

© 2023 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 26: 1-18, 2023.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2023.620>

Evaluación de mezclas binarias para la preselección de acarreadores poliméricos

Edna Teresa Alcántara-Fierro¹, Mariana Ortiz-Reynoso*¹
y Viridiana Gisela Llera-Rojas²

¹Laboratorio de Farmacia, Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México. Instituto Literario 100, Col. Centro, 50000, Toluca de Lerdo, Estado de México, México. ²Unidad de Servicios de Desarrollo Farmacéutico, Facultad de Química, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, Alcaldía Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México. E-mail: *mortizr@uamex.mx

RESUMEN

La selección de un polímero para mejorar la velocidad de disolución de un fármaco dentro de una fórmula farmacéutica implica el uso de múltiples pruebas que encarecen el proceso de selección, por requerir técnicas de alta especialización; lo opuesto es el uso de un método reducido basado en estudios calorimétricos y de disolución, que ayude en la selección preliminar de los materiales, sin altas inversiones monetarias o de tiempo. En este trabajo se realizó la preselección de un polímero acarreador, con potencial para ser usado en el desarrollo de dispersiones sólidas de clorhidrato de terbinafina, con base en la evaluación de mezclas binarias fármaco-polímero. Se evaluaron tres polímeros con diferentes mecanismos de solubilización, PVP-VA, PCAP-PEG y POE-POP. Los copolímeros de PVP-VA y PCAP-PEG resultaron candidatos factibles para su evaluación en el desarrollo de dispersiones sólidas por los métodos de fusión. Ambos polímeros mejoraron los valores de velocidad de disolución y el porcentaje disuelto de terbinafina, abatieron la entalpía de fusión del fármaco y mostraron termoplaticidad. Con este estudio se muestra un enfoque sencillo y de bajo costo para la preselección de polímeros útiles en la fabricación de dispersiones sólidas.

Palabras clave: mezclas binarias, dispersiones sólidas, *Kolliphor*® 188, *Soluplus*®, *Kollidon*® VA64.

Evaluation of binary mixtures for pre-screening polymeric carries

ABSTRACT

The selection of a polymer to enhance the dissolution rate of a drug can mean the use of multiple tests that make this selection process more expensive since they require highly specialized techniques; however, a reduced approach based on calorimetric and dissolution studies can make the preliminary selection without significative investments. In this work, we carried out a pre-selection of a carrier polymer having the potential to be used in the development of solid dispersions of terbinafine hydrochloride based on the evaluation of binary drug-polymer mixtures. Three polymers with different solubilization mechanisms, PVP-VA, PCAP-PEG and POE-POP were evaluated. PVP-VA and PCAP-PEG copolymers proved to be potential candidates to be assessed for the development of solid dispersions by fusion methods. Both polymers improved the values of dissolution rate and dissolved percentage of terbinafine, lowered the enthalpy of fusion of the drug, and showed thermoplasticity. This study demonstrates a simple and low-cost approach to the pre-selection of feasible polymers in solid dispersion manufacturing.

Keywords: binary mixtures, solid dispersions, *Kolliphor*® 188, *Soluplus*®, *Kollidon*® VA64.

INTRODUCCIÓN

El creciente descubrimiento de fármacos que presentan baja solubilidad acuosa con largas cadenas hidrofóbicas y grupos funcionales no polares o una masa molar alta es un reto para el diseño de formas farmacéuticas eficaces. Se calcula que aproximadamente el 90 % de las nuevas entidades químicas presentan baja solubilidad acuosa, por lo que son clasificadas como moléculas que pertenecen a las clases II y IV del sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB). (BASF, 2011; Chaudhary, Nagaich, Gulati, Sharma & Khosa, 2012; Gowardhane, Kadam & Dutta, 2014; Potter *et al.*, 2015; Tian *et al.*, 2020; Xiong *et al.*, 2019).

Para mejorar el proceso de solubilización, se han desarrollado diferentes estrategias que involucran tanto una modificación del soluto (modificar tamaño o la red cristalina) como del disolvente (crear un ambiente propicio para la disolución). (Baghel, Cathcart & O'Reilly, 2016; BASF, 2011; Chaudhary *et al.*, 2012; Gowardhane *et al.*, 2014; Kawabata, Wada, Nakatani, Yamada & Onoue, 2011).

Las dispersiones sólidas (DS) son sistemas que se componen de uno o más fármacos hidrofóbicos molecularmente dispersos, en forma cristalina o amorfa, en un acarreador polimérico hidrofílico, que también puede ser amorfo o cristalino, altamente soluble. El fármaco es liberado de estos sistemas una vez que es expuesto a un medio acuoso en forma de finas partículas coloidales altamente porosas con mayor humectabilidad y velocidad de disolución. Los mayores retos a vencer son lograr la estabilidad y el escalamiento. (Janssens & Mooter, 2009; B., Rao, K.V., Ravi & Dr., 2011; Chaudhary *et al.*, 2012; Vasconcelos, Marques, das Neves & Sarmiento, 2016; Nanaki *et al.*, 2019; De Mohac, Raimi-Abraham, Caruana, Gaetano & Licciardi, 2020; Gowardhane *et al.*, 2014; Jadav & Paradkar, 2020; Mishra, Dhote, Bhargava & Jain, 2015).

Los métodos de evaporación del solvente y los de fusión son formas principales para la fabricación de DS, pero también se encuentran reportados los métodos de amasado y comolienda. (Andrews & Jones, 2014; B *et al.*, 2011; Chaudhary *et al.*, 2012; Crowley *et al.*, 2007; Gowardhane *et al.*, 2014; Jadav & Paradkar, 2020; Janssens & Mooter, 2009; Maniruzzaman *et al.*, 2013; Tran *et al.*, 2019; Turton & Virginia, 2002; Xiong *et al.*, 2019).

Entre los métodos de evaporación de un solvente, la técnica más popular es el secado por aspersión, en la que el fármaco y el polímero acarreador son solubilizados en un solvente o mezcla de solventes y esta solución es atomizada y secada con aire caliente dentro del equipo. La mayor dificultad de esta técnica es la selección apropiada del solvente o mezcla de solventes, así como lograr eliminar el sistema solvente hasta niveles no tóxicos para el paciente. (B *et al.*, 2011; De Mohac *et al.*, 2020;

Janssens & Mooter, 2009; Tran *et al.*, 2019; Vasconcelos *et al.*, 2016) Dentro de sus ventajas se encuentra el control de la forma y el tamaño de la partícula y de las propiedades superficiales. El mayor inconveniente es la degradación del fármaco, pero éste puede prevenirse diseñando procesos a bajas temperaturas. (Vasconcelos *et al.*, 2016; Xiong *et al.*, 2019).

En los métodos de fusión, una mezcla simple del fármaco y acarreador se expone a la temperatura de transición vítrea o de fusión del polímero. El proceso más utilizado es la extrusión de materiales fundidos (EMF, proviene del término, *hot melt extrusión, HME*), donde se fuerza el paso de la mezcla a través de un canal por medio del esfuerzo cortante a temperatura controlada. La mezcla fundida se enfría y solidifica al salir del equipo. Entre las ventajas de la EMF están su bajo costo y relativa facilidad de proceso. La posibilidad de degradación térmica, sin embargo, es una de sus principales desventajas, ya que es un proceso altamente energético debido a las altas fuerzas de corte generadas y a las elevadas temperaturas de trabajo. (B *et al.*, 2011; Chaudhary *et al.*, 2012; Gowardhane *et al.*, 2014; Jadav & Paradkar, 2020; Janssens & Mooter, 2009; Tran *et al.*, 2019; Xiong *et al.*, 2019).

Polímeros acarreadores hidrofílicos

Las características deseables para que un polímero acarreador sea empleado en un proceso de EMF son las siguientes: (De Mohac, 2020; Kachrimanis & Nikolakakis, 2015; Thommes, Ely, Carvajal & Pinal, 2011).

- Tener alta solubilidad en agua
- Ser de baja toxicidad
- Estar sólido a temperatura ambiente
- Presentar fusión sin descomposición
- Ser termoplástico
- Tener un bajo perfil higroscópico

De manera que, además del método de fabricación, la selección del polímero o acarreador hidrofílico es un aspecto esencial para una DS exitosa. El polímero acarreador afecta las propiedades del producto final, como el grado de cristalinidad, la estabilidad física y química y la capacidad de humectación del principio activo. Los acarreadores más mencionados en la literatura incluyen al poloxámero, al metacrilato, al polietilenglicol (PEG), a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), al acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), a la hidroxipropilcelulosa (HPC), a la etilcelulosa (ET), a la polivinilpirrolidona (PVP), al vinil acetato de polivinilpirrolidona (*Kollidon*® VA 64), a la aluminometasilicato de magnesio, al D-alfatocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), al ácido poliláctico, trehalosa y al gel de sílice, así como a las mezclas poliméricas registradas comercialmente, como *Soluplus*®, *Eudragit*® L100 y S100, *Lipoid*® E80, *Gelucire*®, *Kolliphor*®, entre otras. (Simões, Pinto & Simões, 2021; Thakkar, Thakkar, Pillai, Ashour & Repka, 2020; Vasconcelos *et al.*, 2016).

El proceso de selección del acarreador suele incluir una batería de pruebas experimentales con el fármaco seleccionado en combinación con una serie de polímeros para determinar cuál es el más adecuado (Tian *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2018). Si bien están disponibles pruebas de bajo volumen o con un número de muestras reducidas, se requieren equipos de producción específicos adecuados al tamaño de la muestra, así como entrenamiento especializado, lo que puede provocar el encarecimiento de las técnicas. (Mathers *et al.*, 2020; Tian *et al.*, 2020).

De acuerdo con Auch y colaboradores, el proceso de selección de un polímero debe orientarse a obtener una alta capacidad de predicción y de reproducción, con un bajo requerimiento de materiales y tiempos cortos para generar resultados. Las pruebas para la selección de los polímeros en una DS pueden incluir estudios calorimétricos, pruebas con soluciones saturadas del fármaco, estudios de interacción con análisis de imagen, *casting* o moldeo de solventes, pruebas de disolución y evaluación de la estabilidad física, entre otros. (Auch, Harms & Mäder, 2018; Fule, Paithankar & Amin, 2016; Jaskirat, Manpreet & Harikumar, 2013; Mathers *et al.*, 2020; Repka *et al.*, 2018; Tian *et al.*, 2020).

