



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

*IMPACTO DE LA SOLUBILIDAD EN EL DESARROLLO  
FARMACÉUTICO*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

DAVID ÁLVAREZ FARFÁN





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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: Bernad Bernad María Josefa

**VOCAL:** Profesor: Miranda Calderón Jorge Esteban

**SECRETARIO:** Profesor: Borja Calderón Luz Antonia

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Leyva Gómez Gerardo

**2º. SUPLENTE:** Profesor: Zurita Cruz Aurora Anais

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO N-106, EDIFICIO N, DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO.**

**Asesor del tema:**

Dr. Miranda Calderón Jorge Esteban

**Sustentante:**

Álvarez Farfán David

---

Firma

---

Firma

# Índice

<b>Índice</b> .....	<b>i</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Objetivo</b> .....	<b>4</b>
Objetivo general.....	4
Objetivos particulares .....	4
<b>Fundamento teórico</b> .....	<b>5</b>
<b>Procedimiento experimental</b> .....	<b>8</b>
<b>Resultado</b> .....	<b>9</b>
1 Solubilidad.....	9
1.1 La solubilidad termodinámica .....	9
1.2 La solubilidad cinética .....	10
1.3 Termodinámica y solubilidad .....	11
1.3.1 Entalpía.....	11
1.3.2 Entropía .....	12
1.3.3 Energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) .....	12
1.3.4 Potencial químico ( $\mu$ ) y el equilibrio material .....	13
1.3.5 Actividad.....	15
1.4 Teorías sobre la solubilidad.....	15
1.4.1 Solución ideal .....	16
1.4.2 Mezcla con soluto sólido .....	16
1.4.3 Solubilidad regular .....	20
1.4.4 Descriptores moleculares.....	22
1.5 Proceso de liberación y absorción.....	24
1.5.1 Liberación .....	24
1.5.1.1 Disolución .....	26
1.5.2 Absorción.....	27
1.5.2.1 Difusión pasiva .....	28
1.5.2.2 Consideración teórica de Gordon L. Amidon y colaboradores .....	29
2 Estrategias para incrementar la solubilidad.....	31
2.1 Modificación de la solubilidad termodinámica .....	31
Punto de fusión .....	31

Coeficiente de partición y de distribución (log P y log D) .....	32
Relación entre el coeficiente de partición, el de distribución y la solubilidad.....	32
2.1.1    Diseño molecular mediante química computacional.....	33
2.1.2    Profármaco.....	34
2.1.3    Cosolventes en farmacia .....	35
2.1.4    Reductores de la tensión superficial (tensoactivos o surfactantes) .....	38
2.1.4.1    Polaridad .....	38
2.1.4.2    Tensión superficial.....	39
2.1.4.3    Tensoactivos.....	40
2.1.4.4    Formación de micelas.....	43
2.1.4.5    Magnitud de la tensión superficial ( $\gamma$ ).....	45
2.1.4.6    Tipos de tensoactivos con base en su estructura química.....	46
Efecto de contraiones en el segmento polar .....	47
2.1.4.7    Efecto del uso de cosolventes con tensoactivos .....	47
2.1.4.8    El uso de buffers con tensoactivos.....	48
2.1.4.9    ¿Qué tensoactivo ocupar? .....	48
2.1.4.10    Tensoactivos en farmacia.....	50
2.2    Factores modificables del proceso de disolución .....	52
2.2.1    Capa de difusión (h) .....	52
2.2.2    Concentración al tiempo t.....	52
2.2.2.1    Promotores o potenciadores de la absorción .....	52
2.2.3    Área superficial (A).....	54
2.2.3.1    Determinación del área superficial de polvos.....	56
2.3    Modificación de la solubilidad cinética .....	56
2.3.1    Polimorfismo .....	56
Energía de red cristalina.....	56
2.3.1.1    Sólido cristalino .....	58
2.3.1.2    Cuestión de estabildades .....	59
2.3.1.3    Transición polimórfica .....	61
2.3.1.4    Dispersiones sólidas .....	62
2.3.1.5    Propiedades distintivas entre polimorfos y métodos de análisis.....	66
2.3.1.6    Polimorfos y su utilidad en farmacia.....	67
2.3.2    Pseudopolimorfismo .....	69

2.3.2.1	Formación de sales .....	69
2.3.2.2	Hidratos y solvatos .....	76
2.3.2.3	Co-cristales .....	77
2.3.2.4	Ciclodextrinas (CD) .....	78
	Consideraciones en el uso de estrategias para fármacos en estado sólido.....	81
	Consideraciones en el uso de estrategias para fármacos en solución.....	82
	Prueba de dilución.....	82
3	Estudio y control de los procesos de nucleación, obtención de micro- y nano sólidos....	85
	Reafirmación del conocimiento, una tarea del profesionalista.....	87
	Apéndice A .....	88
	<b>Discusión.....</b>	<b>91</b>
	<b>Perspectiva .....</b>	<b>92</b>
	<b>Conclusión .....</b>	<b>93</b>
	<b>Referencias .....</b>	<b>94</b>

## Introducción

El Desarrollo Farmacéutico (DF) es una rama de especialización de farmacia a nivel licenciatura y un área laboral de la Industria Farmacéutica (IF). Para que el alumno se desarrolle en dicha área se requiere de un conjunto de conocimientos básicos para la comprensión, modelado y control de fenómenos de interés. Tales conocimientos son adquiridos durante el tronco común de la carrera con el objetivo de facilitar al alumno su desarrollo en el área al comprender los fundamentos. Sin embargo, el periodo de tiempo es amplio entre la adquisición de conocimiento fundamental (inicio de la carrera) y su aplicación e integración (término de la carrera); por lo que se debe procurar que la explicación de fenómenos o temas complejos de esta rama partan de los fundamentos con el objetivo de permitir al estudiante reforzar sus bases teóricas y observar la relación directa de los fundamentos con la aplicación, mejorando así su capacidad de análisis y de resolución de problemas.

La Investigación y Desarrollo (I+D) en farmacia es un campo de constante innovación y la información sobre este se caracteriza por su gran dispersión. Tal hecho es tangible al observar que existe una vasta cantidad de fuentes bibliográficas primarias y secundarias disponibles sobre el mismo, en su mayor parte en vía electrónica, hecho que, en vez de facilitar su consulta, deriva en la confusión del estudiante entre tantas fuentes, derivando en ocasiones en la consulta de fuentes poco fiables. A su vez cabe señalar que gran parte de la información sobre I+D se encuentra en artículos y normas internacionales, que se presentan en idioma inglés y que desaniman y/o retrasan la lectura del estudiante, ya sea por la carencia del manejo del idioma o de los tecnicismos, que no es sino hasta la especialización que se le presentan al alumno.

Ciertamente es amplia la cantidad de temas sobre DF siendo cada uno de estos de vital importancia para el desempeño de un Químico en I+D, sin embargo, la solubilidad es uno de los principales problemas que enfrenta, especialmente en la actualidad debido al uso de la química computacional. A pesar de la importancia que el tema sobre solubilidad representa, no solo para un químico farmacéutico, sino para un químico en general, no hay hoy día una fuente de consulta que agrupe los conceptos sobre esta, desde los fundamentos hasta las estrategias para su incremento, en idioma español, al que puedan recurrir los estudiantes de licenciatura para adquirir los conocimientos básicos sobre el tema.

Hasta el día de hoy para el descubrimiento de nuevos fármacos se han ocupado metodologías que con la tecnología de hoy pareciesen ser rudimentarias. Los tres métodos hasta ahora



empleados son la “(...) investigación sistemática, la cual involucra síntesis, semisíntesis y biotecnología; serendipia, o hallazgo casual beneficioso; y seguimiento de medicina folclórica, la cual incluye extracción y purificación (...)” (S. Olaya , García C., Torres P., Ferro V., & Torres V., 2006). Hasta hace algunas décadas se consideraba que la probabilidad de éxito de lograr desarrollar un medicamento mediante

la serendipia es similar a la de los otros métodos, sin embargo, a pesar de que no se descarta la oportunidad de encontrar una molécula adecuada por serendipia, hoy en día se consideran con mayor “probabilidad de éxito”<sup>1</sup> el primer y el último método, y afortunadamente, estos se han desarrollado incluyendo entre sus herramientas la tecnología computacional y con ello a la Química computacional, diferenciándose ahora de las antiguas metodologías (que aun hoy día se aplican, sí, incluyendo la serendipia), en que esas son a base de prueba y error, que implican grandes costos y que apuestan a probabilidades muy bajas de éxito, generando en la mayoría de los casos moléculas que no llegan a ser comercializadas ya sea por la alta toxicidad, las pobres características fisicoquímicas o farmacocinéticas como lo es la biodisponibilidad y/o la interacción con múltiples dianas, hecho que genera efectos secundarios que pueden comprometer la seguridad.

En la actualidad existen bases de datos que contienen un número muy grande de SMILES (notaciones lineales de estructuras químicas) que mediante buscadores informáticos que realizan comparación permiten identificar un segmento de la estructura de interés presente en las listas de compuestos de las bases de datos, obteniendo así un número muy grande de compuestos candidatos.

La investigación de nuevos fármacos es un proceso muy costoso y complejo que requiere de múltiples disciplinas, razón por la cual en la actualidad está teniendo auge la rama de la Química computacional que, debido a sus bajos costos, al avance tecnológico computacional y a la gran cantidad de bases de datos que hay disponibles en la actualidad ha surgido como una guía que orienta al químico farmacéutico en la búsqueda de moléculas candidatas, disminuyendo la probabilidad de rechazo en fases clínicas y generando así ahorros que disminuyen el costo del proceso. Una de las desventajas de este proceso de diseño y cribado es el hecho de que las bases de datos trabajan con moléculas de gran tamaño para incrementar la probabilidad de éxito, razón por lo que es común que los fármacos obtenidos presenten baja solubilidad acuosa. Tal desventaja del método computacional representa un reto para el Químico en desarrollo, reto que deberá abordar con el conocimiento que posea sobre solubilidad, entre otros conocimientos, para resolverlo.

Se ha hecho mención de que la solubilidad es uno de principales problemas que enfrenta el Químico en I+D, y que dicha problemática se ha hecho presente en la actualidad debido al uso de la química computacional, ya que como se mencionó, los fármacos diseñados por esta vía provienen de bases de datos que contienen moléculas complejas (compuestos de grandes cadenas, ampliamente ramificados, policíclicos y/o con múltiples grupos funcionales) para incrementar la probabilidad de éxito en la búsqueda de un fármaco, sin embargo, es esta misma la razón por la cual se generan moléculas con baja solubilidad. Este hecho complica lograr la disolución *in vivo* del fármaco y por tanto su absorción resultando en una baja biodisponibilidad del fármaco.

---

<sup>1</sup> Probabilidad de éxito entre comillas debido a que incluso haciendo uso de la tecnología actual, de  $10^{22}$  moléculas sintéticamente factibles, se llevan al laboratorio apenas unas cuantas, 2-10 moléculas, y de éstas puede resultar 1 medicamento con uso terapéutico. Se estima que de 9 mil moléculas con actividad solo una tiene uso terapéutico (Saldívar Gonzáles, Prieto Martínez, & Medina Franco, 2017).

La gran mayoría de los fármacos en el mercado presenta una solubilidad mayor a 10 µg/mL, sin embargo, es común hoy día la síntesis de fármacos con solubilidades de entre 1 y 10 µg/mL por lo que es una necesidad conocer las estrategias que permiten incrementar tales valores de solubilidad y ello únicamente es posible mediante la comprensión de los conceptos básicos que las sustentan (Krishna & Lawrence, 2008)

La solubilidad es un parámetro de gran importancia en la I+D principalmente debido a su impacto en la biodisponibilidad y estabilidad de sistemas, por lo que es vital para los alumnos de farmacia entender qué es la solubilidad ya que ello, *a posteriori*, les permitirá ser conscientes de qué factores se pueden y es conveniente modificar de acuerdo al fármaco con base en fundamentos químicos y fisicoquímicos y no únicamente empíricos.

Al ser la solubilidad una variable de la biodisponibilidad la solubilidad es una propiedad crítica por propiedad transitiva ya que la biodisponibilidad representa un factor de riesgo en el uso de medicamentos. Tal hecho es principalmente debido a que la variación en la dosis de fármacos con ventanas terapéuticas cerradas conlleva un riesgo elevado, especialmente en los casos donde estos fármacos presentan una biodisponibilidad menor al 20%, ya que esta se ve comprometida por factores inter- e intra-personales (L. Augsburger & W. Hoag, 2008):

- **Factor intrapersonal:** referente a la variabilidad biológica, ejemplos de ellos son el grado de biotransformación, la rapidez de aclaramiento, entre otros. Intentar solucionar una baja biodisponibilidad con altas dosis claramente puede derivar en efectos tóxicos.
- **Factor interpersonal:** no son intrínsecos de las personas, sino que son factores externos (género, dieta, microbiota, hábitos...), por ejemplo, el tipo de dieta implica un riesgo en fármacos con solubilidad dependiente del pH.

## **Objetivo**

### **Objetivo general**

- Generar un texto que contribuya a la formación de profesionistas, específicamente sobre el tema de solubilidad, proporcionándole la información básica en una sola fuente de consulta mediante un material didáctico en idioma español, que le permita reforzar sus bases teóricas y que le proporcione información de actualidad.

### **Objetivos particulares**

- Disminuir el tiempo que el estudiante requiere para la comprensión y análisis de textos en inglés sobre solubilidad al reducir el tiempo de búsqueda de información confiable y basta, y proporcionar la lectura en su idioma.
- Desarrollar los temas sobre solubilidad en conjunto con sus bases teóricas para facilitar la integración y aplicación de conocimiento base, generando en el estudiante una mejor comprensión.
- Facilitar la adquisición de conocimiento mediante el empleo de figuras, gráficos, tablas y cuadros conceptuales que faciliten la memorización de información, la integración de conceptos y la comprensión de los temas sobre solubilidad en el DF.
- Proporcionar información sobre algunos hechos de actualidad en el DF intrigando al estudiante sobre temas de frontera e invitarlo a revisar las fuentes de consulta capaces de satisfacer dicha intriga.

## Fundamento teórico

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, por sus siglas en inglés BCS, mediante su clasificación para medicamentos administrados por vía oral y de liberación inmediata proporciona idea acerca de cómo será la disolución, absorción, y por tanto, de la biodisponibilidad que tendrá un medicamento con base en dos propiedades: solubilidad y permeación. Es una herramienta útil durante el desarrollo, especialmente en la etapa temprana de la formulación ya que sirve como guía que, en conjunto con la información del fármaco, permite identificar los atributos críticos de calidad del medicamento que permitirán obtener la biodisponibilidad requerida para generar el efecto terapéutico con el menor riesgo posible y además, identificar si es posible obtener una correlación de datos *in vitro* con datos *in vivo* con el objetivo de justificar científicamente la omisión de estudios de biodisponibilidad en humanos disminuyendo así riesgos y problemas éticos.

Este sistema surgió de la colaboración entre la academia, la industria farmacéutica y la FDA con el objetivo de clasificar a los fármacos en función de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal para, con estas bases, en conjunto con un tercer factor de interés, el grado de disolución conocer y comprender mejor el proceso de disolución para los medicamentos así como sus factores limitantes de acuerdo a su clasificación e incluso permitir la bioexención a aquellos medicamentos que cumplan con los criterios para dichos parámetros y que además presenten una correlación *in vitro- in vivo*, ya que de esta forma es posible demostrar de forma indirecta que se cumple con la biodisponibilidad requerida. La FDA haciendo uso del BCS clasifica los medicamentos en alta o baja solubilidad, en alta o baja permeabilidad y además, los clasifica como de rápida o lenta disolución (véase tabla 1) (FDA, 2017).

Tabla 1.- Criterios para clasificar a medicamentos de administración oral y de liberación inmediata de acuerdo a la FDA.

Factor	Criterio
<b>Solubilidad</b>	El BCS se enfoca en la dosis más alta de un producto, de tal forma que en el caso de un medicamento de liberación inmediata un fármaco es altamente soluble cuando: <ul style="list-style-type: none"><li>• El medicamento con mayor dosis del fármaco es soluble en 250 mL o menos de agua a un rango de pH <math>\epsilon</math> (1-7) a <math>(37\pm 1)^{\circ}\text{C}</math></li></ul>
<b>Permeabilidad</b>	Para clasificar la permeabilidad intestinal se debe medir la absorción en humanos, o bien, mediante modelos <i>in vitro</i> y/o <i>in silico</i> capaces de simular la absorción intestinal humana. De tal forma que se considera altamente permeable un medicamento cuando: <ul style="list-style-type: none"><li>• Es absorbido el 85% o más el fármaco</li></ul>
<b>Rapidez de disolución</b>	<b>Rápido:</b> Si se disuelve 85% o más del fármaco indicado en el marbete en 30 minutos o menos en 900mL de agua o menos a pH de 1 ó 4.5 ó 6.8, con buffers o fluido biológico simulado (enzimas, gástrico, intestinal) mediante método farmacopeico <b>Muy rápido:</b> 85% o más en 15 minutos bajo mismas condiciones mencionadas.

