispersiones sólidas en estado amorfo de fármacos poco solubles, lo cual tiene un gran interés en la formulación de éstas (Chavan et al., 2019).

El inconveniente de las dispersiones sólidas de segunda generación es que la rápida liberación del fármaco da lugar a una sobresaturación de fármaco en el entorno de la dispersión sólida, que puede causar su precipitación. Esto conlleva a una disminución de nuevo de la biodisponibilidad del fármaco (Kawakami, 2019).

Otro inconveniente es la aparición de problemas de recristalización del estado amorfo durante la preparación o almacenamiento de la dispersión sólida.

1.1.3. Tercera generación

Las dispersiones sólidas de tercera generación contienen agentes tensioactivos o autoemulsionantes como carriers o aditivos. Gracias a ellos es más fácil superar los problemas de precipitación y recristalización que presentan las dispersiones sólidas de segunda generación. Tanto tensioactivos como autoemulsionantes, además de mejorar el perfil de disolución, mejoran también la estabilidad física y química del fármaco (Vo et al., 2013).

Entre los tensioactivos más empleados en la formulación de dispersiones sólidas de tercera generación destacan el Poloxamer y el Tween (Zhang et al., 2018).

1.1.4. Cuarta generación

Las dispersiones sólidas de cuarta generación son dispersiones sólidas de liberación controlada (CRSD). Estas dispersiones sólidas contienen fármacos con poca solubilidad en agua y con una semivida biológica corta. Además de contener un portador que mejora la solubilidad del

fármaco, incluyen polímeros insolubles en agua o polímeros hinchables para retardar la liberación del fármaco, y poder de esta forma controlar la liberación del fármaco en el medio de disolución (Vo et al., 2013).

La principal ventaja de estas dispersiones es una mejora en el cumplimiento terapéutico, ya que se reduce la cantidad de dosis que debe administrarse al paciente, disminuyendo los posibles efectos adversos que pueda tener el fármaco y generando un efecto terapéutico prolongado de fármacos que son poco solubles en agua de forma natural (Bermudez y Palma, 2015).

La tabla 1 contiene un resumen de la clasificación de las dispersiones sólidas

Tabla 1. Clasificación de las dispersiones sólidas.

TIPOS DE DISPERSIONES SÓLIDAS	CARACTERÍSTICAS
PRIMERA GENERACIÓN	Fármaco cristalino en un portador cristalino
SEGUNDA GENERACIÓN	Portador en estado amorfo. Según el grado de dispersión del fármaco existen soluciones sólidas amorfas o suspensiones sólidas amorfas
TERCERA GENERACIÓN	Contienen agentes tensioactivos o autoemulsionantes como carriers o aditivos
CUARTA GENERACIÓN	Dispersiones sólidas de liberación controlada

1.2. Ventajas de las dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas presentan una serie de ventajas frente al resto de técnicas usadas para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua (como la formación de sales, reducción del tamaño de partículas, solubilización con codisolventes o micelas...). Por un lado, mediante esta estrategia se puede reducir el tamaño de las partículas de fármaco hasta niveles moleculares, mientras que otras técnicas tienen un límite de tamaño superior (Bermudez y Palma, 2015). Esto provoca un aumento del área superficial en contacto con el medio de disolución, dando lugar a una mayor velocidad de disolución, y por tanto, un aumento de la biodisponibilidad del fármaco.

Por otro lado, en las dispersiones sólidas se ve aumentada la humectabilidad durante su producción, sobre todo cuando se les incorpora tensioactivos o emulsionantes. Al mejorar la humectabilidad, se ve aumentada la velocidad de disolución de los fármacos (Vo et al., 2013).

Otra ventaja de las dispersiones sólidas es que tienen una alta porosidad. Esto acelera el perfil de liberación del fármaco. La porosidad depende también de las propiedades del portador. Los polímeros lineales producen partículas de mayor tamaño, y por tanto, más porosas, que dan como resultado una mayor velocidad de disolución que las dispersiones sólidas que contienen polímeros reticulares (Bermudez y Palma, 2015).

Además, los fármacos en estado amorfo se disuelven con mayor facilidad que los fármacos cristalinos, ya que no se necesita tanta energía para romper la red cristalina. Las dispersiones sólidas pueden diseñarse de manera que el fármaco se encuentre en estado amorfo, viéndose aumentada su solubilidad en estos casos (de Mohac et al., 2019).

1.3. Limitaciones de las dispersiones sólidas

Aunque las dispersiones sólidas presentan muchas ventajas, también presentan limitaciones a la hora de prepararlas y almacenarlas.

La desventaja más significativa que presentan es la recristalización del estado amorfo durante su preparación o almacenamiento. Este hecho conlleva una disminución de la solubilidad y de la velocidad de disolución, y por tanto de la biodisponibilidad de la dispersión sólida (Bermudez y Palma, 2015). Este problema puede deberse a que muchos de los polímeros que se usan en la elaboración de las dispersiones sólidas pueden absorber humedad. La absorción de humedad puede producir una separación de fases, un crecimiento de cristales, una conversión del estado amorfo al estado cristalino del fármaco, o un paso de una forma cristalina metaestable a otra más estable (Bermudez y Palma, 2015).

Este problema puede verse incrementado con el aumento de la temperatura, que favorece el movimiento molecular, y por tanto, la recristalización. Esto quiere decir que a la hora de elaborar y almacenar dispersiones sólidas debemos de tener un estricto control de la temperatura y la humedad del medio para que no se vea afectada la estabilidad física del fármaco.

Además, hay otros problemas durante la preparación y formulación de las dispersiones sólidas. Algunos de estos inconvenientes son la inestabilidad térmica que presentan el fármaco y los carriers en el método de fusión y el residuo de disolvente que queda en la formulación en el método de evaporación del disolvente, entre otros (Vo et al., 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. General

El objetivo general de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica para la búsqueda de publicaciones recientes acerca de medicamentos basados en dispersiones sólidas

2.2. Específicos

Para alcanzar el objetivo general planteado, se han propuesto los siguientes objetivos específicos:

1. Describir e identificar los principales métodos de preparación de dispersiones sólidas.
2. Analizar las formas farmacéuticas empleadas para vehicular este tipo de formulaciones.
3. Identificar los portadores o carriers empleados en la elaboración de las dispersiones sólidas.
4. Detallar las técnicas de caracterización de dispersiones sólidas empleadas para la caracterización de este tipo de sistemas.
5. Describir el efecto del empleo de medicamentos basados en dispersiones sólidas en el perfil de solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos de investigación y de revisión procedentes de las siguientes bases de datos: Scopus, PubMed y ScienceDirect. A dichas bases de datos se ha accedido a través del catálogo FAMA de la biblioteca de la US.

Las palabras claves incluidas en la búsqueda fueron: solid dispersions; drug delivery systems; classification; production method; drug release; carrier.

Posteriormente, se seleccionaron las áreas de Farmacología, Toxicología y Farmacia, preferentemente. Se realizó una búsqueda general limitada a los últimos diez años, es decir, desde 2010 hasta 2020, y la búsqueda de medicamentos basados en dispersiones sólidas se limitó al espacio temporal comprendido entre 2015 y 2020. No obstante, en algún caso se han utilizados artículos anteriores a esta fecha al ser considerados de importancia.

De los artículos encontrados, se seleccionaron un total de 32 artículos que contenían información relevante sobre las dispersiones sólidas y los medicamentos basados en ellas, y se procedió a la lectura y extracción de la información.