Algunos polímeros hidrofílicos como acarreadores modelo para DS

Existen diversos polímeros con aplicaciones relevantes para las dispersiones sólidas. En particular el copolímero de polivinilpirrolidona-vinil acetato (PVP-VA), el polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCAP-PEG), el copolímero de tipo ABA de los elastómeros de poliolefina (POE) y los plastómeros de poliolefina (POP) (POE-POP) que resultan interesantes por las aplicaciones publicadas en años recientes para la manufactura de dispersiones sólidas. Estos tres polímeros tienen distintos mecanismos de solubilización entre sí. El PVP-VA puede formar complejos solubles en agua; el POE-POP, logra mejorar la solubilidad a través de la formación de micelas; el PCAP-PEG combina ambos mecanismos: tanto la formación de complejos como la formación de micelas (BASF, 2011). Algunas de las características fisicoquímicas relevantes de estos tres polímeros se muestran en la Tabla I.

Copolímero de polivinilpirrolidona-vinil acetato (PVP-VA)

El PVP-VA es un copolímero de la polivinilpirrolidona de alta polaridad, anfílico y con capacidad para aceptar protones. Se obtiene del secado por aspersion de monómeros de N-vinilpirrolidona (PVP) y vinilacetato (VA) en una relación molar 6:4. Tiene un peso molecular aproximadamente de 45-70 kDa, su temperatura de transición vítrea (T_g, que proviene de su nombre en inglés, *glass transition temperature*) está directamente relacionada con el peso molecular y es soluble en agua y en alcoholes. El mecanismo de solubilización de

este polímero genera complejos con fármacos debido a la formación de enlaces tipo dipolo-dipolo entre las cadenas laterales del polímero y cualquier otro dipolo presente, dando lugar a una entalpía de solubilización favorable, resultado de las interacciones fármaco-polímero. (BASF, 2011) Se recomienda su uso para procesos de EMF por su baja T_g (101 °C), su resistencia a las altas temperaturas (por encima de 220 °C), y por presentar buenas propiedades termo-reológicas. (BASF, 2021; Pereira, Figueiredo, Fernandes & Pinto, 2020).


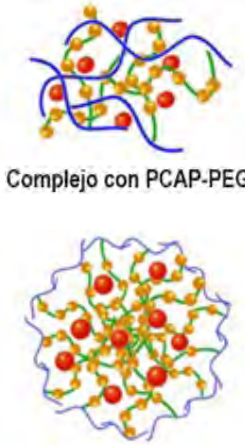

En los procesos de secado por aspersion, el PVP-VA se ha usado en la fabricación de DS de naproxeno (Worku, Aarts & Van Den Mooter, 2014) y tadalafil (Wlodarski, Tajber & Sawicki, 2016). En los procesos de EMF, su uso se ha reportado con el itraconazol (Verreck *et al.*, 2005), la indometacina (Sarode, Sandhu, Shah, Malick & Zia, 2013), la rivaroxaban (Lee *et al.*, 2021) y el clorhidrato de dronedarona (Jung, Han & Kang, 2015), entre algunos otros. Otras aplicaciones reportadas para este acarreador han sido la fusión del aceclofenaco y la granulación y secado por microondas del ibuprofeno. (Moneghini, Bellich, Baxa & Princivalle, 2008).

Copolímero de poli óxido de etileno y poli óxido de propileno (POE-POP)

Los poloxámeros son copolímeros de poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno) de naturaleza no iónica y termorreversible. La cantidad aproximada de óxido de etileno y el peso molecular medio del óxido de propileno se indican en el nombre comercial del poloxámero. Por ejemplo, el grado P 188 indica que contiene aproximadamente 80 % m/m de poli (óxido de etileno). (BASF, 2020; Devi, Sandhya & Hari, 2013) Tiene propiedades tensoactivas, lo que abre paso a una multifuncionalidad como detergente, agente solubilizante y emulsificante, por mencionar algunos. (Patel, Patel & Patel, 2009) Su mecanismo de solubilización se basa en la formación de micelas entre los bloques hidrofílicos de óxido de etileno y los bloques hidrofóbicos del óxido de propileno. Su punto de fusión es cercano a los 50 °C y no presenta T_g. (BASF, 2011; Pardhi & Jain, 2021).

Entre las técnicas publicadas sobre el uso de este polímero para la fabricación de las DS, está la granulación por fusión de ibuprofeno en un mezclador de alto corte (Passerini, Albertini, González-Rodríguez, Cavallari & Rodríguez, 2002); el calentamiento por microondas para la obtención de las DS ternarias para mejorar la solubilidad de la dapagliflozina (Alruwaili *et al.*, 2020), la EMF de aripiprazol con PVP y la evaporación del solvente con poloxámero, fumarato de bedaquilina y la D-alfa-tocoferil polietilenglicol succinato (TPGS), (Pardhi & Jain, 2021). Otros productos reportados con este acarreador son el meloxicam, por el método de amasado (Ghareeb, Abdulrasool, Hussein & Noordin, 2009), y el carvediol, la atorvastatina y la fexofenadina por el método de fusión (Eedara, Nyavanandi,

Tabla I. Principales propiedades de tres polímeros de amplio uso en DS.

Característica / Polímero	PVP-VA	PCAP-PEG	PEO-POP
Nombre químico	Polivinilpirrolidona vinil acetato	Copolímero polivinil caprolactama acetato de polivinilo polietilenglicol	Copolímeros de poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno)
Proveedor	BASF	BASF	BASF
Termoplaticidad	Sí	Sí	No
T _g	101 °C	70 °C	T _m : 55 °C
Estabilidad térmica	Sí (degradación hasta 270 °C)	Sí (degradación hasta 278 °C)	Sí (degradación hasta 180 °C)
Higroscopicidad	baja	baja	baja
Mecanismo de solubilización	Complejación  *(Alopaeus, Hagesæther & Tho, 2019)	Complejación y micelización  Complejo con PCAP-PEG Micelas con PCAP-PEG *(Lian <i>et al.</i> , 2014)	Micelización  *(BASF, 2011)
T _m : temperatura de fusión; T _g : temperatura de transición vítrea.			

Fuente: Elaboración propia con información de (Alopaeus *et al.*, 2019; BASF, 2011; Pereira *et al.*, 2020).

Narala, Veerareddy & Bandari, 2021; Faraji, Mohammadi & Mahboobian, 2021; Sharma, Jain & Tanwar, 2013).

Copolímero polivinil-caprolactama acetato de polivinilo polietilenglicol (PCAP-PEG)

Esta molécula presenta propiedades anfífilas, por lo que tiene capacidad de formar micelas. Se usa principalmente como formador de matrices y solubilizador. Presenta valores higroscópicos bajos y T_g; esto lo hace viable para procesos de EMF. Es un polímero soluble en agua, metanol y etanol e insoluble en triglicéridos de cadena media. El tamaño de la partícula de los gránulos de PCAP-PEG determinado por difracción de rayos láser es de 340 μm (BASF, 2010; Pereira *et al.*, 2020). Se puede utilizar en procesos de EMF en un intervalo de 120 °C a 220 °C (sin presentarse degradación durante la extrusión a 200 °C). Debido a su baja T_g (aprox. 70 °C) es posible la extrusión a menor temperatura, lo que reduce el estrés térmico en los principios activos. (BASF, 2010).

Una característica relevante de PCAP-PEG es su doble mecanismo de solubilización, el primero formando complejos con el fármaco y el segundo integrando micelas gracias a sus partes hidrofóbicas (vinilacetato, vinilcaprolactama) e hidrofílica (polietilenglicol). (BASF, 2011).

El uso del PCAP-PEG en DS está ampliamente documentado por diferentes métodos. Algunos ejemplos son su aplicación en EMF para el nimodipino, la carbamazepina (Alshahrani *et al.*, 2015; Djuris, Nikolakakis, Ibric, Djuric & Kachrimanis, 2013; Wei *et al.*, 2020), el rivaroxaban (Lee *et al.*, 2021) y 9-nitrocamptotecina (Lian *et al.*, 2014); la fabricación mediante moldeo por solvente (en inglés, *solvent casting*) de DS de la resveratrol (Vasconcelos *et al.*, 2021); los fluidos supercríticos de la simvastatina (Nandi, Ajiboye, Patel, Douroumis & Trivedi, 2021); y el secado por aspersión de arteméter, nevirapino y efavirenz. (Dabhade *et al.*, 2021; Lavra, Pereira de Santana & Ré, 2017; Mahajan *et al.*, 2021).

Estudios exploratorios para la formulación de DS: Mezclas binarias

Los estudios de preformulación son estimaciones de carácter exploratorio, y por esta razón las mezclas binarias (MB) han sido utilizadas para una evaluación discriminativa sobre efectos relacionados con los componentes de la mezcla, como puede ser indagar la interacción directa entre dos componentes de la fórmula o los efectos de un modo de procesamiento o tratamiento en una variable de respuesta de interés para determinar el resultado del factor o factores de estudio.

Uno de los usos reportados de la evaluación de las MB es la de valorar los mecanismos de solubilidad de los fármacos con mezclas de solventes. *Zadaliasghar et al.* estimaron la solubilidad del ketoconazol en MB con 2-propanol para evaluar los resultados mediante seis modelos distintos, encontrando que el proceso de disolución del ketoconazol es endotérmico y está guiado por la entropía (*Zadaliasghar, Jouyban, Martínez, Barzegar-Jalali & Rahimpour, 2020*); este hallazgo también fue encontrado para las MB de la terbinafina con distintos disolventes (*Shi & Xie, 2017; Gaba et al., 2015*).

En la preformulación de las DS es frecuente el uso de las MB para evaluar el efecto de los componentes y el proceso de fabricación en la solubilidad de la mezcla simple de los elementos que compondrán las DS. *Rani et al.* evaluaron las solubilidades al equilibrio de las MB de PCAP-PEG y cúrcuma. Encontraron la máxima solubilidad de la cúrcuma en agua, como medida de la eficiencia de la fabricación de la DS. (*Rani, Mishra, Sharma, Nandy & Mozumdar, 2020*) *Potter et al.* utilizaron las MB para comparar la fabricación de DS de indometacina por EMF e impregnación de fluidos supercríticos a través de perfiles de disolución para determinar el mejor proceso de fabricación (*Potter et al., 2015*).

Además de medir los cambios en la solubilidad y velocidad de disolución, las MB pueden utilizarse para evaluar las interacciones y/o afectaciones en la estructura cristalina de los materiales de la formulación. Una técnica para realizar esto es la calorimetría diferencial de barrido (CDB), que controla el flujo de calor y evalúa los eventos térmicos derivados de esta rampa de calentamiento. La evaluación de las MB por esta técnica puede hacerse para determinar las interacciones fármaco-excipientes y excipiente-excipientes o bien para caracterizar los materiales individuales. Algunas limitaciones del uso de las MB en este estudio son:

- La pérdida de información de interacciones complejas (terciarias o de mayor orden).
- Falta de información sobre otros materiales de uso común en las DS, como plastificantes e inhibidores de la cristalización.
- El uso limitado a tres polímeros disponibles comercialmente.