Como se mencionó el BCS clasifica de acuerdo a la solubilidad y permeabilidad, por lo que actualmente existen 4 clases (véase tabla 2). Esta clasificación fue propuesta por G. L. Amidon y colaboradores en el año 1995. Lo que estos investigadores hicieron fue demostrar la importancia de los parámetros de solubilidad y de permeabilidad que consideraron críticos para lograr la absorción de un fármaco. Para ello, estimaron la absorción *in vivo* a partir de estos factores y de un modelo matemático del transporte de masa a través de la membrana gastrointestinal. Demostrando así cuándo es posible estimar valores *in vivo* a partir de valores *in vitro*. Se debe destacar que intentar modelar matemáticamente el proceso de absorción es muy complejo debido a la cantidad de variables involucradas, sin embargo, lo que estos investigadores hicieron fue obtener un estimado mediante condiciones ideales como considerar a las partículas esféricas, sin interacción inter particular, sin mecanismos distintos a la difusión, entre varios más.

Tabla 2.- Las 4 clases del BCS y los criterios de cada una.

<b>Clase I</b>	<b>Clase II</b>
↑ Solubilidad	↓ Solubilidad
↑ Permeabilidad	↑ Permeabilidad
<b>Clase III</b>	<b>Clase IV</b>
↑ Solubilidad	↓ Solubilidad
↓ Permeabilidad	↓ Permeabilidad

La bioexención es una vía para lograr el incremento del acceso para la población a los medicamentos. Existe una necesidad de incrementar el acceso de la población a los medicamentos y para ello se requiere favorecer la innovación, favorecer la llegada de genéricos intercambiables al mercado y por supuesto, disminuir el costo de los medicamentos, sin embargo, para lograr los primeros objetivos se requiere incrementar el precio de los medicamentos o bien, reducir los costos del desarrollo. Por lo que el reto es reducir el costo del desarrollo conservando la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

La bioexención es el permiso que otorga la autoridad regulatoria para predecir parámetros farmacocinéticos a partir del perfil de disolución con base en la clasificación del medicamento en el BCS omitiendo la necesidad de estudios *in vivo* para los innovadores o los estudios de bioequivalencia para los genéricos.

La bioexención para los innovadores es permitida en EUA mas no en México y es sustentada en el BCS e implica la exención de estudios *in vivo* (en humanos), sustituidos por estudios *in vitro*.

En México la Prueba de bioequivalencia es la prueba mediante la cual se hace la suposición de que se obtiene la misma eficacia terapéutica (propiedad farmacodinámica) si se demuestra que se posee la misma biodisponibilidad (propiedad farmacocinética) (Talevi, Quiroga, & Esperanza Ruiz, 2016). Por tanto, esta prueba es un estudio *in vitro* que permite demostrar que la biodisponibilidad

relativa del medicamento es significativamente igual a la del innovador y por lo previamente mencionado, el genérico es bioequivalente.

La bioexención implica una disminución significativa en riesgo, costo y tiempo, sin embargo, y como debe de ser, hay un criterio con fundamento científico que la avala y que se fundamenta en los conceptos de solubilidad, permeabilidad y disolución y en la comprensión de dichos conceptos aplicados al medicamento.

Actualmente ante la FDA, en el caso de los innovadores únicamente los medicamentos clase I pueden bioexentar y en el caso de los genéricos, tanto los clase I como los III pueden hacerlo si sus excipientes favorecen la liberación y absorción y son empleados en proporciones reconocidas para la funcionalidad a desempeñar, y en el caso de nuevos excipientes, para los clase I, se requiere una justificación teórica avalada con datos experimentales (prueba de solubilidad). En el caso de los medicamentos clase III la fórmula cualitativa deber ser igual y cuantitativamente similar (FDA, 2017).

Existen propuestas alternas para la clasificación y exención de fármacos, siendo una de ellas la división de la clase II en las subclasificaciones IIa y IIb. Los autores Butler y Dressman proponen dividir la clase II en medicamentos limitados por la solubilidad (IIb) y en medicamentos limitados por la rapidez de disolución (IIa) (M. Butler & B. Dressman, 2010). Otros autores les denominan fármacos tipo “bolas de grasa” a los IIb en razón de que su baja solubilidad es debida a la alta lipofilidad caracterizada por bajos logP y les denominan “polvo de ladrillo” a los IIa en razón de que han sido clasificados como de baja solubilidad debido a su baja rapidez de disolución que se caracteriza por altos puntos de fusión y por tanto por altas energías de red (Augustijns & Brewster, 2007). De tal forma que los IIa podrían acceder a la bioexención ya que el factor limitante puede ser removido mediante un diseño de la formulación enfocado a favorecer la rapidez de disolución. Esta clasificación va orientada a medicamentos que tienen una solubilidad menor pero cercana al criterio del BCS, que podrían tener derecho a la bioexención si se logra un incremento en la rapidez de disolución, su factor limitante.

Como se sabe se requiere una cantidad de tiempo para la liberación, para que el medicamento se desintegre, disperse y así se disuelva el fármaco, y también se requiere un tiempo para la absorción, de tal forma que si se reduce el tiempo de liberación, se incrementa el tiempo disponible para la absorción, que al tratarse de un medicamento clase II implica una alta permeabilidad, pudiendo ser factible el obtener la biodisponibilidad requerida, ya que aunque se llegase a saturación en el lumen intestinal, los medicamentos clase II al ser de alta permeabilidad, presentarían una absorción favorable que iría disminuyendo la concentración y por tanto permitiendo la disolución del resto del fármaco. Por otro lado, los fármacos Clase IIb para mejorar su absorción sería mejor presentarlos ya disueltos para facilitar su absorción.

El conocimiento de la solubilidad es una herramienta del químico. Como el lector ha apreciado, la solubilidad es un tema de actual interés debido los bajos valores que se pueden presentar con el uso de la Química computacional y por misma razón son de interés las estrategias para incrementar su valor, ya que con ello se favorece la biodisponibilidad de un

medicamento, disminuyendo el riesgo asociado a una baja magnitud de esta, se facilita lograr la bioexención de medicamentos innovadores en EUA y se facilita la llegada de medicamentos biocomparables al mercado de México al asegurar la disolución del medicamento en un tiempo dado. Además, el conocimiento básico sobre la solubilidad permite al químico contribuir en la investigación de desviaciones, no conformidades o quejas relacionadas a la solubilidad, como puede ser la inestabilidad de fármacos, la sedimentación, coalescencia de emulsiones, entre otros.

A través del texto se hace uso repetido de la palabra estrategia y hace referencia a lo indicado a continuación:

Una estrategia requiere inicialmente un objetivo (*i.e.* obtener un valor de solubilidad determinado conservando la estabilidad, seguridad y eficacia), conocimiento inicial del sistema (*i.e.* propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacodinámicas; vía de administración; vías factibles para incrementar la solubilidad), entendimiento de dicho conocimiento (*i.e.* cómo interactúan las variables) para, mediante razonamiento elaborar planes, de forma tal que cada uno de estos permita cumplir con una meta (sub-objetivo) y que en conjunto permiten alcanzar el objetivo global, lograr la solubilidad deseada. Por tanto las formas de incrementar la solubilidad aquí mencionadas solo forman parte de las estrategias ya que estas comienzan desde la etapa de síntesis y culminan hasta que se ha asegurado la estabilidad del medicamento (24 meses) ya sea mediante estabilidad acelerada o sustentada, mas, en este texto se les denominó como estrategias con el objetivo de que el lector tenga en mente que cada una de estas requiere conocimiento inicial del sistema, diseño de la estrategia o hipótesis, evaluación mediante experimentación, escalamiento/transferencia, entre otros puntos.

## **Procedimiento experimental**

- Se consultó, resumió y analizó de forma crítica información de fuentes bibliográficas primarias y secundarias, destacando por orden de frecuencia los artículos de revisión, libros científicos, artículos de hipótesis y de trabajo metodológico, trabajando así con la información suficiente para abordar los temas sobre solubilidad y las estrategias para su incremento de forma didáctica e incluyendo ejemplos cuando era pertinente.
- Durante la elaboración de cada numeral se diseñó y elaboró figuras, tablas, gráficos y cuadros conceptuales en los temas para los que era posible resumir información, facilitar la visualización de estructuras y hacer la lectura más dinámica.

## Resultado

### 1 Solubilidad

La solubilidad es una constante intrínseca entre un soluto y un solvente a determinadas condiciones como pueden ser la Temperatura (T) y Presión (P) y es indicativa de la cantidad de masa de un compuesto (soluto) que es posible dispersar molecularmente en otro compuesto (solvente) hasta obtener una mezcla homogénea al equilibrio. De forma sencilla: es la cantidad máxima de soluto dispersable molecular y espontáneamente en un solvente.

Se debe señalar que una gran cantidad de los autores que escriben sobre la solubilidad, hablan acerca del “incremento de la solubilidad” que, por supuesto es posible, sin embargo, a lo que propiamente se refieren no es a un incremento de la solubilidad al equilibrio, sino de la concentración de soluto en el disolvente a un tiempo dado. Es importante destacar la diferencia entre concentración, concentración máxima (denominado como **solubilidad** por los autores) y **solubilidad termodinámica**, estas se diferencian por el tiempo, ya que la concentración es una característica del sistema a cualquier tiempo en el proceso de disolución, la segunda solo representa un punto del proceso ( $[x]_{\text{máx}}$ ) y la última, la termodinámica, se presenta al tiempo en que el proceso de disolución concluye, es decir, cuando se alcanza el equilibrio termodinámico. De tal forma que:

#### 1.1 La solubilidad termodinámica

Esta es una función termodinámica de estado y representa la cantidad máxima de soluto que se disuelve en un solvente<sup>2</sup> cuando la mezcla se encuentra al equilibrio ( $\Delta G = 0$ ,  $\mu_2^{\text{Fase sólida}} = \mu_2^{\text{Fase acuosa}}$ )<sup>3</sup> a condiciones dadas. Por tanto, al modificar las condiciones del sistema, su composición o las condiciones a las que se encuentra expuesto, hay una modificación en el valor de la solubilidad, es decir que para cada distinta combinación de variables a las que está expuesto el sistema hay un distinto estado de equilibrio caracterizado por una solubilidad termodinámica. Tómese como ejemplo el incremento del valor de saturación de NaCl en agua con el incremento de la temperatura ( $k_{ps} = f(T)$ ) que llega hasta cierta magnitud. Entre los factores de interés que modifican la solubilidad termodinámica se encuentran:

- La temperatura<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup> El solvente es aquel en que se disuelve el soluto y la FEUM distingue disolvente cuando el solvente del que se trata es agua (disolvente = agua) (CPFEUM, 2014).

<sup>3</sup> En una disolución en equilibrio termodinámico en la cual un componente se encuentra en disolución y en estado sólido, tal compuesto se encuentra en equilibrio químico, con la misma velocidad de transformación hacia la disolución que la velocidad hacia la solidificación, por lo que este compuesto presenta el mismo potencial químico en ambos estados.

<sup>4</sup> Como se menciona en otros puntos del texto la solubilidad al implicar la interacción entre los componentes de la mezcla es principalmente dependiente de la similitud molecular y no de la temperatura. Este último factor incrementa la energía cinética y por tanto la dispersión molecular, mas, se debe considerar a este factor como complejo y dependiente de la identidad química del compuesto a disolver.

- La composición del medio: ion común, interacción inter-particular, pH, constante dieléctrica y la presencia de tensoactivos.
- La modificación química del soluto donde destaca la formación de sales (enlace iónico) y el diseño de profármacos.

## 1.2 La solubilidad cinética:

Se le denomina solubilidad cinética al valor máximo de concentración en el proceso de disolución que es distinto al del estado de equilibrio. Esta propiedad es apreciable en un perfil de disolución como el que se muestra en la figura 1. El origen de la solubilidad cinética se comprende mejor entendiendo que es posible modificar el proceso de disolución mediante la modificación de la rapidez de disolución, logrando incluso obtener una solubilidad a un tiempo “t” mucho mayor que la solubilidad termodinámica. En el caso de fármacos ello ocurre mediante una muy rápida disolución del compuesto llegando así el sistema a un estado metaestable ( $\mu_2^{\text{Fase sólida}} < \mu_2^{\text{Fase acuosa}}$ ) que para llegar al equilibrio al paso del tiempo precipitaría la cantidad de fármaco que provoca la sobresaturación. Destacando la importancia de esta propiedad considérese que, si se trata de un fármaco que es altamente permeable entonces, este puede ser rápidamente absorbido durante su estadio en el estado metaestable, lo que provocaría la disminución de la sobresaturación, ya no por precipitación sino por absorción.

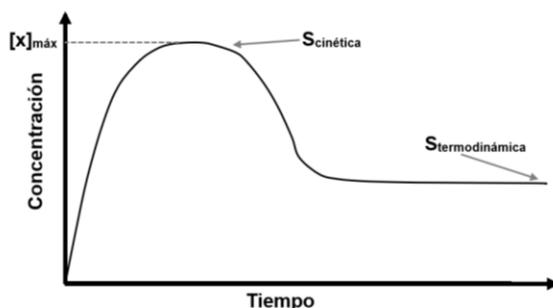


Figura 1.- Perfil de disolución en el que se aprecia la diferencia entre solubilidad cinética y termodinámica.

En otras palabras, la concentración es la cantidad de soluto solubilizado a un tiempo dado, es decir la cantidad de masa solubilizada en la mezcla ya sea al inicio, a un tiempo  $t$  o cuando la disolución llega al equilibrio, en este último caso es igual a la solubilidad termodinámica, a su vez la concentración es igual a la solubilidad cinética cuando esta presenta el valor máximo en el proceso de disolución en un estado distinto al de equilibrio

Entiéndase que cuando se presenta una solubilidad mayor que la solubilidad termodinámica, sin la presencia de tensoactivos se habla de un estado en desequilibrio.

## 1.3 Termodinámica y solubilidad

Se comienza con un breve repaso de las funciones termodinámicas, Entalpía, Entropía y Energía libre de Gibbs para una mejor comprensión de las teorías de solubilidad.

### 1.3.1 Entalpía

---

*Def.:* La entalpía es una función termodinámica de estado que a presión constante representa la transferencia de calor entre el sistema y los alrededores ( $\Delta h = q_p$ )<sup>5</sup>. es decir, en un proceso isobárico que va del estado a  $\rightarrow$  b la entalpía es el calor ganado o cedido por el sistema.

---

Cuando se suministra energía a un sistema, usualmente energía térmica (calor), suponiendo una eficiencia de transferencia ideal, dicha energía: a) es acumulada por el sistema mediante la modificación de las interacciones inter e intra particulares y puede llegar a b) generar trabajo sobre los alrededores.

$$\Delta H = \Delta U + P\Delta V = q_p$$

Donde U: energía interna del sistema<sup>6</sup>, P y V: presión y volumen,  $P\Delta V$ : trabajo, y  $q_p$  es el cambio de calor del sistema con los alrededores a presión constante.

Como se aprecia hay una diferencia entre  $\Delta H$  y  $\Delta U$  que es el trabajo que realiza el sistema en los alrededores ( $\Delta V > 0$ ) o que los alrededores realizan sobre el sistema ( $\Delta V < 0$ ). Sin embargo, en el caso de sólidos y algunos líquidos se puede desprestigiar esta energía debido a que el cambio volumétrico tiende a 0 por lo que se asume que  $\Delta H = \Delta U = q_p$ . Esta suposición tienen un gran impacto ya que permite considerar a la entalpía como la cantidad de energía requerida para que un sistema pase de un estado A hacia un estado B ( $\Delta H_{\text{Transición}}$ ). Específicamente son de interés las  $\Delta H$  de fusión, vaporización, disolución, transición polimórfica, transición vítrea, de solvatación e hidratación (Chang, 2000).

Una entalpía negativa (transformación exotérmica) favorece la espontaneidad del proceso.

En una solución ideal las fuerzas de interacción entre los componentes son iguales a las fuerzas que presentarían tales componentes en estado puro, razón por la cual, al ser mezcladas presentan un volumen igual a la suma de los volúmenes de los componentes ( $V_1 + V_2 = V_3$ ). Cuando este no es el caso puede presentarse una mayor magnitud en las fuerzas de atracción o en las fuerzas de repulsión de tal forma que se puede obtener un volumen menor ( $V < V_3$ ) o un volumen mayor ( $V > V_3$ ). En el último caso es debido a la repulsión que el componente de menor concentración en solución tiende a disminuir el área de contacto con el otro componente e incluso si este componente es volátil se puede presentar el caso de que incremente su presión de vapor (desviación de la ley de Raoult). De forma similar ocurre para la entalpía de mezcla, por lo que en una mezcla ideal el  $\Delta H = 0$ . Esto ocurre especialmente en

---

<sup>5</sup> Entiéndase  $q$  como la variable de estado: calor.

<sup>6</sup> Entiéndase Energía interna como una función termodinámica de estado que representa las energías de rotación, traslación, vibración electrónica y nuclear, así como las interacciones intermoleculares (Levine, 2004) (Chang, 2000)

mezcla de líquidos con características muy similares (Ej: benceno + tolueno) (Chang, 2000) (Liu, 2008).