Para el tratamiento de las citas bibliográfica se ha empleado el gestor de citas Mendeley.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Métodos de preparación de dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas pueden prepararse a través de tres métodos principales:

4.1.1. Método de fusión

El método de fusión fue el primer método empleado para la elaboración de dispersiones sólidas. En este método el fármaco y el carrier se funden juntos a una temperatura que está por encima del punto eutéctico. El punto eutéctico es la temperatura más baja a la que se funde una mezcla de dos compuestos. Un requisito importante a la hora de elaborar las dispersiones sólidas por este método, es que fármaco y carrier se mezclen en estado fundido, es decir, ambos deben tener propiedades fisicoquímicas similares (Vo et al., 2013).

Posteriormente, se lleva a cabo el enfriamiento del líquido obtenido de la fusión de fármaco y transportador (es preferible que el enfriamiento sea rápido ya que de esta forma se ve favorecido el estado amorfo del fármaco, mientras que, si es un enfriamiento lento, se suele favorecer el estado cristalino). La mezcla se solidifica a través de diversas técnicas. Por último, el sólido resultante se tritura y se pulveriza, reduciendo así su tamaño de partícula (Vo et al., 2013).

Existe una adaptación del método de fusión, en el que se suspende el fármaco en el portador ya fundido (consiguiéndose así una menor temperatura en el proceso). La mezcla se deja enfriar y el sólido obtenido se tritura, se tamiza y se pulveriza para disminuir el tamaño de partícula o se realiza el moldeado por inyección en formas farmacéuticas sin ser sometido a molienda (Bermudez y Palma, 2015).

La principal ventaja de este método es la ausencia de disolvente en la preparación de dispersiones sólidas. Además, es un método muy simple y con un bajo coste (Zhang et al., 2018).

Sin embargo, presenta varias limitaciones que hacen que no pueda ser usado en todos los casos. La más importante es que solo puede usarse el método de fusión cuando el transportador y el fármaco sean compatibles, con características fisicoquímicas similares y miscibles en estado fundido. En caso de que no sean compatibles, se produce una separación de fases durante la fusión y da lugar a una mezcla no homogénea. Esta separación de fases también puede ocurrir durante el enfriamiento (Bermudez y Palma, 2015).

Además, tampoco es posible usar carriers y fármacos con elevados punto de fusión.

La otra limitación de este método es que tanto el fármaco como el transportador deben de ser termoestables, es decir, deben soportar adecuadamente las altas temperaturas sin que sus propiedades fisicoquímicas se vean modificadas. Los compuestos termolábiles quedan excluidos en este método (Mendonsa et al., 2020).

4.1.2. Método de evaporación del disolvente

Este método soluciona algunos de los problemas que presenta el método de fusión, por lo que fue el más usado durante mucho tiempo.

Este método se basa en solubilizar el fármaco y el transportador en un disolvente volátil, que posteriormente se evapora y se elimina. Finalmente, lo que nos queda es una dispersión sólida del fármaco en el carrier. La evaporación ocurre a bajas temperaturas por lo que se resuelve el problema de la descomposición térmica de algunos fármacos. Además, también pueden emplearse en este método carriers que en el método de fusión no pueden ser utilizados por su elevado punto de fusión (Bermudez y Palma, 2015).

Los disolventes más empleados en el método de evaporación del disolvente son metanol, etanol, acetato de etilo, agua, acetona... e incluso mezclas de estos. También puede añadirse a la mezcla algún tensioactivo para aumentar la solubilidad del fármaco y el transportador en el disolvente, aunque esta adición debe ser cuidadosa, ya que un exceso de tensioactivo puede llevar a cambios en la estructura de la matriz (Vo et al., 2013).

Una limitación a tener en cuenta a la hora de usar este método es que tanto el fármaco como el carrier deben de ser solubles en el disolvente o cosolvente.

El inconveniente de este método es que el disolvente residual que queda después de llevarse a cabo la evaporación puede causar toxicidad, y su total eliminación es prácticamente imposible. Además, ese disolvente residual puede causar modificaciones en la dispersión sólida formada, pudiendo provocar incluso separación de fases debido a un aumento de la movilidad de los componentes (Vo et al., 2013).

Otra desventaja de este método es que tiene un alto coste de producción, ya que se necesitan equipos específicos para eliminar los disolventes. También se requieren equipos de protección contra explosiones que incrementan aún más el precio del proceso (Vo et al., 2013).

Por tanto, a pesar de resolver muchos de los problemas asociados al método de fusión, con el paso del tiempo el método de evaporación de disolvente ha dejado de ser el más usado por los problemas económicos y ecológicos relacionados con el uso de disolventes orgánicos.

4.1.3. Método de fusión-evaporación del disolvente

Este método es una combinación del método de fusión y del método de evaporación del disolvente.

Se basa en disolver el fármaco en un disolvente adecuado, y mezclarlo posteriormente con el vehículo fundido. Después se elimina el disolvente por evaporación y se solidifica la mezcla resultante, formando la dispersión sólida (Vo et al., 2013).

La principal ventaja que presenta el método de fusión-evaporación del disolvente es que el carrier, al estar en estado fundido, se dispersa y se disuelve con mayor facilidad en el disolvente que en el método de evaporación del disolvente (Bermudez y Palma, 2015).

Otra ventaja que presenta este método es que la temperatura necesaria y el tiempo de mezclado es menor que en el método de fusión, por lo que se previene la degradación térmica del fármaco.

La figura 2 esquematiza los diferentes métodos de preparación de dispersiones sólidas.

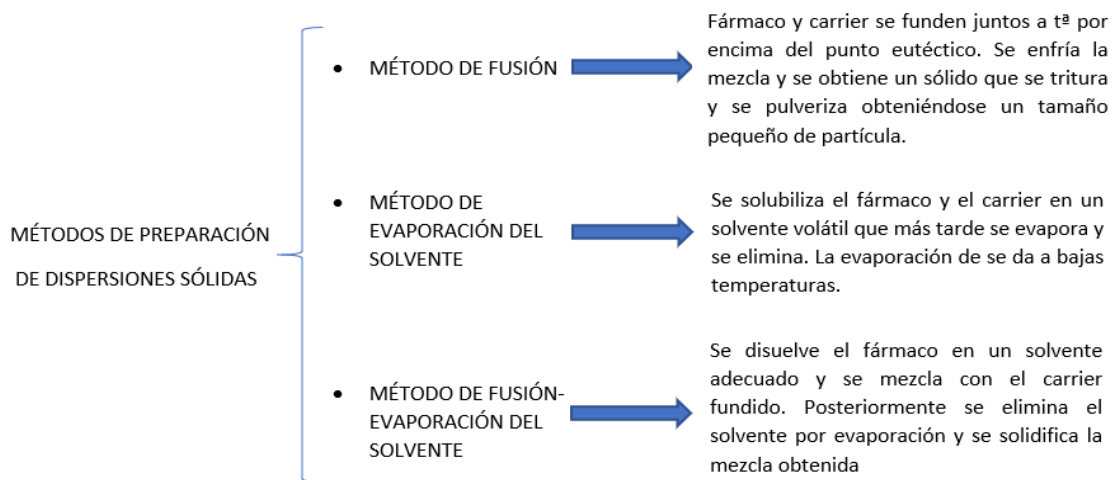


Figura 2. Resumen de los métodos de preparación de las dispersiones sólidas.

4.2. Caracterización de las dispersiones sólidas

Una vez preparadas las dispersiones sólidas, se procede a la caracterización de sus propiedades fisicoquímicas. Se requiere de varios métodos diferentes para poder obtener una información adecuada sobre las características de las dispersiones sólidas.

Las técnicas usadas para caracterizar a las dispersiones sólidas se pueden organizar en dos grupos: aquellas que sirven para detectar el grado de cristalinidad y otras técnicas que se

emplean para estudiar aspectos tales como las interacciones entre fármaco y portador o bien la estabilidad de la muestra (Bermudez y Palma, 2015).