En la formulación de las DS, la CDB permite determinar la eficiencia de la fabricación mediante los cambios en la entalpía y/o temperatura de fusión del fármaco, como se muestra en el trabajo de *Andrews et al.* quienes con el uso de la CDB confirmaron que la bicalutamida y la PVP K25 en distintas concentraciones forman las DS amorfas, tras observar una sola fase indicativa de la miscibilidad entre el polímero y el fármaco (*Andrews, AbuDiak & Jones, 2010*).

Este trabajo tiene por objetivo realizar la selección preliminar de un polímero de última generación con la capacidad de mejorar la velocidad de disolución del clorhidrato de terbinafina (TbHCl), mediante dos técnicas rápidas - disolución y calorimetría diferencial de barrido - con el fin de determinar su potencial para el desarrollo posterior de dispersiones sólidas.

Se seleccionó el TbHCl como fármaco modelo por su baja solubilidad acuosa (Clase II del SCB). Este fármaco tiene una indicación terapéutica para la onicomicosis, un padecimiento de alta prevalencia a nivel mundial, y las infecciones diseminadas principalmente en pacientes inmunodeprimidos o diabéticos que cursan con problemas asociados al llamado pie diabético.

La estructura molecular del TbHCl se muestra en la Figura 1. La molécula contiene una amina terciaria altamente sustituida con grupos de hidrocarburos con alto grado de saturación, por lo que es probable que se verifiquen interacciones de tipo dipolo-dipolo y fuerzas de Van der Waals, ya que no presenta grupos funcionales que puedan favorecer la formación de puentes de hidrógeno.

Debido a su baja solubilidad acuosa, distintos autores han usado técnicas como la cosolvencia, el uso de ciclodextrinas, y el desarrollo de microemulsiones, de nanopartículas lipídicas y dispersiones sólidas para mejorar este parámetro fisicoquímico. Las DS del TbHCl se han fabricado por fusión, granulación por fusión y evaporación, con el logro un incremento del 20 % en el porcentaje disuelto a los 60 min en estudios de disolución usando como acarreador la PVP K30 (método de fusión), y un aumento del 40 % utilizando el PEG y la PVP K30 (método de evaporación de solvente); por otro lado, por el método de granulación por fusión, utilizando el Poloxámero 188, la velocidad de disolución se incrementó 2.6 veces con respecto al fármaco puro. (*Arunprasad et al., 2010; Baheti et al., 2016; Gaba et al., 2015; Karekar, Salunkhe, Yadav, Bangar & Yadav, 2014; Kumar, Jain, Singh & Kumar, 2008; Kumari, Chandel & Kapoor, 2013; Luo, Hong, Shen, Wu & Lin, 2021; Payghan, Bargir & Adhav, 2016; Shi & Xie, 2017; Tayel, El-Nabarawi, Tadros & Abd-Elsalam, 2013; Thatai & Sapra, 2017; Uzqueda, Martín, Zornoza, Sánchez & Vélaz, 2010; Vaghasiya, Kumar & Sawant, 2013; Vemula, 2011*). Por lo anterior, se considera viable utilizar acarreadores poliméricos de última generación que mejoren la velocidad de disolución antes de incluirlos en estudios para la fabricación de dispersiones sólidas.

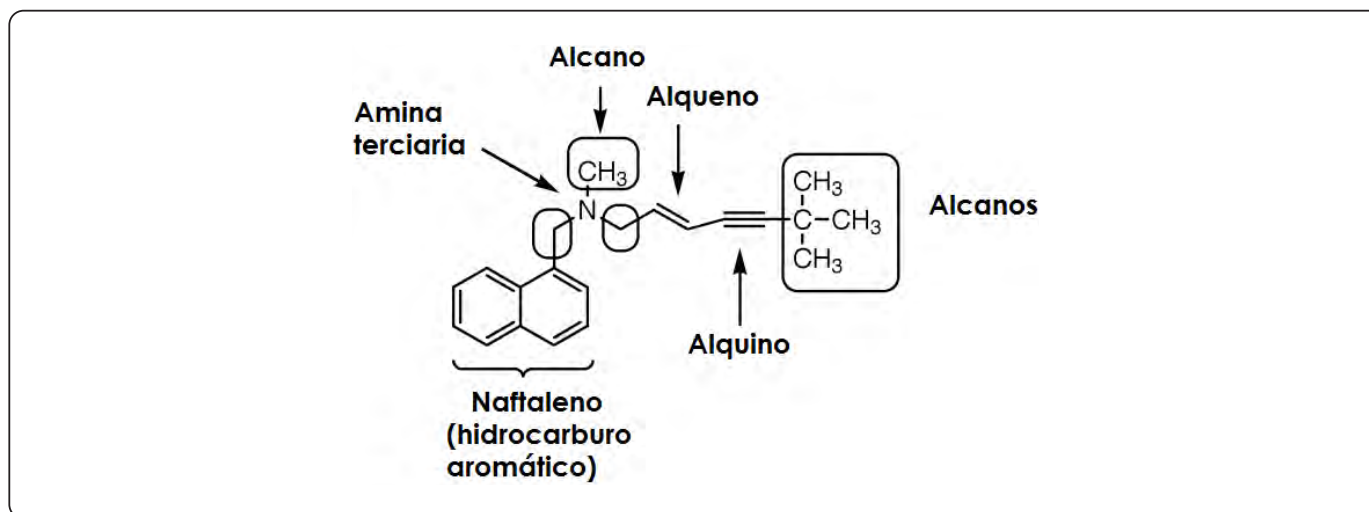


Figura 1. Estructura molecular del clorhidrato de terbinafina. Tomada y traducida de Kuminek *et al.*, 2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron mezclas binarias fármaco / polímero midiendo los cambios en la velocidad de disolución y en los parámetros calorimétricos (temperatura de fusión, Tg y % de cristalinidad).

Materiales

Se utilizaron los polímeros: polivinilpirrolidona-vinil acetato, PVP-VA (*Kollidon*[®] VA64, BASF, lote 32480356P0); poloxámero, POE-POP (*Kolliphor*[®] 188, BASF, lote GNA19821BT); y polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, PCAP-PEG (*Soluplus*[®], BASF lote 77868636W0), por ser tres de los polímeros más utilizados en la fabricación de las DS por métodos de fusión.¹ El clorhidrato de terbinafina, TbHCl (Astrica Laboratories PVT LTD., lote TR0010319) se utilizó como fármaco modelo de baja solubilidad.

Preparación de Mezclas Binarias (MB)

Se prepararon lotes de 5 g de mezclas binarias 1:1 peso/peso (p/p) polímero/TbHCl, en un crisol de porcelana y agitación con espátula durante 3 minutos. Se evaluaron inmediatamente después de su fabricación. Para saber si mejoró la solubilidad del fármaco se midieron el porcentaje disuelto y la velocidad de disolución de las mezclas binarias. Para conocer la compatibilidad

¹ En una revisión bibliográfica realizada en el año 2020, se encontró que PCAP-PEG y diferentes grados de PVP (con énfasis en el PVP-VA), son los polímeros que más se probaron experimentalmente para métodos de fusión y evaporación de solvente. (Alcantara-Fierro & Ortiz-Reynoso, 2022, "Dispersiones sólidas: características, fabricación y estado de la publicación científica en 2020", en: *El farmacéutico en el siglo XXI, serie Tópicos selectos en ciencias y tecnologías farmacéuticas*, Universidad Autónoma del Estado de México; aceptado para su publicación; Chavan, Lodagekar, Yadav & Shastri, 2020; N. Fan, Lu & Li, 2020a. Fan, Zhang, Zhu & Di, 2020b; Hamed & Omran, 2020; Kallakunta *et al.*, 2020).

polímero-fármaco, así como datos indicativos de su solubilidad en el polímero, se realizaron pruebas de CDB.

Estudios de calorimetría

Los estudios calorimétricos fueron realizados tanto en los materiales individuales como a las MB en un calorímetro diferencial de barrido (Mettler Toledo DSC-3, verificación con indio), pesando con exactitud 5 mg de muestra (n=2) en una balanza analítica OHAUS PA124 y utilizando crisoles de aluminio de 40 mm con tapa perforada. Las corridas se realizaron en un intervalo de temperatura de 30 °C a 350 °C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, con un flujo de 10 mL/min.

Se obtuvieron las temperaturas de dos eventos térmicos: punto de fusión y temperatura de transición vítrea. Se calculó el porcentaje de cristalinidad del TbHCl en las MB considerando la entalpía del fármaco puro como la entalpía correspondiente a un 100 % de su cristalinidad. El valor de la entalpía se obtuvo como el área bajo la curva correspondiente al evento térmico registrado.

Estudios de disolución

Para llevar a cabo el estudio de disolución de las MB, previamente se realizó la validación de la técnica analítica.² Se pesaron muestras de 49 mg (n=3) de TbHCl y sus respectivas MB y se

² Resultados de validación. Precisión del sistema: coeficiente de variación (CV) 0.9 %, y criterio de aceptación CV ≤ 1.5 %, cumple. Linealidad del sistema: coeficiente de determinación (r²) 0.98 y criterio de aceptación r² ≥ 0.98, cumple. Exactitud y repetibilidad del método: CV ≤ 3 % para todas las muestras e intervalo de confianza (IC_μ) 97 - 103 %, criterio de aceptación CV ≤ 3 % e IC_μ 97 -103 %, cumple. Linealidad del método: r² = 0.99, IC_μ 97 - 103 % y CV ≤ 3 % para todas las muestras, criterio de aceptación r² ≥ 0.98, CV ≤ 3 % e IC_μ 97 -103 %, cumple. Precisión del método: CV = 1.0 % y criterio de aceptación CV ≤ 3 %, cumple.

colocaron en cápsulas 00 azul/blanco. Se utilizó como medio de disolución 900 mL de ácido acético 0.1 M con 1 % de tensoactivo (lauril sulfato de sodio) en un aparato I de disolución a 75 rpm (Sotax, AT 7). Se realizó un perfil de disolución tomando alícuotas de 3.0 mL a 15, 30 y 45 min. Las muestras se leyeron en un espectrofotómetro UV-Vis (Thermoscientific, modelo GENESYS™ 10S) a 320 nm, con celda de cuarzo de 1 cm. Los resultados del estudio de disolución fueron sometidos a un análisis de varianza (ANOVA) de un factor en el software *Statgraphics Centurión XVI*, considerando como respuestas de salida, la velocidad de disolución (pendiente del perfil de disolución a tres puntos) y el porcentaje disuelto a los 45 minutos del perfil de disolución.