### 1.3.2 Entropía

---

*Def.:* función termodinámica de estado indicativa del grado de desorden molecular del sistema. De acuerdo a la segunda ley de la termodinámica su incremento favorece la espontaneidad de un proceso debido a que este incrementa el desorden en el universo.

---

La entropía del mezclado en una solución ideal a presión constante está dada por (Chang, 2000):

$$\Delta S_{\text{mezclado}} = -nR(X_1 \ln X_1 + X_2 \ln X_2) = -R(n_1 \ln X_1 + n_2 \ln X_2) \quad (\text{ecu. 1})$$

Donde  $X_i$ : fracción mol.  $n$ : moles de la mezcla,  $R$ : constante ideal de los gases.

El cambio en la entropía siempre es mayor o igual o cero. En el caso de una mezcla el cambio en la entropía siempre será positivo debido al incremento de desorden y esto se aprecia debido a que en efecto de que la fracción mol en una mezcla es siempre menor a 1 ambos logaritmos resultarán en valores negativos, que por el signo menos de la ecuación 1, dará positivo (véase figura 2).

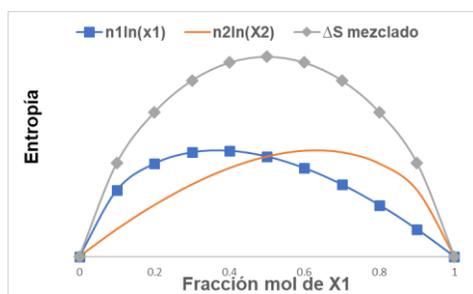


Figura 2.- Representación del cambio en la entropía de mezclado al modificar las proporciones de una mezcla binaria.

Los factores entrópico y entálpico son de interés ya que es debido a estos que las reacciones pueden ser, o no, exotérmicas y/o espontaneas. Las reacciones endotérmicas son espontaneas en el caso en que el factor entrópico supere la contribución del  $\Delta H$ . En el caso de la disolución de sólidos, aunque las energías de red de los cristales pueden ser muy elevadas (con la siguiente tendencia: moléculas orgánicas < compuestos iónicos < metales) atribuyendo una gran magnitud al factor entálpico, también el factor entrópico puede presentar una magnitud similar. De forma usual las disoluciones suelen ser exotérmicas, sin embargo, como se ha mencionado existen las disoluciones endotérmicas, que se ven desfavorecidas por su entalpía, siendo el factor entrópico el que favorece el proceso, razón por la cual estas disoluciones se caracterizan por una baja rapidez de disolución, tómese de ejemplo la disolución de cristales de yodo con sus entalpías de disolución tanto en  $\text{CCl}_4$  (5.8kcal), como en etanol (1.6kcal) (W. Parry, E. Steiner, & et al, 1973).

### 1.3.3 Energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ )

---

*Def.:* La energía libre de Gibbs es una función termodinámica de estado indicativa de la espontaneidad de un proceso y del equilibrio del sistema.

---

Para la termodinámica se puede dividir el universo en sistema de estudio y alrededores. En la termoquímica el objetivo de estudio, aquel en el que se presenta interés, es el sistema, que delimita el investigador con respecto a los alrededores. Por convención, los proceso en los

que el sistema pierde energía se caracterizan por un signo negativo y viceversa para los que tienen signo positivo. Esta es la razón por la cual un  $\Delta G$  negativo implica un proceso espontáneo, debido a que el sistema está perdiendo energía, la transfiere a los alrededores (universo) pasando así a un estado menor de energía, *más estable*. Recordando que en un proceso espontáneo la entropía aumenta y considerando lo previamente dicho, es posible definir el cambio de entropía en el universo como:

$$\Delta S_{universo} = \Delta S_{alrededores} + \Delta S_{sistema} > 0 \quad (ecu. 2)$$

Gibbs demostró que si el proceso es isotérmico ( $T = cte.$ ) e isobárico ( $P = cte.$ ) el cambio en la energía interna del sistema es igual al cambio entrópico en los alrededores, *i.e.*

$$\Delta S_{alrededores} = -\frac{\Delta H_{sistema}}{T} \quad (ecu. 3)$$

Sustituyendo y reacomodando la ecu. 3 en la 2 y definiendo a la energía de Gibbs como una función termodinámica de estado indicativa de la espontaneidad de un proceso, se puede igualar la ecuación a  $\Delta G$ :

$$-T\Delta S_{universo} = \Delta H_{sistema} - T\Delta S_{sistema} = \Delta G_{sistema}$$

$\Delta G$  Es la energía que libera un sistema al transformarse de un estado A hacia un estado B que se caracteriza por ser de mayor estabilidad termodinámica que el estado A en un proceso espontáneo. Un proceso espontáneo es aquel que presenta un  $\Delta G$  negativo debido a que el sistema pasa hacia un estado de menor energía, liberando la diferencia de energía que es la magnitud de  $\Delta G$ . Si el proceso es isotérmico ( $T=cte.$ ) e isobárico ( $P=cte.$ ), entonces aplica para el sistema que:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (ecu. 4)$$

#### 1.3.4 Potencial químico ( $\mu$ ) y el equilibrio material

El potencial químico es una variable termoquímica que es indicativa de la espontaneidad de un proceso con respecto a un componente a temperatura, presión y demás componentes constantes. Este es útil para predecir la espontaneidad de:

- a) transiciones (reacción química y cambios de estado) para un componente en una mezcla y
- b) para la espontaneidad del transporte de masa de un componente en una mezcla con dos o más fases (Levine, 2004).

Cuando en un sistema en equilibrio térmico y mecánico ocurre la transición de un componente de un estado a otro ( $A \rightarrow B$ ) es debido a que el sistema no está en equilibrio material ( $\mu^A > \mu^B$ ). El sistema alcanza dicho equilibrio en cuanto la masa se mantiene constante en cada una de las fases o estados ya sea por reacción química o transporte. Esta función se diferencia de la función de Gibbs en que representa el cambio en la energía del sistema debido al proceso con respecto a un componente, manteniendo el resto de los componentes y variables del sistema constantes. Una forma de expresar el potencial químico con respecto a la energía de Gibbs es la siguiente (Levine, 2004):

$$\mu_i = \left( \frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{j \neq i}} \quad (\text{ecu. 5})$$

Esta ecuación indica que el potencial químico es igual al cambio en la energía libre con respecto a un componente, manteniendo la temperatura, presión y demás componentes constantes.

Partiendo del hecho de que  $G = G(T, P, n_1, n_2, \dots, n_k)$  y suponiendo un sistema en equilibrio térmico y mecánico en el cual ocurre un cambio infinitesimal en cada variable debido a reacción química o transporte de masa, entonces la diferencial total de la función es:

$$dG = \left( \frac{\partial G}{\partial T} \right)_{P,n_i} dT + \left( \frac{\partial G}{\partial P} \right)_{T,n_i} dP + \left( \frac{\partial G}{\partial n_1} \right)_{T,P,n_{k \neq 1}} dn_1 + \dots + \left( \frac{\partial G}{\partial n_k} \right)_{T,P,n_{i \neq k}} dn_k \quad (\text{ecu. 6})$$

Sin embargo, en un sistema en el cual no hay cambio en la composición se omiten los términos del cambio de  $\left( \frac{\partial G}{\partial n_i} \right)$  y la energía de Gibbs es debida al cambio en la entropía y a el trabajo (considere  $V = \text{cte.}$ ), *i.e.*

$$dG = -SdT + VdP$$

De forma que las derivadas parciales de G con respecto a sus variables son:

$$\left( \frac{\partial G}{\partial T} \right)_{P,n_i} = -S \quad ; \quad \left( \frac{\partial G}{\partial P} \right)_{T,n_i} = V$$

Por lo que al sustituir estas derivadas se puede simplificar la ecuación 6 como:

$$dG = -SdT + VdP + \sum_{i=1}^K \left( \frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{k \neq i}} dn_i$$

Y al aplicar la definición de potencial químico (ecuación 5)

$$dG = -SdT + VdP + \sum_i^K \mu_i dn_i \quad (\text{ecu. 7})$$

Esta ecuación permite calcular el cambio en la energía libre de un sistema monofásico o de cada una de las fases de un sistema multifásico en la cual ocurre un cambio material y que incluso aplica para sistemas abiertos ya que considera el cambio en la composición (Levine, 2004).

Cabe señalar que en el caso de una sustancia pura el potencial químico es igual a la energía molar de Gibbs, es decir:  $G_m = \left( \frac{G}{n} \right)$ .

Es importante que al lector le quede claro que un componente pasa de la fase con mayor potencial químico a la de menor potencial. Por ejemplo, supóngase que el sistema de interés

es hielo a  $P=\text{cte.}$  y que hay un incremento en la  $T$  desde  $-2^{\circ}\text{C}$  hasta  $2^{\circ}\text{C}$ . Nótese que hay tres estadios de interés como se muestra a continuación:

Temperatura	Relación de potenciales entre las fases	Observación macroscópica
$T < 0^{\circ}\text{C}$	$\mu_{\text{H}_2\text{O}}^S < \mu_{\text{H}_2\text{O}}^L$	Solo hay hielo
$T = 0^{\circ}\text{C}$	$\mu_{\text{H}_2\text{O}}^S = \mu_{\text{H}_2\text{O}}^L$	Mezcla de agua y hielo
$T > 0^{\circ}\text{C}$	$\mu_{\text{H}_2\text{O}}^S > \mu_{\text{H}_2\text{O}}^L$	Solo hay agua

### 1.3.5 Actividad

La actividad es la concentración efectiva de una sustancia en una mezcla. En una solución ideal donde un soluto es diluido infinitamente en un solvente la actividad es igual a la concentración, *i.e.*

$$a = [X]$$

En el caso de soluciones no ideales la concentración de un soluto está influenciada por la interacción del soluto con moléculas de la mezcla y por tanto hay una disminución en la concentración del soluto, por ejemplo, en el caso de sales se da la formación de pares iónicos donde en vez de que el catión este completamente solvatado por agua, también interactúa con el anión. La magnitud de esta desviación se denomina como Coeficiente de actividad ( $\gamma$ ) y es la constante de proporcionalidad entre la concentración ideal y la actividad. Cabe señalar que esta es adimensional y presenta valores menores a 1, adoptando el valor de 1 cuando se trata de soluciones ideales.

La actividad se puede expresar tanto en molaridad como en fracción mol, *i.e.*

$$a_x = [X]\gamma_X$$

$$a_i = X_i\gamma_i$$

Para determinar el coeficiente de actividad experimentalmente se pueden realizar disoluciones de distintas concentraciones menores al valor de saturación y medir las concentraciones reales para obtener la pendiente que es  $\gamma$ , o bien, puede ser estimado mediante otros métodos.

### 1.4 Teorías sobre la solubilidad

Las teorías acerca de la solubilidad son un conjunto de hipótesis que parten del conocimiento científico y que proporcionan modelos matemáticos estimativos de la solubilidad. La estimación tiende a ser más exacta en tanto se contemplan más factores involucrados y entre mejor se modela el comportamiento matemático de estos.

Se recomienda al lector haber concluido el repaso sobre termodinámica química ya que ello le permitirá tener una mejor comprensión de las ecuaciones estimativas de la solubilidad al entender los fundamentos en que estas basan.

Se debe señalar que hoy día existen modelos matemáticos complejos para estimar la solubilidad, sin embargo, gran parte de ellos requieren un elevado nivel matemático y/o del conocimiento de uso de Software y por supuesto, del conocimiento de las teorías bases para estimar la solubilidad. A continuación, se presentan tres teorías generales sobre solubilidad y los modelos matemáticos estimativos de la solubilidad que surgen de estas.

### 1.4.1 Solución ideal

Una solución ideal es aquella en la cual el coeficiente de actividad del soluto es igual 1 y en la solución las fuerzas de atracción y repulsión (solvente-solvente, soluto-soluto y soluto-solvente), presentan la misma magnitud, por lo que en el proceso de disolución:  $\Delta G_{\text{mezclado}} = 0$ ,  $\Delta H_{\text{mezclado}} = 0$ ,  $\Delta U_{\text{mezclado}} = 0$  y  $\Delta V_{\text{mezclado}} = 0$ . Se tiende a estas condiciones para soluciones diluidas infinitamente, es decir cuando  $X_1 \rightarrow 1$  y  $X_2 \rightarrow 0$ . Como se mencionó la entropía en el proceso de disolución es siempre positiva, esto se observa al sustituir los valores de  $X_1 \rightarrow 1$  y  $X_2 \rightarrow 0$  en la ecuación 1 de tal forma que la entropía tiende a 0, pero presentará siempre un valor positivo que favorecerá termodinámicamente la disolución y que incrementará a la par del incremento de  $X_2$  (Levine, 2004).

Solución ideal

Lím  $X_1 \rightarrow 1$

$\Delta G_{\text{mezclado}} = 0$

$\Delta H_{\text{mezclado}} = 0$

$\Delta U_{\text{mezclado}} = 0$

$\Delta V_{\text{mezclado}} = 0$

Para un sólido la entalpía de disolución es la suma de la entalpía de fusión (ruptura de la red cristalina) y la entalpía de mezclado (dispersión molecular), sin embargo, como se mencionó  $\Delta H_{\text{mezclado}} = 0$ , por lo que para una solución ideal se supone:  $\Delta H_{\text{disolución}} = \Delta H_{\text{fusión}}$ .

Ocupando la ecuación 4 para el proceso de mezclado y considerando un comportamiento ideal (entonces  $\Delta H_{\text{mezclado}} = 0$ ) se puede igualar la ecuación 1 a la ecuación 4

$$\Delta G_{\text{Mezclado}} = -T\Delta S_{\text{Mezclado}} = nRT(X_1 \ln X_1 + X_2 \ln X_2)$$

Como en la solución ideal  $\ln(X_1) \rightarrow 0$ . Simplificando para un solo componente ( $X_2 \rightarrow 100\% = n$ ), el soluto y considerando un cambio infinitesimal:

$$dG_{\text{Mezclado},2} = nRT \ln X_2$$

Si se derivan ambos lados de la ecuación con respecto al componente n, se obtiene la energía molar de Gibbs también denominada como potencial químico ( $\mu$ ):

$$\mu_{\text{Mezclado},2} = RT \ln X_2$$

### 1.4.2 Mezcla con soluto sólido

---

Para una mejor comprensión de las ecuaciones que se presentan en el numeral se deducirá la ecuación de Clausius-Clapeyron:

Como previamente se mencionó un sistema de un componente en dos fases ( $\alpha$  y  $\beta$ ) que está al equilibrio está representado por  $\mu^\alpha = \mu^\beta$

---

---

como se trata de una sustancia pura  $G_m^\alpha = G_m^\beta$  y tratandose de un cambio infinitesimal,  
entonces:  $dG_m^\alpha = dG_m^\beta$

de acuerdo a la ecuación 7 para un sistema con un componente

$$dG = -SdT + VdP + \mu dn$$

$$\text{y como } G_m = \frac{G}{n}, \text{ entonces } G = nG_m$$

por lo que para el cambio infinitesimal:  $dG = G_m dn + n dG_m = \mu dn + n dG_m$ ,

$$\text{entonces: } \mu dn + n dG_m = -SdT + VdP + \mu dn$$

$$\text{simplificando: } dG_m = \frac{-SdT + VdP}{n} = -S_m dT + V_m dP$$

$$\text{sustituyendo el resultado en } \mu^\alpha = \mu^\beta$$

$$-S_m^\alpha dT + V_m^\alpha dP = -S_m^\beta dT + V_m^\beta dP$$

$$\text{Agrupando términos: } (V_m^\alpha - V_m^\beta) dP = (S_m^\alpha - S_m^\beta) dT$$

$$\frac{dP}{dT} = \frac{(S_m^\alpha - S_m^\beta)}{(V_m^\alpha - V_m^\beta)} = \frac{\Delta S_m}{\Delta V_m}$$

Representando esta última expresión la ecuación de Clausius-Clapeyron. Por lo que una de las utilidades de esta ecuación es que permite predecir si se dará una transición de fase para un sistema de un componente a determinadas condiciones con base en el cambio de la entropía y del volumen (Levine, 2004). A continuación, se partirá de la última ecuación para expresar la solubilidad en función de la entalpía y la temperatura de fusión del sólido:

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta S_{molar}}{\Delta V_{molar}}; \text{ como: } \Delta S_{sistema} = \frac{\Delta H_{sistema}}{T}, \text{ entonces:}$$

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta H_{molar}}{T \Delta V_{molar}}$$

en el caso de la sublimación el  $\Delta V_{molar} = V_{molar \text{ vapor}} - V_{molar \text{ sólido}} \approx V_{molar \text{ vapor}}$

$$\text{y suponiendo un comportamiento de gas ideal: } V_{molar \text{ vapor}} = \frac{RT}{P}$$


---

---


$$\frac{dP}{dT} = \frac{P\Delta H_{molar}}{RT^2} \rightarrow \text{si la entalpía es independiente de } T^7 \rightarrow \int_{P_1}^{P_2} \frac{dP}{P} = \frac{\Delta H_{molar}}{R} \int_{T_1}^{T_2} \frac{dT}{T^2}$$

$$\ln\left(\frac{P_2}{P_1}\right) = \frac{-\Delta H_{molar}}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right), \text{ reacomodando } \rightarrow \ln\left(\frac{P_2}{P_1}\right) = \frac{-\Delta H_{molar}}{RT_1} \left(\frac{T_1 - T_2}{T_2}\right)$$

La ley de Raoult señala que para una solución ideal hay una relación entre la fracción molar de un componente con el cambio de su presión de vapor:  $X_1 = \frac{P_1}{P_1^*}$  donde  $p_1^*$  es la presión de vapor del líquido puro y  $p_1$  la presión de vapor del componente en la disolución, por lo que es posible relacionar la fracción mol con el  $\ln\left(\frac{P_2}{P_1}\right)$  ya que  $P_1$  es la presión de vapor previo a la disolución y  $P_2$  es la presión de vapor del líquido en la mezcla (Chang, 2000).