4.2.1. Técnicas para determinar la cristalinidad de las dispersiones sólidas

Existen diferentes técnicas las cuales detectan la cantidad de fármaco cristalino presente en la dispersión. A partir de esta cantidad, se mide indirectamente la cantidad de fármaco en estado amorfo presente en la dispersión (Bermudez y Palma, 2015).

4.2.1.1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es la técnica térmica más usada para la caracterización de dispersiones sólidas, ya que nos da información sobre el punto de fusión, la temperatura de transición vítrea, y los cambios de energía asociados a los cambios de fase que incluyen procesos de cristalización y fusión (Vo et al., 2013).

Si en un termograma de DSC de una dispersión sólida no aparece un pico de fusión del fármaco, quiere decir que el fármaco se encuentra en estado amorfo.

En la DSC se puede calcular el grado de cristalinidad de la dispersión sólida con los datos obtenidos. Aun así, hay que saber que un grado de cristalinidad menor del 2% no puede ser detectado por esta técnica (Vo et al., 2013).

La calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC) es una técnica térmica más avanzada.

La aplicación de esta técnica en la caracterización de dispersiones sólidas presenta muchas ventajas como la mejora de la sensibilidad y la resolución, análisis de transiciones complejas superpuestas, medición directa de la capacidad calorífica, y detección de transiciones vítreas débiles (Ma y Williams, 2019).

Además, esta técnica se usó con gran éxito para cuantificar bajos niveles de fase amorfa en un fármaco cristalino a través de mediciones de la capacidad calorífica para pasar de un estado a otro (Vo et al., 2013).

4.2.1.2. Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es el método más usado para la identificación y caracterización del estado cristalino de fármacos en dispersiones sólidas (Ma y Williams, 2019).

Con este método se pueden observar picos de difracción que indiquen la presencia de fármacos en estado cristalino en una determinada región (Ma y Williams, 2019). Cada

compuesto en estado cristalino aparece siempre en la misma región, por lo que se conoce como huella dactilar de los compuestos cristalinos. Gracias a este hecho se pueden identificar y diferenciar el estado amorfo y el estado cristalino de un fármaco en dispersiones sólidas (Vo et al., 2013).

Aun así, el inconveniente de la difracción de rayos X es que los estados cristalinos por debajo del 5-10% no son detectables (Vo et al., 2013).

4.2.1.3. Análisis mecánico dinámico (DMA)

El análisis térmico dinámico (DMA) es una técnica no destructiva de la muestra, y oscilatoria. Es una técnica precisa y eficiente. En ella se mide la tensión que proviene del estrés oscilatorio, lo que construye una función de la tensión frente a la frecuencia o la temperatura (Ma y Williams, 2019).

El DMA mide propiedades como el factor de amortiguamiento, viscosidad compleja, el módulo de almacenamiento, el módulo de pérdida y el módulo complejo.

Esta técnica es útil, ya que el factor de amortiguación es característico de cada compuesto y podremos saber si el fármaco está en estado amorfo o cristalino (Ma y Williams, 2019).

Además de todas las técnicas mencionadas, existen muchas otras usadas para determinar la cristalinidad de las dispersiones sólidas. Entre ellas, podemos destacar, por ejemplo, la sorción de vapor de agua, la microcalorimetría isoterma, la calorimetría de disolución, técnicas macroscópicas, métodos termo-microscópicos, análisis térmico diferencial (DTA), determinación de la velocidad de disolución y análisis microscópico de barrido (SEM).

4.2.2. Otras técnicas

4.2.2.1. Espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) es una técnica que se usa para investigar la compatibilidad que existe entre el fármaco y el carrier, y la interacción intermolecular (Ma y Williams, 2019).

Un tipo de enlace muy importante que se puede identificar con FTIR es el enlace de hidrógeno entre fármaco-transportador, que explica el estado físico de la mezcla y la estabilidad del fármaco en la dispersión sólida (Vo et al., 2013).

4.2.2.2. Análisis de termogravimetría (TGA)

El análisis de termogravimetría es una técnica térmica que mide el cambio de peso en función del tiempo y la temperatura. Esto nos da información sobre la estabilidad de la dispersión sólida y la compatibilidad que existe entre el fármaco y el carrier (Vo et al., 2013).

Además, también se usa para determinar la humedad y la cantidad de disolvente residual de las dispersiones sólidas, así como las temperaturas de descomposición, vaporización y sublimación de la mezcla.

La limitación de este método es que no sirve para mezclas que no sufran cambios de peso durante su degradación en el tiempo, aunque se le aplique una determinada temperatura (Vo et al., 2013).

Otro inconveniente de la TGA es que sus valores no son constantes, es decir, los resultados de esta técnica suelen variar en función de las condiciones del medio donde se lleve a cabo y también depende del investigador que realice el trabajo (Vo et al., 2013).

Las técnicas o métodos más usados para determinar la estructura molecular de las dispersiones sólidas son la espectroscopía Raman Confocal, espectroscopía infrarroja (IR) o espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR).

4.3. Mecanismo de liberación del fármaco desde las dispersiones sólidas

Existen fundamentalmente dos mecanismos por los que los fármacos se liberan de la dispersión sólida en la que se encuentran. Estos son la liberación controlada por fármaco y la liberación controlada por portadores.

Cuando las dispersiones sólidas se mezclan con agua, los portadores pueden disolverse o absorber agua gracias a sus propiedades hidrofílicas y formar una capa concentrada de portador, o en otras ocasiones se puede formar una capa viscosa de gel (Bermudez y Palma, 2015).

Si el portador no se disuelve en el medio de disolución, se forma una capa de gel muy viscosa donde la difusión del fármaco es bastante lenta, en comparación con el disolvente puro. El paso limitante en este caso es la formación de la capa de gel del portador, y es lo que se conoce como mecanismo de liberación controlada por portador (Schittny et al., 2020). Es decir, la entrada de agua en el portador induce a la formación de una capa de gel altamente viscosa, a través de la cual tiene que difundir el fármaco (Schittny et al., 2020).

Sin embargo, si el portador se disuelve en el medio de disolución, no se forma una capa de gel. En este caso lo que se forma es una capa concentrada de portador. Las pequeñas partículas de fármaco están expuestas al medio de disolución, y es el llamado mecanismo de liberación controlada por fármaco (Schittny et al., 2020). El portador se disuelve en el medio y el fármaco restante se disuelve a una velocidad controlada por el mismo fármaco (Schittny et al., 2020).

Muy a menudo estos dos mecanismos ocurren a la vez. Esto se debe a que el fármaco puede ser parcialmente soluble o estar atrapado en la capa concentrada de portador (Vo et al., 2013).

No solo hay que tener en cuenta el estado polimórfico de los fármacos, sino que hay que centrarse también en factores claves que afectan al perfil de disolución del fármaco como son las propiedades del carrier, tales como la solubilidad, la viscosidad, la capacidad de formación de gel y la relación fármaco-carrier (Bermudez y Palma, 2015).

4.4. Medicamentos basados en dispersiones sólidas

4.4.1. Comprimidos

4.4.1.1. Comprimidos no recubiertos

4.4.1.1.1. Nifedipino

El nifedipino es un bloqueador de los canales de calcio o antagonista del calcio, de tipo dihidropiridina. Su uso es frecuente para el tratamiento de la angina de pecho y de la hipertensión arterial (Knapik-Kowalczyk et al., 2018).

Al referirnos a la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, el nifedipino pertenece a la clase II, en la que se incluyen aquellos fármacos con buena permeabilidad y baja solubilidad en medio acuoso, dando lugar a una biodisponibilidad baja en el organismo cuando se administran principalmente por vía oral. Por ello, con la intención de mejorar estos inconvenientes, se han empezado a formular dispersiones sólidas de nifedipino (Soulaïrol et al., 2015).