RESULTADOS

Estudios de calorimetría

Los resultados del estudio calorimétrico se muestran en las Figuras 2, 3 y 4, donde se exhiben los termogramas de los materiales individuales y de las MB. En el termograma de TbHCl se observa un evento térmico alrededor de los 211 °C, que corresponde al punto de fusión del fármaco reportado en la bibliografía (Kuminek et al., 2013). Los eventos térmicos de los polímeros mostrados en los termogramas de la Figuras 2 y 3 se identificaron como la T_g de los polímeros PCAP-PEG y PVP-VA, aproximadamente a 90 °C. Se verificó la temperatura de fusión del POE-POP a 60 °C reportada en la bibliografía previa (Alopaeus, Hagesaether & Tho, 2019; BASF, 2011; Pereira et al., 2020).

En la Tabla III se muestran los eventos térmicos *más representativos para cada muestra*. Para el cálculo del grado de cristalinidad relativo (*Stare*® software), se consideró el valor de la entalpía de fusión del fármaco sin mezclar (106.185 J/g) como el correspondiente al fármaco 100 % cristalino. Se observó una reducción de la entalpía de fusión, del TbHCl,

Tabla III. Datos obtenidos de estudios calorimétricos.

	Evento térmico (°C)	Grado de cristalinidad (%)
TbHCl	T _f : 211.34	100
PEP-POP	T _f : 54.97	23.47
PVP-VA	T _g : 90.73	24.99
PCAP-PEG	T _g : 91.81	27.19

T_f: temperatura de fusión; T_g: temperatura de transición vítrea

en las MB por encima del 70 %, así como un corrimiento del punto de fusión del fármaco de 2° C para PCAP-PEG, 3.6 °C para POE-POP y 4.5 °C para PVP-VA.

Prueba de disolución

Los perfiles de disolución del TbHCl y las MB se muestran en la Tabla II. La Figura 6 contiene los datos del ANOVA de una vía para el porcentaje disuelto al minuto 45 (A) y la velocidad de disolución (B). El porcentaje disuelto del TbHCl puro a los 45 minutos es de 75.33 %, incrementándose en 7.76 %, 17.35 % y 25.64 % en las MB de POE-POP, PVP-VA y PCAP-PEG, respectivamente. El grado de cristalinidad de las MB disminuyó de 100 % a 23.47 %, 24.99 % y 27.19 % para las MB de TbHCl con POE-POP, PVP-VA y PCAP-PEG, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla II, el ajuste a una tendencia lineal del POE-POP no se logró, y dio un valor de regresión lineal (r²) bajo, lo que implica que no hay una mejoría en la velocidad de disolución con el uso de este polímero.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje disuelto en las mezclas binarias de PCAP-PEG y PVP-VA (p = 0.0331)

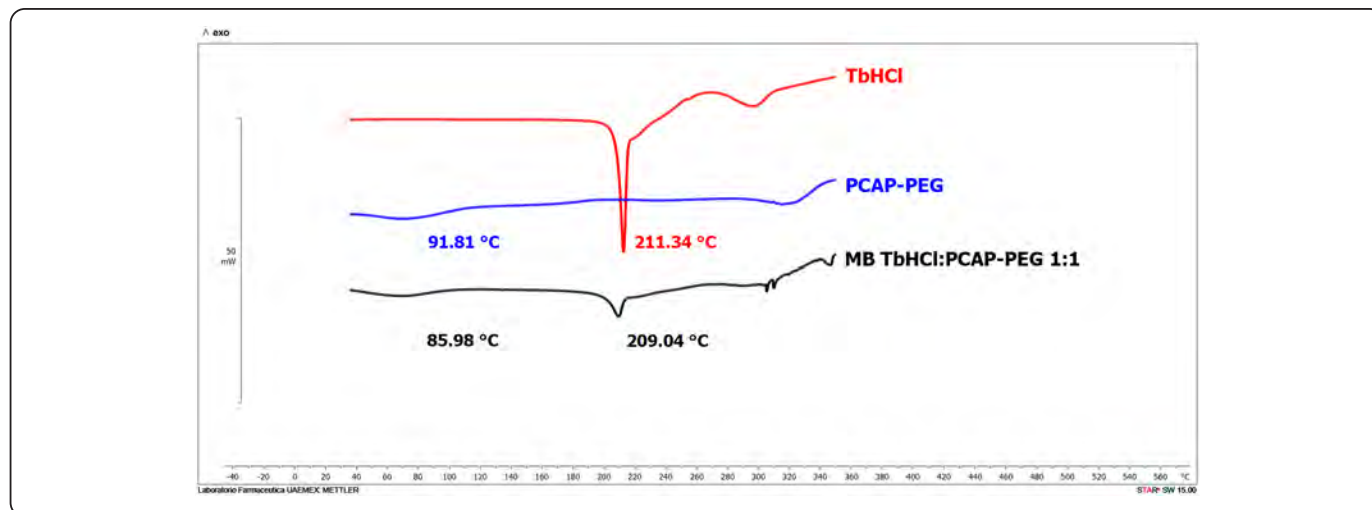


Figura 2. Estudios calorimétricos de MB de TbHCl con PCAP-PEG

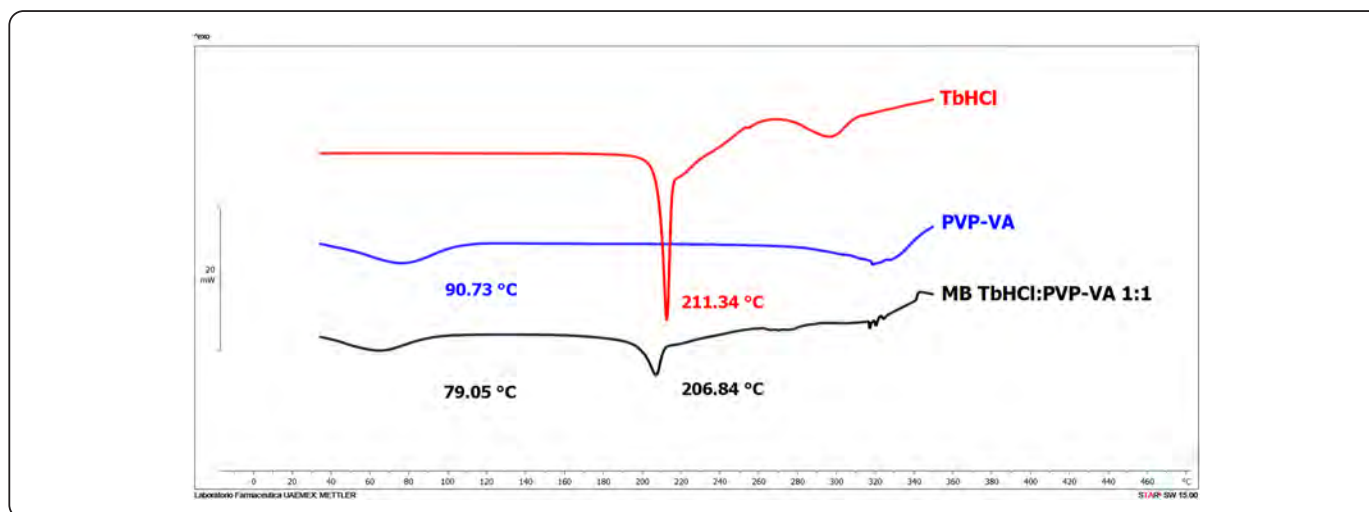


Figura 3. Estudios calorimétricos de MB de TbHCl con PVP-VA.

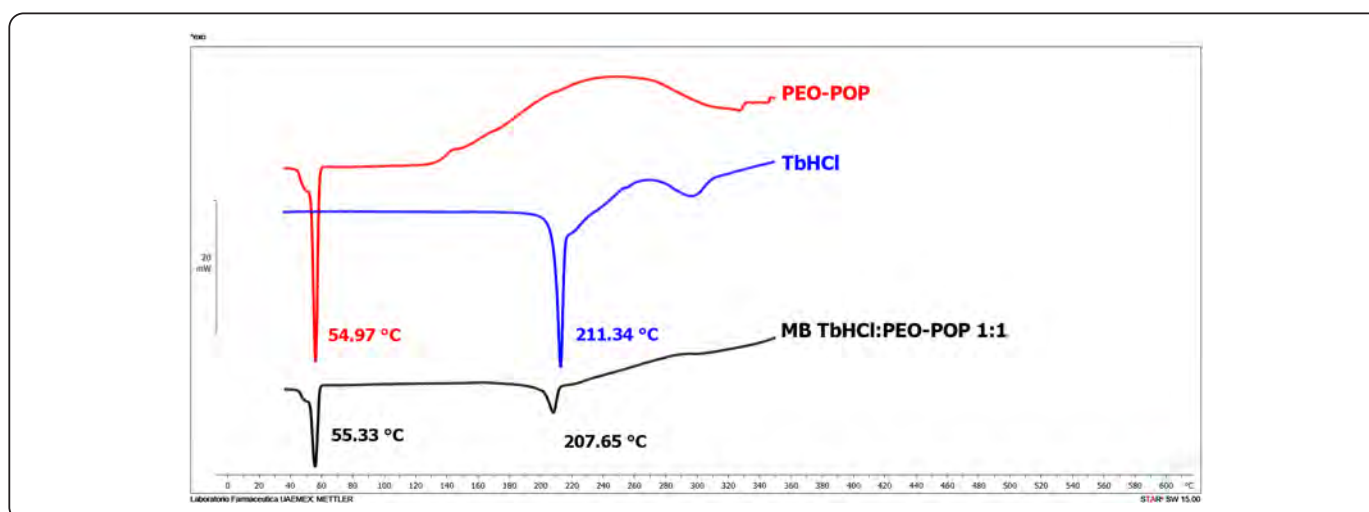


Figura 4. Estudios calorimétricos de MB de TbHCl con PEO-POP.

Tabla II. Datos obtenidos de los perfiles de disolución.

