



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍTULO DEL TEMA ESCRITO

*Incremento de la solubilidad y perfil de disolución del
Fenofibrato mediante formulaciones base lípido acoplado a un
sistema liquisolid*

Tesis

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

VANESA DOMÍNGUEZ ESQUIVEL

Asesor de tesis

Jorge Miranda Calderón

MÉXICO, D.F. 25 DE SEPTIEMBRE, AÑO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesor: Amador González Enrique
VOCAL: Profesor: Zamora Salazar Verónica
SECRETARIO: Profesor: Miranda Calderón Jorge Esteban
1er. SUPLENTE: Profesor: Llera Rojas Viridiana Gisela
2º SUPLENTE: Profesor: Majluf Trejo Andrea Saori

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio N-106, Edificio N, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

SUSTENTANTE:

Vanesa Domínguez Esquivel

Agradecimientos

Agradezco a mi familia y todas las personas que me han enseñado y compartido el valor del entusiasmo, la constancia y la perseverancia en todas las actividades que se realizan a diario, porque no existen imposibles en el camino de la disciplina y la paciencia. Especialmente dedico este trabajo a mi madre, la persona con más coraje y bondad que he conocido.

CONTENIDO

1	Introducción	9
1.1	Planteamiento del problema	9
1.2	Hipótesis	9
1.3	Objetivo	10
2	Antecedentes	11
2.1	Fenofibrato	11
2.2	Estrategias para el incremento de la solubilidad de fármacos poco solubles	13
2.2.1	Ajuste de pH y formación de sales	15
2.2.2	Formulaciones basadas en lípidos	¡Error! Marcador no definido.
2.2.3	Optimización de cristales: polimorfismo y formación de cocristales	16
2.2.4	Cosolventes	17
2.2.5	Surfactantes	17
2.2.6	Otras alternativas	18
2.3	Formulaciones basadas en lípidos	¡Error! Marcador no definido.
2.3.1	Papel de los lípidos en el incremento de la biodisponibilidad	19
2.3.2	Digestión, absorción y transporte a circulación sistémica de las formulaciones basadas en lípidos.	20
2.4	Sistemas de clasificación de las formulaciones lipídicas	22
2.4.1	Formulaciones tipo I	22
2.4.2	Formulaciones tipo II	25
2.4.3	Formulaciones tipo III	25
2.4.4	Formulaciones tipo IV	26
2.5	Excipientes utilizados en las formulaciones basadas en lípidos	27
2.5.1	Triglicéridos	27
2.5.2	Mezcla de glicéridos	28
2.5.3	Surfactantes	29
2.5.4	Cosolventes	32
2.6	Tecnología aplicada	32
2.6.1	Autoemulsificación (SEDDS)	32
2.7	Técnicas para la producción de partículas sólidas	33
2.7.1	Spray cooling	33
2.7.2	Spray drying	34
2.7.3	Melt granulation o pelletización	35
2.7.4	Melt extrusión/extrusion spheronización	36
2.7.5	Nanopartículas de lípidos sólidas (SLN) y acarreadores nanoestructurados (NLC)	36
2.7.6	Sistemas liquisolid	37
2.8	Sistemas liquisolid	¡Error! Marcador no definido.
2.8.1	Funcionamiento	38
2.8.1.1	Solventes	39
2.8.1.2	Acarreadores	39
2.8.1.3	Materiales de recubrimiento	42

2.8.2	Modelo matemático para calcular cantidad de acarreador y recubridor	42
2.8.2.1	Potencial o capacidad de retención del acarreador y recubridor (Φ)	42
2.8.2.2	Proporción acarreador-recubridor (R).....	43
2.8.2.3	Factor de carga del líquido (Lf)	44
2.8.3	Efecto del sistema liquisolid sobre el perfil de liberación	44
2.8.4	Liquisolid como herramienta para una liberación sostenida.....	47
2.8.5	Ventajas y desventajas.....	48
3	<i>Materiales y métodos</i>	50
3.1	Materiales	50
3.2	Métodos	50
3.2.1	Selección del acarreador y recubridor	50
3.2.2	Velocidad de flujo y ángulo de reposo	51
3.2.3	Determinación del tamaño del glóbulo de la microemulsión	52
3.2.4	Estudios de solubilidad.....	52
3.2.5	Perfil de liberación.....	53
4	<i>Resultados y discusión</i>	54
4.1	Selección del acarreador y recubridor	54
4.2	Afinidad del solvente por el acarreador	56
4.3	Flujo y ángulo de reposo del sistema liquisolid con y sin fármaco	58
4.4	Estudios de solubilidad	60
4.5	Perfil de liberación	63
5	<i>Conclusiones</i>	67
6	<i>Perspectivas</i>	68
	<i>Anexo 1. Análisis estadístico del efecto del solvente sobre la capacidad de retención del Neusilin UFL2</i>	74
	<i>Anexo 2. Resultados de determinación del tamaño de partícula</i>	75

Índice de Tablas

Tabla 1. Características fisicoquímicas del Fenofibrato.....	11
Tabla 2. Medicamentos con Fenofibrato registrados en México.....	12
Tabla 3. Sistema de clasificación de las formulaciones basadas en lípidos	24
Tabla 4. Triglicéridos utilizados en formulaciones orales.....	28
Tabla 5. Glicéridos más utilizados	29
Tabla 6. Surfactantes no iónicos más utilizados.....	30
Tabla 7. Área superficial específica de diferentes acarreadores.....	40
Tabla 8. Acarreadores, recubridores y solventes más utilizados en los sistemas liquisolid.....	42
Tabla 9. Formulaciones que aplican los sistemas liquisolid.....	45
Tabla 10. Parámetros para la optimización de una formulación Liquisolid de liberación no modificada	49
Tabla 11. Mezclas para medir el efecto de la cantidad de Neusilin® UFL2 y MCC sobre las propiedades de flujo.....	51
Tabla 12. Mezclas para determinar el impacto del tipo de solvente y su proporción en las propiedades de flujo (n=3).....	52

Índice de Figuras

Figura 1. Representación esquemática del sistema liquisolid	38
Figura 2. Capacidad de absorción de algunos grados de Neusilin® UFL2 en comparación con MCC y sílica coloidal	41
Figura 3. Determinación de ángulo de reposo por el método embudo a altura fija.....	51
Figura 4. Mezcla del solvente con el acarreador	50
Figura 5. Factor de retención del Neusilin® UFL2, MCC y Emdex® utilizando como solvente Transcutol® HP.....	54
Figura 6. Afinidad de los solventes por el acarreador Neusilin (m/m), (n=4). Capacidad de retención: masa de solvente/masa de acarreador.....	57
Figura 7. Efecto de la cantidad de acarreador (Neusilin® UFL2) y MCC en las propiedades de flujo del sistema <i>liquisolid</i> sin fármaco; utilizando como solvente Transcutol® HP (mezclas A, C y E) y Labrasol® (mezclas B, D y F)	58
Figura 8. Solubilidad del Fenofibrato en diferentes vehículos.....	62
Figura 9. Perfil de liberación de diferentes formulaciones	63
Figura 10. Formación de sistemas emulsificantes durante el perfil de disolución. A. Labrafac™ Lipophie, B. Capriol y C. Labrafac™ PG	64
Figura 11. Tamaño del glóbulo de las microemulsiones formadas con las mezclas de Labrasol® (surfactante): Transcutol® (cosurfactante) en las proporciones 0:10, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 y 10:0.....	65
Figura 12. Perfil de disolución de las formulaciones con la mezcla Labrasol®-Transcutol® como solvente	66
Figura 13. Efecto de la combinación de solventes lipídicos con surfactante sobre el perfil de disolución..	66

Abreviaturas

BCS	Sistema de clasificación biofarmacéutica
CMC	Concentración micelar crítica
LFCS	Sistema de clasificación de formulaciones basadas en lípidos
MCC	Celulosa microcristalina

1 Introducción

1.1 Planteamiento del problema

En la actualidad del 40 al 75% de los compuestos que se encuentran en desarrollo tienen problemas de solubilidad; disminuyendo su probabilidad de salir al mercado aun cuando presentan alto potencial terapéutico. El Fenofibrato es un fármaco antilipémico, indicado en el tratamiento de hipercolesterolemia y dislipidemia en adultos; con solubilidad acuosa menor a 0.001 mg/mL, por lo que, el perfil de disolución asociado a su baja solubilidad se convierte en una limitante. Existen numerosos métodos para incrementar la solubilidad como ajuste de pH, formación de sales, reducción de tamaño de partícula, dispersiones sólidas, uso de ciclodextrinas y optimización de cristales. Uno de los enfoques más prometedores son las formulaciones basadas en lípidos, que pueden ser acopladas a la tecnología *liquisolid*. Las formulaciones basadas en lípidos son un área de oportunidad para mejorar la solubilidad de compuestos lipofílicos; se caracterizan por incluir lípidos, surfactantes y cosolventes; siendo la inhibición de la glucoproteína P, favorecimiento del transporte linfático, vaciado gástrico retardado, estimulación de la secreción de sales biliares y jugo pancreático los mecanismos por los cuales aumentan la solubilidad.

La utilización de formas líquidas, como las suspensiones, las emulsiones y las soluciones, son frecuentes en fármacos de baja solubilidad; sin embargo, su estabilidad y enmascaramiento del sabor es más difícil en comparación con las formas sólidas orales. El método *liquisolid* es una técnica prometedora para fármacos poco solubles, que incrementa su disolución, solubilidad y biodisponibilidad. Los sistemas *liquisolid* son definidos como una mezcla de polvo seco, no adherente, de flujo libre y con propiedades de compresión. El principio básico es convertir a un fármaco previamente solubilizado en un líquido en un polvo seco y de flujo libre, mediante su absorción en acarreadores de alta porosidad y recubridores con alta capacidad de absorción.

1.2 Hipótesis

El método *liquisolid* permitirá incrementar la solubilidad y velocidad de disolución del Fenofibrato mediante la utilización de excipientes lipídicos, los cuales mejorarán su perfil de disolución mediante el incremento de su área superficial gracias a la formación de sistemas emulsificantes.

1.3 Objetivo

Incrementar la solubilidad y perfil de disolución del Fenofibrato mediante la utilización de formulaciones basadas en lípidos acopladas a un sistema *liquisolid*.

Objetivos particulares:

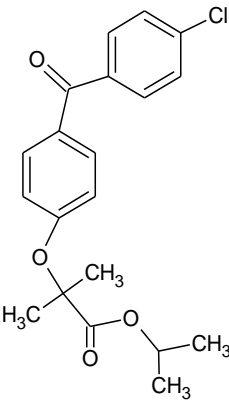
- Seleccionar el acarreador (Neusilin® UFL2, Celulosa microcristalina o dextratos (Emdex®)) con la mayor capacidad de retención mediante la determinación de su factor de retención.
- Seleccionar el vehículo más adecuado mediante estudios de solubilidad en Transcutol® HP, Capriol® 90, Labrafac® PG y Labrafac® Lipophile
- Determinar la influencia del vehículo en las propiedades de flujo y perfil de liberación del sistema *Liquisolid*.

2 Antecedentes

2.1 Fenofibrato

El Fenofibrato es un fármaco clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, del acrónimo *biopharmaceutical classification system*), con buena permeabilidad pero baja solubilidad, lo cual genera un bajo perfil de disolución¹. Pertenece al grupo de las benzofenonas y actualmente está indicado en el tratamiento de hipercolesterolemia y dislipidemia en adultos ya que incrementa los niveles de colesterol de alta densidad (HDL) y apoproteínas APOI y APOII, las cuales favorecen el metabolismo tanto de triglicéridos como de colesterol de baja densidad (LDL)²⁻⁴

Tabla 1. Características fisicoquímicas del Fenofibrato

	
Fenofibrato	
Nombre IUPAC: propan-2-il 2-[4-(4-clorobenzoil)fenox]-2- metilpropanoato	
Fórmula:	C ₂₀ O ₄ ClH ₂₁
Peso molecular:	360.83 g/mol
Punto de fusión:	80.5 °C
Solubilidad en agua:	0.000707 mg/ml at 25 °C
logP:	5.3
pKa:	4.9
Referencia para la relación pKa con datos de probabilidad:	97.13 con datos tomados de Drugbank
Podarizolad:	38.15 Å ³

El Fenofibrato se une en más de un 90% a la proteína plasmática albumina y alcanza su nivel plasmático máximo en un tiempo de 4 a 6 horas, mientras que su tiempo de vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas⁵. El Fenofibrato es absorbido en tracto gastrointestinal y su metabolismo es principalmente de tipo hepático, siendo sustrato del CYP450 3A4 e inhibidor del CYP450 1A2 y 2C19⁴. Es excretado en un 60% a través de la orina, en forma de los metabolitos ácido fenofibrato y glucorónido de ácido fenofibrato^{3,4}.

Es administrado vía oral, en forma de cápsulas de gelatina dura y tabletas. En México es comercializado en cápsulas de gelatina dura de 200 y 160 mg (Lipidil y Controlip-160 respectivamente, conocidos a nivel mundial como Lipanthyl) y en combinación con Simvastatina en forma de tabletas, los medicamentos registrados en México, se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Medicamentos con Fenofibrato registrados en México

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Dosis	Clasificación (art 226 LGS)	Denominación distintiva	Registro Sanitario	Titular
Fenofibrato ^{6,7}	Cápsula	200 mg	IV	LIPIDIL	349M98 SSA	Abbott Laboratories de México S. A. de C. V
Fenofibrato ⁷	Cápsula	160 mg	IV	CONTROLIP-160	373M93 SSA	Abbott Laboratories de México S. A. de C. V
Fenofibrato/Simvastatina ⁶	Tableta	200mg/20mg	IV	ZOFILIP	004M2008 SSA	Representaciones e Investigaciones Médicas S. A. de C. V.
Fenofibrato/Simvastatina ⁸	Tableta	200mg/20mg	IV	TRIPAD	055M2014	Laboratorios Keton de México, S.A. de C.V.
Fenofibrato de Colina ⁹	Cápsula	135mg	IV	CONTROLIP-TRILIPIX	085M2015	Abbott Laboratories de México, S.A. de C.V.

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de COFEPRIS¹⁰

La presentación con mayor aceptación en el mercado, hasta hace algunos años, era Lipanthyl Micro, un producto con biodisponibilidad dependiente de la coadministración con alimentos; sin embargo se ha documentado que la forma micronizada del fármaco incrementa la biodisponibilidad en un 30%, por lo que actualmente se encuentra en el mercado su reformulación, Lipanthyl Supra, que utiliza tecnología de nanocristales; con lo cual no solo evita la dependencia de coadministración con alimentos, sino que además disminuye la cantidad de fármaco requerida para lograr el mismo efecto terapéutico¹¹; además se ha demostrado que la formulación con nanocristales le permite tener un crecimiento de 2.3 y 1.9 veces en su C_{max} y AUC respectivamente comparado con la forma microcristalina¹².

En los fármacos poco solubles como el Fenofibrato, con solubilidad acuosa menor a 0.001 mg/mL⁴, el perfil de disolución se convierte en una limitante y en consecuencia su absorción se ve disminuida; se ha reportado que los compuestos con una solubilidad menor a 100 µg/mL presentan una disolución limitada y en consecuencia su absorción gastrointestinal es baja o incompleta¹³. Diferentes técnicas como liposomas¹⁴, dispersiones sólidas (holt melt extrusión¹⁵ y Spray drying¹¹), sistemas autoemulsificantes (automicroemulsiones)¹⁵⁻¹⁹ y acarreadores sólidos²⁰⁻

²² han sido reportadas para incrementar la solubilidad del Fenofibrato. Los acarreadores solidos o tecnología *Liquisolid* son una técnica prometedora que permite incrementar la biodisponibilidad oral de fármacos con baja solubilidad acuosa mediante la utilización de excipientes lipídicos, ya que mejora el perfil de disolución del fármaco mediante el incremento del área superficial gracias a la formación de sistemas emulsificantes.

Tanto Karmarkar y colaboradores^{20,21} como Patel²² han aplicado la tecnología *liquisolid* en la fabricación de tabletas de Fenofibrato, reportando un mejor desempeño en el perfil de disolución en comparación con el fármaco de referencia; para todos los casos la formulación incluye la utilización de celulosa microcristalina (Avicel pH 102^{21,22} y Celosa KG-802²⁰), sin embargo en otras publicaciones se ha indicado que la capacidad de retención de la MCC en comparación con otros acarreadores como el aluminosilicato de magnesio (Neusilin®) es mucho menor²³, por lo que se requiere de altas cantidades de MCC para obtener partículas sólidas de flujo libre. Actualmente se recomienda la utilización de acarreadores con área superficial específica (SSA, del acrónimo *specific surface area*) y porosidad elevadas, ya que son factores clave para incrementar la capacidad de retención. El Neusilin es un material poroso con un SSA de 339 m²/s que ha sido utilizado en formulaciones *liquisolid* para Rosuvastatina²⁴, Griseofulvin²⁵ y Omelsartan Medoximil²³, las cuales ha mostrado buenos resultados.

2.2 Estrategias para el incremento de la solubilidad de fármacos poco solubles

Actualmente 40% de los fármacos que se encuentran en el mercado y 75% de los compuestos que se encuentran en desarrollo tienen problemas de solubilidad acuosa²⁶ por lo que el desarrollo y utilización de nuevas estrategias que mejoren su solubilidad se ha incrementado en los últimos años. La baja solubilidad acuosa puede terminar en una absorción incompleta de fármacos administrados oralmente y en consecuencia en una baja biodisponibilidad, trayendo consigo un efecto terapéutico nulo o disminuido.

La solubilidad es la cantidad máxima de la forma cristalina más estable de un compuesto capaz de permanecer en solución en un volumen de solvente a una temperatura y presión determinada, bajo condiciones de equilibrio²⁷. Esta propiedad se ha convertido en una característica fisicoquímica con gran impacto en el desarrollo de compuestos farmacéuticos, ya que es un

parámetro indispensable para el diseño de formulaciones y selección de la forma farmacéutica más eficiente que genere un alto efecto terapéutico y un escaso o nulo efecto toxicológico.

La solubilidad es un proceso termodinámico que involucra un conjunto de fuerzas intermoleculares en el que si la energía necesaria para romper los enlaces involucrados en el soluto es menor a la energía liberada en la interacción soluto-solvente, la solubilidad será favorecida²⁶; lo cual es común en los compuestos con momentos dipolares altos, es decir, aquellos con propiedades hidrofílicas. Por lo tanto, la solubilidad de un fármaco puede verse mermada por la energía requerida para vencer la fuerza de las interacciones intermoleculares del soluto, la energía generada entre las moléculas de soluto y solvente durante su solvatación o bien por ambas.

Los compuestos hidrofóbicos cuya solubilidad no se encuentra limitada por las propiedades del estado sólido muestran propiedades estructurales que favorecen su solvatación en medios no acuosos como los lípidos; mientras que, las moléculas que presentan fuerzas intermoleculares de gran magnitud en el estado sólido son escasamente solubles tanto en solventes acuosos como no acuosos. Ambos tipos de compuestos son hidrofóbicos, sin embargo, esto no significa que sean lipofílicos. Aquellos en los que se observa un incremento en su solubilidad en medios lipídicos también conocidos como “bolas de grasa” presentan ambas características (hidrofílicos y lipofílicos), por lo que la utilización de surfactantes o formulaciones basadas en lípidos funcionan como una alternativa para su inclusión en formulaciones farmacéuticas de uso terapéutico; mientras que, las moléculas poco solubles en cualquier tipo de disolvente conocidas como “polvo de ladrillo”, actualmente son abordadas mediante técnicas que disminuyan su tamaño de partícula o bien mediante la generación de dispersiones sólidas²⁶; sin embargo, la mayoría de estas estructuras son eliminadas de la fase de desarrollo de fármacos debido a la complejidad para ser tratadas, aunque en algunos casos puede considerarse realizar una optimización de la molécula líder o “lead” mediante modificaciones estructurales.

Actualmente, la reducción de la solubilidad acuosa y de la velocidad de disolución en tracto gastrointestinal se ha convertido en una tendencia en las moléculas en desarrollo candidatas a ser fármacos, por lo cual se utilizan tecnologías que permitan revertir la baja solubilidad, entre las que se incluyen reducción del tamaño de partícula (nanocristales), ajuste del pH y formación de sales, cocristales, polimorfismos, cosolventes, surfactantes, ciclodextrinas, dispersión de sólidos

amorfos y formulaciones basadas en lípidos; de las cuales la última es utilizada desde hace varios años y actualmente es considerada altamente eficiente, por lo que su campo de investigación y aplicación ha sufrido un incremento en la última década.

2.2.1 Ajuste de pH y formación de sales

El ajuste del pH de una solución mediante la utilización de amortiguadores permite incrementar la proporción de la forma ionizada de fármacos que se comportan como electrolitos (ácidos o bases débiles); a valores de pH por arriba del pKa de un ácido débil y por debajo del pKa de una base débil la solubilidad se incrementa (como resultado de la ionización) diez veces por cada unidad de pH que se aleja del pKa del compuesto; sin embargo, debe tenerse presente que la solubilidad de un fármaco tiene un límite, que corresponde al pH en el que se encuentra presente la mayor cantidad de las especies ionizadas, por lo que después de dicho pH (pH máximo) un exceso del contraión utilizado ocasionara que la solubilidad decrezca lentamente. Por lo tanto, la solubilidad de los electrolitos débiles depende de su pKa y del pH de la solución en el cual se encuentra disueltos²⁶.

La formación de sales es una de las principales estrategias utilizadas para incrementar la solubilidad de fármacos poco solubles en medio acuoso, sin embargo, solamente es aplicable en compuestos con grupos funcionales ionizables como amino o carboxilo.