Una de las investigaciones se basa en una dispersión sólida de nifedipino, con poli (vinil caprolactama-co-vinil-acetato-co-etilenglicol) (PVCVAEG) en diferentes proporciones como portador polimérico. La dispersión sólida se elaboró mediante spray drying, el cuál es un método que se incluye dentro del método de evaporación del disolvente. Con el polvo obtenido en la elaboración de las diferentes dispersiones sólidas se prepararon comprimidos usando celulosa microcristalina como excipiente (Soulaïrol et al., 2015). La espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) confirmó que no había ninguna interacción entre

nifedipino y el polímero, pero aun así se vio una buena miscibilidad entre ambos. Se observó además que el PVCVAEG mejoraba la compactibilidad de los comprimidos. Los resultados de este estudio mostraron que la velocidad de disolución de nifedipino mejoró cuando se formuló como dispersión sólida por el método de spray drying en comparación con los cristales de nifedipino puro, pero no se observó la mejora en la velocidad de disolución esperada al comparar la dispersión sólida de nifedipino sólo con el coprocesado del nifedipino con PVCVAEG (Soulaïrol et al., 2015).

4.4.1.1.2. Nimodipino

El nimodipino es un bloqueante de los canales de calcio o antagonista del calcio, de tipo dihidropiridina. Se usa principalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial (Knapik-Kowalczyk et al., 2018).

Como fármaco perteneciente a la clase II de la clasificación biofarmacéutica, presenta una alta permeabilidad, pero una pobre solubilidad en agua, lo que lleva a una baja biodisponibilidad y a una eficacia clínica variable. Muy a menudo, es necesario formular este tipo de fármacos mediante alguna técnica que mejore su solubilidad y su velocidad de disolución. Entre estas técnicas está la formulación de dispersiones sólidas (Sun et al., 2019).

Respecto al nimodipino, existen estudios en los que se han realizado dispersiones sólidas usando como polímero portador polivinilpirrolidona y hidroxipropilmetilcelulosa E5, preparadas mediante el método de evaporación del disolvente, empleando etanol como disolvente. Asimismo, se elaboraron comprimidos a partir de granulados elaborados en un granulador de lecho fluido empleando núcleos de celulosa microcristalina y kollidon CL sobre los que se pulverizó una solución aglutinante de dispersión sólida constituida por nimodipino y polivinilpirrolidona en etanol. A continuación, los gránulos obtenidos se mezclaron con HPMC E5, desintegrantes y lubricantes y se prepararon comprimidos empleando una máquina de compimir rotatoria.

La dispersión sólida se caracterizó a través de calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X en polvo (PXRD) y espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR). Además se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* (Sun et al., 2019).

Se observó el efecto cooperativo de la polivinilpirrolidona y hidroxipropilmetilcelulosa en la dispersión sólida de nimodipino, ya que la polivinilpirrolidona ayudó a la mejora de la liberación del fármaco y la hidroxipropilmetilcelulosa colaboró en la inhibición de la cristalización del fármaco y en la estabilidad de la dispersión sólida. El estudio farmacocinético

llevado a cabo mostró que los comprimidos obtenidos empleando la técnica de granulación de lecho fluido presentaban mayor biodisponibilidad *in vivo* que la formulación comercial de Nimotop® y reveló que esta técnica presenta potencial para aplicarse en el futuro en la elaboración de formulaciones basadas en dispersiones sólidas (Sun et al., 2019).

4.4.1.1.3. Voriconazol

El voriconazol es un agente antifúngico del grupo de los azoles de segunda generación. Está indicado para el tratamiento de infecciones fúngicas tales como aspergilosis invasiva, candidiasis esofágica e infecciones graves causadas por hongos (Bhaduka y Rajawat, 2020).

En lo referido a la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, el voriconazol se incluiría en la clase II. Estos son los que, a pesar de tener una adecuada permeabilidad, presentan una solubilidad en agua bastante limitada, lo que conlleva a una baja biodisponibilidad en el organismo cuando son administrados por vía oral. Actualmente, la administración por vía oral de los medicamentos es la que resulta de primera elección siempre que sea posible debido a la mayor estabilidad de las formulaciones dirigidas a esta vía de administración, mejor dosificación y mayor facilidad de producción (Bhaduka y Rajawat, 2020). Combinando ambas ideas, llegamos a la conclusión de que, para poder administrar el voriconazol por la vía de administración más conveniente, la vía oral, será necesario formularlo con una técnica que mejore su solubilidad en medio acuoso. Entre estas técnicas usadas, la formulación como dispersión sólida es una de las más interesantes y que mejora en gran medida la solubilidad y la biodisponibilidad de los fármacos.

Bhaduka y Rajawat (Bhaduka y Rajawat, 2020) han realizado un estudio en el que se parte de comprimidos que contienen dispersiones sólidas de voriconazol. Las dispersiones sólidas se elaboraron mediante el método de fusión- evaporación del disolvente y se usaron como portadores en ella Gelucire® 44/14 y Poloxamer 188. Además, se añadió lactosa como diluyente y celulosa microcristalina como agente desintegrante.

Los comprimidos fueron sometidos a diversos estudios de estabilidad y de evaluación de la liberación del fármaco. Los estudios revelaron que los comprimidos eran estables, y que la liberación más rápida y en mayor cantidad de voriconazol se daba en los comprimidos que contenían dispersiones sólidas con poloxámero en relación fármaco-portador 1:5. Además, se observó una buena correlación *in vitro-in vivo*. Esto lleva a concluir que las dispersiones sólidas de voriconazol son capaces de mejorar la eficacia de la terapia con voriconazol.

A pesar de esto, aún es necesario desarrollar estudios preclínicos y ensayos clínicos de esta formulación en los que se determinen los perfiles de seguridad del voriconazol (Bhaduka y Rajawat, 2020).

4.4.1.2. Comprimidos recubiertos

4.4.1.2.1. Tadalafil

El tadalafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa 5. Es un fármaco usado para la hipertensión arterial pulmonar, la hiperplasia benigna de próstata, y principalmente, es el fármaco usado en terapia de primera línea para el tratamiento de la disfunción eréctil (Shah y Patel, 2020). Recientemente, se ha observado también que el tadalafil presenta un efecto protector en la pielonefritis, la cual es una infección del tracto urinario asociada con una inflamación severa que provoca un deterioro de la función renal, insuficiencia renal e incluso puede llevar a la muerte (Mande et al., 2017).

Respecto a la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, tadalafil pertenece a la clase II, por lo que presenta una buena permeabilidad, pero una baja solubilidad, lo que se manifiesta como una baja biodisponibilidad *in vivo* (Shah y Patel, 2020). Por tanto, para mejorar su solubilidad en medio acuoso y su biodisponibilidad en el organismo, este fármaco se puede formular como dispersión sólida, ya que es un fármaco no ionizable en el rango de pH fisiológico, y no puede mejorarse su solubilidad empleando otros métodos tales como la ionización o la formación de sal (Školáková et al., 2019).

Los comprimidos de tadalafil son la forma de dosificación más usada para este fármaco por su facilidad para la autoadministración, compacidad y conveniencia en la fabricación (Shah y Patel, 2020).

Uno de los estudios realizado por Mande et al. (Mande et al., 2017) se basa en confirmar la eficacia del tadalafil en la terapia de la pielonefritis. Para ello, se formuló una dispersión sólida de tercera generación en la cual el tensioactivo se reemplaza por una composición automicroemulsionante (SMEC) que permite una alta carga de fármaco en la formulación y una importante estabilidad física del fármaco en la dispersión sólida. La principal diferencia con las dispersiones sólidas de tercera generación típicas es que en estas últimas la cantidad de fármaco está restringida, y su estabilidad física limitada.