	% disuelto (n = 3)						C.V. (%)	Velocidad de disolución (pendiente)	r ²
	15 min		30 min		45 min				
	Promedio (%)	D.E.	Promedio (%)	D.E.	Promedio (%)	D.E.			
TbHCl	74.78	2.0	75.13	2.1	75.33	2.3	2.87	0.0182	0.953
PEO-POP	89.82	15.5	90.39	15.1	88.91	14.6	16.84	0.0457	0.370
PVP-VA	95.50	14.4	94.72	15.9	95.23	9.6	14.08	0.1213	0.948
PCAP-PEG	89.42	7.3	90.96	8.5	101.96	2.0	6.51	0.4182	0.840

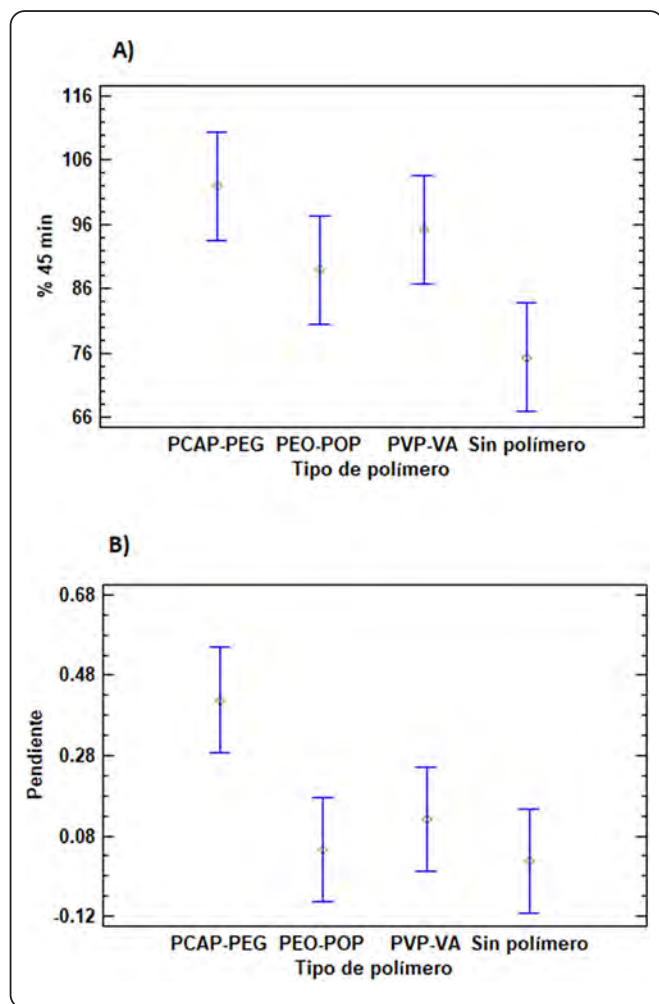


Figura 6. A) Prueba múltiple de rangos para el porcentaje disuelto (% 45 min) y B) Prueba múltiple de rango para la pendiente.

con un nivel de confianza del 95 %. Como se muestra en la Figura 6A, hay un incremento del porcentaje disuelto de TbHCl por encima del 20 % tanto para PCAP-PEG como para PVP-VA, mismo que no se observa en la MB con POE-POP.

Para la velocidad de disolución, se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en la MB con PCAP-PEG ($p = 0.0266$), como se muestra en la Figura 6B.

Como parte del enfoque reducido, se seleccionaron los estudios de disolución a tres puntos para obtener una dimensión del incremento en la velocidad de disolución, al mostrar interacción o mejoría sin la influencia del procesamiento (por ejemplo, la fabricación de las DS por un alto corte en EMF o la granulación por fusión; estos procesos promueven la formación de partículas muy finas, incrementando la velocidad de disolución de forma adicional a la sola mezcla de materiales). Además, la evaluación

de los perfiles de disolución es el punto medular para determinar una mejoría en la velocidad, por lo que es un predictivo de lo que puede suceder.

DISCUSIÓN

En este trabajo se realizó una evaluación de los tres acarreadores poliméricos más utilizados en la fabricación de las DS por métodos de fusión; es decir, se usaron los materiales que han despertado un interés particular por los resultados promisorios en mejorar la velocidad de disolución de las DS.

En el desarrollo de estos sistemas de las DS, la selección de un polímero acarreador adecuado es un prerequisite importante. Los métodos más utilizados para la fabricación de las DS son como se mencionó los de fusión, por lo que resulta de sumo interés contar con estrategias confiables para la preselección de estos polímeros. Las MB pueden ser parte de esas estrategias para la evaluación rápida de polímeros acarreadores. Como se ha visto en este trabajo, antes de llegar a la elaboración de las DS, se puede generar información preliminar que permita decidir cuáles acarreadores pueden incluirse en experimentos posteriores; es decir, ser considerados en el desarrollo de dispersiones sólidas, tras tener evidencia rápida de que pueden mejorar la velocidad de disolución. Así, podrá presumirse a partir de una estimación fundamentada que con el procesamiento de EMF, la velocidad de disolución probablemente aumentará aún más.

En los resultados del estudio calorimétrico exhibidos en las Figuras 2, 3 y 4, se observó una interacción fármaco-polímero a nivel de una sencilla MB fabricada en un mortero. Las áreas de los picos de fusión del fármaco muestran una disminución considerable que se atribuye a un mayor desorden reticular ocurrido por la pérdida parcial de la estructura cristalina. Como se observa en la Tabla III, se encontró una reducción de más del 70 % del grado de cristalinidad del TbHCl, lo que explica el aumento en la velocidad de disolución con los polímeros fundidos. Específicamente para el caso de PCAP-PEG, se ha visto mediante estudios de microscopía con platina caliente que el TbHCl es soluble en este polímero fundido (Schittny, Ogawa, Huwyler & Puchkov, 2018), por lo que la reducción del valor de la entalpía de fusión puede deberse a que la interacción del fármaco con el polímero abate parcialmente la estructura cristalina del primero y permite la coexistencia de las versiones amorfa y cristalina del fármaco. Dado que el aumento, en la solubilidad, del TbHCl se observa en mezclas simples, se puede formular un supuesto razonable en el sentido de que la combinación de los polímeros a través de un proceso de mayor energía (por ejemplo, uno de alto corte, como la EMF) favorecería aún más la velocidad de disolución del TbHCl. Por lo tanto, un aumento en la velocidad de disolución de las MB debe tomarse como un resultado alentador, que por supuesto deberá confirmarse con la fabricación de las DS para determinar su impacto en mejorar la velocidad de disolución.

En los termogramas de las mezclas con PVP-VA y PCAP-PEG se ven los eventos térmicos que sugieren un comportamiento termoplástico, verificado como las temperaturas de estos polímeros acarreadores. En ambos casos, los valores de Tg no son muy elevados (70 y 100 °C) y ambos presentan buena estabilidad térmica, ya que su degradación se observa después de los 200 °C. Estos resultados los hacen adecuados para procesos de fabricación de las DS por el método de fusión, principalmente mediante la extrusión de materiales fundidos.

Aunque también se observó la interacción con el fármaco, en el caso del POE-POP, verificada por la disminución de la entalpía de fusión del TbHCl, en el termograma se registró su punto de fusión a los 55°C, por lo que su falta de termoplasticidad corrobora los datos teóricos que no lo hacen candidato idóneo para los métodos de fabricación de extrusión en caliente (aun cuando sí ha sido utilizado en estos procesos). No obstante, como indicamos antes, entre los métodos por fusión para la fabricación de dispersiones sólidas se encuentra el método de granulación por fusión, en el que se emplean acarreadores con punto de fusión bajo; para estos casos podría emplearse este excipiente. Como se observa en la Tabla I, únicamente el PVA y PCAP-PEG, reúnen las características deseables para ser empleados en un proceso de EMF.

En este estudio se seleccionó la evaluación calorimétrica para determinar las interacciones fármaco-polímero, y se dio una reducción importante de la entalpía. Ya que uno de los principales métodos de fabricación de las DS es el de fusión, el perfil calorimétrico nos orienta a la selección de una EMF o de una granulación por fusión.

Con lo que respecta a los resultados de los estudios de disolución, se observó una mejoría importante en la velocidad de disolución de la MB con el PCAP-PEG. A los 45 minutos, los acarreadores que la presentaron en el porcentaje disuelto son PCAP-PEG y PVP-VA.

Dado que la mejoría de la velocidad de disolución en la EMF se logra por las altas fuerzas de corte y el mezclado intenso, el PVP-VA no sería descartado inmediatamente, ya que el proceso de extrusión por sí mismo facilita las interacciones entre el polímero y el fármaco y esto daría pie a mejores resultados de disolución. Sin embargo, el PCAP-PEG y el POE-POP parecen ser los polímeros más prometedores para formar DS con el TbHCl.

También es de señalar que, aunque en la Figura 5, se muestra un incremento de la velocidad de disolución para todos los polímeros de prueba; sin embargo, para PVP-VA y POE-POP tienen una mejora que se ve desde el inicio de las pruebas, pero se mantiene casi constante del minuto 15 al 45. En el caso del PCAP-PEG hay un aumento muy similar en los dos primeros puntos del perfil (15 y 30 min) y un aumento significativo del

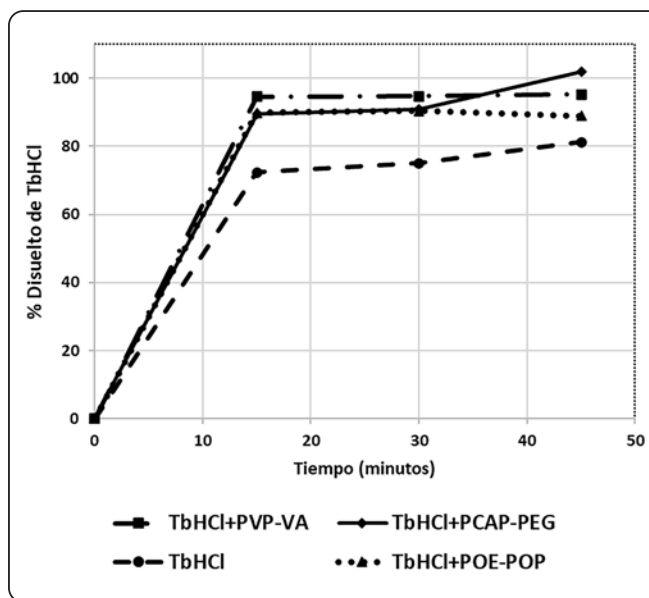


Figura 5. Perfil de disolución de MB de TbHCl y polímeros acarreadores.

minuto 30 al 45, esto se relaciona con su doble mecanismo de solubilización, que realiza una sinergia para lograr un incremento superior de la velocidad de disolución en los últimos puntos del perfil. Adicionalmente, el coeficiente de variación de las mediciones realizadas fue menor al 10% cuando para PVP-VA y POE-POP los coeficientes de variación son superiores a este valor, lo que representa una ventaja importante en los análisis del producto final.

Con las pruebas rápidas que se llevaron a cabo, es posible determinar la selección de los polímeros más adecuados; PCAP-PEG y PVP-VA resultan los más apropiados para su posterior evaluación en la formación de una dispersión sólida de TbHCl por métodos de fusión, como la EMF, mientras que POE-POP sería un candidato efectivo y factible para evaluarse en la formación de DS por métodos como la granulación por fusión.

CONCLUSIONES

La pre-selección de polímeros acarreadores factibles para la fabricación de DS se obtiene de un enfoque reducido basado en las necesidades principales del proceso de fabricación.

Con este enfoque en la selección de un acarreador para la fabricación de dispersiones sólidas es una opción viable cuando se tienen limitaciones de tiempo, técnicas o inversión.

Según dicho enfoque basado en estudios de calorimetría y de disolución, se seleccionaron los polímeros PCAP-PEG y PVP-VA como los más adecuados para evaluar su desempeño posterior en la fabricación de DS por fusión, debido a su

termoplasticidad, la reducción de la entalpía de fusión y el incremento en la velocidad de disolución.