Las sales están formadas por un fármaco ácido o básico débil y el contraión correspondiente, los cuales se encuentran unidos a través de interacciones iónicas y presentan una diferencia de pKa mayor a 2 entre ellos. La formación de sales involucra la transferencia de un protón del ácido a la base, seguido de la formación de enlaces iónicos estables²⁶. Cuando las sales se disocian, hay un incremento de las interacciones ión-dipolo que se establece entre los iones disociados del soluto y el disolvente (agua), estas interacciones son termodinámicamente más estables que los enlaces entre las partículas del disolvente entre sí y las del soluto entre sí, lo cual hace posible disolver al soluto en el disolvente.

2.2.2 Formulaciones basadas en lípidos

Las formulaciones basadas en lípidos son utilizadas en fármacos pobremente solubles en agua pero con características lipofílicas y se caracterizan por incluir lípidos, surfactantes y cosolventes²⁸. Sin embargo, su aplicación y forma en que actúan implica comportamientos

complejos que aún requieren del desarrollo de estudios más específicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Con el fin de facilitar su aplicación, estas formulaciones se clasifican en cuatro grupos, que van de I a IV. Cada una de las clasificaciones se basa en el grado de solubilidad, permeabilidad y propiedades fisicoquímicas de las moléculas, lo anterior con el propósito de ubicar al compuesto de interés en una de ellas y realizar una selección de excipientes adecuada.

Los mecanismos principales por los cuales este tipo de formulaciones incrementan la absorción son inhibición de la glucoproteína-P, favorecimiento del transporte linfático, vaciado gástrico retardado, estimulación de la secreción de sales biliares y jugo pancreático e incremento de la fluidez lipídica de membrana.

2.2.3 Optimización de cristales: polimorfismo y formación de cocristales

La ingeniería de cristales incrementa la solubilidad de los fármacos a través de cambios en las interacciones de su red cristalina y por tanto en su tamaño y su forma²⁶. Un fármaco puede formar uno o más tipos de cristales, es decir, puede ser polimórfico, donde cada una de las formas difiere en su arreglo molecular, propiedades fisicoquímicas y energía libre intermolecular, la cual disminuye a medida que perfil de disolución del fármaco incrementa.

Los cocristales son mezclas de cristales que comprenden dos o más especies moleculares, están constituidos por el fármaco y un formador del cocrystal (*coformador*) los cuales se mantienen unidos por interacciones intermoleculares no covalentes o síntones con una energía superior a la de las interacciones entre dos moléculas de fármaco. Los síntones son puentes de hidrógeno formados entre los grupos funcionales del fármaco y el *coformador*, clasificados como heterosíntones (ácido-amida, piridina-ácido carboxílico, imidazol-dímeros de ácido carboxílico) y homosíntones (ácido carboxílico-ácido carboxílico, amida-amida, etc.). A diferencia de las sales, no se encuentran limitados a compuestos iónicos; tienen carga neutra y contienen un *coformador* en lugar de un contraión²⁶.

Los polimorfos y los cocristales son termodinámicamente inestables y el fármaco puede llegar a recrystalizar para generar su forma más estable, que en la mayoría de los casos se encuentra caracterizada por una menor solubilidad. La recrystalización se favorece en medio acuoso, aunque también puede ocurrir en estado sólido cuando el compuesto es sometido a tiempos de almacenamiento largos o bien a cambios bruscos de temperatura²⁶; por lo cual este tipo de

estrategias son acoplados a tecnologías que incrementen su estabilidad como es el caso de las dispersiones sólidas.

2.2.4 Cosolventes

Los cosolventes son compuestos orgánicos miscibles en agua, principalmente utilizados en moléculas con un log P moderado y características no iónicas, por lo cual son adecuados para incrementar la capacidad de solvatación de las formulaciones basadas en lípidos.

Estas sustancias son menos polares que el agua, y mejoran la solubilidad de los compuestos al disminuir la polaridad del solvente a un nivel cercano al del soluto poco polar^{26,29,30}, lo cual favorece las interacciones soluto-disolvente. Entre los cosolventes más comunes se incluye al etanol, el propilenglicol, el glicerol, el polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG400) y el transcuto²⁸, que a menudo son utilizados en combinación con otras estrategias de solubilización, principalmente surfactantes y lípidos, para reducir el riesgo de precipitación del fármaco a nivel de tracto gastrointestinal o bien para la mejora de otras características como viscosidad y facilidad de dispersión en la formulación.

2.2.5 Surfactantes

Los surfactantes o agentes tensoactivos incrementan la solubilidad acuosa de los fármacos lipofílicos a través de sus propiedades anfipáticas, las cuales favorecen la formación de sistemas micelares en medio acuoso, donde las micelas actúan como acarreadores del fármaco. En un sistema integrado por fases inmiscibles, los surfactantes se concentran en la interfase agua-aceite ejerciendo diversas funciones como humectación, emulsificación, dispersión, lubricación y solubilización²⁶. El uso de surfactantes solubles en agua (Cremophor RH40, propilenglicol monolaurato, gliceril monolinoleato, etc.) es susceptible a dilución una vez que ingresan al organismo, por lo que su uso en concentraciones altas puede generar precipitación del fármaco²⁸, además su efecto deshidratante puede causar problemas en la estabilidad de cápsulas de gelatina dura y volverlas quebradizas. Los surfactantes inmiscibles en agua como los polioxigliceridos, polisorbatos, estearatos de PEG, aceite de ricino etoxilado, entre otros; presentan un valor intermedio de HLB que va de 8 a 12, los cuales adsorben como mayor fuerza en la interface aceite-agua por lo que son utilizados en combinación con excipientes lipídicos para formar sistemas autoemulsificantes o microemulsiones en lugar de sistemas micelares²⁶.

En la actualidad los surfactantes más utilizados son de tipo no iónico, principalmente polisorbatos (Tween 80) y polioxilos (Cremophor EL), los cuales a diferencia de los surfactantes catiónicos o aniónicos no producen irritación en la membrana intestinal. Además, se ha observado que surfactantes como el Labrasol® inhiben la actividad de la glicoproteína P, la cual media el eflujo de sustancias a nivel gastrointestinal y en consecuencia incrementa la biodisponibilidad del principio activo.

2.2.6 Otras alternativas

Otras tecnologías utilizadas incluyen la reducción del tamaño de partícula, que tiene como fin incrementar el área superficial del fármaco expuesta para ser absorbido, la cual ha tenido un amplio uso en la industria farmacéutica.

Existen diferentes tecnologías que usualmente son acopladas a alguna de las herramientas utilizadas para el incremento de la solubilidad, entre las que se incluye secado por aspersion (spray-drying), utilización de polímeros (ciclodextrinas), extrusión por fusión (melt-extrusión), enfriamiento por aspersion (spray cooling), y "pelletization" , entre otros³¹.

2.3 Formulaciones basadas en lípidos

Los sistemas lipídicos se han convertido en un área de oportunidad para mejorar la solubilidad de compuestos con características hidrofóbicas-lipofílicas, ya que se ha observado que son capaces de incrementar la solubilidad gastrointestinal y el transporte linfático de estos compuestos. Las formulaciones basadas en lípidos han sido comercializadas por aproximadamente dos décadas y actualmente comprenden de 2-4% de los medicamentos disponibles en los mercados más importantes del mundo, que incluyen 2% en Reino Unido, 3% en Estados Unidos y 4% en Japón³².

Este tipo de formulaciones incrementan la absorción a través de diferentes mecanismos, entre los que se incluye incremento de la permeabilidad de la membrana gastrointestinal, inhibición del eflujo de fármacos por la glicoproteína-P³² y favorecimiento del transporte linfático, el cual libera al fármaco directamente en circulación sanguínea y evita el metabolismo hepático³³. Lo anterior ha logrado que las formulaciones basadas en lípidos de liberación oral sean vistas cada vez con más frecuencia como una opción factible, lo cual ha dirigido la atención de muchos investigadores hacia el estudio y entendimiento de sus propiedades fisicoquímicas, estabilidad,

manufactura a escala comercial, excipientes compatibles y aspectos biofarmacéuticos; los cuales hasta el momento continúan siendo complejos y parcialmente entendidos.

2.3.1 Papel de los lípidos en el incremento de la biodisponibilidad

La biodisponibilidad de la gran mayoría de los fármacos liposolubles se incrementa a través de la coadministración con alimentos, por lo que medicamentos como la Griseofulvina, el Itraconazol, entre muchos otros incrementan significativamente su absorción al ser administrados en compañía de alimentos con alto contenido lipídico. La importancia de los lípidos se basa en su capacidad para estimular la secreción de fluidos pancreáticos y biliares, prolongar el paso por tracto gastrointestinal, estimular el transporte linfático, incrementar la permeabilidad intestinal y reducir el metabolismo hepático y actividad de eflujo³³.

Se ha demostrado que la ingestión 10-25 g de lípidos son suficientes para promover la secreción de altas concentraciones de sales biliares³³ que a su vez incrementan la absorción, mientras que los triglicéridos (aproximadamente 100 g por día) y ácidos grasos de cadena larga presentes en la comida inhiben la motilidad intestinal, lo cual ayuda a incrementar el tiempo de residencia gastrointestinal; sin embargo se ha indicado que los lípidos presentes en la dieta no afectan la biodisponibilidad de todos los fármacos de la misma manera. Su efecto se ha reportado respecto al sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), indicando que la biodisponibilidad no es afectada en el fármacos de clase I, mientras que en los fármacos de la clase II y III hay un incremento y decrecimiento respectivamente, lo cual se atribuye a la solubilidad, permeabilidad e inhibición de transportadores de eflujo en presencia de alimentos³³.

Los fármacos de clase I presentan alta solubilidad y permeabilidad, y por tanto pueden atravesar fácilmente la membrana por difusión pasiva y saturar tanto el eflujo como la absorción del fármaco; su nula dependencia hacia los transportadores de membrana ocasiona que la presencia de compuestos lipídicos no tenga ningún efecto sobre su biodisponibilidad. En el caso de los fármacos de clase II la absorción por difusión pasiva es favorecida por sus características lipofílicas, lo que les confiere una alta permeabilidad; mientras que su baja solubilidad disminuye la saturación del sistema de eflujo; adicionalmente, la presencia de alimentos ricos en lípidos favorece su solubilización en sistemas micelares formados por sales biliares cuya secreción es estimulada por la presencia de triglicéridos y fosfolípidos, lo anterior inhibe las bombas de eflujo

seguido de un aumento en la absorción y biodisponibilidad. Los fármacos de clase III son pobremente metabolizados, por lo que aun cuando su solubilidad es alta, su permeabilidad se encuentra mermada debido a que su transporte a través del enterocito es de tipo activo; por lo tanto, los alimentos pueden disminuir su biodisponibilidad al inhibir a los transportadores de membrana³³.

Debido a que la asociación de fármacos lipofílicos con lipoproteínas ricas en triglicéridos dentro del enterocito favorece el transporte linfático y evita el metabolismo hepático, se debe tener sumo control y monitoreo de la dosis coadministrada con alimentos respecto a la dosis durante los estudios clínicos, ya que los fármacos con un estrecho margen terapéutico pueden causar efectos adversos no deseados, pues aun cuando la cantidad de compuestos lipídicos en los alimentos respecto a la contenida en una formulación basada en lípidos es mucho menor, esta puede ser suficiente para alcanzar la cantidad de fármaco disuelto correspondiente a una dosis letal³³.

2.3.2 Digestión, absorción y transporte a circulación sistémica de las formulaciones basadas en lípidos

La absorción de los componentes de las formulaciones basadas en lípidos depende principalmente del proceso intraluminal al cual los lípidos son sujetos para su absorción³³.

El proceso de digestión comienza en el estómago donde los lípidos son separados del resto de los nutrientes a través de los movimientos peristálticos seguido de la formación de una emulsión a nivel duodenal, la presencia de ácidos grasos promueve la liberación de colecistina a circulación sanguínea que a su vez estimula la producción y secreción de bicarbonato, lipasa y colipasa por parte del páncreas, la neutralización del pH maximiza la acción de las enzimas pancreáticas encargadas de hidrolizar los enlaces éster de cada molécula de triglicérido para generar dos unidades de ácido graso y una unidad de monoglicérido. La interacción de las sales biliares con los productos de la lipólisis genera la formación de mezclas de micelas, siendo en esta fase en la que el fármaco es liberado de la formulación ya sea por precipitación o por disolución dentro del medio gástrico a través de su resolubilización en micelas debido a sus características lipofílicas y estructurales; por lo tanto el éxito de una formulación basada en lípidos depende tanto de la

capacidad de los excipientes lipídicos para promover la formación de un sistema micelar como de las características fisicoquímicas del fármaco para mantenerse solubilizado en dicho sistema³⁴.

Se ha observado que los triglicéridos de cadena larga como el gliceril monoleato estimulan mucho más la producción y secreción de sustancias emulsificantes por parte de la vesícula biliar que los de cadena corta³⁴, mientras que las formulaciones con una dispersabilidad alta como las automicroemulsiones favorecen la acción de las enzimas pancreáticas³², por lo cual la correcta elección de los excipientes y tecnología aplicada en el desarrollo de la forma farmacéutica también juega un papel importante.

Las mezclas de micelas, vesículas y ácidos grasos libres son adsorbidas a través de la membrana del enterocito por difusión pasiva y transporte activo. En el citosol, los ácidos grasos se unen a proteínas que los transportan a la membrana apical de retículo endoplásmico liso, donde tanto los ácidos grasos como los monoglicéridos son resintetizados en triglicéridos y fosfolípidos respectivamente y transferidos al aparato de Golgi, donde son almacenados dentro de vesículas secretorias para ser librados por exocitosis al espacio extracelular a través de la membrana basolateral; por otra parte el fármaco que ha quedado libre dentro del enterocito se une a lipoproteínas intestinales, principalmente quilomicrones los cuales son directamente transportados a circulación sistémica mediante el sistema linfático³³. Aunque el fármaco queda exento del metabolismo hepático, este se encuentra expuesto a la actividad del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), presente en altas cantidades en las células intestinales, por lo que la alta tasa de biodisponibilidad observada para los fármacos incluidos en formulaciones basadas en lípidos ha sido atribuida a dos diferentes hipótesis, la primera establece que los lípidos disminuyen la actividad de las enzimas del citocromo P450, mientras que la segunda indica que los lípidos funcionan como un escudo que protege al fármaco de la acción enzimática³³, sin embargo ninguno de los mecanismos propuestos se encuentra completamente esclarecido.

En su mayoría, los fármacos con un log P mayor a 5 evitan el metabolismo hepático al tener acceso a la circulación sistémica a través del sistema linfático, sin embargo, esto requiere la coadministración con lípidos que estimulen la formación de lipoproteínas. Las paredes de los capilares linfáticos se encuentran constituidos por una capa de células epiteliales escamosas que facilita el transporte de sustancias de alto peso molecular como los quilomicrones, por lo cual se ha demostrado que la longitud de la cadena de los ácidos grasos precursores de la formación de

las lipoproteínas tiene un efecto importante en el favorecimiento del transporte linfático. En general los ácidos grasos con una longitud de cadena menor a 12 átomos de carbono son principalmente absorbidos a través de la vena porta, mientras que aquellos con una cadena formada por más de 12 carbonos son reesterificados y transportados vía linfático intestinal. Además, el incremento del grado de insaturaciones produce lipoproteínas de mayor tamaño e incrementa su selectividad por el transporte linfático. Por lo tanto, el favorecimiento de uno u otro transporte puede ser direccionado a través del tipo de excipientes lipídicos utilizados. Una vez en circulación sistémica, el fármaco continuará siendo transportado como vesículas lipídicas, sin embargo el gran volumen sanguíneo que conforma la circulación sistémica provocará su dilución e incremento de la concentración micelar crítica necesaria para mantener estable al sistema coloidal que a su vez generará la liberación del fármaco, lo cual en ocasiones puede comprender largos periodos como consecuencia de la gran afinidad del fármaco a proteínas plasmáticas como la albumina, resultando en una liberación prolongada³¹.

2.4 Sistemas de clasificación de las formulaciones lipídicas.

El sistema de clasificación de formulaciones basadas en lípidos (LFCS) surge como un modelo de trabajo en el año 2000, que con base en las características fisicoquímicas del fármaco y con la finalidad de seleccionar la formulación más apropiada para el compuesto de interés, divide a este tipo de formulaciones en cuatro grupos (I a IV), de las cuales la tipo III es la más utilizada y se divide en dos grupos con base en la proporción de aceites o agentes solubles en agua que se utilizan en cada una de ellas e incluye: IIIA (utiliza mayor cantidad de aceites) y IIIB (utiliza mayor cantidad sustancias hidrofílicas)²⁸. En la **Tabla 3** se enlistan las características de cada uno de los tipos de formulación.

2.4.1 Formulaciones tipo I

El Metoprolol, Propanolol y Teofilina son fármacos que se encuentran dentro de esta clase¹². Este tipo de formulaciones consta de una mezcla de compuestos lipofílicos, principalmente glicéridos derivados de aceites vegetales²⁸, por lo que son rápidamente digeridos y completamente absorbidos en el intestino.

Este tipo de excipientes presenta una baja capacidad de auto dispersarse en agua por lo que no se requiere de la utilización de surfactantes. Su dispersión y solubilización dependen del proceso

digestivo a través de la acción de sales biliares, cuya secreción es estimulada por la presencia de compuestos lipídicos, donde las sales biliares forman sistemas micelares que acarrean al fármaco y lo mantienen solubilizado. Tanto los triglicéridos de cadena larga como los de cadena media son digeridos por las enzimas pancreáticas, y únicamente los TCL requieren de la presencia de sales biliares para completar su digestión, ya que éstas solubilizan a sus productos de digestión (ácidos grasos y 2-monoglicéridos) dentro de micelas compuestas por sales biliares y lecitina²⁸. Se ha demostrado que la solubilización de compuestos lipídicos es mucho más sensible a los ácidos grasos de cadena larga respecto a los de cadena corta²⁸, por lo que se les recomienda utilizar como primera opción en este tipo de formulaciones.

En su mayoría son utilizadas mezclas de glicéridos tales como mono y diglicéridos (Imnwintor 988/Capmul MCM)²⁸, que únicamente son encapsulados en conjunto con el fármaco, también pueden ser utilizados ésteres de sorbitán o ésteres de ácidos grasos, sin embargo poco se sabe de su proceso digestivo.

En general, este tipo de formulaciones son una buena opción para fármacos altamente lipofílicos, por lo que es muy difícil que se presente el fenómeno de precipitación en este tipo de sistemas.

Tabla 3. Sistema de clasificación de las formulaciones basadas en lípidos

Tipo de formulación	Componentes (%)				Excipientes lipídicos	Características
	Triglicéridos o mezcla de glicéridos	Surfactantes insolubles en agua (HLB<12)	Surfactantes solubles en agua (HLB>12)	Cosolventes hidrofílicos		
I	100	-	-	-	Únicamente aceites. (Tri, di y mono glicéridos)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Son sistemas simples que pueden ser encapsulados. ➤ Sistemas no dispersantes ➤ Absorción dependiente de la comida ➤ Su capacidad para mantener disuelto al API es baja a menos que tenga características lipofílicas
II	40-80	20-60	-	-	Aceites y surfactantes lipofílicos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pueden mantener disuelto al API, aún durante su dispersión ➤ Dispersiones o/w de aspecto turbio (tamaño de partícula: 0.25-2 µm) ➤ Son sistemas auto-emulsificantes ➤ Menor dependencia de la comida para su absorción
III A	40-80	-	20-40	0-40	Contienen de 3 a 5 excipientes (Aceites, cosolventes miscibles en agua y surfactantes tanto lipofílicos como hidrofílicos)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sistemas auto-emulsificantes y microemulsificantes ➤ La absorción del fármaco no depende de la coadministración con alimentos ➤ Se obtienen dispersiones de apariencia traslúcida o casi traslúcida ➤ Posible pérdida de su capacidad de mantener disuelto al API durante su dispersión ➤ Utiliza una mayor proporción de aceites en comparación con la categoría IIIB
III B	<20	-	20-50	20-50		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Microemulsiones que no dependen la coadministración con alimentos para su absorción ➤ Dispersiones de apariencia traslúcida ➤ Utiliza mayor proporción de agentes hidrosolubles en comparación con la categoría IIIA
IV	-	0-20	30-80	0-50	Libres de aceites, basadas en surfactantes y cosolventes	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Buena capacidad para mantener disuelto a la mayoría de los fármacos ➤ Pierde su capacidad de mantener disuelto al API durante su dispersión ➤ La dispersión no forma sistemas micelares

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de ^{12,28,30,33} API: Principio activo

2.4.2 Formulaciones tipo II.

Son formuladas con aceites y surfactantes insolubles en agua. Anteriormente las formulaciones convencionales eran mezclas de triglicéridos de cadena media con Polisorbato 85 o Tagat TO²⁸, sin embargo la introducción de diferentes tecnologías y nuevos excipientes ha hecho que el repertorio de combinaciones disponibles aceite-surfactante sea más amplio.

Se ha observado que el intervalo óptimo de surfactante agregado para la formación del sistema autoemulsificante es de 30-40% w/w, ya que este comienza a formarse cuando el surfactante excede la concentración del 25% w/w; mientras que concentraciones superiores al 50% provocan una emulsificación lenta debido a que la interfase aceite-agua se vuelve altamente viscosa. A diferencia de las formulaciones tipo I, convencionalmente este tipo de formulaciones utiliza triglicéridos de cadena media, ya que se ha reportado que, en combinación con surfactantes, los triglicéridos de cadena larga producen emulsiones coersitivas al autodispersarse²⁸.