Por un lado, se prepararon los comprimidos que constituyen el núcleo inerte de la formulación mediante compresión directa, conteniendo como excipientes celulosa microcristalina, Supertab 11, Aerosil 200 y estearato de magnesio. Por otro lado, se preparó una solución de

recubrimiento con los polímeros Kollidon VA 64, HPMC y Eudragit EPO, la composición automicroemulsionante y el tadalafil. La solución de recubrimiento se pulverizó sobre los núcleos inertes para dar lugar a la dispersión sólida como una película polimérica. Al administrarse los comprimidos, se observó una disminución en los marcadores de pielonefritis, lo que demostró el efecto que presenta el tadalafil para tratar esta enfermedad. La formulación que mayor inhibición presentó fue la dispersión sólida de tadalafil con composición automicroemulsionante, frente a la dispersión sólida de tadalafil típica, y sobre todo frente a la formulación de tadalafil puro. Se observó un aumento de la biodisponibilidad del 350% y del 150% al comparar el tadalafil puro y la dispersión sólida de tadalafil sin composición automicroemulsionante con la dispersión sólida de tadalafil con composición automicroemulsionante, respectivamente. Por tanto, tras varios estudios de estabilidad y caracterización de las dispersiones sólidas, se observó la gran eficacia de este nuevo sistema de administración de medicamentos para la terapia de la pielonefritis (Mande et al., 2017).

4.4.1.3. Comprimidos sublinguales

4.4.1.3.1. Lansoprazol

El lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones que impide la producción de ácido al inhibir la enzima H^+/K^+ ATPasa que se localiza en las células gástricas parietales, es decir, es un compuesto antisecretor. Se usa para el tratamiento o alivio sintomático de trastornos relacionados con el ácido gástrico como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, úlcera péptica, lesiones producidas por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno y para el tratamiento de erradicación de *H. pylori* (Shelke y Mutha, 2020).

Este fármaco se incluye en la clase II de la clasificación biofarmacéutica de los fármacos al presentar alta permeabilidad y baja solubilidad en medio acuoso. Por ello, se ha estudiado la posibilidad de aumentar su solubilidad preparando una dispersión sólida de lansoprazol con un portador anfifílico. Asimismo, se están investigando nuevas formas de dosificación de fármacos favorables y cómodas de administrar por vía oral. Una de estas formas farmacéuticas en investigación son los comprimidos sublinguales, que se colocan debajo de la lengua y se desintegran en la boca sin necesidad de masticar ni de tomar agua. Además, el fármaco se absorbe rápidamente por la gran cantidad de vasos sanguíneos que hay en esa zona, y sin sufrir metabolismo de primer paso (Shelke y Mutha, 2020).

Shelke y Mutha (Shelke y Mutha, 2020) han realizado un estudio en el que se parte de comprimidos sublinguales que contienen dispersiones sólidas de lansoprazol. Las dispersiones

sólidas se elaboraron por el método de evaporación del disolvente, método de fusión-evaporación del disolvente y método de microondas usando Soloplus® como portador anfifílico en proporción 1:2. Soloplus® es un portador anfifílico (polietilenglicol como parte hidrofílica y vinil caprolactama-acetato de vinilo como parte lipofílica) que forma micelas en el agua las cuales atrapan en su interior hidrofóbico al fármaco poco soluble en medio acuoso. Las mezclas obtenidas solidificadas se pulverizaron en un mortero y se hicieron pasar a través de un tamiz, dando lugar a un polvo. Posteriormente, se formularon los comprimidos sublinguales con las dispersiones sólidas de lansoprazol e Indion-414 y Kyron T-314 como excipientes superdisgregante y enmascarador del sabor, respectivamente y celulosa microcristalina, estearato de magnesio, talco y sacarina.

Se llevaron a cabo estudios de solubilidad de las dispersiones sólidas de lansoprazol y aunque todas demostraron un aumento de la solubilidad del fármaco, se observó que la dispersión sólida elaborada por el método de fusión-evaporación del disolvente era la que mayor solubilidad presentaba en comparación con el lansoprazol puro y el resto de dispersiones sólidas elaboradas por otros métodos. Además, los estudios de compatibilidad de fármaco-excipientes se llevaron a cabo a través de espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), y no se apreciaron interacciones fármaco-portador ni fármaco-excipientes. Solo se observó en FTIR la formación de enlaces de hidrógeno que podrían dar lugar a una mejora de la disolución del fármaco. Con esta investigación se llegó a la conclusión de que los comprimidos sublinguales de lansoprazol son una forma de dosificación con buena solubilidad, rápida acción y muy beneficiosa para la población geriátrica, infantil y pacientes que presenten dificultad para tragar (Shelke y Mutha, 2020).

4.4.1.4. Comprimidos bucodispersables

4.4.1.4.1. Roxitromicina

La roxitromicina es un macrólido con propiedades antibacterianas, es decir, es un antibiótico cuyo mecanismo de acción es interferir en la síntesis de proteínas de la bacteria, impidiendo que ésta crezca. Este fármaco es empleado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario (Yadav et al., 2019).

El inconveniente que este fármaco presenta es una baja solubilidad en medio acuoso, lo que hace que su biodisponibilidad se vea disminuida cuando se administra por vía oral. Es por ello que a veces es necesario formular este tipo de fármacos a través de alguna técnica que mejore su solubilidad y su velocidad de disolución. Entre estas técnicas está la formulación de dispersiones sólidas. Asimismo, se está estudiando su formulación como comprimidos

bucodispersables que se descomponen o se dispersan rápidamente en la boca sin necesidad de tomar agua (Yadav et al., 2019).

Yadav et al. (Yadav et al., 2019) han realizado un estudio en el que se parte de una dispersión sólida de roxitromicina elaborada por el método de evaporación del disolvente usando dimetilformamida como disolvente y crospovidona o glicolato de almidón de sodio como portador en proporción 1:1, 1:4 y 1:8. El polvo obtenido se usó para preparar comprimidos bucodispersables elaborados por el método de compresión directa. Se evaluaron diferentes parámetros y se caracterizó la dispersión sólida por microscopía electrónica de barrido (SEM) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Del mismo modo, se llevaron a cabo estudios de liberación *in vitro* de la dispersión sólida y de los comprimidos elaborados. Tras todo esto, se observó un aumento en la velocidad de disolución de la roxitromicina. Tanto la técnica usada para preparar la dispersión sólida como la usada para elaborar los comprimidos bucodispersables han contribuido a que los comprimidos bucodispersables con dispersiones sólidas de roxitromicina aumenten significativamente la velocidad de disolución del fármaco en medio acuoso (Yadav et al., 2019).

4.4.1.4.2. Tadalafil

Tal como mencionamos anteriormente en el apartado de comprimidos recubiertos, los comprimidos de tadalafil son la forma de dosificación más usada para este fármaco por su facilidad para la autoadministración, compacidad y conveniencia en la fabricación (Shah y Patel, 2020). Aun así, muchos pacientes presentan dificultad para tragarlos, llevando a un incumplimiento de la terapia. Por esta razón, Shan y Patel (Shah y Patel, 2020) han formulado comprimidos de disolución rápida que son aquellos que se pueden desintegrar, disolver o suspender con la saliva de la boca simplemente, resultando mucho más fácil de tragar y bastante beneficiosos para los pacientes pediátricos y geriátricos, entre otros.

El estudio llevado a cabo consistió en formular comprimidos de disolución rápida basados en una dispersión sólida de tadalafil con la ayuda de leche desnatada, con la intención de mejorar la solubilidad del fármaco. El fármaco y el portador se prepararon por el método de evaporación del disolvente disolviendo el tadalafil en etanol y el portador en agua. Posteriormente, la solución se sometió al método de spray drying, obteniéndose un polvo que se empleó para elaborar los comprimidos (Shah y Patel, 2020).