El aumento de la velocidad de disolución a las concentraciones de estudio en mezclas binarias simples es una herramienta eficaz para explorar la factibilidad de su uso en la fabricación de DS.

El porcentaje disuelto al tiempo final y a la velocidad de disolución son parámetros que permiten evaluar de manera efectiva y sencilla la utilidad de los polímeros acarreadores para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos de baja solubilidad, como el TbHCl.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Química de la UAEMex por las facilidades proporcionadas para el desarrollo de este estudio.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México, por el apoyo a través de la beca nacional de estudios de posgrado.

REFERENCIAS

- Alopaeus, J. F., Hagesæther, E. & Tho, I. (2019). Micellisation mechanism and behaviour of soluplus®-furosemide micelles: Preformulation studies of an oral nanocarrier-based system. *Pharmaceuticals*, **12**(1), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ph12010015>
- Alruwaili, N. K., Zafar, A., Imam, S. S., Alharbi, K. S., Alshehri, S., Elsaman, T., Alomar, F. A., Akhtar, S., Fahmy, U. A., Alhakamy, N. A. & Alshammari, M. S. (2020). Formulation of amorphous ternary solid dispersions of dapagliflozin using PEG 6000 and Poloxamer 188: solid-state characterization, *ex vivo* study, and molecular simulation assessment. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **46**(9), 1458–1467. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1802482>
- Alshahrani, S. M., Lu, W., Park, J. B., Morott, J. T., Alsulays, B. B., Majumdar, S., Langley, N., Kolter, K., Gryczke, A. & Repka, M. A. (2015). Stability-enhanced Hot-melt Extruded Amorphous Solid Dispersions via Combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF. *AAPS Pharm. SciTech*, **16**(4). <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0269-6>
- Andrews, G. P., AbuDiak, O. A. & Jones, D. S. (2010). Physicochemical Characterization of Hot Melt Extruded Bicalutamide–Polyvinylpyrrolidone Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **99**(3), 1322–1335. <https://doi.org/10.1002/jps.21914>
- Andrews, G. P. & Jones, D. S. (2014). Hot melt extrusion - Processing solid solutions? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **66**(2), 145–147. <https://doi.org/10.1111/jphp.12202>
- Arunprasad, K., Narayanan, N. & Rajalakshmi, G. (2010). Preparation and Evaluation of Solid Dispersion of Terbinafine Hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **3**(1), 130–134.
- Auch, C., Harms, M. & Mäder, K. (2018). Melt-based screening method with improved predictability regarding polymer selection for amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **124**, 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.035>
- B, P. K., Rao, S., K.V, R. M., Ravi, K. S. & Dr., B. R. (2011). Solid dispersion technique: A tool for enhancing bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, **4**(4), 170–179.
- Baghel, S., Cathcart, H. & O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **105**(9), 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
- Baheti, A., Srivastava, S., Sahoo, D., Lowalekar, R., Prasad Panda, B., Kumar Padhi, B. & Raghuvanshi, R. (2016). Development and Pharmacokinetic Evaluation of Industrially Viable Self-microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) for Terbinafine. *Current Drug Delivery*, **13**(1), 65–75. <https://doi.org/10.2174/1567201812666150120153357>
- BASF. (2010). Technical Information Soluplus. BASF, Pharma Ingredients & Services.
- BASF. (2011). Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers. Solubilizer Compendium. (T. Reintjes, Ed.). Lampertheim, Germany.
- BASF. (2020). Technical information Kolliphor® P 188.
- BASF. (2021). Technical information Kollidon VA 64.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K. & Khosa, R. L. (2012). Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *J. Adv. Pharm. Educ. Res.*, **2**(1), 32–67.
- Chavan, R. B., Lodagekar, A., Yadav, B. & Shastri, N. R. (2020). Amorphous solid dispersion of nisoldipine by solvent evaporation technique: preparation, characterization, *in vitro*, *in vivo* evaluation and scale up feasibility study. *Drug Delivery and Translational Research*, **10**, 903–918. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00775-8>
- Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Kumar Battu, S., McGinity, J. W. & Martin, C. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **33**(9), 909–926. <https://doi.org/10.1080/03639040701498759>
- Dabhade, D., Wadher, K., Bute, S., Naidu, N., Umekar, M. & Anantwar, S. (2021). Preparation and Characterization of Artemether Solid Dispersion by Spray Drying Technique. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **11**(2), 1–5. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i2.4557>
- De Mohac, L. M., Raimi-Abraham, B., Caruana, R., Gaetano,

- G. & Licciardi, M. (2020). Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **57**, 101750. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101750>
- Devi, D. R., Sandhya, P. & Hari, B. N. V. (2013). Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **5(8)**, 159–165.
- Djuris, J., Nikolakakis, I., Ibric, S., Djuric, Z. & Kachrimanis, K. (2013). Preparation of carbamazepine-Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **84(1)**, 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.12.018>
- Eedara, B. B., Nyavanandi, D., Narala, S., Veerareddy, P. R. & Bandari, S. (2021). Improved dissolution rate and intestinal absorption of fexofenadine hydrochloride by the preparation of solid dispersions: *In vitro* and *in situ* evaluation. *Pharmaceutics*, **13(3)**, 1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030310>
- Fan, N., Lu, T. & Li, J. (2020a). Surface Tracking of Curcumin Amorphous Solid Dispersions Formulated by Binary Polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **109(2)**, 1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.030>
- Fan, W., Zhang, X., Zhu, W. & Di, L. (2020b). The Preparation of Curcumin Sustained-Release Solid Dispersion by Hot-Melt Extrusion—□. Optimization of Preparation Process and Evaluation *In Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **109(3)**, 1253–1260. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.11.020>
- Faraji, E., Mohammadi, M. & Mahboobian, M. M. (2021). Development of the Binary and Ternary Atorvastatin Solid Dispersions: *In Vitro* and *in Vivo* Investigations. *BioMed Research International*, vol. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6644630>
- Fule, R., Paithankar, V. & Amin, P. (2016). Hot melt extrusion based solid solution approach: Exploring polymer comparison, physicochemical characterization and *in-vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **499(1–2)**, 280–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.062>
- Gaba, B., Fazil, M., Khan, S., Ali, A., Baboota, S. & Ali, J. (2015). Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **53(2)**, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2015.10.001>
- 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. *AAPS PharmSciTech*, **10(4)**, 1206–1215. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9316-0>
- Gowardhane, A. P., Kadam, N. V. & Dutta, S. (2014). Review on Enhancement of Solubilization Process. *American Journal of Drug Discovery and Development*, **4(2)**, 134–152. <https://doi.org/10.3923/ajdd.2014.134.152>
- Hamed, R. & Omran, H. (2020). Development of dual-release pellets of the non-steroidal anti-inflammatory drug celecoxib. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **55(September 2019)**, 101419. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101419>
- Jadav, N. B. & Paradkar, A. (2020). Solid dispersions. In *Nanopharmaceuticals* (pp. 91–120). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817778-5.00005-1>
- Janssens, S. & Mooter, G. Van Den. (2009). Review: physical chemistry of solid dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **61**, 1571–1586. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.12.0001>
- Jaskirat, S., Manpreet, W. & Harikumar, S. L. (2013). Solubility Enhancement by solid dispersion method: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **3(5)**, 148–155.
- Jung, H. J., Han, S. D. & Kang, M. J. (2015). Enhanced Dissolution Rate of Dronedarone Hydrochloride via Preparation of Solid Dispersion using Vinylpyrrolidone-Vinyl Acetate Copolymer (Kollidone® VA 64). *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **36(9)**, 2320–2324. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10455>
- Kachrimanis, K. & Nikolakakis, I. (2015). Polymers as Formulation Excipients for Hot-Melt Extrusion Processing of Pharmaceuticals. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, (Vol. 2), 121–149. <https://doi.org/10.1002/9781119041412.ch5>
- Kallakunta, V. R., Sarabu, S., Bandari, S., Batra, A., Bi, V., Durig, T. & Repka, M. A. (2020). Stable amorphous solid dispersions of fenofibrate using hot melt extrusion technology: Effect of formulation and process parameters for a low glass transition temperature drug. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **58**, 101395. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101395>
- Karekar, P., Salunkhe, N., Yadav, A., Bangar, D. & Yadav, D. (2014). Modulation of physico-chemical properties of terbinafine HCL by using solid dispersion technique. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, **7(4)**, 450–453.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>
- Kumar, N., Jain, A., Singh, C. & Kumar, R. (2008). Development, characterization and solubility study of solid dispersion of terbinafine hydrochloride by solvent evaporation method. *Asian Journal of Pharmaceutics*, **2(3)**, 154. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.43301>
- Kumari, R., Chandel, P. & Kapoor, A. (2013). Paramount Role of Solid Dispersion in Enhancement of Solubility. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, **3(1)**, 78–89.
- Kuminek, G., Rauber, G. S., Riekes, M. K., de Campos, C. E. M., Monti, G. A., Bortoluzzi, A. J., Cuffini, S. L. & Cardoso, S. G.