El grado de solubilidad de una molécula se encuentra determinada no solo por sus propiedades fisicoquímicas, sino también por las características del sistema de disolución, incluyendo área superficial efectiva del soluto, coeficiente de difusión de soluto, espesor de la capa a través de la cual difunde, cantidad de soluto disuelto y volumen del medio de disolución¹², lo cual puede ser compensado mediante el uso de tecnologías enfocadas a formulaciones basadas en lípidos como sistemas autemulsificantes (micro y nano autoemulsificación), reducción del tamaño de partícula a través de micronización y nanocristales o producción de partículas sólidas a través de secado por aspersión, adsorción en acarreadores sólidos, pelletización, extrusión por fusión, métodos basados en fluidos super críticos y nanopartículas sólidas de lípidos con acarreadores nanoestructurados³¹. Por tanto, este tipo de formulaciones permite la aplicación de una mayor cantidad de herramientas, lo cual incrementa su posibilidad de éxito. Actualmente el Itraconazol, Fenofibrato, Griseofulvina, Ciclosporina, entre otros¹², son comercializados con éxito utilizando este tipo de formulación.

2.4.3 Formulaciones tipo III

La mayoría de los productos con formulación basada en lípidos presentes en el mercado son de tipo III, el cual es ampliamente diverso, consecuencia del amplio tipo de combinaciones respecto a proporciones y tipos de excipientes (aceites, cosolventes y surfactantes de tipo hidrofílico e hidrofóbico) que pueden ser utilizados. Sin embargo se ha observado que la utilización de

excipientes con propiedades hidrofílicas como sucede en las formulaciones tipo III y IV puede causar precipitación del fármaco, principalmente en aquellas formulaciones donde la proporción hidrofílica es mucho mayor a la proporción hidrofóbica, ya que aun cuando se observe un sistema homogéneo en cual el fármaco se encuentra totalmente solubilizado, al ser administrado oralmente, el volumen de líquido estomacal e intestinal, así como el movimiento peristáltico generaran una rápida dispersión y dilución de los componentes de la formulación, principalmente de los excipientes hidrofílicos que mantienen solubilizado al fármaco, por lo que la baja solubilidad acuosa de la molécula favorecerá su precipitación²⁸.

Por tanto el éxito de una formulación tipo III consiste en evitar la producción de un sistema demasiado hidrofílico, ya que este incrementa la posibilidad de que el sistema pierda su capacidad de mantener disuelto al fármaco durante la fase de dispersión²⁸.

2.4.4 Formulaciones tipo IV

En el caso de las formulaciones tipo IV la probabilidad de incrementar la absorción del fármaco con éxito es casi nula, ya que, a diferencia de los fármacos utilizados en las formulaciones I a III, la baja solubilidad acuosa de los fármacos utilizados en esta categoría no se encuentra relacionada con sus propiedades lipofílicas, por lo que la utilización de excipientes lipídicos y el proceso digestivo no tienen ningún efecto positivo sobre el incremento de su solubilidad y permeabilidad, por lo que este tipo de formulaciones se basa en el uso de grandes cantidades de surfactantes y cosolventes de carácter hidrofílico como única herramienta para incrementar su biodisponibilidad, por tanto, el destino más probable de la formulación es la precipitación del fármaco en forma de partículas cristalinas o amorfas^{12,28,30}.

Aun cuando se ha observado que el uso exclusivo de surfactantes solubles en agua disminuye la pérdida de capacidad de solvencia, está no se considera una estrategia viable debido a las propiedades irritantes que tienen estos compuestos a nivel de mucosa intestinal cuando son utilizados en grandes cantidades. Actualmente este tipo de formulación es poco usado, sin embargo, es aplicado comercialmente al Amprenavir cápsulas, cuya formulación es una mezcla de tocoferil polietilenglicol succinato 100 (TPGS), PEG 400 y propilenglicol, donde la utilización tanto de surfactantes hidrofílicos como de cosolventes mejoran la dispersión del surfactante y mantienen estable al sistema³⁰.

2.5 Excipientes utilizados en las formulaciones basadas en lípidos

Las grandes diferencias entre los tipos de formulaciones del sistema LFCS, hacen que el número de excipientes que pueden ser utilizados sea basto y complejo, ya que en la mayoría de las ocasiones los estudios que se tienen sobre ellos, principalmente respecto a su farmacocinética es bajo, por lo que aun cuando su desempeño sobre el incremento en la biodisponibilidad de fármacos sea favorable, el desconocimiento sobre los efectos adversos que estos pueden crear merma su utilización. Existen diferentes factores que influyen en la selección de los excipientes en formulaciones basadas en lípidos , entre los que se encuentran su capacidad para mantener disuelto al fármaco, miscibilidad, estado físico a temperatura ambiente, capacidad para promover la auto dispersabilidad de las formulaciones, farmacodinamia, farmacocinética (toxicidad), compatibilidad con cápsulas, estabilidad química y costo³⁰.

Entre los excipientes más utilizados se encuentran los aceites compuestos por triglicéridos de cadena media y larga, ya sea de tipo natural, semisintético o sintético; así como solventes solubles en lípidos, surfactantes, cosurfactantes y cosolventes.

Actualmente existen diferentes clasificaciones para los excipientes, algunos autores los clasifican como naturales, semisintéticos y sintéticos³², mientras que en su mayoría son clasificados en base a su función (surfactantes, humectantes, solventes, cosolventes y aglutinantes)²⁸.

2.5.1 Triglicéridos

Los aceites vegetales se caracterizan por ser mezclas de triglicéridos, donde los ácidos grasos presentan diferente longitud de cadena e insaturaciones. En general, su punto de fusión se incrementa al incrementar su grado de insaturación, que a su vez aumenta su susceptibilidad a sufrir reacciones de oxidación, sin embargo, pueden ser sometidos a procesos de hidrogenación con el fin de disminuir el número de insaturaciones. Con base en la longitud de su cadena se clasifican en cortos (menor a 5 carbonos), medianos (de 6 a 12 carbonos) y grandes (mayor a 12 carbonos)^{28,35}.

Los triglicéridos de aceites vegetales son comúnmente utilizados, ya que forman parte de la comida que se consume diariamente, por lo que son totalmente metabolizados y absorbidos. Son mezclas de ésteres de ácidos grasos de cadena larga insaturados (triglicéridos de cadena larga),

los cuales pueden ser procesados para producir triglicéridos de cadena media. En la **Tabla 4** se muestran algunos ejemplos de triglicéridos de cadena media y larga²⁸.

Los triglicéridos semisintéticos como los ácidos grasos de cadena media y los glicéridos derivados de productos naturales generalmente son combinados con sustancias hidrofóbicas para actuar como vehículos, humectantes, surfactantes, autoemulsificantes³².

Tabla 4. Triglicéridos utilizados en formulaciones orales

Triglicéridos de cadena media	Triglicéridos de cadena larga
➤ Gliceril tricaprilato/caprato (triglicéridos derivados del aceite de coco y palmítico)	➤ Aceite de maíz
➤ Captex® 300	➤ Aceite de oliva
➤ Migliol® 810	➤ Aceite de cacahuete
➤ Migliol® 812	➤ Aceite de ajonjolí
➤ Neobee® M-5	➤ Aceite de soya
	➤ Aceite de la semilla de girasol
	➤ Aceite de la semilla de algodón
	➤ Aceite de coco
	➤ Aceite de canola
	➤ Aceites vegetales hidrogenados

Fuente: Elaboración propia

Los triglicéridos son compuestos altamente lipofílicos, en los que su capacidad de solvencia se encuentra en función de la concentración de grupos éster, por lo que los triglicéridos de cadena media presentan una mayor capacidad que los de cadena larga, además presentan una menor predisposición a la oxidación, por lo cual son los más utilizados en las formulaciones basada en lípidos²⁸.

2.5.2 Mezcla de glicéridos.

Las mezclas de glicéridos (monoglicéridos y diglicéridos) son producidas mediante hidrólisis parcial de los triglicéridos, cuya composición depende de la fuente de triglicéridos, así como del grado de hidrólisis al que son sometidos. En general las mezclas de mono y diglicéridos de cadena larga son una buena opción para formulaciones líquidas y tienen amplio uso, ya que presentan mejor capacidad de solvatación que los triglicéridos.

Los glicéridos de cadena media son ampliamente utilizados en las formulaciones de tipo II y III para promover la formación de sistemas autoemulsificantes, los cuales han demostrado tener una mayor capacidad de solvencia al ser combinados con surfactantes, que a su vez incrementa su capacidad para promover la autoemulsificación; sin embargo los glicéridos de cadena larga son

mucho mejor adsorbidos y susceptibles a transporte de tipo linfático que los de cadena media, lo cual incrementa la biodisponibilidad del fármaco, por lo que la elección del tipo de glicéridos a utilizar dependerá de las propiedades de solubilidad y permeabilidad del fármaco liposoluble²⁸.

Tabla 5. Glicéridos más utilizados-

Mono y Diglicéridos
➤ Gliceril monocaprilocaprato (Capmul® MCC)
➤ Gliceril monoestearato (Geleol™, Imnwintor® 191, Cutina™ GMS y Tegin™)
➤ Gliceril distearato (Preciro™ ATO5)
➤ Gliceril monooleato (Peceol™)
➤ Gliceril monolinoleato (Masine™ 35-1)
➤ Gliceril dibehenato (Compritrol® 888ATO)

Fuente: Elaboración propia

2.5.3 Surfactantes

Son clasificados en iónicos y no iónicos, sin embargo, únicamente los no iónicos son de uso comercial, ya que los primeros son altamente tóxicos. Investigaciones han demostrado que los surfactantes iónicos son capaces de penetrar las membranas biológicas y solubilizar sus componentes²⁸, por lo que son altamente irritantes para la mucosa gastrointestinal, en general los surfactantes catiónicos son mucho más tóxicos que los aniónicos, sin embargo ambos han sido retirados del mercado farmacéutico^{28,32}.

Entre los surfactantes no iónicos, lo más utilizados son los ésteres de sorbitán (Span 20, 40, 60, 80, y 85), los polisorbatos (Tween 20, 40, 60, 80 y 85) y el aceite de ricino (Cremophor EL y RH40) respectivamente (**Tabla 6**), lo cuales presentan cadenas grandes ya que se ha demostrado que son menos tóxicos que aquellos de cadena simple. Estos compuestos presentan una DL₅₀ oral e intravenosa de 50 g/kg y 5 g/kg respectivamente, por lo que su utilización en formulaciones orales administradas por un periodo de tiempo corto (enfermedades agudas) puede ser tolerado, actualmente los medicamentos de uso crónico no contienen surfactantes, a excepción de los productos inhibidores de la proteasa para tratar la enfermedad del VIH como Kaletra, Norvir y Agenerase, los cuales contienen grandes cantidades de surfactantes, por tanto los pacientes ingieren de 2 a 3 g de Cremophor o TPGS diariamente al consumir de 2 a 4 dosis de este tipo de medicamentos durante el día²⁸. Por otra parte, su utilización en altas concentraciones puede hacer quebradizas a las cápsulas de gelatina dura debido a sus propiedades higroscópicas.

Los surfactantes pueden ser clasificados con base en su solubilidad en medio acuoso. Los insolubles en agua son aquellos aceites que presentan una menor polaridad, como los ésteres no polietoxilados, cuyo HLB va de 8 a 12, los cuales adsorben fuertemente en la interfase aceite-agua. Se caracterizan por ser hidrofóbicos, sin embargo, presentan la hidrofilia suficiente para formar sistemas micelares autoemulsificantes en medio acuoso al ser sometidos a agitación, por lo que también se les conoce como sustancias dispersables en agua, donde su solubilidad será dependiente del grado de etoxilación. Los más comunes son los oleatos como el triolato de sorbitán polioetoxilado (Tween 85) o el triolato de gliceril poliexitilen 25 (Tagat TO), cuyo HLB va de 11 a 11.5 los cuales son de amplia aplicación en los sistemas de formulación basada en lípidos tipo II. Debe tenerse presente que la mezcla de surfactantes solubles e insolubles en agua como Tween 80 y Span 80 respectivamente pueden ser utilizados para obtener un HLB con valor de 8 a 12, sin embargo, el desempeño de esta mezcla será diferente a los surfactantes que se encuentran compuestos únicamente por moléculas insolubles en agua, aunque el HLB sea el mismo²⁸.

Los surfactantes solubles en agua son los más utilizados en las formulaciones tipo III y IV del BCS para formar sistemas autoemulsificantes; presentan un HLB mayor a 12. Entre los más utilizados se encuentran el Cremophor EL y RH40. La gran mayoría son sintetizados al hacer reaccionar PEG con aceites vegetales hidrolizados para generar mono y diésteres de PEG; mientras que otros son producto de la reacción de óxido de etileno con ésteres de sorbitán para producir polisorbatos, cuyo carácter anfifílico es dependiente del grupo éster presente en el ácido graso.

Tabla 6. Surfactantes no iónicos más utilizados

Surfactantes
➤ Gliceril monoleato
➤ Aceite de ricino hidrogenado (cremophor RH40 y RH60)
➤ Aceite de ricino (cremophor EL)
➤ Ésteres de sorbitan (Span 20, 40, 60, 80, 83 y 85)
➤ Polisorbatos (Tween 20, 40, 60, 80 y 85)
➤ Polietilen glicol (d- α tocoferol succinato 1000 (TPGS))
➤ Glicérido oleico o linoleico (Labrafil® M-1944CS, M2125CS)
➤ Glicéridos caprílico/capríco (Labrasol®)
➤ Glicéridos estearílico o laurico (Gelucire® 50/13, 44/14)
➤ Polioxietileno (Brij 35, 58 78 y 98)
➤ Poloxameros (Pluronic F68, L64, L101, P105)

Fuente: Elaboración propia

Se ha determinado que los surfactantes tienen un efecto directo sobre la biodisponibilidad, ya que afectan el sistema de transporte de tipo ABC mediado por la glicoproteína P. Estudios han demostrado que el Cremofor es capaz de inhibir a esta proteína, sin embargo el mecanismo por el que lo hace aún no ha sido elucidado, aunque se plantea que puede ser debido a un cambio conformacional en la proteína causado por la interacción de las moléculas de surfactante con sus dominios al entrar en la membrana plasmática de la célula²⁸.

Los surfactantes son de naturaleza anfifílica, por lo que promueven la formación de micelas en medios acuosos por arriba de la concentración micelar crítica (CMC), que incrementa la solubilidad acuosa de fármacos hidrofóbicos, los cuales presentan gran afinidad por el interior de la micela de carácter lipofílico y se almacenan dentro de esta. Los surfactantes se colocan en la interfase formada entre el fármaco liposoluble y el medio acuoso formando micelas esféricas, cuya conformación maximiza el área superficial de interacción del grupo polar del surfactante con el medio acuoso y minimiza la interacción de la parte apolar. La formación de micelas incrementa el área interfacial del sistema, disminuyendo la tensión superficial entre el fármaco y el medio acuoso que a su vez favorece la solubilidad²⁶.

Un incremento de la región hidrofóbica (cadena alquílica) del surfactante genera una disminución tanto de su solubilidad como de la CMC, así como un incremento del núcleo de la micela²⁶, lo cual desfavorece la solubilización de moléculas lipofílicas, ya que el área interfacial no es incrementada de manera efectiva.

Uno de los posibles inconvenientes de los surfactantes es su dilución, ya que puede causar la precipitación del fármaco, la cual se presenta cuando la concentración del surfactante se acerca a la CMC o cuando el sistema micelar contiene una concentración de fármaco cercana a la de su solubilidad máxima, sin embargo esto es poco probable ya que su capacidad de solubilidad incrementa linealmente al incrementar la concentración de surfactante por arriba de su CMC y decrece de la misma manera; lo cual no sucede con los cosolventes, para los que la disminución de la solubilidad respecto a la disminución de cosolvente no es lineal sino exponencial, generando una precipitación del fármaco, tal comportamiento ha sido atribuido a la capacidad de los surfactantes de formar micelas, mientras que los cosolventes únicamente actúan mediante interacciones débiles²⁶.

2.5.4 Cosolventes

Los cosolventes son compuestos parcialmente solubles en agua, los cuales ayudan a reducir la polaridad del medio acuoso que a su vez favorecen la solvatación de moléculas hidrofóbicas. Entre los más utilizados se encuentran PEG 400, propilenglicol, etanol, DMA y glicerol. Estos, incrementan la capacidad de solvencia de la formulación y en combinación con surfactantes mejoran la dispersabilidad de sistemas diluidos en medios acuosos ya que mejoran la solvatación de surfactantes no iónicos, incrementan su CMC y reducen el tamaño de micela²⁶.

Los cosolventes pierden rápidamente su capacidad de solvatación al ser diluidos, la cual decrece de manera exponencial con respecto a la disminución de la concentración del cosolvente y puede generar la precipitación del fármaco durante la dispersión de la formulación en medio acuoso, por lo que su uso individual requiere que estén en grandes cantidades para generar un buen desempeño, además, aquellos con bajo peso molecular presentan incompatibilidad con las cápsulas; por lo que se recomienda su uso en combinación con surfactantes.

2.6 Tecnología aplicada

Las cápsulas como forma farmacéutica han sido por mucho tiempo la herramienta de elección para la liberación de fármacos lipofílicos, principalmente aquellos de ingesta oral, sin embargo, actualmente el surgimiento de nuevas tecnologías, principalmente aquellas capaces de transformar a una formulación semisólida o líquida en partículas sólidas como polvos, gránulos o pellets ha hecho que hoy en día las formulaciones basadas en lípidos no se encuentren limitadas a la utilización de cápsulas de gelatina dura o blanda. Por tanto, las formulaciones basadas en lípidos pueden ser administradas en forma de tabletas, que una vez diluidas en tracto gastrointestinal sufrirán un proceso de auto emulsificación o micro autoemulsificación que incrementará el área de contacto, solubilidad y biodisponibilidad⁷.

2.6.1 Autoemulsificación (SEDDS)

Son mezclas isotrópicas de aceite, surfactante, cosolvente y fármaco solubilizado físicamente estables. Forman rápidamente emulsiones finas de aceite en agua (w/o) cuando son dispersadas en una fase acuosa bajo agitación leve. Este tipo de formulaciones se encuentra clasificada en sistemas de liberación auto-microemulsificante (SMEDDS) y sistemas de liberación de fármaco auto-nanoemulsificantes (SNEDDS) según el intervalo del tamaño de glóbulo formado, donde las

SMEDDS van de 100 a 250 nm, mientras que las SNEDDS tienen un tamaño menor a 100 nm, aunque algunos autores como D.J. Hauss describen a los SNEDDS como glóbulos con un tamaño menor a 50 nm^{12,32}.

Esta técnica se basa en que el tamaño de la partícula es inversamente proporcional al área superficial del total de partículas por unidad de volumen, ya que se ha demostrado que una mayor área superficial favorece la solubilización, así como a una liberación del fármaco más uniforme y rápida, seguida de una mayor absorción y biodisponibilidad; sin embargo su desempeño depende de mantener solubilizado al fármaco hasta que sea absorbido por el tracto gastrointestinal, por lo que la elección del tipo de surfactante a utilizar es crucial, ya que la utilización de surfactantes miscibles en agua requiere mayores cantidades respecto a los no miscibles en agua, lo cual puede llevar a precipitación del fármaco una vez que la formulación es sometida a dilución en tracto gastrointestinal³².

Anteriormente este tipo de formulaciones eran únicamente encapsuladas, ya sea en cápsulas de gelatina dura o blanda, sin embargo el volumen de una cápsula en ocasiones era insuficiente para solubilizar por completo a la dosis de fármaco, por lo que actualmente existen las dispersiones sólidas autoemulsificantes en las que el fármaco se encuentra disperso en una matriz de excipientes inerte ya sea en forma cristalina o amorfa, por lo que la mezcla de excipientes-fármaco puede ser administrada en forma de tabletas que autoemulsificarán y formarán sistemas micelares al tener contacto con los líquidos gastrointestinales³².

Se ha observado que la rápida emulsificación de estas formulaciones en tracto gastrointestinal genera tanto una mejora de la biodisponibilidad oral como un perfil de concentración en plasma reproducible, por lo que actualmente es utilizado en la producción de diferentes medicamentos que incluyen a Ciclosporina A, Isotretinoína, Ritonavir, Saquinavir, Amprenavir y Tripanavir como principio activo¹².

2.7 Técnicas para la producción de partículas sólidas

2.7.1 Enfriamiento por aspersión (spray cooling)

Proceso por el cual la mezcla fundida es atomizada dentro de una cámara de enfriamiento mediante atomizadores ultrasónicos, rotatorios, a presión, etc., sin embargo, se ha observado que la atomización ultrasónica da mejores resultados particularmente para las formulaciones basadas

en lípidos. Al entrar en contacto con el aire frío las partículas fundidas se enfrían y se cristalizan en partículas esféricas sólidas que caen en el fondo de la cámara y son colectadas como polvos finos que pueden ser usados para el desarrollo de formas sólidas como tabletas o ser directamente llenadas en cápsulas de gelatina dura³¹.

Parámetros clave:

- Tanto excipientes como fármaco deben tener un punto de fusión entre 50 y 80 °C.
- La viscosidad de la formulación durante la atomización y enfriamiento debe permitir una rápida y completa cristalización de las partículas esféricas.

Debe contemplarse que la capacidad de carga del fármaco es limitada (máximo 30%) debido a las propiedades viscosas de la solución. Los excipientes más utilizados en esta técnica son esteroil polioxiglicéridos como Gelucire 50/30, el cual facilita la producción de micropartículas con una estrecha distribución del tamaño de partículas que a su vez incrementa el perfil de liberación para fármacos pobremente solubles³¹.