La mejora de la solubilidad del tadalafil gracias a la formulación como dispersión sólida fue muy significativa. Cuando la dispersión sólida se introduce en un medio acuoso, el portador se disuelve dejando el fármaco libre con un tamaño pequeño de partícula (Shah y Patel, 2020).

4.4.1.5. Comprimidos mucoadhesivos

4.4.1.5.1. Simvastatina

La simvastatina es un agente encargado de disminuir los niveles de colesterol en sangre, ya que inhibe la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, la cual está implicada en la biosíntesis del colesterol. Este fármaco se usa en el tratamiento de la hipercolesterolemia (Sakhare y Chavan, 2016).

Respecto a la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, la simvastatina está incluida en la clase II, ya que presenta pobre solubilidad en medio acuoso. La desventaja que presenta este fármaco es que su baja solubilidad hace que presente baja biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Con la intención de mejorar la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad del fármaco, se ha planteado formularlo como dispersión sólida, ya que es una técnica que mejora significativamente los parámetros anteriormente mencionados (Sakhare y Chavan, 2016).

Existen estudios en los que se formula la simvastatina como dispersión sólida. La dispersión sólida se elaboró mediante la técnica de spray drying, la cual se engloba en el método de evaporación del disolvente, empleando simvastatina como fármaco, polivinilpirrolidona K25 como portador, Aerosil 200 como adsorbente y diclorometano como disolvente en la preparación.

El polvo obtenido en la dispersión sólida de simvastatina se utilizó para elaborar comprimidos de bicapa mucoadhesivos con carbopol 934, hidroxipropilmetilcelulosa K4M y estearato magnésico por el método de compresión directa (Sree Harsha et al., 2020).

Posteriormente se caracterizó la dispersión sólida por espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía infrarroja (IR), confirmándose la presencia de la simvastatina en estado amorfo y la existencia de enlaces de hidrógeno en la dispersión sólida, lo que explica la mejora en la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco (Sree Harsha et al., 2020).

Por tanto, la formulación de simvastatina en forma de comprimidos bucales formados por dispersiones sólidas aumentó la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad del fármaco en el organismo, a pesar de que inicialmente era poco soluble en medio acuoso.

4.4.2. Pastillas blandas

4.4.2.1. Vardenafil

El vardenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa 5, que ha mostrado una mejora significativa en la disfunción eréctil. Además, es un fármaco usado en la hipertensión arterial pulmonar (Abu Lila et al., 2020).

El inconveniente del vardenafil es que pertenece a la clase II de la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, lo que supone que tiene una baja solubilidad en agua. Además, presenta un extenso metabolismo de primer paso. Ambos factores dan lugar a que el vardenafil presente una biodisponibilidad baja en el organismo cuando se administra por vía oral (Abu Lila et al., 2020).

Las pastillas blandas son formas farmacéuticas administradas en la cavidad oral destinadas a ser masticadas o disueltas en la boca, liberando así el fármaco. Se ha visto que con ellas se mejora el efecto sistémico de determinados fármacos, ya que se absorben mejor a través de los revestimientos bucales y evitan en gran medida el efecto de primer paso. Por otro lado, las dispersiones sólidas proporcionan un aumento de la solubilidad del fármaco en medio acuoso. Por tanto, combinando ambas ideas se diseñaron dispersiones sólidas de vardenafil en pastillas blandas (Abu Lila et al., 2020).

Se formuló en primer lugar la dispersión sólida de vardenafil por el método de evaporación del disolvente. Se usó ácido tartárico como portador en proporción 1:1 con el vardenafil, y se adicionó suficiente cantidad de metanol que actuó como disolvente, el cuál fue evaporado posteriormente. La mezcla obtenida se secó, pulverizó y tamizó dando lugar a un polvo. Dicho polvo formó una mezcla uniforme, con la que se elaboraron diferentes formulaciones de pastillas blandas al adicionarle polietilenglicol 1450:polietilenglicol 400 (7:3), goma xantano, goma acacia y goma tragacanto en diferentes proporciones. Asimismo, se le añadió gel de sílice para prevenir la sedimentación del vardenafil. A partir de ellas se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* en ratas, mostrándose un aumento en la concentración plasmática de fármaco en el pulmón, en comparación con el vardenafil puro administrado en forma de suspensión. Por su parte, los indicadores de eficiencia de vardenafil se vieron aumentados tras la administración de esta dispersión sólida de vardenafil en pastillas blandas, demostrando así su eficacia. Se llegó a la conclusión de que esta nueva forma de administrar el vardenafil puede ser una buena alternativa con una adecuada biodisponibilidad y efecto terapéutico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Abu Lila et al., 2020).

4.4.3. Cápsulas duras

4.4.3.1. Carvedilol

El carvedilol es un agente bloqueante de los receptores β -adrenérgico no selectivo y de los receptores α -1. Es usado para la insuficiencia cardíaca congestiva y en el tratamiento de la hipertensión arterial. Además, se utiliza para tratar a personas que han tenido un ataque cardíaco (Arregui et al., 2019).

Respecto a la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, el carvedilol pertenece a la clase II, presentando alta permeabilidad, pero baja solubilidad. Esto hace que su absorción en el tracto gastrointestinal sea baja y su biodisponibilidad en el organismo variable cuando se administra por vía oral. Se han formulado dispersiones sólidas de carvedilol con la intención de mejorar su solubilidad y que su biodisponibilidad pueda verse aumentada. Krstic et al. (Krstić et al., 2020) han realizado estudios que consisten en la formulación, preparación y caracterización *in vitro* e *in vivo* (en ratas) de dispersiones sólidas de carvedilol, preparadas por el método de evaporación del disolvente. En ellas se va variando el tipo de disolvente y de polímero, y la relación de carvedilol-polímero existente en la dispersión sólida. Se usó el carvedilol como fármaco, polivinilpirrolidona de bajo y alto peso molecular, copolímero de polivinilpirrolidona-vinilacetato y copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilolietilenglicol como portadores poliméricos en relaciones 1:1, 1:2 ó 1:4 de fármaco-polímero, y etanol absoluto y acetona como disolventes en el método de elaboración. Se prepararon cápsulas de gelatina dura con la dispersión sólida y lactosa monohidrato, manitol y celulosa microcristalina (Krstić et al., 2020).

La investigación mostró que las dispersiones sólidas de carvedilol daban lugar a un incremento en la concentración plasmática de fármaco en comparación con el carvedilol puro cuando se administraban por vía oral. Es decir, se aprecia un aumento significativo en la velocidad de disolución de carvedilol cuando se administra como dispersión sólida, haciendo que aumente su biodisponibilidad en el organismo. La dispersión sólida que más incremento de velocidad de disolución mostró fue la que presentaba polivinilpirrolidona-acetato como polímero en una relación 1:4, y con etanol absoluto como disolvente. Los resultados de la espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) y de difracción de rayos X en polvo (PXRD) confirmaron que existen interacciones entre carvedilol-polímero y que el carvedilol pasa de estado cristalino a estado amorfo durante la preparación de la dispersión sólida, y no hay presencia de recristalización. Además, en el estudio *in vivo* en ratas no se aprecian efectos nocivos sobre la función hepática y renal (Krstić et al., 2020).

Por otro lado, también se han realizado estudios en los que se parte de dispersiones sólidas de tercera generación de carvedilol como fármaco y Gelucire® 44/14 o Gelucire® 50/13 como portadores en diferentes proporciones, elaboradas por el método de fusión- evaporación del disolvente. A las dispersiones sólidas preparadas se les añadió celulosa microcristalina y sílice ahumada amorfa para obtener un polvo de flujo libre con el que se rellenaron cápsulas o se elaboraron comprimidos.