---

Como ya se ha mencionado cuando la mezcla no es entre 2 líquidos sino de un sólido con un líquido se agrega un término energético además del correspondiente a la dispersión molecular, que es la entalpía de la transición de fase desde el estado sólido a la disolución ( $\Delta H_{Fusión}$ ). Este requerimiento energético implica eliminar las interacciones sólido-sólido, por lo que esta energía está asociada a la energía de red cristalina. Partiendo de la última ecuación obtenida en la tabla superior, sustituyendo los límites de integración de la entalpía y la temperatura por la temperatura de fusión del sólido cristalino y la temperatura a la que se realiza la disolución, se obtiene la siguiente ecuación (Liu, 2008) (Qiu, Chen, & et al, 2009):

$$\ln(a_2) = \ln(X_2) = -\frac{\Delta H_F}{RT_F} \left(\frac{T_F - T}{T}\right)$$

En la ecuación superior se señala una igualdad entre la fracción molar y la actividad, sin embargo, en el caso de una solución no ideal el coeficiente de actividad es menor a uno y por tanto para una solución se debe incluir el coeficiente de actividad ( $\gamma$ ) quedando como:

$$\ln(\gamma_2 X_2) = -\frac{\Delta H_F}{RT_F} \left(\frac{T_F - T}{T}\right) \quad \rightarrow \quad \ln(X_2) = -\frac{\Delta H_F}{RT_F} \left(\frac{T_F - T}{T}\right) - \ln\gamma_2 \quad (\text{ecu. 8})$$

Esta última ecuación por tanto permite obtener un estimado de la solubilidad que tendría un sólido en una solución no ideal bajo la consideración de que la temperatura de fusión del sólido y la disolución ocurren a una T similar y que dichos procesos entálpicos se asemejan.

Véase Problema 1 en el apéndice A.

---

<sup>7</sup> Donde  $T_1$  es la temperatura de fusión del sólido y  $T_2$  la temperatura de la disolución. Como recordará la capacidad térmica específica es dependiente de la temperatura por lo que la suposición será más válida entre menor sea la diferencia de temperaturas. De igual forma aplica el razonamiento respecto a la  $\Delta H$ , ya que  $\Delta H_{Disolución} \neq \Delta H_{Fusión}$  y considerando el caso particular en que se realiza la disolución a una T menor al punto de fusión es probable que  $\Delta H_{Disolución} > \Delta H_{Fusión}$ , sin embargo, aquí se suponen T de fusión bajas que permitan que la diferencia entre estas entalpías sea de baja magnitud para considerarlas iguales  $\Delta H_{Disolución} \sim \Delta H_{Fusión}$ .

Como ya se mencionó las entalpías de fusión y disolución no son físicamente iguales, sin embargo, este modelo se suele reportar en gran parte de la literatura sobre fármacos y su solubilidad. Se debe señalar que este modelo es incongruente con respecto a la gran mayoría de compuestos presentando el mejor ajuste en compuestos orgánicos de bajo punto de fusión. Como ejemplo de lo que en este párrafo se afirma, considérese la gran cantidad de energía que se debe proporcionar al NaCl para fundirlo, energía drásticamente mayor a la requerida para su disolución. Con el objetivo de incrementar la exactitud de la estimación de este modelo para fármacos se puede calcular la energía debida a la diferencia entre temperaturas. considerar a la entalpía como dependiente de la T, para ello se debe calcular la entalpia a la En la tabla siguiente se presenta el desarrollo para contemplar las distintas temperaturas de disolución y fusión en el modelo matemático.

Tabla 3.- Obtención de la entalpía de disolución a partir de la entalpía de fusión y de los Cp's de ambas temperaturas.

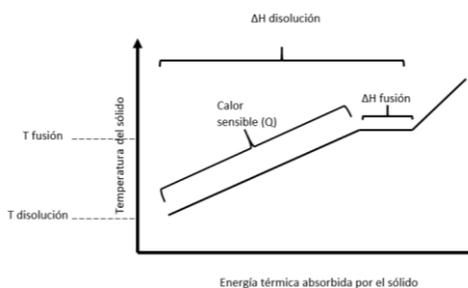
La entalpía está en función de la T y P; esto es:  $H = f(P, T)$ ; por lo que su diferencial total es:

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_T dp + \left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_P dT;$$

Como la P es constante en el proceso de disolución, entonces  $\left(\frac{\partial H}{\partial P}\right)_T = 0$  siendo la T la variable de interés, *i.e.*

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_P dT \rightarrow dH = \left(\frac{dH}{dT}\right)_P dT$$

En el modelo matemático se considera que el cambio en la energía interna del sólido necesario para pasar del estado sólido hacia la disolución es equivalente a la entalpía de fusión, sin embargo, como se observa en el gráfico derecho esto no se cumple cuando la T de disolución y fusión son diferentes de forma que tal suposición se aleja de la realidad conforme la diferencia de tales T incrementa.



En el gráfico derecho se presenta la relación del supuesto del modelo donde  $\Delta H_{Disolución} > \Delta H_{Fusión}$ . Por lo que para conocer la entalpía de disolución se requiere conocer la energía (Q) debida a la diferencia de temperaturas entre ambos procesos: disolución y fusión, y sumársela a la entalpía de fusión. Esto es:

$$Q \equiv \frac{\Delta H^{Disolución} - \Delta H^{Fusión}}{T^{Disolución} - T^{Fusión}} = \frac{-(\Delta H^{Fusión} - \Delta H^{Disolución})}{T^{Disolución} - T^{Fusión}}$$

Suponiendo que la diferencia entre temperaturas tiende a 0 y obteniendo el límite

$$\lim_{\Delta T \rightarrow 0} \frac{\Delta H(T + \Delta T) - \Delta H(T)}{\Delta T} = -\frac{d(\Delta H)}{dT}$$

Como se mencionó previamente:  $\left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_P = Cp$

$$\text{En este caso } \left( \frac{d(\Delta H)}{dT} \right)_P = -C_p \Delta T \cong - \frac{C_p^{T \text{ Fusión}} + C_p^{T \text{ Disolución}}}{2}$$

Sustituyendo el  $C_p$  medio en la diferencia total a  $P=\text{cte}$ .

$$d\Delta H = -C_p \Delta T \, dT \quad \text{e integrando}$$

$$\int_{\Delta H^{\text{Disolución}}}^{\Delta H^{\text{Fusión}}} d\Delta H \Delta T = \int_{T^{\text{Disolución}}}^{T^{\text{Fusión}}} -C_p \Delta T \, dT$$

Como se ha obtenido el  $C_p$  medio se supondrá que este es independiente de la  $T$

$$\Delta H^{T \text{ Fusión}} - \Delta H^{T \text{ Disolución}} = -C_p \Delta T (T^{\text{Fusión}} - T^{\text{Disolución}})$$

Despejando la entalpía de disolución

$$\Delta H^{T \text{ Disolución}} = \Delta H^{T \text{ Fusión}} + C_p \Delta T (T^{\text{Fusión}} - T^{\text{Disolución}})$$

Esta última ecuación permite ocupar una relación más exacta para estimar la energía requerida para solvatar al sólido a partir de parámetros de *fácil obtención*.

Como el lector puede observar, cuando la diferencia entre las  $T$  de disolución y fusión son similares se puede suponer que  $\Delta H^{T \text{ Disolución}} = \Delta H^{T \text{ Fusión}}$

Sustituyendo la  $\Delta H^{T \text{ Disolución}}$  por la  $\Delta H^{T \text{ Fusión}}$  en la ecuación 8 de solubilidad se obtiene la siguiente ecuación que contempla el cambio en la energía interna debido a la diferencia entre temperaturas de disolución y fusión, así como contiene la desviación de la idealidad de la solución debido a la actividad:

$$\ln(X_2) = - \frac{\Delta H^{T \text{ Fusión}}}{RT_F} \left( \frac{T_F - T}{T} \right) - \frac{C_p}{RT_F} \left( \frac{(T_F - T)^2}{T} \right) - \ln \gamma_2$$

Como se observa, esta ecuación no considera la naturaleza del solvente; aspecto importante.

Se ha desarrollado paso a paso la ecuación previa con el objetivo de que el lector se percate de los supuestos en lo que se basa ya que esta ecuación está presente en la mayoría de las lecturas sobre fármacos.

Véase Problema 2 en el Apéndice A.

### 1.4.3 Solubilidad regular

Se le denomina como solubilidad regular en el caso en el cual la solución presenta una leve desviación de la idealidad. Hildebrand y Scatchard desarrollaron una ecuación que permite

estimar la solubilidad regular de una sustancia, que se da cuando se presenta el factor entrópico como ideal y el factor entálpico positivo con una baja magnitud, de tal forma que si se suministra una baja cantidad de energía (mezclado) el sólido presentará la siguiente solubilidad al equilibrio (Liu, 2008):

$$\ln(X_2) = -\frac{\Delta H_F}{RT_F} \left( \frac{T_F - T}{T} \right) + \frac{V_2 \Phi_1^2}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2$$

Donde:  $V_2$  es el volumen molar parcial del soluto [ $\text{cm}^3/\text{mol}$ ]

$\Phi$  es la fracción volumen del solvente en la solución saturada

Como se aprecia el resto de la ecuación es la ecuación presentada previamente para una solución ideal con excepción del último término, que contiene a  $\delta_{1,2}$  a este término se le denomina como parámetro de solubilidad y fue propuesto por Hildebrand para expresar matemáticamente el efecto generado por la diferencia de las *densidades de energía cohesiva* de los componentes de mezcla, en otras palabras la diferencia de polaridades entre soluto y solvente que provocan las fuerzas de atracción y repulsión molecular, que al tratarse de interacciones débiles son representadas por las fuerzas de Van der Waals por lo que,  $\delta_1$  representa interacción solvente-solvente, solvente-soluto y  $\delta_2$  la media de la interacción soluto-soluto, soluto-solvente. El parámetro de Hildebrand en conjunto con  $V_2$  y  $\Phi$  representan la energía requerida para favorecer la interacción, de tal forma que  $\Delta H_{mezclado} = V_2 \Phi_1^2 (\delta_1 - \delta_2)^2$ . En una solución ideal, por ejemplo, al mezclar el disolvente con más disolvente ( $\delta_1 = \delta_2$ ), este término  $\Delta H_{mezclado}$  se hace cero y se obtiene nuevamente la ecuación de una solución ideal (Liu, 2008) (Aragon N., Pacheco A., & et al, 2008) (Augustijns & Brewster, 2007). Con el objetivo de que quede claro al lector el significado de  $\delta$  en la siguiente tabla se demuestra el origen de este factor.

Tabla 4.- Obtención del cuadrado de la diferencia de los parámetros de solubilidad  $\delta$  (Augustijns & Brewster, 2007).

Sean  $G_{AA}(+)$ ,  $G_{BB}(+)$  y  $G_{AB}(-)$  la energía asociada a las fuerzas de interacción soluto-soluto, solvente-solvente y soluto-solvente (véase Figura 4, pp24). Los autores Augustijns y Brewster sostienen que al ocurrir la solvatación hay dos interacciones de misma magnitud que favorecen el proceso, siendo estas: soluto-solvente ( $G_{AB}$ ) y solvente-soluto ( $G_{BA}$ ), obteniendo la energía asociada al proceso como:

$$\Delta U = G_{AA} + G_{BB} - 2G_{AB}$$

Obteniendo el componente  $G_{AB}$  como la media geométrica:

$$G_{AB} = \sqrt{G_{AA}G_{BB}}$$

Al sustituir este componente en la ecuación de energía del proceso:

$$\Delta U = G_{AA} - 2\sqrt{G_{AA}G_{BB}} + G_{BB}$$

Que es una diferencia de cuadrados perfecto con  $a = G_{AA}^{1/2}$ , y con  $b = G_{BB}^{1/2}$  por lo que:

$$\Delta U = (\sqrt{G_{AA}} - \sqrt{G_{BB}})^2 = (\delta_1 - \delta_2)^2$$

Esta última ecuación ha sido de poca utilidad y es limitada su aplicación debido a que, de acuerdo con el autor de la siguiente ecuación, el estimado de  $\Delta H_{mezclado}$  no permite predecir mezclas con solutos complejos como lo son la mayoría de los fármacos. Por tal razón Martín y colaboradores desarrollaron un término denominado: volumétrico-energético, que es  $A = V_2 \Phi_1^2 (RT)$  para obtener un mejor estimado de la desviación de la solubilidad ideal.

Recordando la ecuación de actividad para la concentración real de un soluto ( $X^{Real}$ ):

$$a_2 = [X]\gamma_2 \quad \text{obteniendo } -\ln \rightarrow -\ln(X_2^{Real}) = -\ln[X_2^{Ideal}] - \ln\gamma$$

La ecuación desarrollada por Martin *et alii* que ha sido de utilidad para varios fármacos en mezclas con dos y tres solventes (Aragon N., Pacheco A., & et al, 2008):

$$-\ln(X_2^{Real}) = -\ln[X_2^{Ideal}] + A(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W)$$

Donde  $A = V_2 \Phi_1^2 RT$ ,  $W = 2k\delta_1\delta_2$ , siendo  $k$  el parámetro de Walker. El factor de Walker representa la desviación de las soluciones regulares y se obtiene experimentalmente (Aragon N., Pacheco A., & et al, 2008):

$$W = (0.5) \left( \delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\log\gamma_2}{A} \right)$$

Como el lector ha podido observar estos modelos matemáticos son estimativos y se basan en el comportamiento fisicoquímico de solutos en condiciones ideales y que a pesar de ello sirven para obtener un estimado de la solubilidad, y además, para adquirir conocimiento y comprender mejor el proceso de disolución y los factores que influyen en la solubilidad de un soluto en un solvente.

No se ha colocado un problema para la solubilidad extendida de Hildebrand ya que es poca la información disponible para elaborarlo. Este hecho es debido a que el modelo es poco predictivo, especialmente en el caso de solventes polares.

#### 1.4.4 Descriptores moleculares

Mediante conocimientos básicos de química es posible estimar *grosso modo* la solubilidad que tendría un fármaco en un medio polar o apolar debido a que este consta de una estructura hidrocarbonada con sustituyentes y que el químico mediante la apreciación visual de la estructura química podría estimar como contribuiría cada uno de los grupos sustituyentes a la solubilidad, método claramente inexacto, sin embargo, es este método una de las bases que permite mediante software obtener un estimado de la solubilidad durante el desarrollo y diseño computacional de un fármaco, así como otras propiedades farmacéuticas. Se le

denomina descriptor a todo aquel fragmento o característica de la molécula que puede ser correlacionado con algún parámetro fisicoquímico o biológico. Para ello los softwares predictores de solubilidad contienen bases de datos en las cual están contenidos grupos químicos que son comparados e identificados en la estructura química de interés mediante SMILES, se les asigna un valor y se hace la *suma* de la contribución que cada uno de estos descriptores aporta al comportamiento de la molécula (ChemAxon, s.f.). Un ejemplo es el programa computacional *Dragon* que posee más de 4800 descriptores que agrupa en 29 grupos (talete, 2013) y que de forma simplificada Larrondo clasifica de la siguiente forma (Larrondo, 2016):

- Adimensionales: descriptores constitutivos como el número de cada tipo de átomos, número de enlaces saturados e insaturados, peso molecular, entre otros.
- Unidimensional: implican fragmentos de la molécula constituidos por los átomos que estos contienen, por ejemplo: grupos funcionales, anillos y heterociclos.
- Bidimensionales (topológicos): surgen de la distribución geométrica e interacción de los descriptores 0D y 1D en la molécula e implican descriptores como la distribución de la densidad electrónica y la polarizabilidad.
- Tridimensionales: implican aspectos conformacionales de la molécula y de la interacción intramolecular (estereoquímica) como son el número de enlaces insaturados y saturados, rotabilidad (conformerismo), efectos estéricos, entre otros.

Existen otros descriptores de mayor complejidad que otros autores han contemplado para la estimación de la solubilidad como lo es la factibilidad de ionización, propiedades ácido-base que han permitido generar perfiles de pH (Jouravleva, DeWitte, & et al, 2002), descriptores como logP, propiedades fisicoquímicas (entalpías, temperaturas de cambio de fase), entre otros. Estos métodos a pesar de no ser exactos son de gran utilidad durante el diseño computacional debido a que permiten seleccionar moléculas con base en este criterio de entre la gran cantidad de moléculas que surgen de la química combinatoria (A Lipinski, Lombardo, & et al, 2012).