2.7.2 Secado por aspersión (Spray drying)

Es un proceso en el cual la mezcla excipientes-fármaco es solubilizada en solventes orgánicos (en la preparación de emulsiones sólidas, la utilización de solventes se intercambia por la utilización de fases oleosas como TCM), posteriormente la solución líquida es atomizada dentro de una cámara con aire caliente para evaporar la fracción volátil (agua o solventes) contenidos en la solución, y generar micropartículas sólidas. Los equipos de atomización empleados suelen ser los mismos que los utilizados en el enfriamiento por aspersión, únicamente difiere la temperatura del aire circulante en la cámara de atomización.

En fármacos como Eteroxicoxib y Glibenclamida se han utilizado polioxigliceridos (lauril o estearoil) ya sea solos o en combinación con acarreadores sólidos como dióxido de silicio para la formación de micropartículas, donde el Gelucire[®] forma puentes de hidrógeno con el principio activo permitiendo la dispersión sólida estable del fármaco amorfo en micropartículas, lo cual favorece su liberación. Respecto a la preparación de emulsiones sólidas (estás son suspensiones? O dipersiones sólidas?), esta técnica mitiga algunos de los problemas asociados a las emulsiones

como separación de fase y contaminación en anaquel; posteriormente estas pueden ser resuspendidas en agua antes de su uso³¹.

2.7.3 *Melt granulation o pelletización*

Esta técnica permite la transformación de mezcla de polvos en las que se encuentra contenido el fármaco en gránulos o pellets esféricos mediante agitación continua con un aglutinante (PEG, ácidos grasos, alcoholes ácidos o poliglicéridos glicosilados), el cuál puede ser atomizado en estado fundido sobre la mezcla de polvos o bien ser incorporado en forma semisólida, ya que el calor generado por la fricción entre partícula-partícula durante el mezclado logrará fundirlo. El propósito del aglutinante es incrementar las fuerzas de cohesión entre excipientes y fármaco mediante la formación de aglomerados pequeños, los cuales al continuar en un proceso de agitación adicional formaran pellets esféricos^{31,32}.

La pelletización puede ser afectada por la velocidad y tiempo de agitación, el tamaño de partícula del aglutinante y la viscosidad del mismo; las cuales pueden afectar la nucleación de los pellets, correspondiente al inicio de la formación del gránulo. Excipientes de bajo tamaño de partícula o de baja viscosidad atomizados a velocidades de agitación alta favorecen la distribución homogénea del aglutinante sobre la superficie del polvo; mientras que la inmersión del polvo es favorecida por la combinación de aglutinantes con tamaño de partícula grande y alta viscosidad bajo agitación lenta. La homogénea distribución del tamaño del granulo será controlada por la velocidad de corte y agitación. Los parámetros que deben considerarse para la obtención de resultados convenientes son forma y tamaños de partícula del fármaco, así como su solubilidad en el aglutinante, el comportamiento termoplástico, el punto de fusión y la concentración de aglutinante, aunque generalmente son utilizados en concentración de 15-25% w/w, esta es determinada respecto al tamaño de partícula de la mezcla de polvos utilizada³¹.

Está técnica no solo incrementa, sino que también retarda la liberación del fármaco³², en general una amplia gama de lípidos sólidos y semisólidos pueden ser utilizados como aglutinantes para la producción de dispersiones sólidas. Los lípidos con un HLB bajo (menor a 12) y punto de fusión alto son adecuados para una liberación controlada, mientras que aquellos con un HLB alto (mayor a 12) son adecuados para una liberación inmediata³¹. Los polioxiglicéridos (polientilenglicoles) son una clase de lípidos ampliamente utilizados con dicha finalidad, ya que

son altamente eficaces en el incremento de la tasa de disolución y biodisponibilidad en fármacos pobremente solubles en medio acuoso como Diazepam y Eterocoxib. Además, la técnica de *Melt granulation* también puede ser utilizado para adsorber sistemas sólidos autoemulsificantes en acarreadores como sílica y aluminosilicato de magnesio³⁶.

2.7.4 *Extrusión por fusión*

Es un proceso que se encuentra libre de solventes y que permite una alta capacidad de carga, así como un contenido uniforme para principios activos administrados en bajas dosis; el cual consiste en la manufactura de dispersiones sólidas, se basada en la utilización de agentes aglutinantes sólidos (polímeros) que funde a temperaturas entre 50-80 °C, en lugar de solventes acuosos u orgánicos. Esta propiedad permite emplear esta técnica para la formulación de fármacos sensibles a la humedad, evitar el uso de solventes orgánicos y acortar el proceso de granulación en términos de tiempo y energía al eliminar la fase de secado. Actualmente es una alternativa en la formulación de principios activos insolubles en agua, como en el 17-β estradiol que actualmente utiliza este tipo de técnica³¹.

La tecnología más utilizada para la extrusión por fusión en caliente es la extrusión doble husillo co-rotante y consiste en transportar, fundir y mezclar el polímero y aditivos, y forzarlo a través de una boquilla bajo condiciones controladas para formar un nuevo material o producto. El extruido se solidifica al ser enfriado después de salir de la extrusora. La selección de los polímeros afecta el mecanismo y la velocidad de liberación del principio activo; así mismo es posible generar diferentes formas de liberación de medicamentos, tales como gránulos, pellets o perlas³⁷.

Los polímeros más utilizados,, incluyen: copolímeros de vinilpirrolidona, vinilacetato, de polivinil caprolactama, polivinilacetato y polietilenglicol, así como a los copolímeros catiónicos de butil/metil metacrilato y dimetilaminoetil metacrilato. La utilización de polímeros de tipo entérico ayuda a prevenir la liberación del ingrediente activo, inmediatamente después de la administración oral, y retrasa su entrega hasta que alcance el intestino delgado, donde es finalmente liberado, entre estos polímeros se encuentran los copolímeros de ácido metacrílico y etilacrilato, los copolímeros de hidroxipropil metilcelulosa, acetato, ftalato y succinato³⁷.

2.7.5 Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) y acarreadores nanoestructurados (NLC)

Ambos tienen un tamaño de partícula que va de 50-1000 nm, se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente e incluyen componentes lipídicos. Los SLN se caracterizan por tener un núcleo sólido y son producidos por homogenización de la matriz sólida, el fármaco y una solución acuosa de surfactante a alta presión; mientras que los NLC tienen un núcleo líquido, estos son derivados de los SLN y tienen como fin incrementar la capacidad de carga para el fármaco, además de permitir controlar la liberación de formulaciones aplicadas en forma oral, intravenosa y tópica, generalmente se encuentran compuestos por un excipiente lipídico en forma líquida como los triglicéridos de cadena media, además de los componentes de SLN³¹

2.8 Sistemas *liquisolid*

Liquisolid es una técnica que permite la formación de partículas sólidas que pueden ser utilizadas para la producción de tabletas o cápsulas de gelatina dura con procesos y tecnología ampliamente conocida, es una técnica prometedora que incrementa la disolución, solubilidad y biodisponibilidad en el caso de fármacos de baja solubilidad^{24,38} y que además funciona como un sistema de liberación sostenida con patrón de liberación de orden cero en fármacos hidrofílicos^{39,40}.

Involucra la adición de formulaciones lipídicas líquidas sobre acarreadores sólidos, resultando en una mezcla que es homogeneizada a través de un mezclador, con buenas propiedades de flujo y compactación, lo cual favorece su utilización en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas para administración oral. Entre los acarreadores más utilizados se encuentra el silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, dióxido de silicio y nanotubos de carbono; caracterizados por su alta capacidad de absorción, lo cual permite una alta capacidad de carga³¹.

El proceso es simple y barato, sin embargo, al ser utilizados en formas farmacéuticas como tabletas, la utilización de dosis altas de fármaco se convierte en una limitante, debido a la dilución de la formulación lipídica en el acarreador y posteriormente en los excipientes utilizados en una formulación convencional para tabletas (diluyente, lubricante, deslizante, desintegrante, etc), lo cual genera tabletas de gran tamaño difíciles de deglutir; por lo que es recomendable que las partículas sólidas sean directamente llenadas en cápsulas³¹.

2.8.1 Funcionamiento

Los sistemas *liquisolid* son definidos por Spiridon Spireas⁴¹ como una mezcla de polvo seco, no adherente, de flujo libre y con propiedades de compresión. El principio básico es convertir a un fármaco disperso en un líquido (soluciones, suspensiones o emulsiones) en un polvo de flujo libre, mediante su absorción y adsorción en acarreadores de alta porosidad y recubridores con alta capacidad de adsorción^{23,38}. El principio activo es disuelto en un solvente no volátil, en el cual presenta alta solubilidad, formando una solución que es cargada en un acarreador hasta su saturación; dando lugar a una película sobre su superficie compuesta por partículas de la solución que se encuentran en exceso, las cuales serán adsorbidas por el recubridor generando partículas de polvo seco con buenas propiedades de flujo para su encapsulación o compresión^{23,42,43}.

El sistema *liquisolid* incluye tanto el proceso de absorción como el de adsorción⁴⁴; inicialmente el líquido es absorbido al difundir hacia el interior de las partículas donde es dispersado y capturado por la estructura interna, una vez que llega a la saturación ocurre un proceso de adsorción, en el cual el líquido se dispersa sobre la superficie interna y externa del acarreador (**Figura 1**).

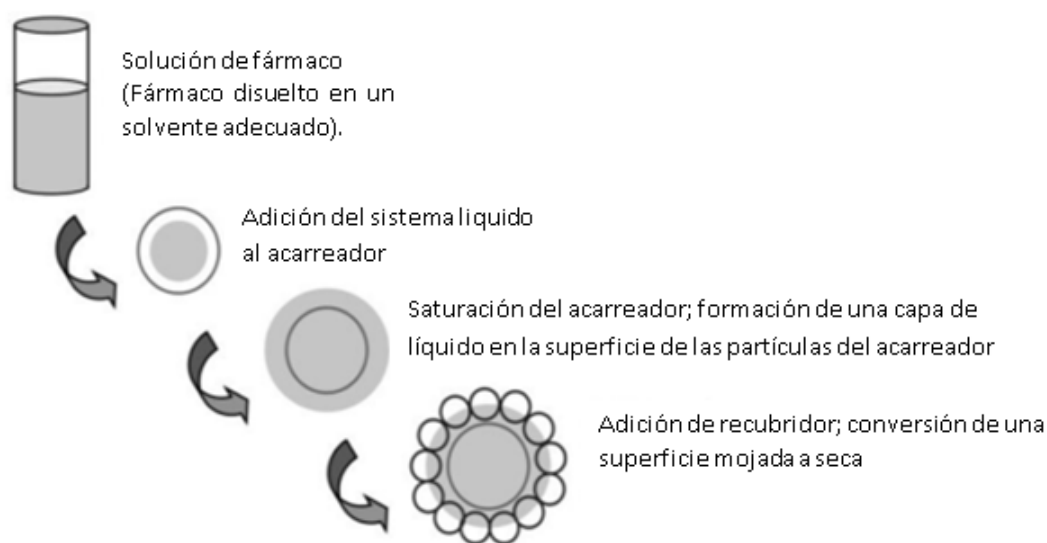


Figura 1. Representación esquemática del sistema liquisolid

Fuente: Tomado de Spiridon Spireas⁴¹

Para asegurar la selección de los excipientes, son realizadas calorimetría diferencial de barrido (DSC: *Differential scanning calorimetry*) para evaluar las propiedades termotrópicas del

fármaco, microscopía de rayos X (XRD: *X-ray diffraction*) que permite la caracterización del estado cristalino del fármaco y microscopía electrónica de barrido (SEM: *scanning electron microscopy*) para evaluar las características morfológicas de los excipientes y el sistema acarreador-fármaco; en las cuales, la ausencia o cambio en uno de los picos característicos del fármaco indica: en la DSC que el fármaco se encuentra en solución y por tanto disperso en la matriz sólida; mientras que en la XRD indica que el fármaco ha pasado de su forma cristalina a amorfa o solubilizada, la forma amorfa mejora la solubilidad aparente del principio activo y a su vez el perfil de disolución⁴².

2.8.1.1 Solventes

Los solventes se caracterizan por ser no volátiles, inertes, de alto punto de ebullición y baja viscosidad, con propiedades lipofílicas o anfílicas, se prefiere que sean miscibles en agua como los glicoles y polisorbatos^{38,43,44}. Los solventes más utilizados son propilenglicol (PG) y polietilenglicol (PEG), principalmente PEG 400; mientras que Tween 80 es el polisorbato más utilizado, también se han usado N-N- dimetil acetamida, Synperonic® PE/L61, Cremophor® EL, Transcutol®, Labrasol® y Solutol® HS-15. La afinidad de los fluidos oleosos o acuosos por una matriz sólida depende de diferentes factores, sin embargo se ha documentado que el uso de solventes no volátiles incrementa dicha afinidad, lo cual aumenta la capacidad de los fármacos poco solubles para esparcirse sobre la superficie sólida del acarreador y recubridor, y a su vez asegura la dispersión molecular del principio activo en la formulación³⁹

A diferencia de los sistemas sólidos autoemulsificantes, no hay formación de una emulsión después de la agitación en tracto gastrointestinal debido a que en su mayoría se usan solventes miscibles en agua³⁸. Diferentes estudios han determinado que el solvente tiene un efecto significativo sobre la liberación y disolución del fármaco⁴⁰, se sugiere utilizar el vehículo con la mayor capacidad para solubilizar al fármaco, lo cual incrementa el perfil de disolución; no obstante en el caso de sistemas *Liquisolid* de liberación sostenida son utilizados solventes en las que el fármaco presenta baja solubilidad⁴³.

2.8.1.2 Acarreadores

Los acarreadores juegan el papel principal para obtener partículas sólidas, deben ser materiales porosos, de alta SSA y en consecuencia de gran capacidad de absorción, son seleccionados en

base a su capacidad de retención y propiedades de compresibilidad que brindan a la mezcla de polvo final²³.

Las propiedades de compresión de la celulosa microcristalina (MCC) se debe a que sus partículas se mantienen juntas debido a puentes de hidrógeno, los cuales al ser comprimidos son deformados de manera plástica, grandes cantidades de área superficial entran en contacto durante la deformación plástica y da lugar a la formación de enormes cantidades de enlaces de puente de hidrógeno que permite la formación de compactos fuertes⁴⁴.

La MCC y sílica coloidal, eran hasta hace algunos años los principales materiales utilizados como acarreador y recubridor respectivamente; una de las limitantes es que la capacidad de retención de la MCC en comparación con la de la sílica es mucho menor, por lo que se utilizaban grandes cantidades de sílica para incrementar la capacidad de retención; sin embargo, se ha documentado que la utilización de grandes cantidades de sílica disminuye las propiedades de compresión del sistema *Liquisolid*. Con base a los estudios realizados por Spiridon Spireas⁴¹ y otras publicaciones en la literatura científica, se determinó que la proporción adecuada de acarreador-recubridor es 20:1, con la cual es posible obtener un polvo de flujo libre con propiedades de compresibilidad; no obstante, esto se ha convertido en una desventaja para aplicar la técnica *Liquisolid* en fármacos a dosis altas, ya que requiere de grandes cantidades de MCC debido a su baja capacidad de retención, que a su vez incrementa el peso de la tableta y dificulta su deglución; lo cual ha generado la búsqueda de nuevas estrategias que permitan reducir la cantidad de acarreador utilizado³⁸.

Se ha reportado que la adición de polímeros hidrofílicos como polivinil pirrolidona (PVP), hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y PEG 35000 en la dispersión líquida permiten incrementar el factor de retención de la matriz sólida acarreador-recubridor y a su vez el perfil de disolución^{38,40,44} sin embargo, uno de los enfoques más prometedores es el uso de acarreadores con alta SSA.

Tabla 7. Área superficial específica de diferentes acarreadores

Acarreador	SSA (m ² /g)
➤ Neusilin® UFL2 (aluminosilicato de magnesio)	339 ^{23,25}
➤ Aerosil® 200 (sílica coloidal)	201 ²³
➤ Florite® (silicato de calcio)	142 ²³

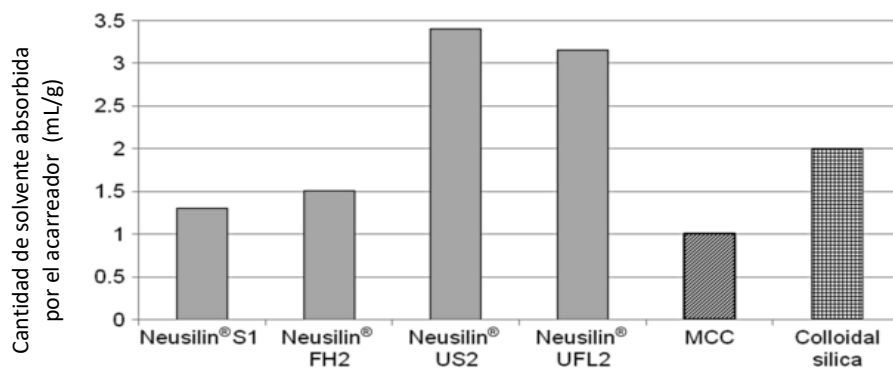
➤ Fujicalin® (fosfato dibásico de calcio anhidro)	32 ²³
➤ Avicel pH 200 (celulosa microcristalina)	1.18 ^{38,44}
➤ Almidón	0.6 ⁴⁰
➤ Sorbitol	0.37 ^{38,40,44}
➤ Lactosa	0.35 ³⁸

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de ^{23,25,38,40,44}

Actualmente existen diferentes publicaciones que indican, que el SSA y porosidad, son factores clave en la capacidad de retención de los materiales utilizados como acarreadores; se ha determinado que materiales como el Neusilin® UFL2 y Florite® que presentan mayor porosidad y SSA mayores a 100 m²/s presentan mucho mayor capacidad de retención en comparación con acarreadores como MCC, Lactosa, Sorbitol, y Almidón con SSA menores a 1 m²/s^{23,40}, (

Tabla 7).

El aluminosilicato de magnesio (Neusilin® UFL2, Pharmasob® y Veegum®) se encuentra disponible en diferentes grados y es utilizado en compresión directa y granulación húmeda. El Neusilin® UFL2 US2 es el que presenta mayor capacidad de retención, seguido por UFL2, FH2 y S1, (**Figura 1**); lo cual se debe a que el Neusilin US2 es preparado por secado por aspersión y por tanto exhibe una mayor SSA y porosidad, además también presenta buenas propiedades de flujo y de compresibilidad³⁸.



Fuente: Vraníková y colaboradores³⁸

Figura 2. Capacidad de absorción de algunos grados de Neusilin® UFL2 en comparación con MCC y sílica coloidal

El fosfato dibásico de calcio anhidro es otro de los acarreadores con mayor SSA y es utilizado en compresión directa; se ha observado que en comparación con la forma dihidrata, la forma anhidra

presenta mayor capacidad de retención. Con base en el SSA, el silicato mesoporoso (tamaño de poro de 2-50 nm), con un SSA mayor a 1500 m²/g podría ser utilizado como acarreador, además se ha reportado que el fármaco pierde su cristalinidad cuando es depositado sobre silicato mesoporoso, lo cual incrementa su perfil de disolución³⁸. En general se ha documentado que los silicatos (Neusilin® UFL2, Florite® (silicato de calcio), entre otros son los que presentan mayor SSA y por tanto mayor capacidad de retención²³.

2.8.1.3 Materiales de recubrimiento

Los materiales de recubrimiento tienen como principal objetivo asegurar que la mezcla final sea seca y de flujo libre, por lo que además de presentar una alta capacidad de adsorción, son partículas muy finas, de 10 a 5000 nm de diámetro como la sílica coloidal^{42,44}; cubren a las partículas de acarreador saturadas con solvente y adsorben el exceso de solvente que se encuentra en la superficie del acarreador, asegurando la fluidez del sistema *Liquisolid*; aun cuando presentan una alta SSA, no pueden ser utilizados como acarreadores debido a sus malas propiedades de flujo y compresibilidad³⁸

Tabla 8. Acarreadores, recubridores y solventes más utilizados en los sistemas *liquisolid*

Acarreadores	Recubridores
➤ Neusilin® UFL2 (aluminosilicato de magnesio)	Sílica coloidal en diferentes grados
➤ Kaolin	➤ Cab-O-Sil® M5
➤ Florite® (silicato de calcio)	➤ Aerosil® 200
➤ Avicel® (celulosa microcristalina; grado RTM 105, 102 y 200)	➤ Syloid® 244FP
➤ Fujicalin® (fosfato dibásico de calcio anhidro)	
➤ Eudragit® RL o RS (polímero de etil acrilato y metil metacrilato)*	
➤ Almidón	
➤ Lactosa	
➤ Sorbitol	
➤ Carbonato de magnesio	

*utilizado para liberación sostenida

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de ^{38,39,42,44}

2.8.2 Modelo matemático para calcular cantidad de acarreador y recubridor

2.8.2.1 Potencial o capacidad de retención del acarreador y recubridor (Φ)

El potencial de retención es dependiente del proceso de absorción y es definido como la máxima cantidad de masa de solvente no volátil retenida (m_{Φ}) por unidad de masa del acarreador (Q),

siempre que la mezcla final mantenga buenas propiedades de flujo⁴⁵. Para la selección de la proporción solvente: acarreador y determinación del correspondiente valor de Φ , se mide el ángulo de reposo de las mezclas solvente-acarreador; un ángulo de deslizamiento de 33°, es considerado como el óptimo para obtener buenas propiedades de flujo^{38,39}. La capacidad de retención del recubridor (q) puede ser calculada de la misma manera:

Para el acarreador $\Phi = \frac{m_{\phi}}{Q}$, mientras que para el recubridor $\varphi = \frac{m_{\phi}}{q}$

La cantidad total de líquido retenida por la mezcla acarreador-recubridor (m_T), será igual a la cantidad de solvente absorbida por el acarreador (m_{ϕ}) más la cantidad absorbida por el recubridor (m_{φ}) mientras mantengan buenas propiedades de flujo⁴⁵

2.8.2.2 Proporción acarreador-recubridor (R)

Las propiedades de flujo y compresibilidad dependen de la proporción acarreador-recubridor (R), siempre que no se exceda la capacidad de retención de cada uno de ellos. R es la proporción adecuada de acarreador-recubridor (Q:q) para obtener un polvo de flujo libre y con buenas propiedades de compresibilidad; diferentes publicaciones han documentado que la proporción 20:1 es la más adecuada⁴⁵.

$$R = \frac{Q}{q}$$

La utilización de acarreadores con una SSA baja y en consecuencia pobre capacidad de retención como la MCC, hacen que bajos niveles de R, que contienen menores cantidades de acarreador y altas cantidades de recubridor, incrementen el factor de retención debido a la utilización de acarreadores como la sílica coloidal con alta capacidad de absorción; sin embargo, altas cantidades de sílica coloidal desfavorecen las propiedades de compresibilidad y dan lugar a bajos perfiles de liberación. Por otra parte, altos valores de R dan lugar a bajos niveles de Φ , ya que, debido a la baja capacidad de absorción de la MCC, hay una gran cantidad de acarreador en comparación con la cantidad de líquido absorbida, no obstante la utilización de MCC muestra mejores propiedades de compresibilidad y desintegración; por tanto, es necesario utilizar acarreadores no solo con mayor capacidad de absorción sino también que puedan brindar buenas propiedades de flujo y compresibilidad⁴⁵.