Los resultados *in vitro* mostraron un marcado incremento en la velocidad liberación del fármaco en comparación con el carvedilol puro, siendo la dispersión sólida que contenía Gelucire® 50/13 como portador la que mayor incremento mostraba. Se observó que la adición de un 10% de D-alfa tocoferol polietilenglicol succinato (TGPS) aumentaba aún más la velocidad de liberación del fármaco. Los estudios *in vivo* empleando ratas Sprague-Dawley macho mostraron asimismo que el mayor incremento en la biodisponibilidad se producía en la formulación que contenía Gelucire® 50/13 y TGPS.(Arregui et al., 2019).

4.4.3.2. Piroxicam

El piroxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo empleado para tratar el dolor en diversas patologías. El inconveniente que presenta es su baja solubilidad en agua. Esto hace que se absorba de forma lenta y gradual por lo que se retrasa el inicio de su acción analgésica y antiinflamatoria (Chamsai y Samprasit, 2018). Para mejorar sus propiedades, el piroxicam se ha formulado como dispersión sólida, que es una técnica que mejora la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco en medio acuoso. Asimismo, para aumentar la velocidad de liberación se ha formulado como cápsulas de liberación inmediata.

En el estudio realizado se elaboran dispersiones sólidas de piroxicam utilizando polietilenglicol 4000, 6000 y 8000 como portador polimérico en relación 1:1, 1:2 y 1:3, por el método de fusión. La dispersión sólida que obtuvo mejor respuesta fue la que contenía polietilenglicol 8000 en relación 1:3 con el fármaco, por ello fue la elegida para la elaboración de las cápsulas. Al polvo obtenido se le adicionó lactosa y Aerosil® como excipientes, y la mezcla se usó para llenar las cápsulas de gelatina dura, dando lugar a cápsulas de liberación inmediata con las dispersión sólida de piroxicam (Chamsai y Samprasit, 2018). Se realizaron estudios de liberación *in vitro* que mostraron un aumento de la velocidad de disolución del piroxicam desde las cápsulas elaboradas en comparación con la mezcla física, y sobre todo en comparación con el piroxicam puro. Las cápsulas de liberación inmediata con las dispersiones sólidas de piroxicam se consideran, por tanto, un sistema que mejora la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco (Chamsai y Samprasit, 2018).

4.4.3.3. Curcumina

La curcumina es un compuesto fenólico que se obtiene de la cúrcuma. Es muy estudiada por sus propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, antioxidantes, antibacterianas y cicatrizantes. También se ha observado que presenta efecto hepatoprotector y se ha investigado su uso en enfermedad intestinal inflamatoria y otras enfermedades asociadas (Deshkar y Satpute, 2020).

Aun así, el potencial clínico de este compuesto está limitado, ya que pertenece a la clase IV de la clasificación biofarmacéutica de los fármacos al presentar baja solubilidad en medio acuoso y baja permeabilidad, dando lugar a una pobre biodisponibilidad y presentando un gran metabolismo. Para solucionar estos problemas que presenta la curcumina, se están realizando estudios en los que se formula como dispersión sólida, para mejorar su solubilidad y velocidad disolución (Deshkar y Satpute, 2020).

Deshkar y Satpute (Deshkar y Satpute, 2020) han realizado un estudio en el que se elabora una dispersión sólida de curcumina por el método de fusión, usando Poloxamer 407 como portador en diferentes proporciones (1:2, 1:3, 1:5, 1:7 y 1:10 de curcumina-Poloxamer 407). La mezcla obtenida se pasó a través de un tamiz y se obtuvo un polvo. Posteriormente se prepararon pellets con la dispersión sólida de curcumina por el método de extrusión-esferonización, utilizando celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K30, alcohol isopropílico y agua destilada como excipientes. Los pellets se usaron para llenar cápsulas, que fue la forma farmacéutica final.

Se llevó a cabo la caracterización de la dispersión sólida por espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), microscopía electrónica de barrido (SEM), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD), y se evaluó la solubilidad en agua *in vitro*. Los resultados obtenidos demostraron la presencia del fármaco en su estado amorfo, lo que favorecía la solubilidad de este en medio acuoso. Con ello se concluye que la formulación de pellets con dispersión sólida de curcumina resulta prometedora en la mejora de la solubilidad de la curcumina (Deshkar y Satpute, 2020).

4.4.3.4. Triclabendazol

El triclabendazol es un fármaco antiparasitario muy eficaz frente a parásitos como *Fasciola*. Es considerado el fármaco de elección en el tratamiento de la fascioliasis en pacientes a partir de 6 años de edad (Real et al., 2020).

Este fármaco es bastante lipofílico, con una solubilidad limitada en medio acuoso, que da como resultado una baja biodisponibilidad del triclabendazol cuando se administra por vía oral. Es por estas características por lo que se incluye el triclabendazol en la clase II/IV en la clasificación biofarmacéutica de los fármacos, lo que supone un inconveniente a la hora de formularlo en las diferentes formas farmacéuticas que se administran por vía oral. Con la intención de mejorar estas desventajas, se está estudiando la elaboración de dispersiones sólidas de triclabendazol (Real et al., 2020).

Una de las investigaciones realizadas parte de la elaboración de una dispersión sólida de triclabendazol por el método de fusión, usando polietilenglicol 6000 o Poloxamer 407 en proporciones 1:1, 1:3 y 1:5 como portador. Las mezclas obtenidas se pulverizaron en un mortero y se tamizaron. Con el polvo obtenido se rellenaron cápsulas de gelatina dura, empleando lactosa y estearato magnésico como excipientes. Las cápsulas obtenidas se sometieron a estudios de solubilidad, disolución y estabilidad. Asimismo, se caracterizó la dispersión sólida por espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR) y difracción de rayos X (XRD) (Real et al., 2020).

Los resultados revelaron que tanto el polietilenglicol 6000 como el Poloxamer 407 son buenos portadores a la hora de elaborar dispersiones sólidas de triclabendazol que mejoran la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco en medio acuoso, aunque el aumento obtenido usando el Poloxamer 407 como polímero fue un poco superior respecto a la dispersión sólida que contenía polietilenglicol 6000 y sobre todo frente al fármaco puro. En la espectroscopía infrarroja no se observaron interacciones fármaco-portador. Respecto a la cristalinidad del fármaco se vio que disminuía al formularlo como dispersión sólida y aumentaba su estado amorfo. Con esto se concluye que la estrategia de elaborar cápsulas de gelatina dura con dispersiones sólidas de triclabendazol es adecuada a la hora de mejorar las propiedades de solubilidad de dicho fármaco (Real et al., 2020).

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre dispersiones sólidas existentes, son pocos los medicamentos que han llegado a la etapa de comercialización. La tabla 2 muestra algunos de los medicamentos basados en dispersiones sólidas que han alcanzado dicha etapa.

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos basados en dispersiones sólidas que han alcanzado la etapa de comercialización. (Tomada de Simonazzi and Bermudez, 2016 y Tran et al., 2019).