En seguida se presenta un ejemplo de algoritmo, una ecuación de varias variables, utilizada para predecir la solubilidad pH dependiente mediante software. Esta relación fue generada mediante la correlación de datos de 1890 compuestos y aunque los autores no presentan el valor de los coeficientes (por obvias razones) proporciona al lector una idea sobre cómo trabajan estos softwares (Jouravleva, DeWitte, & et al, 2002):

$$\log[X] = a\log(D) + bPM + cMV + dPE^{\circ} + eEH + fER + gPolariz + hnd20 + i \sum FRG + J$$

Donde: log(D): coef. De partición buffer-octanol, PM: Peso Molecular, MV: Volumen molecular de McGowan, PE<sup>°</sup>: Punto de Ebullición a condiciones normales, EH: Enlaces Hidrógeno con propiedades ácido/base, ER: Enlaces Rotables, Polariz: Polarizabilidad, nd20: Índice de refracción, FRG: incrementos fragmentales, j: ordenada al origen.

## 1.5 Proceso de liberación y absorción

El proceso LADBE (Liberación, Absorción, Distribución, Biotransformación y Eliminación) en el caso de formulaciones para vía oral está compuesto por cada una de las etapas por las que un fármaco pasa desde que es ingerido por el paciente objetivo hasta que el fármaco sale de su sistema. En el caso de la solubilidad de fármacos son de especial interés las primeras dos etapas L y A.

### 1.5.1 Liberación

La liberación es una etapa del proceso LADBE. Es importante recordar que no es sino hasta que el fármaco está en solución que este puede ser absorbido y a pesar de que la liberación ocurre primero y posteriormente la absorción, esta última se efectúa de forma simultánea a la liberación. Estudiar cada etapa por separado facilita la comprensión del proceso. La liberación comienza cuando el sólido entra en contacto con el disolvente y desde el punto de vista macroscópico es posible diferenciar 3 etapas como se presenta en la siguiente figura:

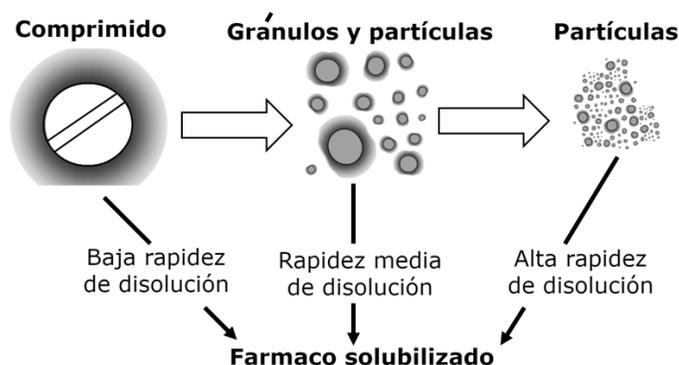


Figura 3.- Proceso de disolución desde un punto de vista macroscópico.

A su vez se puede considerar el proceso de disolución desde un punto de vista microscópico separándolo en los procesos de ruptura y solvatación de la red cristalina. En las figuras que se presentan a continuación se observan los 3 tipos de interacciones presentes a nivel microscópico en la disolución: fármaco-fármaco, disolvente-disolvente y fármaco-disolvente (véase figura 4). El proceso para lograr la interacción fármaco-disolvente (solvatación) implica 3 etapas, cada una con una energía asociada:

- Separación de una molécula del sólido. La separación de todas las moléculas equivale a la ruptura de red cristalina.
- Formación de una cavidad en el solvente para incorporar (solvatar) una molécula del sólido.
- Inserción de la molécula del sólido en la cavidad creada en el solvente (solvatación).

**Nota:** por supuesto que en un sistema real hay más de tres interacciones a nivel microscópico, sin embargo, de momento, estas son las de mayor interés ya que al observarlas y comprenderlas proporcionan al lector una mejor comprensión del proceso de disolución, hecho que le permitirá intuir la forma en que las demás variables, de un sistema real, afectan al mismo.

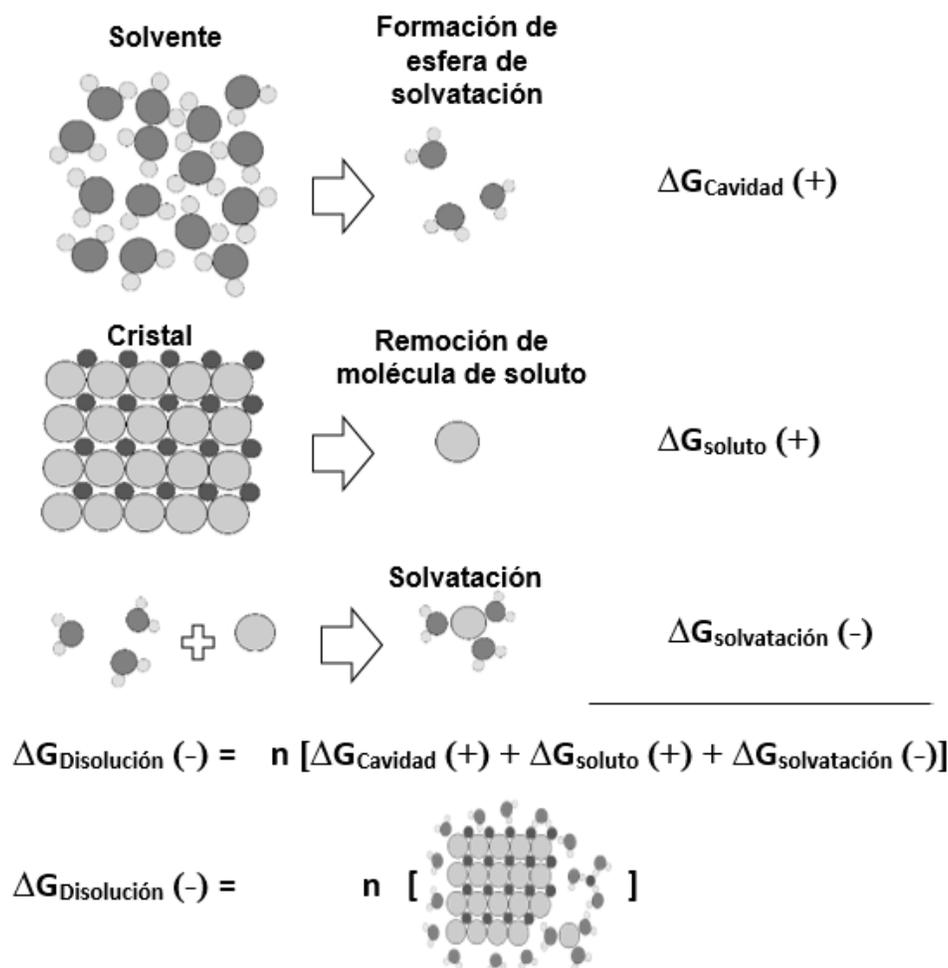


Figura 4.- Tomado y modificado de (T. Florence & Attwood, 2006). Proceso de disolución de un sólido soluble en agua representado desde las 3 etapas implicadas en la disolución. Donde n es el número de veces que ocurre el proceso para lograr la disolución del sólido.

De tal forma que, si el fármaco es soluble el estado de menor energía (al equilibrio) es el correspondiente a la interacción fármaco-disolvente, es decir, su dispersión molecular en el disolvente. En este caso, como puede observar en la Figura 6, hay una barrera energética para pasar del estado inicial (fármaco sólido) hacia el estado de equilibrio (fármaco solubilizado).

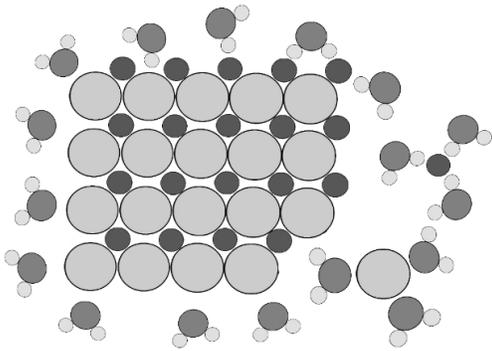


Figura 5.- Imagen representativa del proceso de disolución desde un punto de vista microscópico. En esta se observa el efecto de solvatación que permite la dispersión molecular.

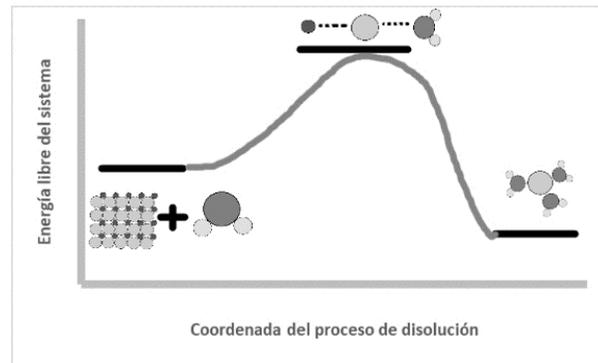


Figura 6.- Gráfico de energía libre del proceso de disolución.

Esta barrera es equivalente a la energía de activación, es decir, la energía requerida para llegar al estado de transición a partir del cual se llega al estado de equilibrio como en el caso de las soluciones regulares de las que se habló al inicio del texto (numeral 1.3.7) Esta barrera es la suma de la energía requerida para romper la interacción a) fármaco-fármaco y b) disolvente-disolvente, de modo que para que el proceso sea espontáneo la suma de energía para romper la interacción a) + b) debe ser menor a la energía liberada al generar la interacción c) fármaco-disolvente, es decir:  $\Delta E = E_{\text{ganada}} - E_{\text{cedida}} = \Delta G_{\text{disolución}} = \Delta H_{\text{disolución}} - T\Delta S_{\text{dispersión molecular}}$ . El factor entrópico es de momento despreciable en comparación con el entálpico y de poco interés ya que no es modificable, sin embargo, la  $\Delta H_{\text{disolución}}$  implica la energía para la ruptura de la red cristalina, i. e.  $\Delta H_{\text{disolución}} = \Delta H_{\text{redcristalina}} + \Delta H_{\text{solvatación}}$ , y la energía de red cristalina sí es un factor modificable y que se tratará más adelante.

### 1.5.1.1 Disolución

---

*Def:* La disolución es el proceso que parte de un soluto sólido en un solvente y que de acuerdo a la constante de disolución intrínseca entre el soluto y el solvente llegará a la dispersión molecular homogénea al equilibrio o bien, heterogénea si la cantidad del compuesto es mayor al valor de saturación.

---

La disolución es un proceso que comienza desde el primer contacto del soluto con el disolvente, este proceso implica el incremento de la concentración del soluto en el solvente con respecto al tiempo hasta llegar a la concentración máxima al equilibrio, es decir a la solubilidad termodinámica. Este proceso consta de dos etapas:

- 1) Creación de la capa de difusión alrededor de la partícula sólida mediante el movimiento de moléculas del sólido al solvente creándose una superficie interfacial sólido-líquido y
- 2) Transferencia de masa del soluto desde la capa difusa hacia el resto de la solución. El modelo de Nernst-Brunner supone que la capa difusa se genera espontánea e

instantáneamente al entrar en contacto sólido y solvente por lo que la concentración en esta capa es la de saturación  $C_s$  (Krishna & Lawrence, 2008).

Como en cualquier proceso espontaneo existe una fuerza impulsora que dirige al sistema hacia el equilibrio, siendo en el proceso de disolución la diferencia entre las concentraciones del medio y la concentración máxima al equilibrio (solubilidad termodinámica). Esta fuerza impulsora es representada como  $(C_s - C_t)$  en la ecuación de Noyes–Whitney–Nernst–Brunner que se basa en la primera ley de Fick sobre la difusión, que se describirá más adelante en la absorción de fármacos mediante difusión pasiva<sup>8</sup>:

$$\frac{dQ}{dt} = D \frac{A(C_s - C_t)}{h}$$

Donde:

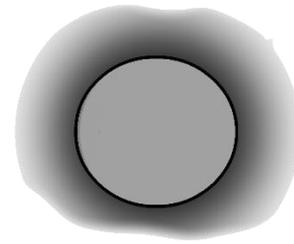
D: coeficiente de difusión

A: área superficial de la partícula.

h: grosor de la capa de difusión, que presentan una alta concentración en la cercanía del sólido. Observe en la figura derecha que la concentración va disminuyendo al alejarse de la partícula.

$C_s$ : concentración de saturación.

$C_t$ : concentración al tiempo “t”.



*Figura 7.- Partícula esférica de un sólido que se está disolviendo al difundir en el medio, donde la capa más cercana a la superficie es h.*

Cabe hacer mención que este modelo de transporte de masa es sencillo, pero poco exacto incluso en condiciones ideales, a diferencia de otros modelos que consideran aspectos como la polaridad del medio, mezclas multicomponentes, entre otros factores, mas, se ha colocado ya que es el modelo más intuitivo y menos abstracto.

### 1.5.2 Absorción

La absorción es una etapa del proceso LADBE y es mediante la cual el fármaco alcanza la circulación sistémica a partir del sitio de administración que, en este caso, al tratarse de la vía oral, el sitio es el tracto gastro intestinal (TGI).

La absorción de fármacos, en la mayor parte de los casos, ocurre en la región del intestino delgado debido a su pH y gran área superficial mediante distintos mecanismos de transporte entre los que predomina la difusión pasiva, sin embargo, esto depende de la molécula del fármaco, si no es una macromolécula presentará difusión a través de la membrana y si presenta similitud con algún xenobiótico existe la probabilidad de que sea absorbida mediante algún transportador celular o incluso que sea devuelta a la luz intestinal mediante

---

<sup>8</sup> De forma general la transferencia de masa de un soluto en el solvente se ve impulsado por fuerzas de campo (gravedad ( $\Delta\rho$ ), fuerzas hidrodinámicas (convección)) o por fuerzas debidas al gradiente de concentración (Difusión). En este modelo ideal se supone que el sólido se solubiliza y por su tamaño de partícula y diferencia de densidades no es de interés la sedimentación, además se supone no hay agitación en el medio, por lo que solo es de interés el transporte difusivo.

bombas de eflujo. En el caso particular de los fármacos de gran tamaño, como lo son aquellos con péptidos, suelen ser absorbidos mediante transporte paracelular.

Los tipos de transporte involucrados en la absorción se categorizan de la siguiente forma

- Paracelular
- Transcelular
  - Difusión pasiva (para moléculas pequeñas)
  - Endocitosis (para macromoléculas)
  - Absorción mediante transportadores
  - Transportadores de eflujo

Como ya se hizo mención, a pesar de que todos estos tipos de transporte son de interés en la absorción, el de mayor interés en el caso de la absorción de la mayoría de los fármacos es el transporte difusivo:

### 1.5.2.1 Difusión pasiva

---

*Def.:* la difusión pasiva es el transporte de masa debido a un gradiente de concentración.

---

La difusión pasiva es de especial interés para biofarmacia debido a que es el principal mecanismo de absorción de fármacos y se ve impulsado por el incremento en la entropía. Las moléculas que presentan un grado de lipofiliidad suelen ser absorbidas mediante este tipo de transporte debido a que son capaces de atravesar las membranas fosfolipídicas mediante movimiento Browniano (movimientos moleculares aleatorios) que tiene como dirección global al compartimento de menor concentración u osmolaridad. En este caso existe una membrana semipermeable que separa dos compartimentos y existe una fuerza motriz debido a la diferencia entre la osmolaridad de estos dos compartimentos que es posible representar mediante  $\Delta G = T\Delta S$  debido a que el proceso, la transferencia de masa, se caracteriza por ser espontaneo y la energía libre incrementará conforme los solutos difunden hasta llegar a un equilibrio. Este proceso se representa matemáticamente mediante la ecuación de la primera ley de Fick que implica el transporte de masa ( $dM$ ) unidimensional en una unidad de área ( $A$ ) con respecto al tiempo ( $dt$ ) debido a una fuerza motriz que es la diferencia de concentraciones ( $C_1-C_2$ ) entre el compartimento 1 (lumen intestinal) y el 2 (circulación sistémica) (Krishna & Lawrence, 2008):

$$Flux = \frac{dM}{A dt} = \frac{D(C_1 - C_2)}{h}$$

El coeficiente de difusión ( $D$ ) está dado por la ecuación de Stokes-Einstein (T. Florence & Attwood, 2006):

$$D = \frac{RT}{6\pi r\eta N_A}$$

Esta ecuación considera partículas esféricas de radio  $r$ , en un medio de viscosidad  $\eta$ , con bajos números de Reynolds (condiciones de flujo laminar). Como se aprecia, la absorción mediante difusión se ve limitada por el tamaño molecular debido a  $r$  por lo que esta vía de absorción incrementa su eficacia conforme el fármaco es de menor tamaño.

### 1.5.2.2 Consideración teórica de Gordon L. Amidon y colaboradores

Además de que Gordon. *et alii* propusieron el sistema de clasificación biofarmacéutico proporcionaron las ecuaciones de tres números adimensionales que aportan información sobre la absorción del fármaco a partir de datos de “fácil” obtención.