2.8.2.3 Factor de carga del líquido (L_f)

Definido como la masa de la formulación líquida (fármaco solubilizado en el vehículo, W) que es cargada en el acarreador (Q)³⁸; la determinación de L_f permite calcularla cantidad de acarreador y recubridor en la formulación. El factor de carga del líquido también puede ser determinado mediante la relación lineal de L_f contra $1/R$, cuya ordenada al origen y pendiente corresponden al valor de Φ y φ del acarreador y recubridor respectivamente.

$$L_f = \frac{W}{Q}$$

La proporción de excipientes acarreador: recubridor (R) y el L_f se encuentra relacionado como sigue:

$$L_f = \Phi + \frac{\varphi}{R}$$

Una vez determinada el L_f , es posible determinar la cantidad de acarreador y recubridor necesarias en el sistema *liquisolid* requeridos para obtener un polvo de flujo libre de la siguiente manera⁴⁰:

$$Q = \frac{W}{L_f} \quad \text{y} \quad q = \frac{Q}{R}$$

2.8.3 Efecto del sistema *liquisolid* sobre el perfil de liberación

Una vez que se lleva a cabo la desintegración se producen partículas primarias y comienza el proceso de disolución, el cual permite la liberación del fármaco en tracto gastro intestinal para su posterior absorción a través de la membrana del enterocito. La disolución es uno de los pasos más importantes para el proceso de absorción en formas farmacéuticas sólidas de administración oral, por lo que junto con la solubilidad se ha convertido en uno de los factores clave para asegurar el éxito de la biodisponibilidad oral. El incremento en la velocidad de disolución aumenta la concentración de fármaco a uno de los lados de la membrana gastrointestinal y permite que el transporte pasivo sea favorecido debido al gradiente de concentración, por lo tanto, el perfil de liberación incrementa la absorción, no obstante, esto ocurre solo sí la velocidad de absorción se mantiene por arriba de la de disolución, lo cual es una característica de los fármacos de clase II del BCS³⁹.

Se ha establecido que el incremento del área de superficie disponible para la liberación, el aumento de la solubilidad acuosa del fármaco y la disminución de la tensión superficial entre partículas de fármaco y medio de disolución son las principales razones por las cuales el sistema *liquisolid* incrementa la liberación del fármaco^{40,43}

En el sistema *liquisolid* el fármaco se encuentra en forma sólida y al mismo tiempo solubilizado en un solvente, lo cual asegura la dispersión molecular del principio activo no solo en el solvente, sino en toda la formulación e incrementa el área de superficie disponible para la liberación^{42,44}. Cuando se alcanza el límite de solubilidad en el solvente y se coloca un exceso de fármaco, la fracción no solubilizada hace que el perfil de liberación decrezca, se ha observado que en los sistemas *liquisolid* el perfil de liberación es directamente proporcional a la fracción molecularmente dispersa en el solvente (F_M); definida como el cociente de la solubilidad del fármaco en el vehículo (S) entre la concentración del fármaco colocada en el mismo (C), S/C ⁴³; por tanto se preferirá utilizar $F_M \geq 1$, en las que la concentración del fármaco no ha superado la solubilidad del fármaco, es decir utilizar vehículos con alta capacidad para solubilizar al fármaco, lo cual incrementa la F_M y a su vez el perfil de disolución⁴⁰.

El incremento de la solubilidad del fármaco se debe a la utilización de solventes lipofílicos, que además de actuar como cosolventes, favorecen la secreción de fluidos pancreáticos y biliares, lo que permite que el principio activo forme sistemas micelares debido a sus características lipofílicas. El sistema micelar se mantiene estable ya que tanto el solvente como los fluidos pancreáticos y biliares actúan como surfactantes y permiten que el fármaco se mantenga solubilizado sin llegar a precipitar; no obstante, si la liberación del fármaco es demasiado rápida en comparación con la absorción, puede llevar a la sobresaturación, que ocasionaría la precipitación del fármaco y mermaría el perfil de liberación, pues la cantidad de solvente no será la suficiente para mantener solubilizado al fármaco⁴⁰.

Tabla 9. Formulaciones de tipo experimental que han aplicado los sistemas *liquisolid*

Fármaco	Acarreador	Recubridor	Solvente
Omelsartan Medoximil ⁴⁶	Neusilin® UFL2	Aerosil®	Acrysol® ^a EL 135
Rosuvastatina	Neusilin® UFL2		PEG 400
Griseofulvin	Neusilin® UFL2	Neusilin® UFL2*	PEG 300
Griseofulvin	Lactosa	Cab-O-sil® M5*	Cremophor® EL
Griseofulvin	Avicel®	Aerosil® 200	PEG 400

Fármaco	Acarreador	Recubridor	Solvente
Piroxicam	Avicel®	Silica coloidal	PG
Piroxicam	Avicel®	Silica coloidal	Polisorbato 80
Piroxicam ⁴⁷	Avicel® pH 102	Syloid® ^b 244 FP	PEG 4000
Repaglinida	Avicel®	Silicato de calcio	Polisorbato 80
Nifedipino	Avicel®	Aerosil® 200	PEG 400
Hidrocloruro de Tramadol	Avicel®	Silica coloidal	PG
Hidrocloruro de Bhromexina	Avicel®	Aerosil® 200	PG
Carbamazepina	Avicel®	Silica coloidal	PEG 200
Furosemida	Avicel®	Silica coloidal	Synperonic® ^c PE/L61
Glibenclamida	Avicel®	Silica coloidal	PEG 400
Ibuprofeno	Avicel®	Silica coloidal	PEG 300
Lamotrigina	Avicel®	Silica coloidal	PEG 400
Metilclotiazida	Avicel®	Silica coloidal	PEG 400
Politiazida	Avicel®	Silica coloidal	PEG 400
Loratadina	Avicel®	Aerosil® 200	PG
Gliburida ⁴⁷	Avicel®	Aerosil® 200	PG
Flutamida	Avicel®	Aerosil® 200	PEG 400
Prednisona	Avicel®	Silica coloidal	PG
Espirinolactona	Avicel®	Cab-O-sil® M5	Synperonic® PE/L61-Solutol® HS-15
Hidrocortisona	Avicel®	Silica coloidal	PG
Hidrocortisona	Avicel®	Silica coloidal (diferentes tipos)	N-N- dimetil acetamida/PEG 400 (7:3 v/v)
Prednisona	Avicel®	Silica coloidal (diferentes tipos)	N-N- dimetil acetamida/PEG 400 (7:3 v/v)
Hidroclorotiazida	Avicel® + carbonato de magnesio	Silica coloidal	PEG 200
Indometacina	Avicel®	Silica coloidal	PG
Indometacina	Avicel®	HPMC	PEG 400
Aceclofenac	Avicel®	HPMC	PEG 400
Ezetimiba	Avicel®	Aerosil® 200	
Fenofibrato	Avicel®	Silica coloidal	PG
Fenofibrato ²¹	Avicel® pH102	Aerosil® 200	PEG 400
Famotidina	Avicel® pH102	Silica coloidal	PG
Prednisolona	Avicel® pH102	Silica coloidal	PG
Valsartan ¹³	Avicel® pH102	Aerosil® 200	PG
Naproxeno	Avicel® pH102	Silica coloidal	Cremophor® EL
Carvedilol ⁴⁸	Avicel® pH101	Aerosil®	PEG 400
Felodipino ⁴⁹	Prosolv® ^d	Aerosil® 200	PEG 400
Teofilina	Eudragit® ^e RL o RS	Silica coloidal	Polisorbato 80
Hidrocloruro de propanolol	Eudragit® RL o RS	Silica coloidal	Polisorbato 80

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de ^{38,40,43}

a.aceite de ricino, b. Silica, c. copolimero de óxido de etileno-oxido de propileno, d .Combinación de MCC y Silica coloidal y e. copolimero de etil acrilato-metil metacrilato.

La disminución de la tensión superficial entre partículas de fármaco y medio de disolución se debe nuevamente al uso de solventes no volátiles con propiedades lipofílicas, lo cual disminuye la probabilidad de que el fármaco precipite⁴².

Por otra parte, Burra S. y colaboradores⁴⁴ indican que para formulaciones en las que se utiliza MCC y sílica coloidal como acarreador y recubridor respectivamente, el perfil de disolución es directamente proporcional a R hasta llegar un máximo; el mayor nivel de disolución se alcanza a valores de R de 35 a 45 y posteriormente ocurre una disminución a medida que aumenta R, lo cual se atribuye a que la disolución alcanza un valor máximo, después del cual, la alta cantidad de mezcla acarreador-recubridor evitan que el fármaco sea liberado de las partículas primarias. También se ha visto que el perfil de liberación depende tanto de la desintegración como de la disolución, por lo que la adición de superdesintegrantes como la crospovidona puede incrementar la liberación del fármaco⁴³.

Se ha reportado precipitación y en consecuencia retención del fármaco en las cavidades del acarreador cuando la formulación líquida entra en contacto con el medio de disolución, lo cual disminuye el perfil de liberación; sin embargo se ha documentado que la utilización de un inhibidor de la cristalización como la PVP puede minimizar la retención⁴⁰.

Se han publicado diferentes propuestas de formulación para fármacos con baja solubilidad aplicando el sistema *Liquisolid* mostrando un incremento en su perfil de disolución; las cuales se muestran en la **Tabla 9**.

2.8.4 *Liquisolid* como herramienta para una liberación sostenida

Se ha reportado que se puede obtener una liberación sostenida con patrón de liberación de orden cero para fármacos hidrofílicos mediante la utilización de acarreadores hidrofóbicos como Eudragit® RL o RS, lo cual es debido a una disminución en la absorción de agua que a su vez retarda la desintegración y por tanto prolonga la liberación^{38,44}; además el Eudragit® presenta menor área superficial que la MCC, por lo que es necesario utilizar una mayor cantidad de sílica para incrementar la capacidad de retención de la matriz sólida, la sílica también es un material hidrofóbico, por lo que en altas cantidades ayuda a retarda la liberación⁴⁰.

Otra forma de conseguir una liberación sostenida es mediante la disminución de la temperatura de transición vítrea (Tg) del acarreador mediante uso de polisorbatos como vehículo, lo cual ha sido probado en una formulación para clorhidrato de Propanolol utilizando Tween 80 y Eudragit RS como solvente y acarreador respectivamente; el polisorbato disminuye la Tg del Eudragit RS al afectar los enlaces intermoleculares del polímero que a su vez incrementa su flexibilidad; a temperaturas por arriba de la Tg, las partículas del polímero coalescen y forman una fina red de baja porosidad que disminuye la entrada del medio de disolución y por tanto retardan la desintegración y en consecuencia también la disolución⁵⁰.

También se ha sugerido la utilización de solventes con baja capacidad para solubilizar al fármaco que es lo opuesto a lo que se recomienda en las formulaciones *liquisolid* de liberación no modificada, como se ha mencionado la baja solubilidad disminuye el perfil de disolución y por tanto retardaría la liberación⁴⁰; sin embargo se debe tener en cuenta que la baja solubilidad podría llevar a la precipitación del fármaco.

2.8.5 Ventajas y desventajas

Ventajas

- Mayor liberación del fármaco y biodisponibilidad para fármacos con baja solubilidad, debido a que el fármaco presenta una mayor área de superficial disponible para la liberación, un incremento en la solubilidad acuosa y una disminución de la tensión superficial entre el fármaco y el medio de disolución^{40,43}.
- Bajo costo de producción comparado con las cápsulas de gelatina blanda
- Proceso simple.
- Pueden ser utilizado como sistemas de liberación sostenida en fármacos solubles en agua como hidrocloreto de Propanolol mediante la utilización de acarreadores hidrofílicos como Eudragit RL o RS^{39,43}.
- Minimiza el efecto del pH sobre el perfil de disolución de fármacos pobremente solubles³⁸.
- Obtención de formas farmacéuticas sólidas como cápsulas o tabletas de fácil administración para el paciente.
- Puede ser aplicado en formulaciones de tabletas orodispersables³⁸.

Desventajas

- Limitada a dosis bajas, sin embargo, actualmente con el uso de acarreadores de alta porosidad y SSA como el Neusilin® UFL2 UFL2 o US2 es posible que este problema deje de ser una limitante.
- Para la obtención de buenas propiedades de flujo y compresibilidad deben ser añadidas grandes cantidades de recubridor y acarreador respectivamente, lo cual incrementa el peso de la tableta y dificulta su deglución.
- Requiere que el principio activo tenga alta solubilidad en solvente utilizado.

Los sistemas *Liquisolid* presentan diferentes limitaciones, por lo que a lo largo de su desarrollo se han buscado y aplicado diferentes herramientas que permitan su optimización, (**Tabla 10**).

Tabla 10. Parámetros para la optimización de una formulación *Liquisolid* de liberación no modificada

Parámetro	Optimización	Efecto
Vehículo líquido	Alta solubilidad del fármaco en el vehículo	Incremento de la fracción molecularmente dispersa (F_M)
Acarreador y recubridor	Alta SSA	Incremento de la capacidad de carga del líquido (Lf)
Adición de excipientes	<ul style="list-style-type: none">➤ PVP➤ Superdesintegrantes	<ul style="list-style-type: none">➤ Incrementa el Lf y la viscosidad del vehículo líquido e inhibe la precipitación➤ Incrementa la desintegración y a su vez el perfil de disolución
Proporción de excipientes (R)	Altos valores de R	Incrementan la desintegración e inhiben la precipitación.

Fuente: Elaboración propia, con datos tomados de ⁴⁰

3 Materiales y métodos

3.1 Materiales

La celulosa microcristalina PH 102 (MCC) y Emdex® (dextratos) fueron donados por JRS, mientras que el Neusilin® UFL2 (aluminosilicato de magnesio) fue donado por DVA. Los solventes Labrasol®, Labrafac™ PG, Labrafac™ Lipophile, Transcutol® HP y Capriol™ fueron donados por el Laboratorio de Aplicaciones, Químicos Lyontec. El producto de referencia fue Lipidil® 200 mg lote 64004MC (Abbott Laboratorios de México, S.A. de C.V.).

3.2 Métodos

3.2.1 Selección del acarreador y recubridor

Se determinó la capacidad de retención los acarreadores MCC, Neusilin® UFL2 y Emdex®; para lo cual se pesó 1 g de los diferentes acarreadores y se colocó en un mortero por separado, seguido de la adición de Transcutol® HP en incrementos de 0.1 mL hasta la saturación del acarreador (cantidad máxima de solvente retenida por el acarreador, mientras mantenga un flujo libre); después de cada adición, el acarreador y el solvente fueron mezclados en un mortero para permitir la distribución del solvente a través de las partículas del acarreador (**Figura 3**). El factor de retención (cantidad de solvente absorbida por el acarreador) fue calculado mediante el modelo matemático de Spiridon Spireas⁴¹ (masa de solvente real/masa de acarreador real) y se seleccionó el acarreador con el factor de retención más alto.



Figura 3. Mezcla del solvente con el acarreador

Seguido de la elección del Neusilin® UFL2 como mejor acarreador, se estudió el efecto de diferentes solventes sobre su capacidad de retención a través de la determinación de su capacidad

de carga y se calculó el factor de retención para los solventes Labrasol®, Labrafac™ PG, Labrafac™ Lipophile, Transcutol® HP y Capriol™.

3.2.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

a. Sin principio activo

Se determinó el efecto de la cantidad de acarreador (Neusilin® UFL2 y MCC) en las propiedades de flujo del sistema *liquisolid* en 6 mezclas (con n=3), las cuales se muestran en la **Tabla 11**, donde el solvente podía ser Transcutol® HP (mezclas A, C y E) o Labrasol® (mezclas B, D y F). Se midió la velocidad de flujo mediante un flujómetro y se determinó el ángulo de reposo a través del método de embudo a altura fija como se indica en la **Figura 4**.

- *Velocidad de flujo*: Se hizo pasar una cantidad de polvo de masa conocida (m) a través de un flujómetro, se registró el tiempo (t) que tardó en pasar la totalidad del polvo y se calculó la velocidad de flujo (m/t).
- *Ángulo de reposo*: se colocó un embudo con punta hacia abajo a 10 cm de altura por encima de una superficie horizontal plana con ayuda de un anillo de hierro fijado a un soporte universal, se vertió el polvo a través del embudo y se midió el radio (r) y altura (H) del cono formado; posteriormente se calculó el ángulo de reposo mediante la ecuación $\alpha = \tan^{-1}(H/r)$.



Figura 4. Determinación de ángulo de reposo por el método embudo a altura fija

Tabla 11. Mezclas para medir el efecto de la cantidad de Neusilin® UFL2 y MCC sobre las propiedades de flujo

Mezclas	Acarreador (Neusilin® UFL2)	MCC	Solvente g (%)
	g (%)	g (%)	(Transcutol® HP o Labrasol®)
A y B	3 (29)	0 (0)	7.5 (71)
C y D	4 (35)	0 (0)	7.5(65)
E y F	3 (29)	1 (9)	7.5(9)

b. Con principio activo

Se determinó el impacto y cantidad del tipo de solvente sobre las propiedades de flujo del sistema *liquisolid*, utilizando al Fenofibrato como fármaco modelo, las mezclas estudiadas se muestran en la **Tabla 12**. Se midió la velocidad de flujo mediante un flujómetro y se determinó el ángulo de reposo a través del método de embudo fijo.

Tabla 12. Mezclas para determinar el impacto del tipo de solvente y su proporción en las propiedades de flujo (n=3)

Mezcla	Proporciones
Transcutol® HP:Labrasol®	1:0, 0:1, 1:1, 1:2 y 2:1
Transcutol® HP:Capriol™	0:1
Transcutol® HP:Labrafac™ Lipophile	0:1
Transcutol® HP:Labrafac™ PG	0:1

3.2.3 Determinación del tamaño del glóbulo de la microemulsión

Se evaluó la formación de sistemas autoemulsificantes con 3 componentes Labrasol®, transcutool y agua mediante el método de titulación. El Labrasol® y Transcutol® fueron mezclados en diferentes proporciones (0:10, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 y 10:0) mediante un vórtex hasta observarse una mezcla homogénea, posteriormente se titularon con 50 mL de agua con cada una de las mezclas hasta observarse la formación de una solución transparente y se determinó la cantidad de cada uno de los componentes de la mezcla en este punto. A cada uno de los sistemas autoemulsificantes se les determinó el tamaño de glóbulo mediante dispersión de luz láser (HORIBA 940).

3.2.4 Estudios de solubilidad

Se determinó la solubilidad del Fenofibrato en Transcutol® HP, Capriol™ 90, Labrafac™ PG y Labrafac™ Lipophile por el método de saturación (n=3). Se prepararon soluciones sobresaturadas, agregando 1 gramo de Fenofibrato hasta saturación en 5 mL de cada uno de los vehículos, seguido de su mezcla en vórtex por 10 min; las soluciones sobresaturadas se mantuvieron en agitación por 72 horas en un baño con agitación a 25°C y posteriormente fueron centrifugadas a 300 rpm por 10 min, el sobrenadante fue separado y filtrado a través de un filtro Millipore 0.45 µm; la concentración de Fenofibrato fue determinada por espectroscopia UV a $\lambda_{\max} = 288$ nm, en caso de ser necesario, se realizó una dilución 1:10, 1:100 o 1:500 pre lectura por UV.

3.2.5 Perfil de liberación

Los estudios de disolución del sistema *liquisolid* 200 mg y el fármaco de referencia (Lipidil® 200 mg), fueron realizados con base en la FEUM 2011, MGA 0291, prueba de disolución (aparato I-canastillas)⁵¹, mediante un disolutor Vankel 7000.

La disolución del fármaco liberado se realizó en 900 mL de medio gástrico simulado, pH 1.2 (0.1 M HCl) a 37°C y 50 rpm (n=6). Se tomaron muestras de 3 mL a intervalos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75 y 90 min, seguido de su análisis por espectroscopia UV a $\lambda_{\max} = 288$ nm. El promedio de las seis determinaciones fue utilizado para calcular el perfil de liberación.