MEDICAMENTO	FÁRMACO	PORTADOR
Afeditab®	Nifedipino	Poloxamer o polivinilpirrolidona
Cesamet®	Nabilona	Polivinilpirrolidona
Certican®	Everolimus	Hidroxiopropilmetilcelulosa
Fenoglide®	Fenofibrato	Polietilenglicol
Nimotop®	Nimodipino	Polietilenglicol
Ibuprofen®	Ibuprofeno	Varios
Onmel®	Itraconazol	Hidroxiopropilmetilcelulosa
Crestor®	Rosuvastatin	Hidroxiopropilmetilcelulosa
Kaletra®	Lopinavir y ritonavir	Polivinilpirrolidona/polivinilacetato
Prograf®	Tacrolimus	Hidroxiopropilmetilcelulosa
Intelence®	Etravirina	Hidroxiopropilmetilcelulosa

5. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos podemos concluir que:

1. A la hora de elaborar las dispersiones sólidas, el método más utilizado es el de evaporación del disolvente. Esto puede deberse a que la evaporación transcurre a bajas temperaturas, evitándose la descomposición térmica de algunos fármacos y, además, pueden ser empleados portadores que en el método de fusión no se pueden utilizar por su elevado punto de fusión. El disolvente más empleado es el metanol.
2. Para la vehiculización de las dispersiones sólidas se han empleado comprimidos no recubiertos, así como cápsulas duras en la mayoría de las ocasiones. Asimismo, se ha observado que es posible vehiculizar las dispersiones sólidas en otro tipo de formas farmacéuticas como los comprimidos recubiertos, comprimidos sublinguales, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos bucodispersables o pastillas blandas. Es decir, existe una amplia variedad de formas farmacéuticas en las que se pueden basar las dispersiones sólidas.
3. Se ha observado que los portadores poliméricos son los más empleados para la elaboración de dispersiones sólidas, ya que favorecen el aumento de la solubilidad del fármaco. Entre los portadores poliméricos más utilizados podemos destacar la polivinilpirrolidona (PVP), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), Gelucire® o Poloxamer®.
4. A pesar de la gran cantidad de técnicas existentes para caracterizar las dispersiones sólidas, en la mayor parte de las investigaciones la caracterización se ha llevado a cabo a través de espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X en polvo (PXRD), microscopía electrónica de barrido (SEM) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
5. Se ha confirmado que los perfiles de solubilidad y velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua se ven mejorados cuando se formulan como medicamentos basados en dispersiones sólidas. Esto conlleva, la mayoría de las veces, a un aumento también de la biodisponibilidad del fármaco en el organismo cuando se administra por vía oral.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abu Lila AS, Gomaa E, Ghazy FES, Hasan AA. Treatment of pulmonary arterial hypertension by vardenafil-solid dispersion lozenges as a potential alternative drug delivery system. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020; 55: 101444.

Ansari MJ. An overview of techniques for multifold enhancement in solubility of poorly soluble drugs. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2019; 32: 203–9.

Arregui JR, Kovvasu SP, Kunamaneni P, Betageri G V. Carvedilol solid dispersion for enhanced oral bioavailability using rat model. *J Appl Pharm Sci.* 2019; 9: 042–50.

Bermudez JM, Palma SD. Dispersiones sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharm Technol.* 2015; 137: 64–70.

Bhaduka G, Rajawat JS. Formulation development and in vitro in vivo characterization of voriconazole tablet. *J Crit Rev.* 2020; 7: 117–23.

Chamsai B, Samprasit W. Development of fast-release piroxicam/polyethylene glycol capsules by solid dispersion and curing using full factorial design. *Trop J Pharm Res.* 2018; 17: 981–90.

Chavan RB, Rathi S, Jyothi VGSS, Shastri NR. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions. *Asian J Pharm Sci.* 2019; 14: 248–64.

Deshkar S, Satpute A. Formulation and optimization of curcumin solid dispersion pellets for improved solubility. *Int J Appl Pharm.* 2020; 12: 36–46.

Jankovic S, Tsakiridou G, Ditzinger F, Koehl NJ, Price DJ, Ilie AR, et al. Application of the solubility parameter concept to assist with oral delivery of poorly water-soluble drugs – a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol.* 2019; 71: 441–63.

Kawakami K. Crystallization tendency of pharmaceutical glasses: Relevance to compound properties, impact of formulation process, and implications for design of amorphous solid dispersions. *Pharmaceutics.* 2019; 11: 202.

Knapik-Kowalczyk J, Tu W, Chmiel K, Rams-Baron M, Paluch M. Co-Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals - The Case of Nifedipine and Nimodipine. *Mol Pharm.* 2018; 15: 2455–65.

Krstić M, Manić L, Martić N, Vasiljević D, Mračević SĐ, Vukmirović S, et al. Binary polymeric amorphous carvedilol solid dispersions: In vitro and in vivo characterization. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 150: 105343.

Ma X, Williams RO. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019; 50: 113–24.

Mande PP, Bachhav SS, Devarajan P V. Bioenhanced advanced third generation solid dispersion of tadalafil: Repurposing with improved therapy in pyelonephritis. *Asian J Pharm Sci.* 2017; 12: 569–79.

Medarević D, Djuriš J, Barmpalexis P, Kachrimanis K, Ibrić S. Analytical and computational methods for the estimation of drug-polymer solubility and miscibility in solid dispersions development. *Pharmaceutics.* 2019; 11: 1–33.

Mendonsa N, Almutairy B, Kallakunta VR, Sarabu S, Thipsay P, Bandari S, et al. Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: An overview. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020; 55: 101459.

de Mohac LM, Keating AV, Pina M de F, Raimi-Abraham BT. Engineering of nanofibrous amorphous and crystalline solid dispersions for oral drug delivery. *Pharmaceutics.* 2019; 11: 1–10.

Nagapudi K, Jona J. Amorphous Active Pharmaceutical Ingredients in Preclinical Studies: Preparation, Characterization, and Formulation. *Curr Bioact Compd.* 2008; 4: 213–24.

Real D, Orzan L, Leonardi D, Salomon CJ. Improving the Dissolution of Triclabendazole from Stable Crystalline Solid Dispersions Formulated for Oral Delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2020; 21: 1–13.

Sakhare SS, Chavan MA. Formulation aspects of solid dispersions of Simvastatin. *Res J Pharm Technol.* 2016; 9: 1023–6.

Schittny A, Huwyler J, Puchkov M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Drug Deliv.* 2020; 27: 110–27.

Shah M, Patel D. Design and evaluation of fast dissolving tablet containing tadalafil solid dispersion. *J Crit Rev.* 2020; 7: 579–82.

Shelke V, Mutha S. Formulation and evaluation of lansoprazole sublingual tablet. *J Res Pharm.* 2020; 24: 264–76.

Simonazzi A, Bermúdez JM. Preparación de Dispersiones Sólidas utilizando Poloxamer 407 como estrategia farmacéutica para vehiculizar principio activos pocos solubles. *X Jornadas Cienc Y Tecnol Fac Ing Del Noa.* 2016.

Školáková T, Slámová M, Školáková A, Kadeřábková A, Patera J, Zámotný P. Investigation of dissolution mechanism and release kinetics of poorly water-soluble tadalafil from amorphous solid dispersions prepared by various methods. *Pharmaceutics*. 2019; 11: 383.

Soulaïrol I, Tarlier N, Bataille B, Cacciaguerra T, Sharkawi T. Spray-dried solid dispersions of nifedipine and vinylcaprolactam/vinylacetate/PEG6000 for compacted oral formulations. *Int J Pharm*. 2015; 481: 140–7.

Sree Harsha N, Hiremath JG, Sarudkar S, Attimarad M, Al-Dhubiab B, Nair AB, et al. Spray dried amorphous form of simvastatin: Preparation and evaluation of the buccal tablet. *Indian J Pharm Educ Res*. 2020; 54: 46–54.

Sun Z, Zhang H, He H, Sun L, Zhang X, Wang Q, et al. Cooperative effect of polyvinylpyrrolidone and HPMC E5 on dissolution and bioavailability of nimodipine solid dispersions and tablets. *Asian J Pharm Sci*. 2019; 14: 668–76.

Tran P, Pyo YC, Kim DH, Lee SE, Kim JK, Park JS. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*. 2019; 11: 1–26.

Vo CLN, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013; 85: 799–813.

Yadav N, Upadhyay PK, Kumar M, Kumari B. Orodispersible tablet based on amorphous surface solid dispersions of roxithromycin. *Int J Pharm Res*. 2019; 11: 988–94.

Zhang J, Han R, Chen W, Zhang W, Li Y, Ji Y, et al. Analysis of the Literature and Patents on Solid Dispersions from 1980 to 2015. *Molecules*. 2018; 23: 1–19.