La ecuación que Amidon *et alii* ocuparon para modelar de forma general la absorción mediante el mecanismo de transporte pasivo es la ecuación de la primera ley de difusión de Fick replanteada para la difusión del fármaco a través de la membrana intestinal, donde la fuerza impulsora es el gradiente de concentraciones del fármaco entre la superficie intestinal de la membrana y la concentración en el torrente sanguíneo, donde se supone tendiente a cero (Gordon L., Lennerñas, & et al, 1995):

$$J_M = P_M \cdot C_M$$

donde  $J_M$  es el grado de absorción por la membrana intestinal (M),  $P_M$  es la permeabilidad intestinal y  $C_M$  la concentración intestinal al exterior de la membrana. Por lo que la máxima absorción ocurre cuando  $C_M = S$  (Solubilidad del fármaco) (L. Augsburger & W. Hoag, 2008).

Con el objetivo de obtener información del proceso de absorción del medicamento en intestino humano el equipo de investigadores obtuvo las ecuaciones de 3 números adimensionales, que consideraron, son los parámetros críticos de la absorción y que obtuvieron a partir de la triple integral de la ecuación de Fick con respecto al tiempo y al área superficial de un cilindro (intestino) bajo condiciones ideales como flujo laminar, entre otros (Baena & Ponce D' León, 2008).

$$M(t) = \int_0^t \iint_A P_M C_M dA dt$$

### Números adimensionales propuestos por L. Amidon *et alii*

#### Número de dosis ( $D_o$ )

Este número proporciona una idea de qué tan favorable es la solubilidad para la absorción a una cierta dosis al estandarizar la solubilidad de fármaco con respecto al volumen promedio estomacal (200mL del vaso + 50mL del estómago) cuando el medicamento ha sido consumido con un vaso de agua:

$$D_o = \frac{\text{Dosis (mg)}}{250\text{mL} \cdot S(\text{mg/mL})}$$

De tal forma que un  $D_o$  adecuado presenta valores menores a 10, ya que a mayor solubilidad (S), menor  $D_o$ , es decir que un  $D_o$  “pequeño” indica una alta solubilidad.

### Número de disolución ( $D_n$ )

Este número es un índice de la rapidez con que es liberado y disuelto un fármaco con respecto al tiempo de residencia del fármaco en el sitio de absorción:

$$D_n = \underbrace{3D \cdot \frac{S}{r_o^2 \rho}}_a \cdot t_{residencia} \quad b$$

$$D_n = \frac{1}{t_{disolución}} \cdot t_{residencia} = \frac{t_{residencia}}{t_{disolución}}$$

Donde: D es el coeficiente de difusión,  $r_o$  (cm) es el radio inicial de la partícula sólida esférica del fármaco, S(mg/mL) su solubilidad acuosa y  $\rho$  (g/cm<sup>3</sup>) su densidad.

### Número de absorción ( $A_n$ )

Este número es indicativo de la permeabilidad intestinal independientemente de la solubilidad del fármaco.

$$A_n = \underbrace{\frac{P_{efectiva}}{R}}_a \cdot t_{residencia} \quad b$$

$$A_n = \frac{1}{t_{absorción}} \cdot t_{residencia} = \frac{t_{residencia}}{t_{absorción}}$$

Donde  $P_{efectiva}$  es la permeabilidad estimada para intestino humano, este representa el grado de absorción y se suele calcular considerando al intestino como un cilindro de radio R.

Este numeral ha permitido al lector observar cómo algunos de los factores involucrados en la liberación y absorción impactan en la biodisponibilidad.

## 2 Estrategias para incrementar la solubilidad

A continuación, se mencionarán los distintos métodos para modificar la biodisponibilidad agrupándolos con base al factor que se modifica, esto con el objetivo de que el lector comprenda el fundamento en el cual se basa cada uno de estos métodos debido a que dependiendo del fármaco y de la forma farmacéutica a emplear es que será uno de estos de mayor utilidad, en razón de que no todos los métodos son excluyentes entre sí se planteará el uso conjunto de algunos de ellos. Se debe remarcar que el objetivo de estas estrategias es incrementar la solubilidad debido a que como recordará se requiere tener al fármaco solubilizado para poder ser absorbido. Por tanto, se tratará la modificación de:

- Solubilidad termodinámica
- Solubilidad cinética
- Factores involucrados en el proceso de disolución

### 2.1 Modificación de la solubilidad termodinámica

La solubilidad termodinámica del fármaco se puede modificar de las siguientes formas:

- a) Modificación química del fármaco: mediante optimización de las propiedades farmacocinéticas por filtrado y diseño molecular mediante química computacional o mediante síntesis de compuestos análogos (*e.g.* desarrollo de un profármaco<sup>9</sup> o formación de sal) (Medina Franco, Fernandez de Gortari, & Naveja, 2015) (Cabrera & Diéz - Torrubia, 2010).
- b) Modificación del ambiente químico: modificación de la constante dieléctrica en soluciones (cosolventes) o mediante la modificación de la tensión superficial.

Previo a describir cada una de las modificaciones químicas se presenta un breve repaso de dos propiedades fisicoquímicas indicativas de la solubilidad de fármacos:

La primera propiedad es una de las características determinantes de la solubilidad de un fármaco.

---

#### Punto de fusión

El punto de fusión incrementa conforme aumenta el peso molecular del fármaco, por lo que puntos de fusión elevados son indicativos de altos pesos moleculares y por tanto de alta hidrofobicidad, es decir, baja solubilidad en agua ya que cuando incrementa el tamaño de un fármaco suele ser debido a componentes hidrocarbonados y no debido a grupos polares.

---

La segunda propiedad caracteriza el grado de permeación de los fármacos razón por la cual está relacionada con su absorción y biodisponibilidad. Este parámetro es por tanto un

---

<sup>9</sup> La unión a grupos ionizables o altamente hidrofílicos incrementa la solubilidad. Cabe señalar que la unión a estos grupos disminuye la permeación del compuesto.

parámetro crítico de la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco y que está en función de la estructura química del mismo.

---

### **Coefficiente de partición y de distribución (log P y log D)**

Este es el parámetro fisicoquímico que representa el equilibrio de reparto que presenta un compuesto entre dos solventes inmiscibles entre sí, en el caso de log P es entre agua y octanol simulando la lipofilidad de la membrana biológica y en el caso de log D es entre buffer<sup>10</sup> y octanol que es de utilidad en el caso de compuestos ionizables, de tal forma que P = D cuando el compuesto se encuentra no ionizado al pH del buffer.

$$P = \frac{[S]_{Octanol}}{[S]_{Agua}} \qquad D = \frac{[S]_{Octanol}}{[S]_{buffer}^{ionizado} + [S]_{buffer}^{neutro}}$$

El uso del logaritmo es para trabajar con valores pequeños al colocarlos en base 10. Lo importante es que este parámetro es indicativo de la permeación del fármaco, que será buena poseyendo valores mayores a 2, pero también es indicativo de la solubilidad, que claramente no es óptima a valores mayores a 4, por lo que un fármaco idealmente debe estar contenido en el intervalo (2, 4).

$$\log\left(\frac{100}{1}\right) = 2 \rightarrow 100 \text{ partes en octanol y 1 en agua}$$

$$\log\left(\frac{10\,000}{1}\right) = 4 \rightarrow 10\,000 \text{ partes en octanol y 1 en agua}$$

### **Relación entre el coeficiente de partición, el de distribución y la solubilidad**

Una estimación de la solubilidad acuosa para compuestos parcialmente ionizables a cualquier pH en que no haya formación de pares iónicos y/o precipitación es la siguiente (Ni, Sanghvi, & Yalkowsky, 2002):

$$S_{acuosa} \cdot P = S_{total} \cdot D$$

Este modelo estimativo tiene como base la suposición de una relación lineal entre la solubilidad y el coeficiente de partición. Para ello se asume que la solubilidad del compuesto ionizado en octanol tiende a cero al igual que la del no ionizado en octanol, esto es (Ni, Sanghvi, & Yalkowsky, 2002) :

$$S_{octanol,neutro} \approx S_{octanol,ionizado} \approx 0$$

Esta suposición permite establecer la relación lineal, pero es importante que el lector se percate de que dicha suposición aplica para compuestos poco liposolubles ya que si

---

<sup>10</sup> El pH del amortiguador depende del sitio de absorción.

$S_{octanol,neutro}$  es alta esta disminuirá drásticamente al ionizarse el fármaco generando una diferencia significativa entre P y D y por tanto en las Solubilidades a distintos pH's.

Los autores Sanghvi *et alii* aplicaron la relación a 25 fármacos a 2 pH's y sus resultados generan una correlación lineal para  $S_{acuosa} \cdot P$  Vs.  $S_{total} \cdot D$  con un valor de  $r^2 = 0.9794$ .

### 2.1.1 Diseño molecular mediante química computacional

Claramente este es el paso inicial para obtener un fármaco con una solubilidad cuando menos suficiente para asegurar su absorción y se ha considerado como una estrategia de modificación de la solubilidad debido a que al final de la investigación química de síntesis y al inicio del desarrollo es posible realizar mejoras a la molécula previo a realizar actividades que incrementen la inversión en moléculas que no llegarán al mercado. Este diseño puede considerarse como un proceso de optimización, que vine y va, debido a la baja predictibilidad de tantas variables (físicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacodinámicas). En razón de que la química computacional no es propiamente un tema sobre solubilidad únicamente se mencionará superficialmente el proceso:

El descubrimiento de una nueva molécula con actividad farmacológica y con los efectos secundarios mínimos suele comenzar a partir de la identificación de la estructura química núcleo de un compuesto que ha demostrado un efecto con respecto a un padecimiento (hit), o bien mediante la investigación de un compuesto base del cual se conoce la estructura tri o bidimensional, pero se desconoce la del receptor, o viceversa, o bien, se conocen ambas estructuras y se tiene información de su interacción, ya sea por información reportada en bases de datos (PubChem, Drugbank, ChEMBL, entre otras), o bien por investigación mediante difracción de rayos X. Ya identificado el núcleo de interés se compara con bases de datos que arrojan posibles derivados o compuestos similares que a continuación son filtrados, eliminando a todos aquellos que poseen grupos funcionales que le confieren toxicidad a la molécula para posteriormente continuar con la eliminación de candidatos en función de factores como lo son las propiedades físicoquímicas o el posible grado de interacción con la diana; a estos compuestos se les denomina *hit-to-lead*. Tras

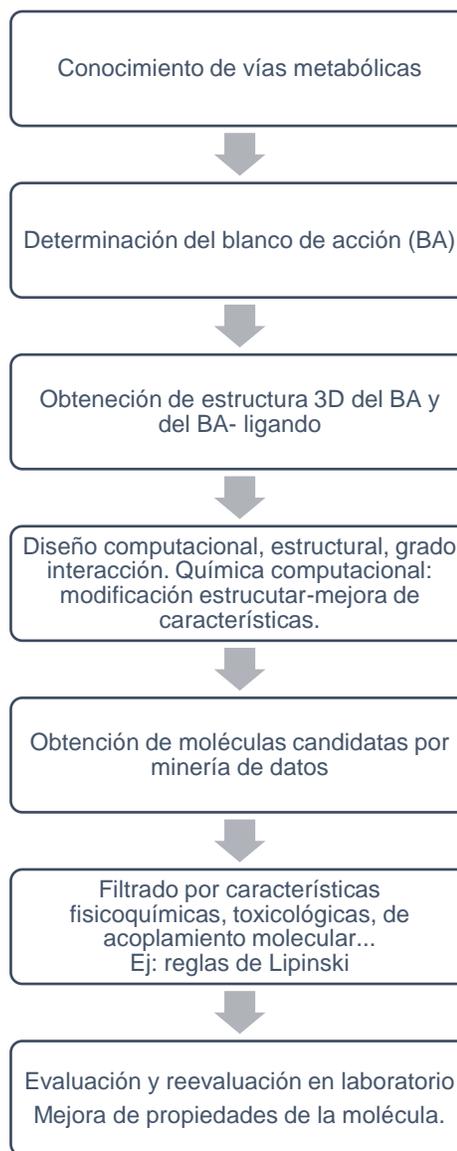


Figura 8.- Panorama general del descubrimiento de fármacos con el empleo de tecnologías computacionales.

eliminar las moléculas que no cumplen con las características deseadas se realizan modificaciones estructurales buscando mejorar las características, sin perder las que hasta ahora se han logrado. En este punto el proceso va y viene, para lograr generar la molécula(s) más apta<sup>11</sup>. Posteriormente es que se llevan los pocos candidatos restantes al laboratorio, para observar su eficacia, su seguridad y caracterizarlos, para que de estos surja al menos uno o dos posibles candidatos para realizar el desarrollo preclínico y sus estudios. Véase la figura 8 para un resumen del proceso.

## 2.1.2 Profármaco

Un profármaco es la molécula resultante de una estrategia de modificación química sobre el fármaco con el objetivo de incrementar su absorción y/o su biodisponibilidad al disminuir su biotransformación durante la administración. En otras palabras, la implementación de esta estrategia busca optimizar el desempeño del fármaco en los estadios ADBE.

Los profármacos pueden clasificarse en dos, como a) profármaco *enmascarado*<sup>12</sup> o como b) bioprecursor.

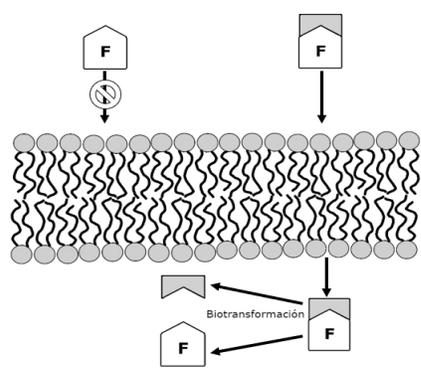


Figura 9.- Incremento de la permeación mediante el enmascaramiento del fármaco y su liberación tras ser biotransformado.

**Profármaco enmascarado:** este implica una molécula compleja formada por el fármaco y por un grupo R que es escindo al biotransformarse. El profármaco *enmascarado* es aquella molécula que surge a partir de la unión covalente del fármaco con un grupo R. El profármaco carece de efecto farmacológico y terapéutico, sin embargo, al ser escindido el grupo R mediante biotransformación, reacción enzimática o química (*e.g.* ésteres hidrolizables a alcoholes o carboxilatos), es que el fármaco queda libre y presenta su efecto terapéutico. Véase la figura 9.

**Bioprecursor:** en este caso el profármaco no resulta de la adición de un grupo R a la molécula, sino de una modificación química “leve” (*e.g.* el cambio de una amida por un carbonilo) que inactiva al fármaco o disminuye significativamente su efecto terapéutico, pero que al ser biotransformado (durante fase I ó II) este vuelve a ser activado, generándose el fármaco que presenta el efecto terapéutico requerido (Walher, Rautio, & Zelikin, 2017).

<sup>11</sup> Se le recuerda al lector que el hecho de que las bases de datos trabajan con moléculas de gran tamaño para incrementar la probabilidad de éxito, por lo que es común que los fármacos obtenidos presenten baja solubilidad acuosa. Desventaja del método computacional.

<sup>12</sup> Se pide una disculpa al lector por la traducción que quizá no sea la adecuada. Pero para dejarlo a su criterio: a estos profármacos se les denomina en la literatura como *Carrier-linked prodrugs where the pharmacological activity of the drug is masked*.



Esta estrategia se emplea usualmente posterior a la síntesis de fármacos, pero previo al desarrollo, con el objetivo de solubilizar las moléculas candidatas y así probar sus propiedades biofarmacéuticas (Miyako, Khalef, & et al, 2010).

Esta estrategia es conveniente debido a que no es complicada de implementar a diferencia de la estrategia de profármacos u otras estrategias, sin embargo, uno de los problemas que se debe considerar es la toxicidad debido a que al emplearse los cosolventes se suelen requerir en grandes proporciones. Su mecanismo consiste en disminuir la polaridad de la solución mediante la interacción del cosolvente con el agua y del cosolvente con el fármaco. Uno de los métodos empleados para estimar de forma aproximada la cantidad de cosolvente que se requiere utilizar para obtener una mejor solubilidad del fármaco es mediante el uso de la constante dieléctrica<sup>14</sup> ( $\epsilon$ ). De forma general para una solución ideal (Liu, 2008):

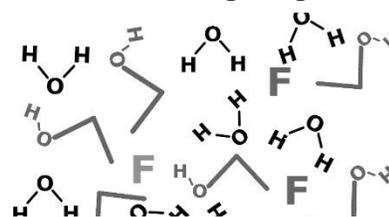


Figura 11.- Representación iconográfica de la interacción entre cosolventes y fármaco.

- Entre más polar es el solvente mayor  $\epsilon$ .
- Para lograr una buena solubilidad del fármaco se debe obtener una  $\epsilon$  en la mezcla de solventes similar a la obtenida al disolver el fármaco.
- La  $\epsilon$  de una disolución es proporcional a la suma de los productos de la fracción (V/V) del solvente por su  $\epsilon$ . Ejemplo de una mezcla 1:1 :  $\epsilon_{Mezcla} = 0.5\epsilon_A + 0.5\epsilon_B$ .