4 Resultados y discusión

4.1 Selección del acarreador y recubridor

La capacidad de absorción de la MCC, Emdex® y Neusilin® UFL2 fue comparada y se determinó que el Neusilin® UFL2 tiene 19 veces más capacidad de absorción que la MCC y Emdex®, al tener un factor de retención de 2.5 (2.5 g de solvente por gramo de acarreador) en comparación con valores ≤ 0.13 para los demás acarreadores. La **Figura 5** presenta los resultados del factor de retención

Diferentes estudios han documentado que la SSA se encuentra directamente relacionado con la capacidad de retención de los acarreadores y recubridores⁴⁰. El Neusilin® UFL2 presenta un SSA de 339 m²/s en comparación con 1.18 m²/s y 0.6 m²/s para la MCC y Emdex® respectivamente²³; por tanto, en complemento con los resultados de la **Figura 5** es posible concluir que a mayor SSA mayor capacidad de retención; este comportamiento ha sido observado en otros estudios como el realizado por Christina M. Hentzschel y colaboradores²³ en el que además del SSA se evaluó la porosidad de diferentes acarreadores, y se reportó que la capacidad de retención dependen de la SSA y la porosidad, las cuales se encuentran directamente relacionadas; el estudio documentó que el Neusilin® presenta una SSA 32 veces mayor a la de la MCC, mientras que el Neusilin® presenta una superficie altamente porosa; por tanto, a mayor porosidad, mayor área superficial y en consecuencia mayor capacidad de retención

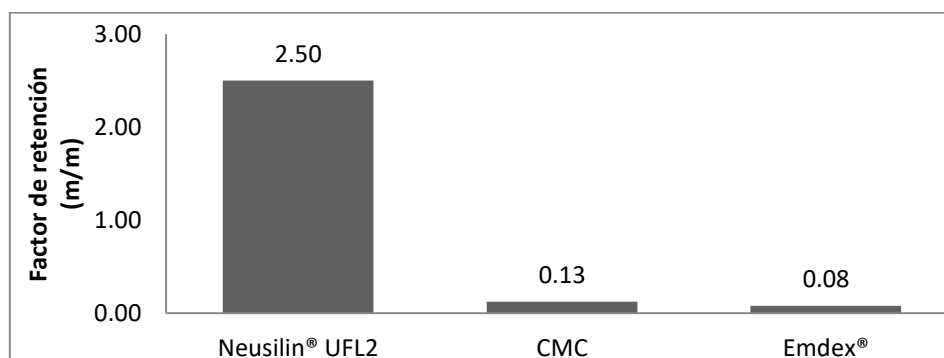


Figura 5. Factor de retención del Neusilin® UFL2, MCC y Emdex® utilizando como solvente Transcutol® HP

En la actualidad existen diferentes estudios en los que se ha comparado la capacidad de retención de diferentes acarreadores como Almidón⁴⁴, Sorbitol⁴⁴, Eudragit® RL o RS⁴³ (polímero de etil acrilato y metil metacrilato), Aerosil® 200⁵² (sílica coloidal), Florite® (silicato de calcio) y

Fujicalin®²³ (fosfato anhídrico dicalcico); sin embargo, ninguno de ellos muestra una capacidad de retención tan alta como la del Neusilin® UFL2. Como se observa en la **Tabla 7** excepción del Aerosil® 200, Florite® y Fujicalin® todos ellos presentan un SSA menor a 1 m²/s y en consecuencia su capacidad de retención es muy baja.

La alta capacidad de retención del Neusilin® UFL2 también ha sido observada en propuestas de formulación *liquisolid* para el Rovustatina²⁴, Griseofulvin²⁵, Nifedipino⁵³ y acetato de Tocoferol²³, en los que se indica un factor de retención de 1.1, 1.2, 0.7 y 0.55 respectivamente; la diferencia entre estos valores y el determinado en el presente estudio puede atribuirse al grado de Neusilin® utilizado, ya que, Vraníková Barbora y colaboradores³⁸ indicaron que el Neusilin® UFL2 presenta un factor de retención mayor al Neusilin® FH2 y S1; pero menor al Neusilin® US2 (**Fuente: Vraníková y colaboradores³⁸**

Figura 2), siendo la SSA la única diferencia entre los diferentes grados de Neusilin®, que va de 110 a 350 m²/s.

La MCC ha sido utilizada en propuestas de formulación con sistemas *liquisolid* para Furosemida⁵², Piroxicam, Famotidina, Prednisolona, Carbamazepina, y Valsartan¹³; siendo hasta la fecha dos el acarreador más utilizados; sin embargo su baja capacidad de retención en comparación con otros acarreadores como el Neusilin® UFL2 es una limitante en la formulación de fármacos a dosis altas; ya que los materiales con una baja capacidad de carga requieren de una mayor cantidad de acarreador, lo cual da lugar a sólidos orales de gran tamaño difíciles de deglutir; por lo que se recomienda reemplazar a la MCC por acarreadores de alta SSA como el Neusilin® UFL2, con un factor de retención 19 veces mayor a la MCC.

4.2 Afinidad del solvente por el acarreador

Debido a los resultados anteriores se seleccionó al Neusilin® UFL2 como acarreador para la formulación *liquisolid*, seguido de la evaluación del efecto del Capriol™ 90, Labrafac™ PG, Labrasol® y Transcutol® HP sobre la capacidad de retención del Neusilin® UFL2, la cual fue de 2.978 (IC 95%: 2.94-3.2), 2.948 (IC95%: 2.93-2.96), 3.069 (IC 95%: 3.02-3.12) y 3.073 (IC 95%: 2.94-3.2), respectivamente (**Figura 6**), concluyendo que no hay diferencia significativa entre la cantidad de Capriol™ 90, Labrafac™ PG, Labrasol® y Transcutol® HP absorbida por el acarreador (el análisis estadístico de los dato se muestra en el **Anexo 1**).

Los solventes evaluados, a excepción del Transcutol®, se encuentran constituidos por mezclas de triglicéridos de cadena media, principalmente caprílico y capríco, por lo que su comportamiento es similar. El Transcutol® (dietilenglicol-monoetiléter) es un poliol, cuyas cadenas hidrocarbonadas con varios grupos hidróxilo, le confiere un mayor carácter hidrofílico que lipofílico y por tanto es miscible en agua; si bien el carácter reactivo entre los polioles y triglicéridos es diferente, el aluminosilicato de magnesio no presenta grupos reactivos por lo que su interacción con los diferentes solventes es muy similar, únicamente regida por interacciones electrostáticas débiles; por lo que el tipo de solvente no tiene un efecto significativo sobre la capacidad de retención del acarreador.

Como lo indica Kala N. P y colaboradores ⁴³ la importancia del vehículo es con respecto a la solubilidad del fármaco en el mismo, ya que la correcta elección del solvente puede ayudar a incrementar la fracción molecularmente dispersa del fármaco en el vehículo y a su vez incrementar la dosis de fármaco que es posible formular en una tableta o capsula. Por lo tanto, el factor de retención como la solubilidad del fármaco en el solvente son dos herramientas para incrementar la dosis del fármaco en el sistema *liquisolid*.

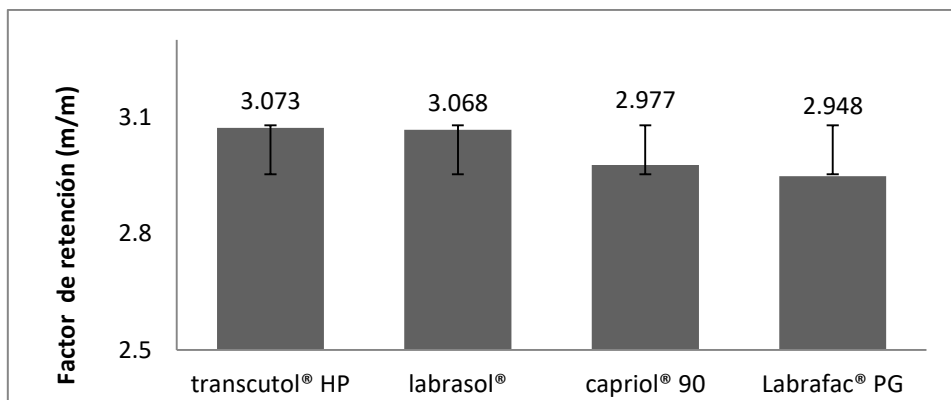


Figura 6. Afinidad de los solventes por el acarreador Neusilin (m/m), (n=4). Capacidad de retención: masa de solvente/masa de acarreador.

4.3 Flujo y ángulo de reposo del sistema *liquisolid* con y sin fármaco

Dado que la MCC es ampliamente utilizada en cápsulas y tabletas para mejorar el flujo del polvo que se va a tabletear o encapsular⁵⁴ se evaluó el efecto de la adición de MCC y la cantidad de Neusilin® UFL2 sobre las propiedades de flujo del sistema *liquisolid* sin fármaco a través del ángulo de reposo y velocidad de flujo (**Figura 7**). Las mezclas con Labrasol® (B, D y F) tuvieron un ángulo de reposo entre 36 y 40 (**Figura 7B**), lo cual indica que presentan un flujo de tipo regular; mientras que las mezclas con Transcutol (A, C y E) tuvieron un ángulo de reposo mayor a 40 que representa un flujo pobre. Lo anterior puede deberse a que el Transcutol® al ser combinado con el acarreador da lugar a la formación de partículas de menor tamaño respecto a las formadas por el Labrasol®, este último al formar partículas más grandes, tiene una menor superficie de interacción, lo que ayuda al deslizamiento entre partículas y mejora su fluidez, ya que el tamaño de las partículas es uno de las principales variables que tiene influencia sobre el flujo²⁴, otro variable que tiene efecto sobre el flujo es la forma de las partículas, sin embargo este aspecto no formo parte del análisis

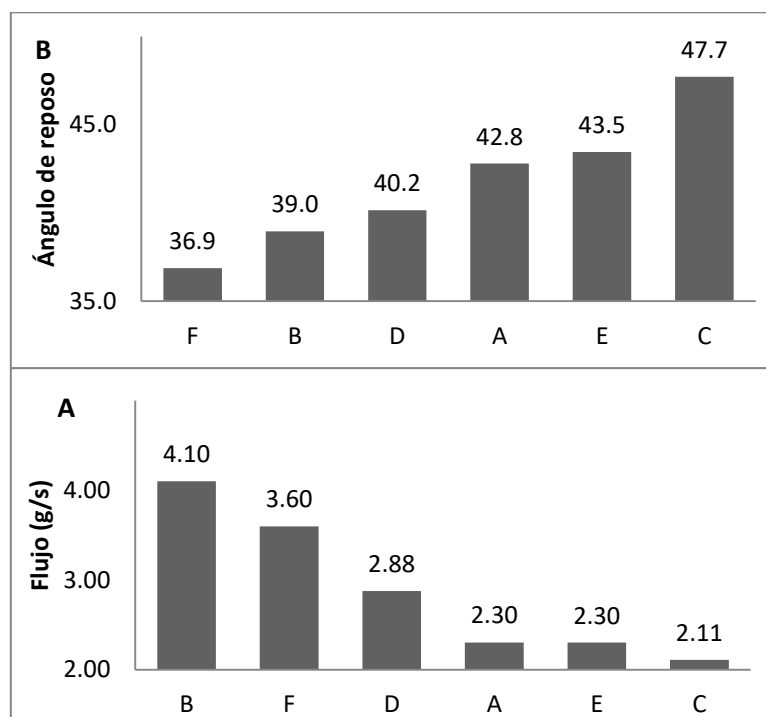


Figura 7. Efecto de la cantidad de acarreador (Neusilin® UFL2) y MCC en las propiedades de flujo del sistema *liquisolid* sin fármaco; utilizando como solvente Transcutol® HP (mezclas A, C y E) y Labrasol® (mezclas B, D y F)

Las mezclas C y D que contenían un mayor porcentaje de Neusilin (35%), tuvieron el mayor ángulo de reposo en cada uno de los grupos, Transcutol® y Labrasol® respectivamente (**Figura 7B**). Mientras que la adición de MCC (mezclas E y F), mostró una ligera disminución del ángulo de reposo respecto a las que contenían Neusilin en mayor cantidad, lo cual pudo deberse a que la proporción de MCC agregada (9%) no era la suficiente para conseguir un efecto significativo sobre las propiedades de flujo del sistema, ya que, su factor de retención es muy bajo y en consecuencia la cantidad que logra retener del exceso de solvente que se encuentra sobre la superficie de partículas del Neusilin® es mínima.

Con el flujo se observa un comportamiento similar al ángulo de reposo, en este caso en ambos grupos (Labrasol® y Transcutol®) se observó un mejor flujo en las mezclas que contenían una mayor cantidad de solvente respecto a la suma de Neusilin® y MCC. El mejoramiento de la fluidez es resultado del incremento de la masa de las partículas del acarreador a medida que absorbe el solvente, que a su vez disminuye la densidad del acarreador, favoreciendo así el flujo del sistema²⁴; siendo la porosidad y SSA del Neusilin® las que favorecen este comportamiento, ya que beneficia su capacidad de retención y en consecuencia un incremento de la masa de sus partículas.

El efecto de la proporción del acarreador sobre las propiedades del sistema *liquisolid* ha sido reportada en diferentes estudios, sin embargo pocos de ellos incluyen al Neusilin® como acarreador; Barbora Vraníková y colaboradores²⁴ evaluaron el efecto de diferentes proporciones de Neusilin® US2 sobre las propiedades de flujo y reportaron que el flujo incrementa a medida que aumenta la cantidad de Neusilin® US2, lo anterior bajo la premisa de que a medida que el acarreador absorbe al solvente incrementa su tamaño de partícula y favorece el flujo, sin embargo el sistema solo se comportará de esta manera hasta que el acarreador alcance la máxima cantidad de solvente que es capaz de absorber mientras mantenga un flujo aceptable, es decir hasta que alcance su factor de retención, una vez que se supere este punto el exceso de solvente en la superficie del acarreador ocasionara una disminución del flujo.

Por otra parte, el flujo también es afectado por diferentes tipos de fuerzas como las mecánicas entre diferentes partículas de forma irregular, las cohesivas que se observan en polvos finos ≤ 150 μm , las de tensión superficial y las electrostáticas, por lo que un exceso de acarreador no siempre favorecerá el flujo, ya que cualquiera de las fuerzas anteriores puede favorecerse y perjudicar el

flujo; lo cual se observa en las mezclas C y D, en las que un exceso de Neusilin® no incrementa el flujo (**Figura 7A**).

La evaluación del ángulo de reposo también se llevó a cabo en diferentes mezclas cargadas con fármaco, las cuales incluyeron Labrasol®:Transcutol y Capriol:Transcutol en proporciones 1:0, 0:1, 1:1, 1:2 y 2:1 así como Transcutol® HP, Labrafac™ PG y Labrafac™ Lipophile (**figura 8**) y se encontró que para el grupo de Labrasol® y Capriol™, en las que se evaluaron diferentes proporciones de solvente, la utilización del solvente sin mezclar con otro vehículo (proporción 1:0) mejora el ángulo de reposo, seguido de la proporción 1:1 y al final la proporción 1:2, en la cual hay una mayor cantidad de Transcutol; por lo tanto, la adición de Transcutol no favorece el flujo del sistema bajo estudio como ya se ha descrito en previamente en la evaluación del flujo sin fármaco.

En el análisis únicamente del efecto del solvente puro (sin encontrarse en mezcla con otro), se observó que el Transcutol® presentó el peor ángulo de reposo seguido del Labrasol® y que es el Labrafac™ PG el que presentó el mejor ángulo de reposo, seguido de Labrafac™ Lipophile y Capriol™. La mejora del ángulo de reposo pudo deberse a las diferentes fuerzas que se establecieron en las partículas formadas, sin embargo, el estudio de la forma, SSA y porosidad de las partículas formadas en cada una de las mezclas no formaron parte de este estudio.

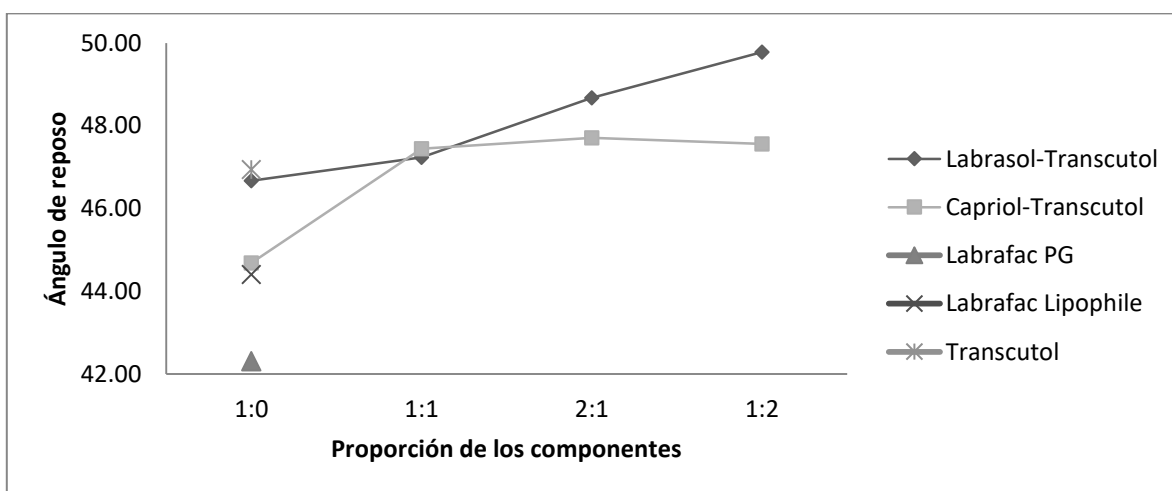


Figura 8. Efecto del tipo de solvente sobre el ángulo de reposo del sistema *liquisolid* con fármaco

4.4 Estudios de solubilidad

Dado que el Fenofibrato es un fármaco con una baja biodisponibilidad oral debido a dos limitantes importantes, su pobre solubilidad acuosa (menor a 0.001 mg/mL) y su perfil de disolución; fue seleccionado como fármaco modelo para evaluar la aplicación de las formulaciones basadas en lípidos acoplado a un sistema *Liquisolid* en moléculas farmacológicas con características liposolubles.

La solubilidad del fármaco en el solvente es uno de los factores más importantes de los sistemas *liquisolid*, ya que, una alta solubilidad mejora la dispersión molecular del fármaco en el vehículo, que a su vez afecta el perfil de disolución¹³; adicionalmente, utilizar solventes que aseguren la máxima solubilidad del fármaco es una forma de prevenir la precipitación en el lumen intestinal¹⁹. Debido a lo anterior, se evaluó la solubilidad del Fenofibrato en diferentes vehículos orgánicos volátiles (butanol y etanol) y no volátiles (Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ PG, Transcutol® HP y Capriol™ 90), seguido de la identificación del solvente en el que el fármaco mostró la mayor solubilidad para su posterior utilización como solvente en la formulación *liquisolid*.

La máxima solubilidad del Fenofibrato se observó en Transcutol® HP, seguido de Labrafac™ PG, Capriol™ 90 y Labrafac™ Lipophile; mientras que la menor solubilidad se observó en los solventes orgánicos volátiles butanol y etanol (**Figura 8**). La alta solubilidad del Fenofibrato en los vehículos de tipo lipídico (Labrafac™ Lipophile y Labrafac™ PG) y cosurfactantes (Transcutol® HP y Capriol™ 90) está determinada por las propiedades lipofílicas del fármaco, cuyo log P es de 5.3¹⁹, por lo cual presenta una baja solubilidad en agua o en solventes polares como el butanol y el etanol, pero presenta alta solubilidad en solventes apolares.

Aun cuando en el presente estudio no fue determinada la solubilidad del Fenofibrato en Labrasol®, M Sunitha y colaboradores¹⁹ documentaron que presenta una solubilidad de aproximadamente 122 mg/mL, por lo cual también fue seleccionado como solvente para los posteriores estudios de perfil de liberación. El Labrasol® es un surfactante y por tanto incrementan la solubilidad acuosa de fármacos lipofílicos a través de sus propiedades anfipáticas, las cuales favorecen la formación de sistemas micelares en medio acuoso, donde las micelas actúan como acarreadores del fármaco²⁶.

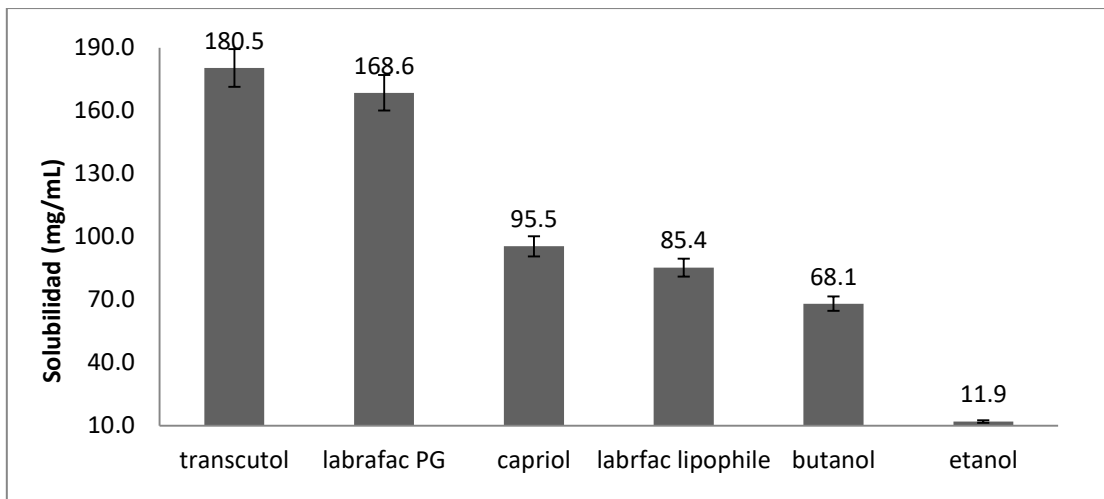


Figura 8. Solubilidad del Fenofibrato en diferentes vehículos

4.5 Perfil de liberación

Se realizaron los estudios de disolución para evaluar el desempeño de diferentes formulaciones *liquisolid* mediante la comparación con el perfil de disolución del fármaco de referencia. El sistema *liquisolid* se encontraba formado por Neusilin® UFL2 (acarreador), Fenofibrato (fármaco) y el solvente, el cual podía ser Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ PG, Transcutol® HP, Labrasol® o Capriol™ 90 (**Figura 9**).