- (2013). Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **78**–**79**, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.02.001>
- Lavra, Z. M. M., Pereira de Santana, D. & Ré, M. I. (2017). Solubility and dissolution performances of spray-dried solid dispersion of Efavirenz in Soluplus. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **43**(1), 42–54. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1205598>
- Lee, J. H., Jeong, H. S., Jeong, J. W., Koo, T. S., Kim, D. K., Cho, Y. H. & Lee, G. W. (2021). The development and optimization of hot-melt extruded amorphous solid dispersions containing rivaroxaban in combination with polymers. *Pharmaceutics*, **13**(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030344>
- Lian, X., Dong, J., Zhang, J., Teng, Y., Lin, Q., Fu, Y. & Gong, T. (2014). Soluplus® based 9-nitrocamptothecin solid dispersion for peroral administration: Preparation, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **477**(1–2), 399–407. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.055>
- Luo, Y., Hong, Y., Shen, L., Wu, F. & Lin, X. (2021). Multifunctional Role of Polyvinylpyrrolidone in Pharmaceutical Formulations. *AAPS PharmSciTech*, **22**(1), 1–16. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01909-4>
- Mahajan, A., Surti, N., Patel, P., Gheewala, N., Patel, A. & Shah, D. (2021). Optimization of formulation and process variables using central composite design for the production of nevirapine spray dried solid dispersion. *Drying Technology*, **0**(0), 1–14. <https://doi.org/10.1080/07373937.2021.1874408>
- Maniruzzaman, M., Morgan, D. J., Mendham, A. P., Pang, J., Snowden, M. J. & Douroumis, D. (2013). Drug–polymer intermolecular interactions in hot-melt extruded solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, **443**(1–2), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.048>
- Mathers, A., Hassouna, F., Malinová, L., Merna, J., Růžička, K. & Fulem, M. (2020). Impact of Hot-Melt Extrusion Processing Conditions on Physicochemical Properties of Amorphous Solid Dispersions Containing Thermally Labile Acrylic Copolymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **109**(2), 1008–1019. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.10.005>
- Mishra, D. K., Dhote, V., Bhargava, A. & Jain, D. K. (2015). Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications. *Drug Delivery and Translational Research*, **5**, 552–565. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0256-9>
- Moneghini, M., Bellich, B., Baxa, P. & Princivalle, F. (2008). Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, **361**(1–2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.026>
- Najir, T., Adhav, B. & Sa, P. (2016). Bargir, T. N., Aj, A. D. H. A. V., & Sa, P. A. Y. G. H. A. N. (2016). Composition of terbinafine HCL polymeric gel for mucosal drug delivery. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, **5**(9), 2146–2168.
- Nanaki, S., Eleftheriou, R. M., Barmpalexis, P., Kostoglou, M., Karavas, E. & Bikiaris, D. (2019). Evaluation of Dissolution Enhancement of Aprepitant Drug in Ternary Pharmaceutical Solid Dispersions with Soluplus® and Poloxamer 188 Prepared by Melt Mixing. *Sci*, **1**(1), 11. <https://doi.org/10.3390/sci1010011.v1>
- Nandi, U., Ajiboye, A. L., Patel, P., Douroumis, D. & Trivedi, V. (2021). Preparation of solid dispersions of simvastatin and soluplus® using a single-step organic solvent-free supercritical fluid process for the drug solubility and dissolution rate enhancement. *Pharmaceutics*, **14**(9). <https://doi.org/10.3390/ph14090846>
- Ong, H. J. & Pinal, R. (2018). Drug Solubilization by Means of a Surface-Modified Edible Biopolymer Enabled by Hot Melt Extrusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **107**(1), 402–411. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.022>
- Pardhi, V. P. & Jain, K. (2021). Impact of binary/ternary solid dispersion utilizing poloxamer 188 and TPGS to improve pharmaceutical attributes of bedaquiline fumarate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **62**(January), 102349. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102349>
- Passerini, N., Albertini, B., González-Rodríguez, M. L., Cavallari, C. & Rodriguez, L. (2002). Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **15**(1), 71–78. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00210-X](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00210-X)
- Patel, H. R., Patel, R. P. & Patel, M. M. (2009). Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. *International Journal of PharmTech Research*, **1**(2), 299–303.
- Payghan, S. A., Bargir, T. N. & Adhav, A. J. (2016). Composition of Terbinafine HCl Polymeric Gel for Mucosal Drug Delivery. *International Journal of Biology, Pharmacy & Allied Sciences*, **5**(9), 2146–2168.
- Pereira, G. G., Figueiredo, S., Fernandes, A. I. & Pinto, J. F. (2020). Polymer selection for hot-melt extrusion coupled to fused deposition modelling in pharmaceutics. *Pharmaceutics*, **12**(9), 1–63. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090795>
- Potter, C., Tian, Y., Walker, G., McCoy, C., Hornsby, P., Donnelly, C., Jones, D. S. & Andrews, G. P. (2015). Novel supercritical carbon dioxide impregnation technique for the production of amorphous solid drug dispersions: A comparison to hot melt extrusion. *Molecular Pharmaceutics*, **12**(5), 1377–1390. <https://doi.org/10.1021/mp500644h>
- Rani, S., Mishra, S., Sharma, M., Nandy, A. & Mozumdar, S. (2020). Solubility and stability enhancement of curcumin in Soluplus® polymeric micelles: a spectroscopic study. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **41**(4), 523–536. <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1592687>

- Repka, M. A., Bandari, S., Kallakunta, V. R., Vo, A. Q., McFall, H., Pimparade, M. B. & Bhagurkar, A. M. (2018). Melt extrusion with poorly soluble drugs—An integrated review. *International Journal of Pharmaceutics*, **535**(1–2), 68–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.056>
- Sarode, A. L., Sandhu, H., Shah, N., Malick, W. & Zia, H. (2013). Hot Melt Extrusion for Amorphous Solid Dispersions: Temperature and Moisture Activated Drug–Polymer Interactions for Enhanced Stability. *Molecular Pharmaceutics*, **10**(10), 3665–3675. <https://doi.org/10.1021/mp400165b>
- Schittny, A., Ogawa, H., Huwyler, J. & Puchkov, M. (2018). A combined mathematical model linking the formation of amorphous solid dispersions with hot-melt-extrusion process parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **132**, 127–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.09.011>
- Sharma, A., Jain, C. P. & Tanwar, Y. S. (2013). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with poloxamer 188. *Journal of the Chilean Chemical Society*, **58**(1), 1553–1557. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072013000100012>
- Shi, H. & Xie, Y. (2017). Solubility and thermodynamics of terbinafine hydrochloride in different neat and binary solvents: Measurement, correlation and molecular interactions. *Journal of Molecular Liquids*, **243**, 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.08.052>
- Simões, M. F., Pinto, R. M. A. & Simões, S. (2021). Hot-Melt Extrusion: a Roadmap for Product Development. *AAPS PharmSciTech*, **22**(5), 184. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02017-7>
- Tayel, S. A., El-Nabarawi, M. A., Tadros, M. I. & Abd-Elsalam, W. H. (2013). Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: Design, *in vitro* characterization and *in vivo* estimation of the ocular irritation and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*, **443**(1–2), 293–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.049>
- Thakkar, R., Thakkar, R., Pillai, A., Ashour, E. A. & Repka, M. A. (2020). Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutics*, **576**(October 2019), 118989. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118989>
- Thatai, P. & Sapra, B. (2017). Transungual Gel of Terbinafine Hydrochloride for the Management of Onychomycosis: Formulation, Optimization, and Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, **18**(6), 2316–2328. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0711-7>
- Thommes, M., Ely, D. R., Carvajal, M. T. & Pinal, R. (2011). Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. *Molecular Pharmaceutics*, **8**(3), 727–735. <https://doi.org/10.1021/mp1003493>
- Tian, Y., Jacobs, E., Jones, D. S., McCoy, C. P., Wu, H. & Andrews, G. P. (2020). The design and development of high drug loading amorphous solid dispersion for hot-melt extrusion platform. *International Journal of Pharmaceutics*, **586**, 119545. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119545>
- Tran, P., Pyo, Y.-C., Kim, D.-H., Lee, S.-E., Kim, J.-K. & Park, J.-S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, **11**(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
- Turton, R. & Virginia, W. (2002). Cooling processes and congealing. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (pp. 627–640).
- Uzqueda, M., Martín, C., Zornoza, A., Sánchez, M. & Vélaz, I. (2010). Physicochemical characterization of terbinafine-cyclodextrin complexes in solution and in the solid state. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **66**(3), 393–402. <https://doi.org/10.1007/s10847-009-9656-0>
- Vaghasiya, H., Kumar, A. & Sawant, K. (2013). Development of solid lipid nanoparticles based controlled release system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **49**(2), 311–322. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.03.013>
- Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J. & Sarmiento, B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **100**, 85–101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>
- Vasconcelos, T., Prezotti, F., Araújo, F., Lopes, C., Loureiro, A., Marques, S. & Sarmiento, B. (2021). Third-generation solid dispersion combining Soluplus and poloxamer 407 enhances the oral bioavailability of resveratrol. *International Journal of Pharmaceutics*, **595**(January), 120245. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120245>
- Vemula, S. K. (2011). Development and characterization of fast disintegrating tablets of Terbinafine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **4**(7), 2273–2275.
- Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Cleeren, D., Jacobs, A., Liu, D., Tomasko, D., Arien, A., Peeters, J. & Rombaut, P. (2005). The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **26**(3–4), 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.07.006>
- Wei, M. Y., Lei, X. P., Fu, J. J., Chen, M. Y., Li, J. X., Yu, X. Y., Lin, Y. L., Liu, J. P., Du, L. R., Li, X. & Zhang, Y. (2020). The use of amphiphilic copolymer in the solid dispersion formulation of nimodipine to inhibit drug crystallization in the release media: Combining nano-drug delivery system with solid preparations. *Materials Science and Engineering: C*, **111**(January), 110836. <https://doi.org/10.1016/j.>

msec.2020.110836

Wlodarski, K., Tajber, L. & Sawicki, W. (2016). Physicochemical properties of direct compression tablets with spray dried and ball milled solid dispersions of tadalafil in PVP-VA. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **109**, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.011>

Worku, Z. A., Aarts, J. & Van Den Mooter, G. (2014). Influence of compression forces on the structural stability of naproxen/PVP-VA 64 solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, **11**(4), 1102–1108. <https://doi.org/10.1021/mp5001313>

Xiong, X., Zhang, M., Hou, Q., Tang, P., Suo, Z., Zhu, Y. & Li, H. (2019). Solid dispersions of telaprevir with improved solubility prepared by co-milling: formulation, physicochemical characterization, and cytotoxicity evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, **105**, 110012. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110012>

Zadaliasghar, S., Jouyban, A., Martinez, F., Barzegar-Jalali, M. & Rahimpour, E. (2020). Solubility of ketoconazole in the binary mixtures of 2-propanol and water at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, **300**, 112259. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112259>

Zhang, J., Han, R., Chen, W., Zhang, W., Li, Y., Ji, Y., Chen, L., Pan, H., Yang, X., Pan, W. & Ouyang, D. (2018). Analysis of the Literature and Patents on Solid Dispersions from 1980 to 2015. *Molecules*, **23**(7), 1697. <https://doi.org/10.3390/molecules23071697>

ANEXO 1. Datos crudos de pruebas de disolución.

Se incluye el porcentaje disuelto (%) para cada toma de muestra en minutos (min) para los vasos 1, 2 y 3 (V1, V2 y V3). Se incluye el promedio, la desviación estándar (D.E.) y coeficiente de variación (C.V.).