Ejemplo: supóngase la siguiente mezcla

Componente	$\epsilon$	Proporción (V/V)	Cálculo de $\epsilon$
<b>Agua</b>	82	0.92	$\epsilon_{Mezcla} = (0.92)(82) + (0.08)(24) = 77.4$
<b>Etanol</b>	24	0.08	
			$\% \Delta \epsilon = \frac{(77.4 - 82)100}{82} = -6$

Entiéndase que este método es meramente estimativo ya que no se tiene un modelo matemático que permita correlacionar la  $\epsilon$  con la solubilidad, incluso los valores reportados de las constantes dieléctricas son altamente variables debido a los diversos factores que la modifican.

En lo que respecto a la estimación de la solubilidad existen otros modelos matemáticos como lo es el modelo lineal logarítmico propuesto por Yalkowsky *et alii* que asume que la solubilidad es debida a la interacción soluto-solvente y que esta es proporcional al volumen del solvente, sin considerar las interacciones solvente-cosolvente y la interacción de la mezcla con el soluto (Miyako, Khalef, & et al, 2010).

$$\text{Log}(S) = f_c \text{log}S_c + f_w \text{log}S_w$$

<sup>14</sup> La constante dieléctrica es definida como la capacidad de un material para concentrar los vectores de flujo eléctrico. Esta provee una idea de la medida de la capacidad de la solución para permitir la disociación iónica, por lo que de forma usual una alta  $\epsilon$  se asocia a un medio polar (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

Donde S: solubilidad,  $f_c$  y  $f_w$ : fracción volumen de cosolvente y agua respectivamente;  $S_c$  y  $S_w$  la solubilidad del compuesto puro en cosolvente puro y agua pura respectivamente.

El modelo presentado arriba presenta desviación de acuerdo a la naturaleza de los componentes, incrementándose dicha desviación conforme disminuye la polaridad del cosolvente (Miyako, Zhao, & et al, 2009).

Una forma alternativa de expresar la ecuación es la siguiente, en la que se incluye un coeficiente de partición hipotético denominado sigma ( $\sigma$ ) (Miyako, Khalef, & et al, 2010):

$$\log(S) = \sigma f_c + \log S_w \quad \sigma = \log\left(\frac{\gamma_w}{\gamma_c}\right)$$

Donde  $\gamma_w$   $\gamma_c$  son los coeficientes de actividad.

Debe quedar claro al lector que los modelos presentados para la estrategia de cosolventes, aunque no son exactos y presentan desviaciones de acuerdo a la naturaleza del sistema son un buen inicio para determinar las proporciones óptimas de cosolvente para una mezcla.

En efecto de que la mayor parte de los modelos matemáticos enfocados a la solubilidad tienen una gran cantidad de restricciones, en la práctica, las proporciones de los solventes para la mezcla óptima se determinan empírica y estadísticamente mediante la creación de un espacio de diseño, es decir, mediante el uso del Diseño estadístico de experimentos generalmente mediante el diseño de mezclas, ejemplo clásico de ello es el caso de agua con etanol, representado mediante un diagrama ternario.

En la siguiente tabla se presenta al lector los cosolventes más comunes en farmacia.

Tabla 5.- Algunos cosolventes orgánicos solubles en agua para forma farmacéutica de vía oral (Augustijns & Brewster, 2007).

Solvente	Constante dieléctrica <sup>1</sup>	Rango de concentraciones aprobados en producto inyectables <sup>2</sup>
Agua	80	-
Glicerina	46	-
Propilenglicol	32.1	0.467 – 82.043 %
Etanol	25	0.0273 – 92 %
Carbitol (Éter monoetílico de dietilenglicol)	13	-
PEG 400	12.4	11.25 – 39 %

1 (Pharmaceutical Compounding Laboratory sequence at the Eshelma School of Pharmacy, s.f.)

Carbitol: (Dow Chemical Company)

2 (Robert, Watts, & Miller, 2012) .

Los cosolventes pueden ser implementados en conjunto con otras estrategias como lo es:

- a) El ajuste del pH mediante la implementación de un buffer en el caso de que el fármaco presente un comportamiento ácido/base.

- b) Empleando tensoactivos, sin embargo, es poco el incremento de la solubilidad reportado mediante este método con respecto al uso de cosolventes sin tensoactivos
- c) Con ciclodextrinas es poco recomendado ya que se modifica la constante de complejación debido a que decrece la polaridad del medio.
- d) Se puede trabajar un polimorfo/amorfo del fármaco para resuspender en cosolventes, incrementando tanto la solubilidad cinética como la termodinámica.

#### **2.1.4 Reductores de la tensión superficial (tensoactivos o surfactantes)**

### **Surface active agents**

Los tensoactivos hoy día son ampliamente utilizados en la industria química, incluyendo a la industria farmacéutica, por lo que, se presentará una breve introducción de qué son estos compuestos de forma tal que el lector comprenda por qué estos representan una estrategia ante las bajas magnitudes de solubilidad y cómo es que mediante el uso de estos es posible desarrollar formas farmacéuticas líquidas más complejas que una solución.

#### **2.1.4.1 Polaridad**

Para tener una mejor comprensión del funcionamiento de los tensoactivos hay que recordar que la solubilidad de un sólido en un solvente y la miscibilidad entre dos líquidos es dependiente de la similitud molecular entre ambos componentes de la mezcla, “lo similar disuelve a lo similar”, y una propiedad fisicoquímica que permite comparar dicha similitud y por tanto estimar la solubilidad, es la polaridad.

En las moléculas orgánicas la unión entre los átomos está dada por enlaces covalentes y aunque sean moléculas neutras la diferencia de electronegatividades de cada átomo o grupo funcional provoca una distribución no homogénea de la densidad electrónica en la molécula, esto es el incremento de la carga negativa sobre el átomo más electronegativo derivando en una carga parcial positiva sobre el átomo menos electronegativo. A este fenómeno se le denomina como dipolo y a su magnitud se le denomina como momento dipolar ( $\mu$ ). Por tanto, como hay un polo negativo y uno positivo hay una dirección (+  $\rightarrow$  -) y como también hay una magnitud, este dipolo se representa como un vector en la molécula, resultante de la suma de fuerzas (véase las siguientes figuras).

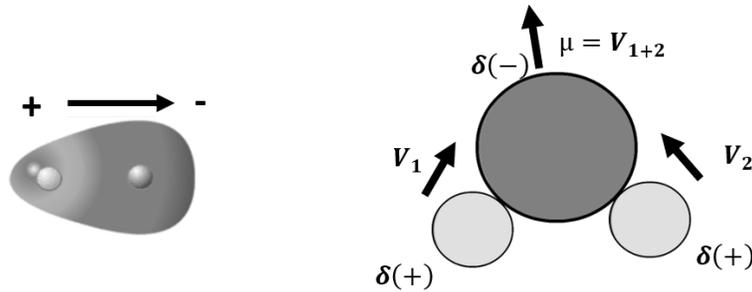


Figura 12.-Representación del vector fuerza en una molécula. Momento dipolar

### 2.1.4.2 Tensión superficial

Entre mayor es el vector resultante en la molécula mayor es la polaridad del líquido o del compuesto en solución. Entender este hecho permite comprender

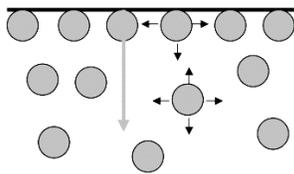


Figura 13.- Representación del vector fuerza que genera la tensión superficial

fácilmente de dónde surge la magnitud de la tensión superficial, que es la fuerza que se presenta en la superficie interfacial<sup>15</sup> (entre una fase y otra fase). El agua es una molécula neutra, pero de gran momento dipolar por lo que cada una de sus moléculas presenta un dipolo que interactúa con el dipolo de la molécula de agua contigua, es decir que la carga  $\delta(+)$  de la molécula A interactúa con la carga  $\delta(-)$  de la molécula B; en el caso del agua el hidrogeno actúa como electrófilo débil y el oxígeno como neutrófilo débil. Este hecho se presenta en cualquier punto del

líquido con excepción de los límites donde termina la fase y comienza la interface, esto debido a que no hay moléculas de agua contiguas a las moléculas de la superficie por lo que las cargas negativas del dipolo no tienen cargas positivas con que interactuar y viceversa<sup>16</sup>(véase figura 13), siendo esta fuerza resultante la tensión superficial<sup>17</sup> del líquido y que se relaciona con el ángulo que se forma al colocar una gota de líquido sobre un sólido, siendo mayor el ángulo de contacto entre mayor es la diferencia de polaridades (véase tabla siguiente).

<sup>15</sup> Se le denomina interfase a aquella entre dos fases condensadas (*e.g.* agua, aceite) y superficie a aquella entre una fase condensada y una gaseosa (*e.g.* agua, aire).

<sup>16</sup> En realidad, este no es un equilibrio estático, sino dinámico debido a que las moléculas de la interfaz migran hacia el seno de la solución de forma continua, siendo esta, en conjunto con las fuerzas de adhesión, una de las razones por lo cual cuando un líquido tiene una alta tensión superficial se presenta un menisco marcado al estar contenido en un tubo de ensayo.

<sup>17</sup> El ejemplo típico para apreciar la tensión superficial es que la magnitud de estos vectores es lo que permite a los sancudos colocarse en la interfaz agua-aire sin hundirse, y por misma razón, es común ver estos insectos muertos en soluciones de agua con detergente debido a la disminución de la tensión superficial.

Tabla 6.- Representación del ángulo de contacto entre un líquido, una superficie sólida y el aire. El ángulo de contacto permite conocer el grado de interacción entre el sólido y líquido, e.g. si ambos son hidrófobos  $\rightarrow \Theta < 90^\circ$  y si uno es hidrófobo y el otro hidrofílico  $\rightarrow \Theta > 90^\circ$ . El comportamiento mostrado en la tabla representa la humectación al adicionar tensoactivos. También denominado mojabilidad.

Alta tensión superficial F cohesión < F adhesión	F cohesión ~ F adhesión	Baja tensión superficial F cohesión > F adhesión
$\Theta > 90^\circ$ 	$\Theta = 90^\circ$ 	$\Theta < 90^\circ$ 
 <b>Disminución de la tensión superficial (humectación)</b>		

F: Fuerza

### 2.1.4.3 Tensoactivos

Los tensoactivos son compuestos anfifílicos o anfipáticos (doble afinidad) debido a que poseen un segmento hidrofílico y uno hidrofóbico en la misma molécula que permiten una buena interacción, por un lado, con el solvente (polar) y por el otro, con el fármaco (apolar), que es poco soluble. La representación de una molécula de tensoactivo por convención está representada en la ilustración del lado derecho donde la cadena hidrocarbonada representa el segmento hidrofóbico y la cabeza el segmento hidrofílico. El ejemplo clásico es el de los fosfolípidos donde los grupos polares son los polialcoholes del glicerol.

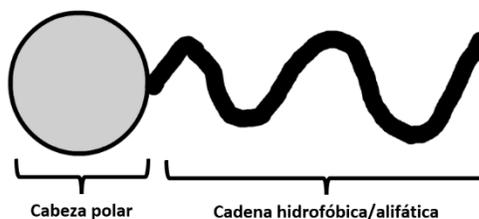


Figura 14.- Representación didáctica de un tensoactivo.

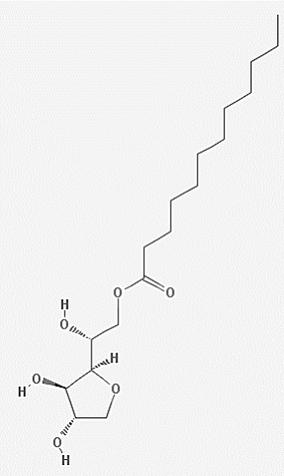
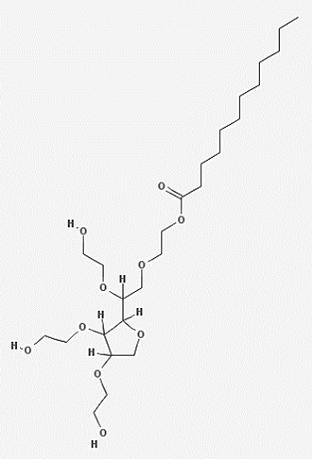
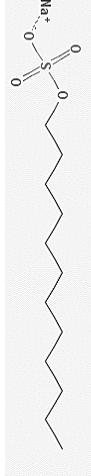
¿Entonces el etanol es un tensoactivo? No, el conjunto de moléculas que cumple con las características mencionadas en el párrafo anterior es amplio, mas, para denominársele tensoactivo debe poseer además dos atributos: a) presentar actividad superficial, lo que implica una reducción mínima de la tensión superficial entre dos fases y b) poder formar agregados. Por tanto, el etanol puede clasificarse como cosolvente mas no como tensoactivo.

### Tipos de tensoactivos comunes

Los tensoactivos se pueden clasificar de acuerdo con las características del segmento polar, como: iónicos (e.g. LESS), no iónicos (e.g. Tween) y anfóteros (e.g. betaínas<sup>18</sup>). En la siguiente tabla se muestran estructuras ejemplo de ellos.

<sup>18</sup> ¿Las betaínas son zwitteriones? Ciertamente son moléculas neutras a pH's por encima del pKa del ácido carboxílico, sin embargo, por debajo de este pH la especie es catiónica y por tanto no es neutra.

Tabla 7.- Ejemplos de los tipos de tensoactivos con base en su carga eléctrica.

Tensoactivo no iónico		Tensoactivo iónico	
a) Monolaurato de sorbitan (Span 20)	b) Monolaurato de sorbitan polioxietilenado (Tween 20)	c) Tensoactivo aniónico (LSS)	d) Tensoactivo anfótero (betaina)
			

a) Span 20 (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

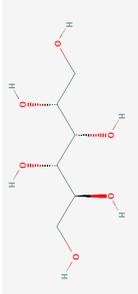
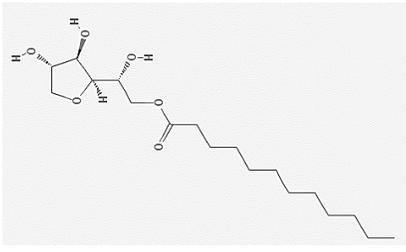
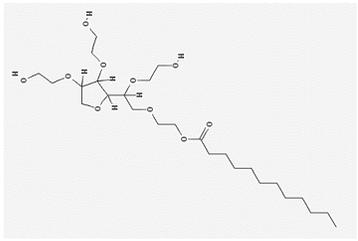
b) Tween 20 (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

c) LSS (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

d) Lauril betaina: (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018)

**Tensoactivos no iónicos:** existen diversos tensoactivos no iónicos como son los sorbitanos, sin embargo, es importante destacar el hecho de que existen tensoactivos no iónicos modificados en el segmento polar con la finalidad de incrementar su solubilidad, un grupo de estos tensoactivos ampliamente conocido debido a su baja toxicidad son los *Tweens*, tensoactivos que han sido etoxilados (polioxietilenados,  $n[ \text{---} ]$ ). La frecuencia del uso de *Tweens* es elevada tanto en productos cosméticos, como en medicamentos e incluso en aditivos de grado alimenticio. Una forma de sintetizar *Tweens* es haciendo reaccionar sorbitol con ácidos grasos a temperatura elevada ( $>200^{\circ}\text{C}$ ), favoreciendo así la deshidratación del sorbitol y tomando lugar con ello la esterificación, de forma que, si un mol de sorbitol reacciona con un mol de ácido graso se forma el monoéster, si reaccionan dos moles, se forma el diéster de sorbitan, para posteriormente llevar a cabo la etoxilación, véase la siguiente tabla (Tadros, 2013):

Tabla 8.- Representación didáctica de la obtención de compuestos polioxieterlenados. Esta representación del proceso es poco descriptiva y meramente ilustrativa por lo cual se recomienda al lector investigar más sobre el proceso.

Paso	Breve descripción	Reactivos		Producto
1	Esterificación del sorbitol con el ácido graso	 +  ↓ 	D- Sorbitol	laurato de glicerol  Monoester de sorbitan
2	Reacción de los hidroxilos remanentes con óxido de etileno (esterificación)	 + n  ↓ 	Monolaurato de sorbitan (Span 20)  n[etileno]	Monolaurato de sorbitan polioxieterlenado (Tween 20)  alta solubilidad acuosa y HLB elevado

Span 20 (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

Óxido de etileno (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

Tween 20 (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

LSS: (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

Laurato de glicerol (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2018).

Sorbitol: (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2004)

A pesar de haberse enfatizado sobre los Tweens y spans, quede claro al lector que existen otros tensoactivos no iónicos como lo son los polioxipropilenos, las alcanolamidas y los esterres de azúcar (Showell, 2006).

#### 2.1.4.4 Formación de micelas

Como se mencionó previamente, la interfaz de un sistema es una superficie con menor estabilidad que la estabilidad de las fases, por lo que el área de tal interfaz tiende a reducirse<sup>19</sup>. En el caso de los tensoactivos ocurre de igual forma, esto es, la tendencia a disminuir el contacto de la cadena alifática con el agua y el contacto de la cabeza polar con los compuestos orgánicos. Considérese que se prepara una solución de tensoactivos en agua agregando masa poco a poco. El primer fenómeno que ocurre es la migración del tensoactivo a la superficie del líquido quedando la cabeza polar en contacto con el agua y las cadenas apuntado hacia arriba, al exterior de la mezcla, disminuyendo el contacto polar-apolar. El segundo fenómeno se observa cuando la superficie ha sido saturada por tensoactivo, a esta concentración se le denomina Concentración Micelar Crítica (CMC) debido a que es a partir de esta concentración que en razón de que se ha saturado la superficie el tensoactivo que se continua adicionando únicamente genera micelas de tensoactivo en el seno de la solución, pequeñas esferas que usualmente contienen a las cadenas hidrofóbicas al interior de la micela y en la superficie a los grupos polares (véase figura 15). La formación de pequeñas esferas es debido a que esta es la geometría con menor área superficial y por tanto con mayor estabilidad, al verse reducido el contacto de las cadenas hidrofóbicas con el agua. En el caso específico de micelas formadas con lípidos se habla de liposomas, sistemas bilamelares. Para que el lector tenga una percepción de la magnitud de la CMC se ha colocado la siguiente tabla.