Los resultados mostraron que la mejor formulación fue la que contenía Labrasol®, la cual a los noventa minutos libera más del 50% y además libera una mayor cantidad que el fármaco de referencia, mientras que las formulaciones que contenían Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ y Capriol™ 90 fueron las que menos fármaco liberaron (menos del 50% a los 90 min). Adicionalmente se observó la formación de sistemas macro emulsificantes en las formulaciones con Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ PG, y Capriol™ 90 (**Figura 11**).

La escasa liberación del fármaco en las formulaciones con Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ PG, y Capriol™ 90 es resultado de la formación de sistemas emulsificantes inestables que no permiten la precipitación del fármaco, pero tampoco permiten su dispersión en el sistema acuoso, ya que no existe un tensoactivo que permita una dispersión estable de la fase lipídica en la fase acuosa. El Labrafac™ y Capriol™ son compuestos con un HLB de 1^{55,56} y 5⁵⁷ respectivamente, es decir son solventes altamente lipofílicos con baja capacidad para dispersarse en el agua, se ha documentado que los compuestos con un HLB de 1-4 no son

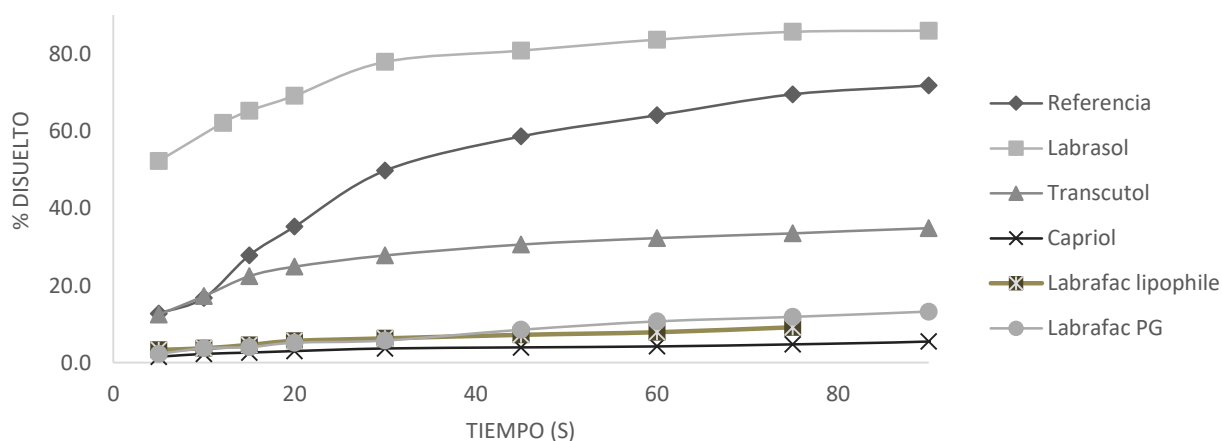


Figura 9. Perfil de liberación de diferentes formulaciones

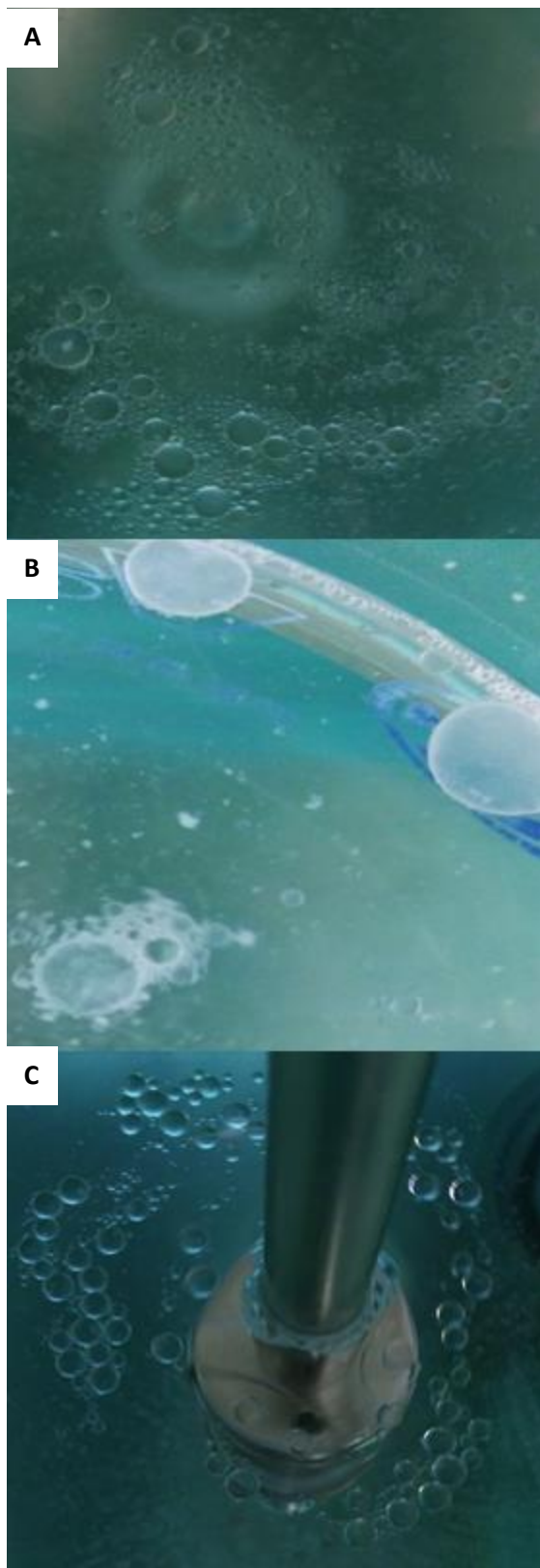


Figura 10. Formación de sistemas emulsificantes durante el perfil de disolución. A. Labrafac™ Lipophie, B. Capriol y C. Labrafac™ PG

capaces de dispersarse en el agua, mientras que aquellos con un HLB de 4-6 son poco dispersables; por lo anterior, las formulaciones que contenían estos solventes, eran capaces de mantener solubilizado al fármaco, pero no de mantenerlo disperso en el medio acuoso, ya que la fase dispersa (lipofílica) que contenía en su interior al fármaco se separaba progresivamente de la fase dispersante (acuosa) y en consecuencia el fármaco quedaba concentrado en la superficie del medio acuoso.

Los compuestos con un HLB alto (>8) tienden a ser solubles en el agua y por tanto presentan una buena dispersión en medios acuosos, por lo que son utilizados cuando se requiere dispersar en compuestos lipofílicos en medios acuosos a través de la formación de emulsiones de tipo aceite-agua⁵⁸, caracterizadas por ser dispersiones traslucidas. El Labrasol® tiene un HLB de 12⁵⁹, por lo tanto, además de actuar como un vehículo para que el fármaco se mantenga disuelto, actúa como un emulsificante y genera una microemulsión aceite-agua, en la que el fármaco se mantiene totalmente disperso.

Adicionalmente, se evaluó y confirmó la formación de sistemas microemulsificantes con Labrasol® y Transcutol® mediante la determinación del tamaño de glóbulo por dispersión de luz láser (HORIBA 940), cuyos resultados mostraron un tamaño de hasta 0.08 μm , los cuales se muestran en la **Figura 12** (el análisis del equipo para cada medición se muestra en el **Anexo**

2); por lo anterior y con base en la Ecuación de Noyes-Whitney⁶⁰, el aumento del porcentaje disuelto en las formulaciones con Labrasol® y Transcutol® fueron consecuencia del incremento del área superficial, producto de la disminución del tamaño del glóbulo. Aunque la diferencia entre el tamaño del glóbulo formado con Labrasol® y Transcutol® es mínima, esta ligera disminución pudo ser suficiente para incrementar de manera sustancial el área superficial total y a su vez el perfil de liberación de la formulación con Labrasol® en comparación con la de Transcutol®.

El tamaño del glóbulo se incrementa a medida que incrementa la proporción de Transcutol hasta llegar a un máximo y disminuye nuevamente a medida que se acerca a la proporción 5:5 (0.0862 μm), después del cual el comportamiento ya descrito se repite, volviendo a incrementarse y disminuir al acercarse a la proporción 10:0; por lo tanto, sin importar cuál sea el solvente en exceso (Labrasol® o Transcutol®) el tamaño de partícula se comporta de la misma manera en ambos sistemas.

Dados los resultados anteriores, se evaluó si la mezcla Labrasol®-Transcutol® ejercían un efecto más favorable que por separado sobre el perfil de liberación; para lo cual se realizaron tres formulaciones diferentes cuyo vehículo era una mezcla de los solventes Labrasol®-Transcutol® en proporciones 1:1, 1:2 y 2:1 respectivamente y se observó que el perfil de liberación para las tres formulaciones es mayor que el de la formulación que únicamente contiene Transcutol, pero menor al de la que contiene Labrasol® (**Figura 13**).

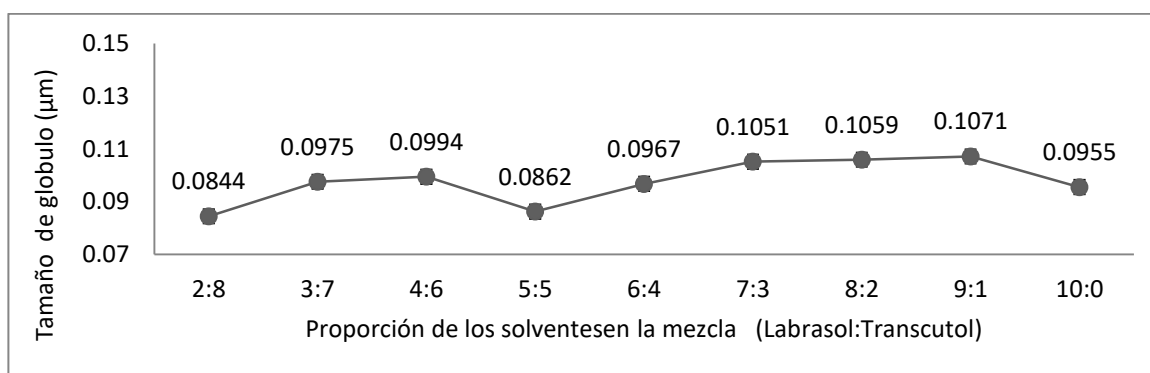


Figura 11. Tamaño del glóbulo de las microemulsiones formadas con las mezclas de Labrasol® (surfactante): Transcutol® (cosurfactante) en las proporciones 0:10, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1 y 10:0

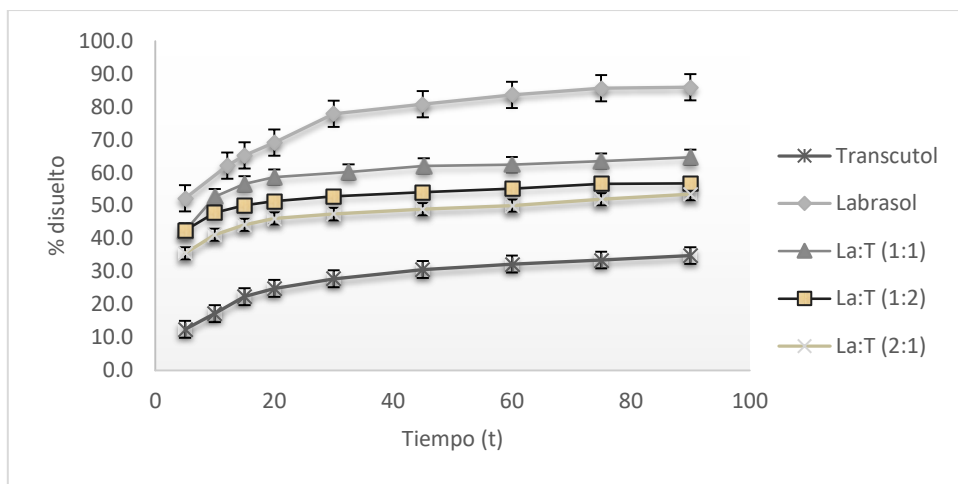


Figura 12. Perfil de disolución de las formulaciones con la mezcla Labrasol®-Transcutol® como solvente

Finalmente, con el objetivo de evaluar si la combinación de un compuesto lipídico (Capriol o Labrafac) con un tensoactivo (Labrasol® o Transcutol®) permite una mejor estabilización de la emulsión en comparación con solo utilizar tensoactivos, se realizaron dos formulaciones más, en las que el vehículo era una mezcla de los solventes Transcutol®: Capriol en proporciones 2:1 o 1:2 y se observó que la adición de un cosurfactante (Transcutol®) si mejora el perfil de solución, lo anterior debido a que el Transcutol® estabiliza la emulsión, al disminuir la tensión superficial entre la fase oleosa (Capriol™) y la fase acuosa y en consecuencia incrementa la dispersión del fármaco en el sistema acuoso (**Figura 14**).

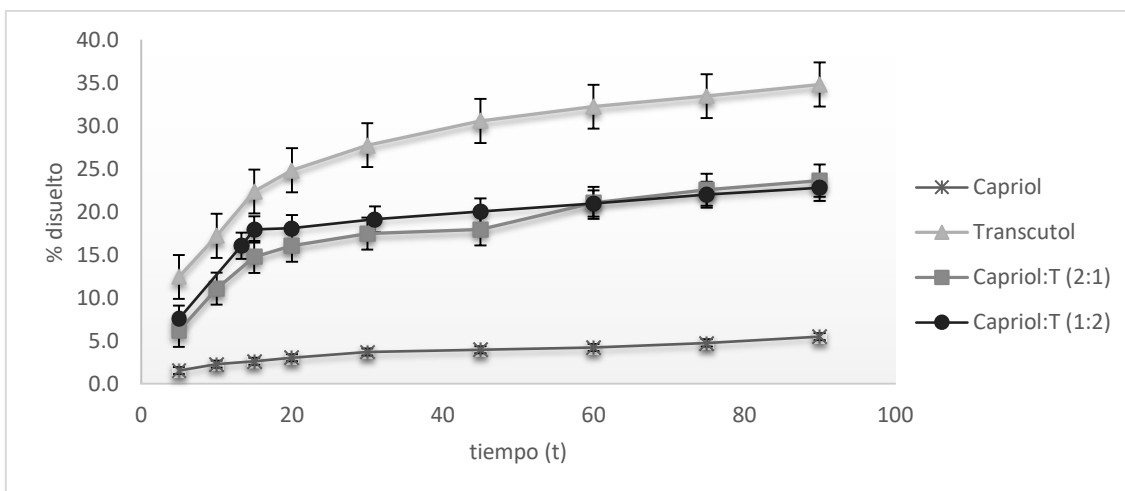


Figura 13. Efecto de la combinación de solventes lipídicos con surfactante sobre el perfil de disolución

5 Conclusiones

Los resultados experimentales permiten concluir que:

El Neusilin presenta 19 veces mayor capacidad de carga que la CMC. La afinidad de los solventes Capriol 90, Labrasol®, Labrafac PG y Transcutol por el Neusilin es similar, con un rango que va de 2.95 a 3.07 g de solvente por cada gramo de acarreador, por lo que, su selección en una formulación *liquisolid* dependerá de la solubilidad del fármaco en los solventes de interés, así como de las pruebas de estabilidad fármaco-excipientes. Los estudios de flujo y ángulo de reposo del sistema *liquisolid* mostraron que la adición de CMC no genera un efecto positivo sobre las propiedades de flujo del sistema *liquisolid*, mientras que el incremento de la cantidad de Neusilin® UFL2 si mejora el flujo de la formulación.

Las formulaciones base lípido acoplado a un sistema *liquisolid* son una herramienta que permite enfrentar los problemas de solubilidad de moléculas lipofílicas con pobre solubilidad en agua como el fenofibrato, el cual mostró una solubilidad mayor a 100 mg/mL en los solventes de tipo no volátil Labrafac™ Lipophile, Labrafac™ PG, Transcutol® HP y Capriol™ 90, de los cuales en Transcutol® HP se observó su máxima solubilidad pero es con Labrasol® con el que se obtiene un mayor porcentaje de fármaco disuelto a los 90 min, así mismo, se determinó que el uso de la mezcla Labrasol®-Transcutol® no mejora el perfil de disolución en comparación con la utilización de solo Labrasol®.

Con base en los resultados, los sistemas *liquisolid* son una herramienta que permite enfrentar los problemas de solubilidad de moléculas lipofílicas con pobre solubilidad en agua como el fenofibrato, lo anterior, mediante el uso de acarreadores y solventes no volátiles para la formación de partículas sólidas, que pueden ser utilizadas en diferentes formas farmacéuticas como cápsulas; sin embargo, se deberá tomar en cuenta que este tipo de estrategia se encuentra limitado a su uso en fármacos en bajas dosis debido a la dilución de la formulación lipídica en el acarreador y posteriormente en los excipientes utilizados en una formulación convencional para tabletas.

6 Perspectivas

- Estudiar la capacidad de retención del Neusilin® US2, para el cual se ha reportado una mayor capacidad de retención que la del Neusilin® UFL2
- Evaluar el efecto de la adición de excipientes como PVP y superdesintegrantes en la formulación
- Realizar una formulación con una menor dosis de fármaco
- Evaluar el efecto de la utilización de la técnica spray dryng sobre la dispersión homogénea del principio activo en el acarreador
- Desarrollar y validar un método para la determinación del factor de retención
- Desarrollar y validar un método para la dispersión homogénea del principio activo en el acarreador

Bibliografía

1. Cho, Y. D. & Park, Y. J. In vitro and in vivo evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for the poorly soluble drug fenofibrate. *Arch. Pharm. Res.* **37**, 193–203 (2014).
2. Staels, B. *et al.* Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. 2088–2093 (1998).
3. Fenofibrato. *vademecum. es* (2016). Available at: <http://www.vademecum.es/principios-activos-fenofibrato-c10ab05>.
4. Fenofibrate. *Drugbank* (2016). Available at: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01039>.
5. Criere Bruno, Suplie Pascal, C. E. Composición farmacéutica que contiene Fenofibrato y un método para la misma. 26 (2006).
6. COFEPRIS: Prorroga de registro sanitario de medicamentos otorgados 2014. (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Prórrogas Aprobadas 2014.pdf>.
7. COFEPRIS: Listado actualizado de medicamentos de referencia 2016. (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Bioequivalencia/LMR 2016-05 V001.pdf>.
8. COFEPRIS: Registro sanitario de medicamentos otorgados 2014. (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Alop%25C3%25A1ticos 2014.pdf>.
9. COFEPRIS: Registro sanitario de medicamentos otorgados 2015. (2016).
10. COFEPRIS: Registro sanitario de medicamentos. (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>.
11. O 'shea, J. P. *et al.* Lipidic dispersion to reduce food dependent oral bioavailability of fenofibrate: In vitro, in vivo and in silico assessments. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **96**, 207–216 (2015).
12. Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S. & Onoue, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics* **420**, 1–10 (2011).
13. Chella, N., Shastri, N. & Tadikonda, R. R. Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharm. Sin. B* **2**, 502–508 (2012).
14. Chen, Y. *et al.* Enhanced bioavailability of the poorly water-soluble drug fenofibrate by using liposomes containing a bile salt. *Int. J. Pharm.* (2009).

doi:10.1016/j.ijpharm.2009.04.022

15. Haibing He, R. Y. & X. T. & To. In vitro and in vivo evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm. ISSN* **36**, 681–687 (2010).
16. Gun Gook Kim, Bijay K. Poudel, Nirmal Marasini, Dong Won Lee, Tran Tuan Hiep, Kwan Yeol Yang, Jong Oh Kim, C. S. Y. & H.-G. C. Enhancement of oral bioavailability of fenofibrate by solid self-microemulsifying drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **39**, 1431–1438 (2013).
17. Hu, L. *et al.* Design of fenofibrate microemulsion for improved bioavailability. *Int. J. Pharm.* **420**, 251–255 (2011).
18. Kumar, R. S. Design , Development and Evaluation of Fenofibrate and Rosuvastatin Nanodroplets. *Eur. Sci. J.* **4**, 606–617 (2013).
19. Reddy, M. S., Fazal, S. M. & Apte, S. S. Solubility Enhancement of Fenofibrate, a BCS Class II Drug, by Self Emulsifying Drug Delivery Systems. *Int. Res. J. Pharm.* **2**, 173–177 (2011).
20. Karmarkar, A. Effect of Ceolus KG-802 on the dissolution rate of fenofibrate liquisolid tablets: Preformulation and formulation development studies. *Drug Discov. Ther.* **4**, 493–8 (2010).
21. Karmarkar, A. B., Gonjari, I. D., Hosmani, A. H., Dhabale, P. N. & Bhise, S. B. Dissolution rate enhancement of fenofibrate using liquisolid tablet technique. Part II: Evaluation of in vitro dissolution profile comparison methods. *Lat. Am. J. Pharm.* **28**, 538–543 (2009).
22. Patel, T., Patel, L. D., Suhagia, B. N. & Soni, T. Formulation of fenofibrate liquisolid tablets using central composite design. *Curr Drug Deliv.* **11**, 11–23. (2014).
23. Hentzschel, C. M., Sakmann, A. & Leopold, C. S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **37**, 1200–1207 (2011).
24. Vraníková, B., Gajdziok, J. & Vetchý, D. Modern Evaluation of Liquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Res. Int.* 1–12 (2014). doi:10.1155/2015/608435
25. Hentzschel, C. M., Alnaief, M., Smirnova, I., Sakmann, A. & Leopold, C. S. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **80**, 130–135 (2012).
26. Williams, H. D. *et al.* Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev* **65**, 315–499 (2013).
27. Bhattachar, S. N., Deschenes, L. A. & Wesley, J. A. Solubility: it's not just for physical chemists. *Drug Discovery Today* **11**, 1012–1018 (2006).