TbHCl

Tiempo (min)	V1 (%)	V2 (%)	V3 (%)	Media (%)	D.E.	C.V.
15	72.727	50.345	94.005	72.359	21.832	30.172
30	54.259	77.243	93.704	75.069	19.812	26.392
45	73.028	77.645	92.800	81.158	10.344	12.745

TbHCl + PCAP-PEG

Tiempo (min)	V1 (%)	V2 (%)	V3 (%)	Media (%)	D.E.	C.V.
15	96.815	82.161	89.287	89.421	7.328	8.195
30	97.116	81.258	94.507	90.960	8.503	9.348
45	102.937	103.339	99.625	101.967	2.038	1.999

TbHCl + PVP-VA

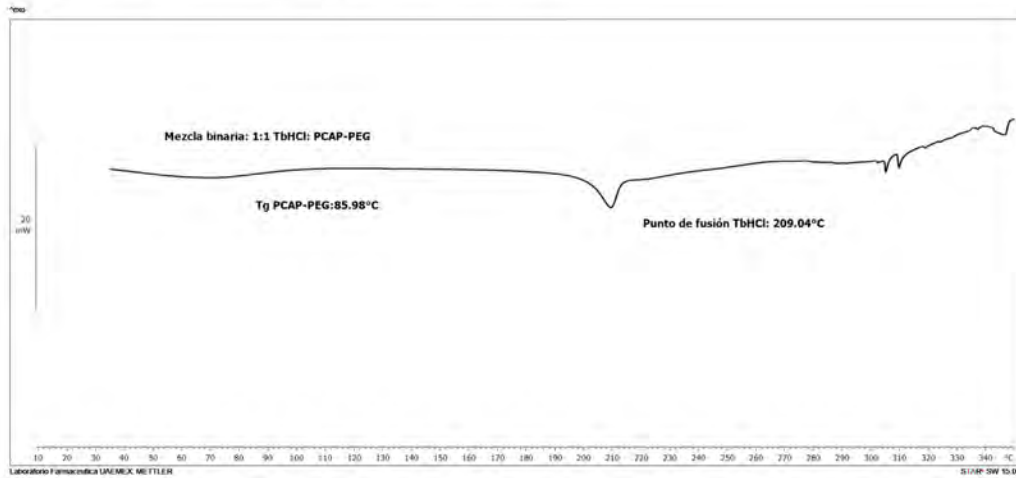
Tiempo (min)	V1 (%)	V2 (%)	V3 (%)	Media (%)	D.E.	C.V.
15	77.946	101.231	104.343	94.506	14.426	15.265
30	76.386	102.794	104.995	94.725	15.921	16.807
45	84.505	97.864	103.348	95.239	9.692	10.177

TbHCl + POE-POP

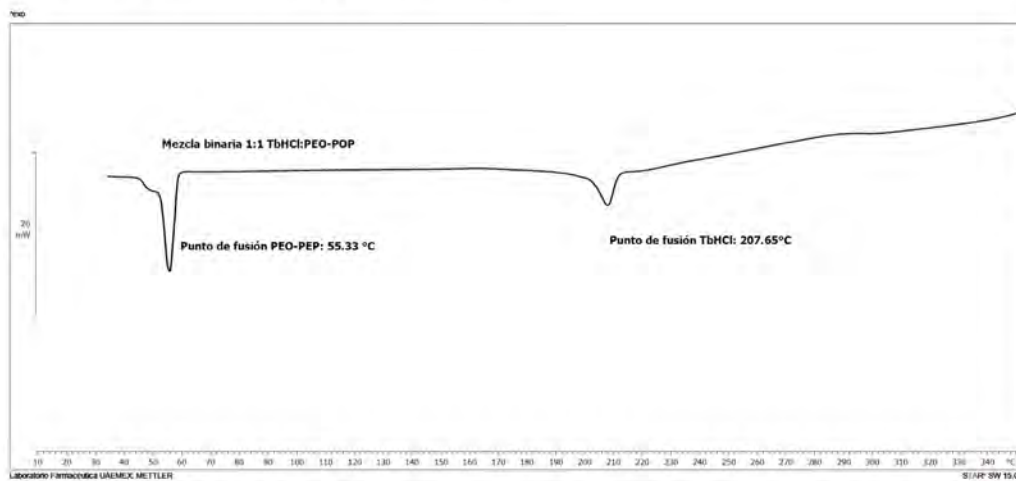
Tiempo (min)	V1 (%)	V2 (%)	V3 (%)	Media (%)	D.E.	C.V.
15	74.834	88.786	105.848	89.823	15.533	17.293
30	76.139	88.786	106.250	90.391	15.119	16.726
45	75.537	86.577	104.644	88.919	14.694	16.525

ANEXO 2. Termogramas de los componentes individuales utilizados en este estudio y mezclas físicas binarias.

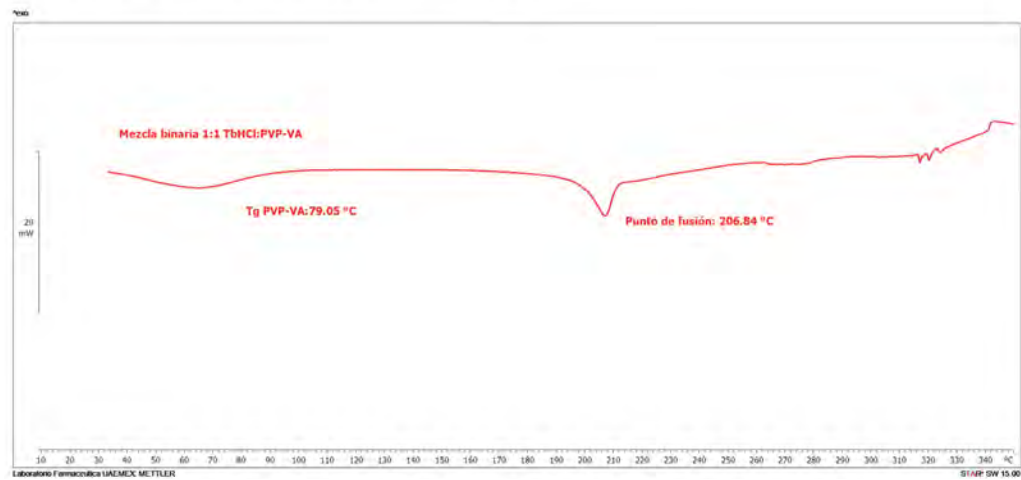
Termograma Mezcla binaria 1:1 TbHCl:PCAP-PEG



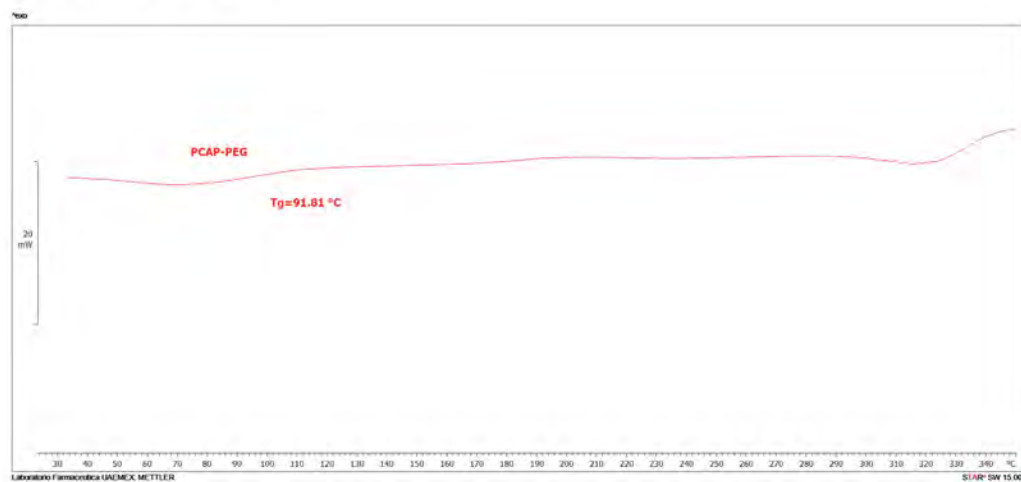
Termograma Mezcla binaria 1:1 TbHCl:PEO-POP



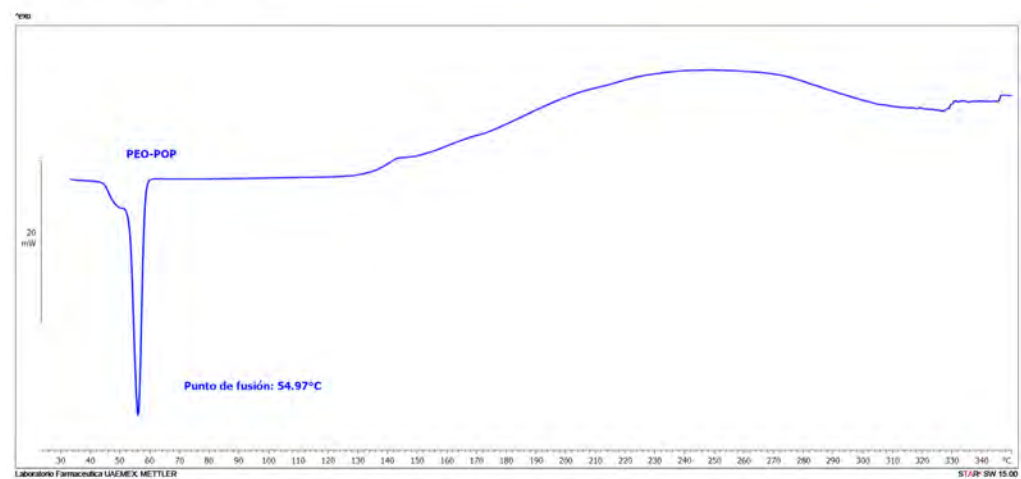
Termograma Mezcla binaria 1:1 TbHCl:PVP-VA



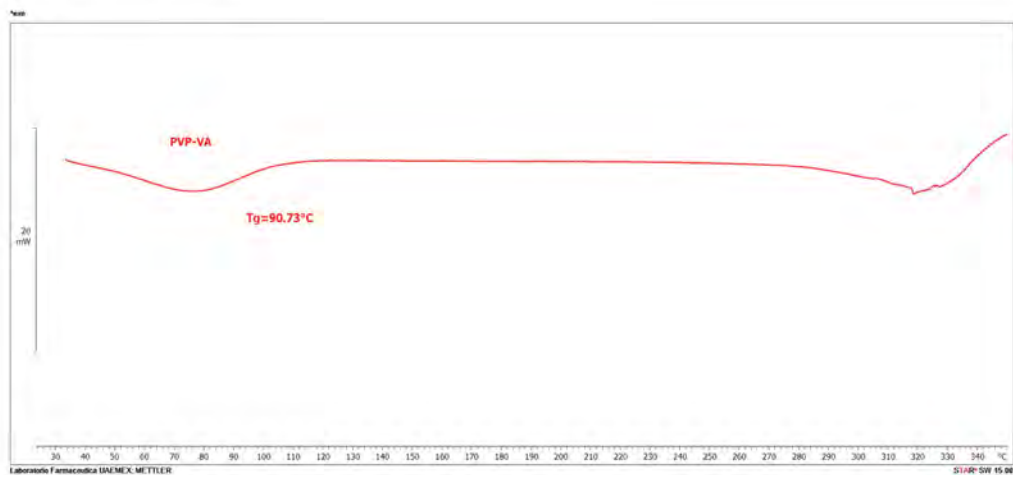
Termograma PCAP-PEG



Termograma PEO-POP



Termograma PVP-VA



Termograma del clorhidrato de terbinafina (TbHCl)