-
-
28. Pouton, C. W. & Porter, C. J. H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews* **60**, 625–637 (2008).
 29. Di, L., Fish, P. V. & Mano, T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today* **17**, 486–495 (2012).
 30. Pouton, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur. J. Pharm. Sci.* **29**, 278–287 (2006).
 31. Jannin, V., Musakhanian, J. & Marchaud, D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews* **60**, 734–746 (2008).
 32. Hauss, D. J. Oral lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews* **59**, 667–676 (2007).
 33. Chakraborty, S., Shukla, D., Mishra, B. & Singh, S. Lipid - An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **73**, 1–15 (2009).
 34. Dahan Arik, H. A. Rationalizing the selection of oral lipid based drug delivery systems by an in vitro dynamic lipolysis model for improved oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *J. Control. Release* 1–10 (2008).
 35. Shaji, J. & Bhatia, V. Novel lipid carriers for oral delivery of lipophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **15**, 47–53 (2012).
 36. Jannin V, Rodier JD, M. J. Polyoxylglycerides and glycerides: effects of manufacturing parameters on API stability, excipient functionality and processing. **15**, 9–21 (2014).
 37. D.1, L. O. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Rev. LA Fac. QUÍMICA Farm.* **13**, 40–47 (2006).
 38. Vraníková, B. & Gajdziok, J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm.* **63**, 447–465 (2013).
 39. Amrit B. Karmacar, Indrajeet D. Gonjari, Avinash h. Hosmani, Pandurang N. Dhabale, S. B. B. Liquisolid Tablets: A novel approach for drug delivery. *Int. J. Heal. Res.* **2**, 45–50 (2009).
 40. Nokhodchi, A., Hentzschel, C. M. & Leopold, C. S. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opin. Drug Deliv.* **8**, 191–205 (2011).
 41. Spiridon Spireas. US6423339B1.pdf. (2002).
 42. Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S. & Gaja, J. B. Liquisolid Systems : A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* **3**, 795–802 (2010).
 43. Kala N. P., Shaikh M. T., Shastri D. H, S. P. K. A review of liquisolid systems. *J. Drug*

-
- Deliv. Ther.* **4**, 25–31 (2014).
44. Burra, S., Yamsani, M. & Vobalaboina, V. The Lquisolid technique: An overview. *Brazilian J. Pharm. Sci.* **47**, 475–482 (2011).
 45. Spiridon Spireas, S. M. B. US6096337A.pdf. (2000).
 46. Shailesh T. Prajapati, Hitesh H. Bulchandani, Dashrath M. Patel, Suresh K. Dumaniya, and C. P. Formulation and Evaluation of Lquisolid Compacts for Olmesartan Medoxomil. *J. Drug Deliv.* 1–9 (2013). doi:10.1002/2014GB005021
 47. Singh, S. K. *et al.* Influence of formulation parameters on dissolution rate enhancement of pyroxicam using lquisolid technique. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **38**, 961–970 (2012).
 48. Prajapati, S. T., Bulchandani, H. H., Patel, D. M., Dumaniya, S. K. & Patel, C. N. Formulation and evaluation of lquisolid compacts for olmesartan medoxomil. *J. Drug Deliv.* **2013**, 870579 (2013).
 49. Basalious EB, El-Sebaie W, E.-G. O. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in vivo studies. *Pharm. Dev. Technol.* **18**, 407–416 (2013).
 50. Javadzadeh, Y., Musaalrezaei, L. & Nokhodchi, A. Lquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *Int. J. Pharm.* **362**, 102–108 (2008).
 51. Mexicanos, C. de la F. de los E. U. in *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* 313–320 (2011).
 52. Akinlade Babatunde, Elkordy Amal A., Essa Ebtessam A., E. S. Lquisolid systems to improve the dissolution of Furosemida. *Sci. Pharm.* **78**, 325–344 (2010).
 53. Kala, N. P., Shastri, D. H. & Shelat, P. K. Design and Characterization of Buccoadhesive Lquisolid System of an Antihypertensive Drug. *J. Drug Deliv.* 1–9 (2015).
 54. C. Rowe Raymond, J. Sheskey Paul, E. Q. M. *Handbook of pharmaceutical excipients.* (2009).
 55. GATTEFOSSÉ. Labrafac™ PG. (2017). Available at: <http://www.gattefosse.com/en/applications/labrafac-pg.html>.
 56. GATTEFOSSÉ. Labrafac™ Lipophile WL1349. (2017). Available at: <http://www.gattefosse.com/es/aplicaciones/labrafac-lipophile-wl1349.html>.
 57. GATTEFOSSÉ. Capryol™ 90. (2017). Available at: <http://www.gattefosse.com/en/applications/capryol-90.html>.
 58. INC, I. A. in *The HLB System: a time-saving guide to emulsifier selection* (1980).
 59. GATTEFOSSÉ. Labrasol®. (2017). Available at: <http://www.gattefosse.com/es/aplicaciones/labrasol.html>.

-
-
60. Shashank, J. Solubility and dissolution enhancement strategies: current understanding and recent trends. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **41**, 875–887 (2014).

Anexo 1. Análisis estadístico del efecto del solvente sobre la capacidad de retención del Neusilin UFL2

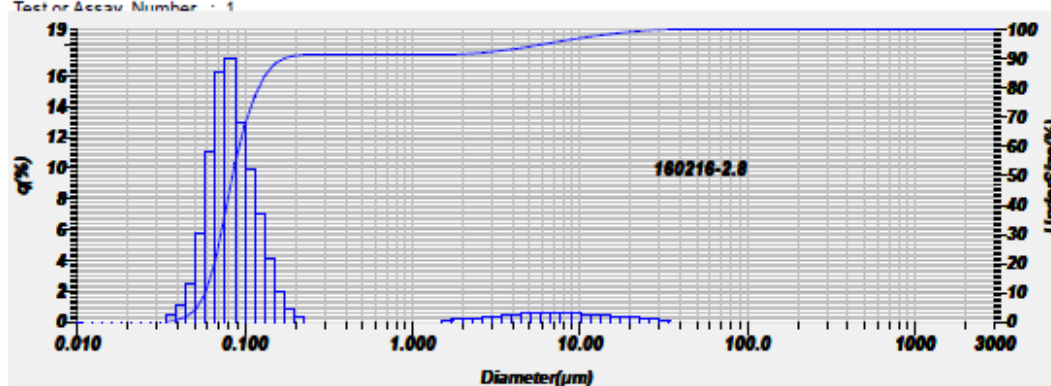
	coeficiente de retención (m/m), n=4			
	<i>transcutol</i> [®] <i>HP</i>	<i>labrasol</i> [®]	<i>capriol</i> [®] <i>90</i>	<i>Labrafac</i> [®] <i>PG</i>
	2.96	3.10	3.10	2.93
	3.02	3.10	2.94	2.95
	3.05	2.99	2.89	2.97
	3.27	3.08	2.98	2.94
n muestral	4	4	4	4
Media	3.073	3.069	2.978	2.948
Desviación estándar	0.134	0.052	0.088	0.016
Coefficiente de variación (%)	4.357	1.695	2.942	0.533
Rango	0.307	0.112	0.203	0.038
Mínimo	2.960	2.992	2.894	2.931
Máximo	3.266	3.104	3.097	2.969
z	1.96			
alfa	0.05			
Nivel de confianza	95%			
intervalos de confianza				
min	2.94	3.02	2.89	2.93
max	3.20	3.12	3.06	2.96
	2.94-3.2	3.02-3.12	2.89-3.06	2.93-2.96

Anexo 2. Resultados de determinación del tamaño de partícula

Mezcla Labrasol®: Transcutol® 2:8

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

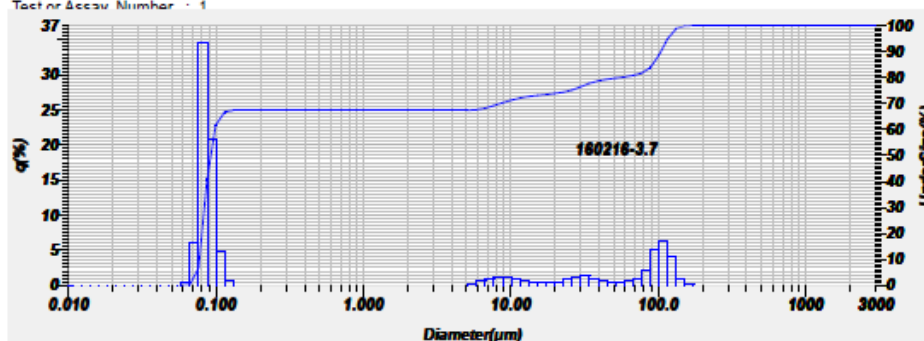
Sample Name	: 160216-2.8	Median Size	: 0.08440(µm)
ID#	: 201602161317336	Mean Size	: 0.88478(µm)
Data Name	: 201602161317336	Std.Dev.	: 3.2720(µm)
Transmittance(R)	: 84.3(%)	Geo.Mean Size	: 0.1224(µm)
Transmittance(B)	: 49.1(%)	Geo.Std.Dev.	: 3.8955(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0805(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0582(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 0.1693(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Accur Number	: 1		



Mezcla Labrasol® : Transcutol 3:7

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

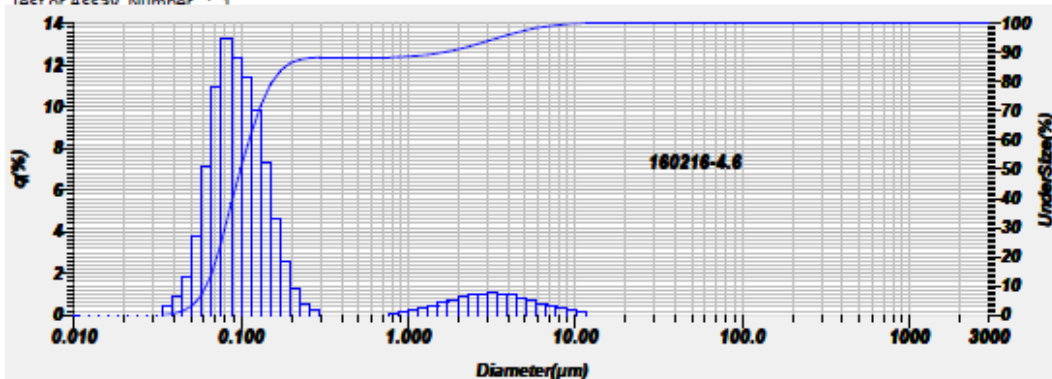
Sample Name	: 160216-3.7	Median Size	: 0.09256(µm)
ID#	: 201602161325341	Mean Size	: 23.54935(µm)
Data Name	: 201602161325341	Std.Dev.	: 41.9584(µm)
Transmittance(R)	: 80.4(%)	Geo.Mean Size	: 0.6916(µm)
Transmittance(B)	: 15.4(%)	Geo.Std.Dev.	: 21.1079(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0839(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0773(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 104.3062(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Accur Number	: 1		



Mezcla Labrasol®: Transcutol® 4:6

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

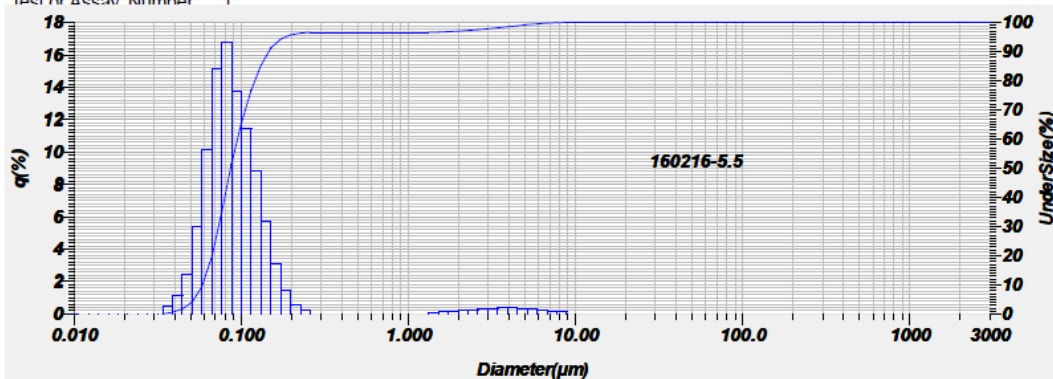
Sample Name	: 160216-4.6	Median Size	: 0.09942(µm)
ID#	: 201602161330343	Mean Size	: 0.51166(µm)
Data Name	: 201602161330343	Std.Dev.	: 1.3398(µm)
Transmittance(R)	: 84.2(%)	Geo.Mean Size	: 0.1422(µm)
Transmittance(B)	: 52.2(%)	Geo.Std.Dev.	: 3.2682(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0821(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0617(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 1.6116(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol® : Transcutol 5:5

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

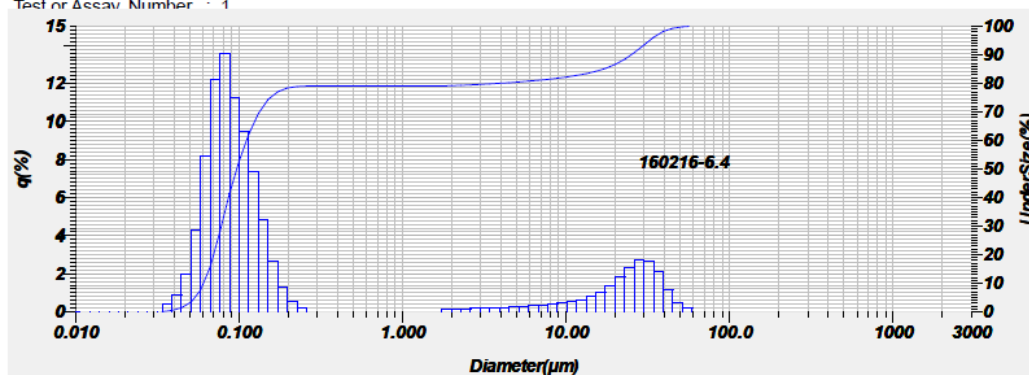
Sample Name	: 160216-5.5	Median Size	: 0.08627(µm)
ID#	: 201602161334346	Mean Size	: 0.22509(µm)
Data Name	: 201602161334346	Std.Dev.	: 0.7735(µm)
Transmittance(R)	: 85.2(%)	Geo.Mean Size	: 0.0990(µm)
Transmittance(B)	: 52.0(%)	Geo.Std.Dev.	: 2.1315(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0811(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0586(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 0.1461(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol: Transcutol® 6:4

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

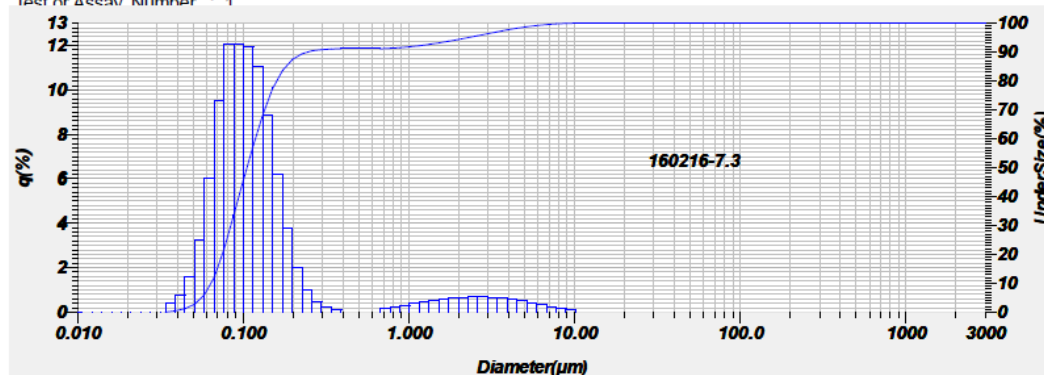
Sample Name	: 160216-6.4	Median Size	: 0.09679(µm)
ID#	: 201602161339349	Mean Size	: 5.06725(µm)
Data Name	: 201602161339349	Std.Dev.	: 11.0289(µm)
Transmittance(R)	: 84.8(%)	Geo.Mean Size	: 0.2732(µm)
Transmittance(B)	: 51.6(%)	Geo.Std.Dev.	: 9.4902(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0812(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0605(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 25.0015(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol®: Transcutol® 7:3

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

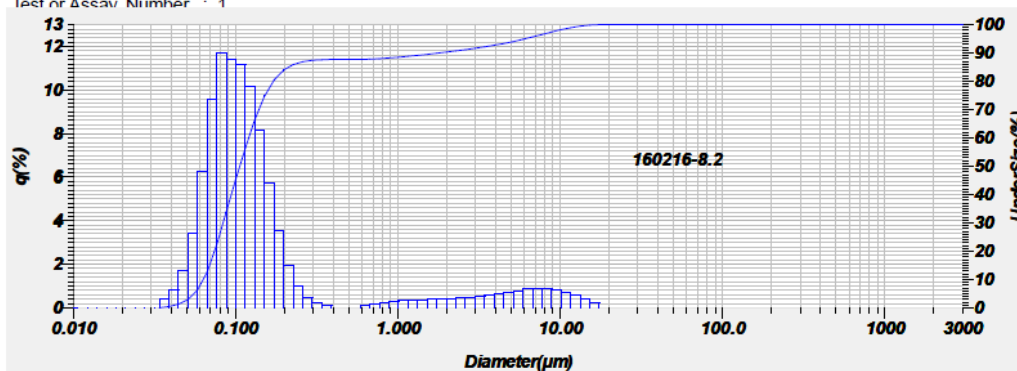
Sample Name	: 160216-7.3	Median Size	: 0.10519(µm)
ID#	: 201602161343352	Mean Size	: 0.37130(µm)
Data Name	: 201602161343352	Std.Dev.	: 1.0149(µm)
Transmittance(R)	: 86.2(%)	Geo.Mean Size	: 0.1346(µm)
Transmittance(B)	: 56.5(%)	Geo.Std.Dev.	: 2.7303(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0828(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0636(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 0.2465(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microesferas 80,20[microesferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol®: Transcutol® 8:2

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

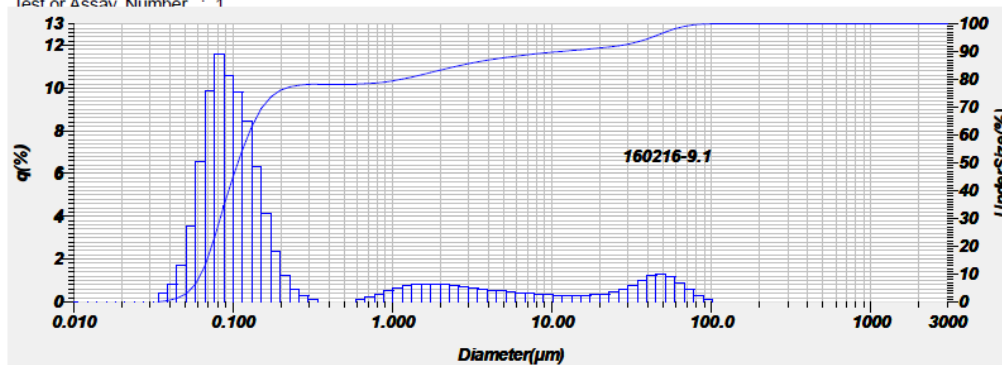
Sample Name	: 160216-8.2	Median Size	: 0.10599(µm)
ID#	: 201602161348355	Mean Size	: 0.79350(µm)
Data Name	: 201602161348355	Std.Dev.	: 2.2783(µm)
Transmittance(R)	: 84.2(%)	Geo.Mean Size	: 0.1585(µm)
Transmittance(B)	: 51.8(%)	Geo.Std.Dev.	: 3.7358(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0825(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0630(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 1.8211(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol®: Transcutol® 9:1

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	: 160216-9.1	Median Size	: 0.10714(µm)
ID#	: 201602161353358	Mean Size	: 4.70558(µm)
Data Name	: 201602161353358	Std.Dev.	: 13.9375(µm)
Transmittance(R)	: 85.8(%)	Geo.Mean Size	: 0.2527(µm)
Transmittance(B)	: 56.5(%)	Geo.Std.Dev.	: 7.5169(µm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0819(µm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0626(µm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 11.1824(µm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		



Mezcla Labrasol®: Transcutol® 10:0

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	: 160216-10.0	Median Size	: 0.09552(μm)
ID#	: 201602161400361	Mean Size	: 2.25621(μm)
Data Name	: 201602161400361	Std.Dev.	: 7.6241(μm)
Transmittance(R)	: 83.7(%)	Geo.Mean Size	: 0.1730(μm)
Transmittance(B)	: 50.5(%)	Geo.Std.Dev.	: 5.3950(μm)
Circulation Speed	: OFF	Mode Size	: 0.0815(μm)
Agitation Speed	: OFF	Span	: OFF
Ultra Sonic	: OFF	Diameter on Cumulative %	: (2)10.00 (%) - 0.0603(μm)
Form of Distribution	: Auto		: (9)90.00 (%) - 3.8810(μm)
Distribution Base	: Volume		
Refractive Index (R)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Refractive Index (B)	: microsferas 80,20[microsferas 80,20(1.380 - 1.380i),Agua(1.333)]		
Material	: ALGINATO		
Source	:		
Lot Number	:		
Test or Assay Number	: 1		