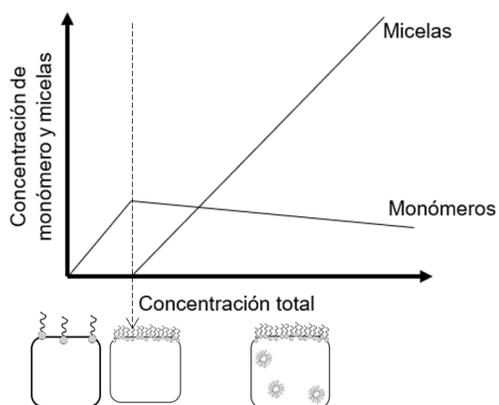


Figura 15.- Gráfico tomado y modificado de (T. Florence & Attwood, 2006) representativo de una mezcla a la que se le adicionan monómeros de tensoactivos en donde se observa la formación de micelas a partir de la saturación de la superficie indicada con la flecha punteada (CMC).

Tabla 9.- Ejemplos de CMC tomados de (Robert, Watts, & Miller, 2012)

Tensoactivo	CMC a 25° C
Polisorbato 20	0.06 g/L
Polisorbato 80	0.01g/L

<sup>19</sup> Aún más interesante es el hecho de que la interfaz presenta propiedades distintas a las de las fases, propiedades que podrían no observarse en líquidos puros ni en soluciones, siendo la interfaz un sitio de interés para realizar experimentos bajo condiciones únicas.

**Tipos de sistemas dispersos:** una forma de clasificar los sistemas dispersos incluyendo los micelares es con base en el tamaño de la partícula dispersa, debido principalmente al efecto visual que se justifica con el efecto Tyndall; véase la tabla 10

Tabla 10.- *Clasificación de sistemas micelares de acuerdo al tamaño de partícula dispersa (Perazzo, Preziosi, & Guido, 2015).*

Clasificación	Tamaño	Color
<b>Macroemulsión</b>	>100 nm	Blanco
<b>Nanoemulsión</b>	10-100 nm	Translúcida o turbia
<b>Microemulsión</b>	20-200 nm	Translúcida

El parámetro crítico de empaquetamiento de Israelachvili (CPP) es un modelo matemático simple que considera la forma geométrica del tensoactivo relacionando el volumen de la región polar y el volumen total del tensoactivo (considerándolo como un cilindro o cono truncado) proporcionando una idea del arreglo espacial que puede presentar el agregado de tensoactivos (Igeoma, Andreas, & et al, 2013):

$$CPP = \frac{V}{a l}$$



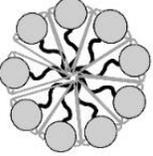
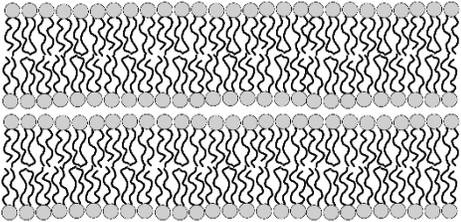
Donde a: área de la cabeza polar

l: longitud de la cadena alifática

V: volumen de la cadena alifática

Obsérvese que es un índice, de forma que cuando este presenta valores menores a 1/3 la cabeza polar es grande favoreciendo que la micela formada presente al grupo polar en el exterior, caso contrario cuando presenta valores mayores 1 indicando que la cabeza polar es pequeña de forma que se ve favorecida la formación de micelas reversas, con la cadena alifática al exterior. En los casos en que el CPP posee valores entre (0.5, 1) suele presentarse la formación de esferas con bicapa como son los liposomas o niosomas (Igeoma, Andreas, & et al, 2013). En la siguiente tabla se resume y ejemplifica lo dicho en el párrafo.

Tabla 11.- Representación probable de la geometría del agregado de tensoactivos considerando la estructura de este.

Tensoactivo	Valor de CPP	Geometría probable del agregado	
	$CPP < \frac{1}{3}$	Micela esférica	
	$CPP \in \left(\frac{1}{3}, 0.5\right)$	Cilindro	
	$CPP \in (0.5, 1)$	Bicapa o sistema lamelar	
	$CPP > 1$	Micela inversa	

### 2.1.4.5 Magnitud de la tensión superficial ( $\gamma$ )

Por tanto, partiendo del hecho de que dos líquidos inmiscibles al estar en una mezcla tienden a reducir el área de contacto (A), se puede afirmar que para incrementar dicha área ( $\Delta A$ ) se requiere realizar un gasto de energía (W). Tal hecho se representa como:

$$W = \gamma \Delta A \quad \rightarrow \quad \gamma = \frac{W}{\Delta A}$$

$$\gamma [N/m] = \frac{W [N \cdot m]}{\Delta A [m^2]}$$

Donde Gamma es una constante de proporcionalidad, que es igual a la tensión superficial en la interfaz, que es la energía necesaria para incrementar el área de la superficie, obsérvese que, si ambos líquidos fuesen miscibles,  $\gamma$  sería 0 e igualmente el trabajo para incrementar el área de contacto.  $\gamma$  tiene unidades de [N/m] pero se suele emplear el prefijo mili- debido a las bajas magnitudes como, por ejemplo, la tensión superficial del agua que es de 72 mN/m siendo esta una tensión superficial elevada con respecto a otros líquidos puros (Florence & David, 2006).

Por tanto, cuando se adiciona un tensoactivo a un sistema de al menos dos fases inmiscibles se dice que disminuye la tensión superficial, sin embargo, el lector ahora puede apreciar que

un tensoactivo no reduce la tensión interfacial entre las dos fases, sino que genera dos superficies nuevas con  $\gamma$ 's de menor magnitud, de forma tal que:

$$W = \gamma_0 \Delta A < \gamma_1 \Delta A + \gamma_2 \Delta A$$

Donde  $\gamma_0$  es la tensión entre las dos fases y  $\gamma_{1,2}$  son las tensiones de las fases con el tensoactivo. Entendido esto y por facilidad, se le denomina *reducción o disminución* de la tensión superficial.

#### 2.1.4.6 Tipos de tensoactivos con base en su estructura química

El comportamiento de un tensoactivo se puede predecir con base en su estructura química como se mencionó previamente para la solubilidad en el numeral 1.7 En el caso de tensoactivos David Attwood y colaboradores hacen las siguientes afirmaciones:

Tabla 12.- *Comportamiento de los sistemas micelares iónicos y no iónicos con respecto a algunos factores (Florence & David , 2006).*

Tensoactivo	CMC	Diámetro micelar
↑ Cadena alifática <sup>1</sup>	↓	↑ si es iónico ↑ si es no iónico
↑ Cadena polioxietilenada <sup>1</sup>	↑	↓ si es no iónico
Tensoactivo iónico + sal <sup>1</sup>	↓	↑
Tensoactivo no iónico + sal <sup>1</sup>	-	-
Tensoactivo no polar + Cosolventes <sup>2</sup>	↑	↓

1 (Florence & David , 2006)

2 (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013)

Donde la flecha implica incremento o disminución y el símbolo “-“ que no hay cambio.

Analizando tal comportamiento desde el punto químico:

**Segmento polar:** de forma simplificada cuando incrementa la solubilidad del tensoactivo en agua es debido a un incremento en la polaridad de la cabeza, lo que suele incrementar el tamaño de esta y por tanto la repulsión entre las mismas cabezas polares (de forma marcada si el tensoactivo es iónico), al encontrarse una a lado de otra en la superficie de la solución o interface micelar, siendo esta la razón por la cual incrementa el diámetro micelar y disminuye la CMC. Cabe señalar que los tensoactivos iónicos presentan valores mucho mayores de CMC con respecto tensoactivos similares neutros, principalmente debido a que en el caso de los iónicos se requiere realizar un trabajo eléctrico al momento de formar micelas debido a la repulsión de cargas entre las cabezas polares. Ejemplo: en el caso de los polioxietilenados (no iónicos) entre mayor es la cadena polioxietilenada, mayor es la solubilidad y el valor de la CMC (Florence & David , 2006).

Al incrementar la temperatura en los sistemas micelares, especialmente en aquellos con tensoactivos no iónicos, ocurre un fenómeno denominado inversión de fases, a dicha temperatura se le denomina *PIT* y por encima de esta ocurre la inversión de fases. Una hipótesis de dicho fenómeno es la teoría de inversión de fases transicional en la cual se

argumenta que la inversión de fases ocurre debido a que al incrementar la temperatura se presenta un incremento en la lipofilicidad del tensoactivo que tiene lugar debido al incremento en la energía cinética de la solución que disminuye el grado de interacción (solvatación) entre la cabeza polar y el agua (Perazzo, Preziosi, & Guido, 2015).

Cabe señalar que en el caso de que las partículas dispersas, en este caso micelas, presenten una carga superficial, se ve disminuida la coalescencia debido a que la capa externa de medio que rodea a la micela presenta una concentración de contraiones que neutraliza dicha carga y que deriva en una cierta distancia de separación entre las partículas debido a la repulsión de cargas, que dicho de otra forma es el potencial electrodinámico, razón por la cual los tensoactivos iónicos suelen proporcionar una mayor estabilidad al sistema al disminuir la agregación.

**Segmento apolar:** este se puede analizar en 2 partes: **a)** composición: si hay presencia de anillos aromáticos o con heteroátomos, se dificulta la formación de micelas esféricas, ya sea por efecto estérico o bien, por la pérdida/disminución de los grados de libertad conformacionales y, a pesar de que no se forman micelas (no hay CMC), desde muy bajas concentraciones se forman agregados de tipo laminar; pudiendo formarse agregados con geometrías distintas. **b)** Longitud de la cadena: entre mayor es la longitud, mayor es el diámetro micelar (Florence & David, 2006).

#### **Efecto de contraiones en el segmento polar:**

- **Contraiones inorgánicos:** hay un incremento del diámetro micelar conforme disminuye la electronegatividad del contraión debido a que entre menor es la fuerza de interacción entre el contraión y el agua (hidratación) estos iones se encuentran *más disponibles* para disminuir la repulsión de cargas de los grupos polares en la superficie micelar (Florence & David, 2006).

La adición de electrolitos a una solución con tensoactivos iónicos disminuye la CMC e incrementa el diámetro micelar debido a que los iones disminuyen la repulsión de las cabezas polares en la superficie micelar. Si se adicionan suficientes electrolitos disminuye el parámetro crítico de empaquetamiento provocando la formación de otras geometrías distintas a la esférica (Florence & David, 2006).

- **Contraiones orgánicos:** hay una disminución de la CMC y un incremento del tamaño micelar, ambas de mayor magnitud que en el caso de contraiones inorgánicos. En el caso de tensoactivos no iónicos la adición de sales prácticamente no tiene efecto (Florence & David, 2006).

#### **2.1.4.7 Efecto del uso de cosolventes con tensoactivos**

Como el lector ha aprendido los cosolventes disminuyen la polaridad de la solución y por tanto la magnitud de la tensión superficial entre el fármaco y la solución, o entre la superficie micelar y la solución, razón por la cual el uso de cosolventes incrementa el valor de la CMC de tensoactivos no iónicos al incrementar su solubilidad, derivando a demás en tamaños micelares menores (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

#### 2.1.4.8 El uso de buffers con tensoactivos

La modificación del pH no afecta el comportamiento de los tensoactivos, sin embargo, si el fármaco presenta un comportamiento en función del pH entonces se verá disminuida su afinidad por la cadena alifática del tensoactivo y por tanto del interior micelar en rangos de pH's a los cuales el fármaco esté ionizado.

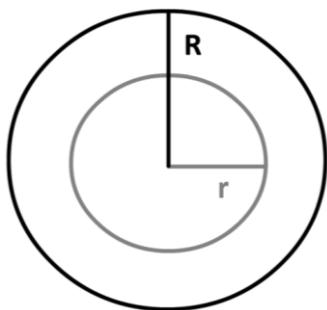
#### 2.1.4.9 ¿Qué tensoactivo ocupar?

Como ya se ha hecho mención, para favorecer la estabilidad del sistema se debe minimizar las fuerzas de repulsión entre las fases, es decir, incrementar la similitud entre estas o al menos en el límite entre estas (interfaz), hecho que se logra al implementar un tensoactivo, sin embargo, se debe considerar que hay tensoactivos que favorecen más la estabilidad para un sistema dado, dependiendo de las características de este, principalmente de la polaridad de la fase continua.

¿Cuál es la naturaleza de la fase continua? Para determinar cuál es la fase continua en una emulsión, si es agua o aceite, se evalúa la conductividad o bien se disuelve un colorante hidrofóbico o hidrofílico y se observa en qué fase se disuelve.

Recuérdese que la estabilidad es relativa y que por tanto un sistema es más estable que otro cuando este es de menor energía. En el caso de sistemas micelares el trabajo para generar una superficie depende de dos factores: el tamaño del área y su tensión interfacial.

**Área y la tensión superficial:** una micela implica dos áreas interfaciales distintas, una con la fase dispersa y otra con la fase continua. Obsérvese que el área exterior de las micelas es mayor que la interior, razón por la cual se requiere más trabajo para generar la exterior, siendo esta la razón por la cual se desea tener un valor bajo de  $\gamma$  entre la fase continua y el tensoactivo; en el caso de emulsiones acuosas se logra con tensoactivos con cabezas de gran polaridad.



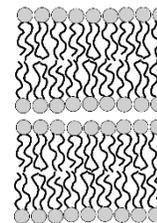
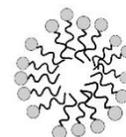
- Supóngase  $R = 2r$
- Área externa =  $4\pi(2r)^2 = 8\pi r^2$
- Área interna =  $4\pi r^2$
- Si  $\gamma^R = \gamma^r$ , entonces:

**se requiere el doble de energía para generar el área externa que la interna**

Figura 16.- Relación de áreas para una esfera contenida en otra.

A continuación, se presenta una breve descripción de algunas clasificaciones de tensoactivos que son de utilidad en la determinación del tensoactivo o mezcla de tensoactivos óptima:

Clasificación	Breve descripción
<b>Griffin (HLB)</b>	<p>Clasificación de tensoactivos para determinar qué tensoactivo ocupar para una formulación dada, de acuerdo al HLB de la fase dispersa. HLB es el Equilibrio Hidrófilo Lipófilo que tiene como base una escala arbitraria del grado de hidrofiliidad y lipofiliidad que tiene como límite inferior 1 para compuestos altamente lipofílicos y como límite superior 20 para compuestos altamente hidrofílicos. Esta escala sirve de ayuda para seleccionar el tensoactivo más adecuado dada una formulación, ya que es posible calcular el HBL requerido por la fase dispersa a partir del HLB de los componentes de esta.</p>
<b>R Winsor</b>	<p>Es una clasificación de sistemas multifase para micro emulsiones. Hay tres categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Winsor I es una microemulsión de O/W donde coexiste el agua con una pequeña cantidad de fase oleosa (O no emulsificado) y con monómeros de tensoactivo</li> <li>• Winsor II es una microemulsión de W/O donde coexistie la fase oleosa con una pequeña cantidad agua (W no emulsificada) y monómeros de tensoactivo.</li> <li>• Winsor III es un sistema trifásico con una alta concentración de tensoactivo que forma la tercera fase (denomina fase bicontinua) existiendo en el resto de la mezcla aprox. 50% fase oleosa y acuosa con pequeñas cantidades de tensoactivo en ellas. Estos sistemas tienen propiedades características; ejemplo de ellos son los sistemas lamelares (Perazzo, Preziosi, &amp; Guido, 2015) (Raut, Gedam, &amp; et al, 2018)</li> </ul>
<b>SAD</b>	<p>SAD es una variable (diferencia de afinidad del surfactante) que representa la diferencia del potencial químico del tensoactivo en agua y en aceite de forma que cuando <math>SAD &gt; 0</math> el tensoactivo es más afín por el agua y viceversa para la fase oleosa, presentándose el menor valor de <math>\gamma</math> cuando SAD es 0 (Perazzo, Preziosi, &amp; Guido, 2015).</p>
<b>HLD</b>	<p>Este método permite extrapola el valor del HLB para sistemas que contemplan otras variables como pH, temperatura, actividad, entre otros, ocupando el valor óptimo del SAD como referencia (Perazzo, Preziosi, &amp; Guido, 2015).</p>



#### 2.1.4.10 Tensoactivos en farmacia

Como hasta ahora se ha mencionado, los tensoactivos reducen la tensión superficial interactuando favorablemente con ambas superficies, reduciendo el valor de  $\gamma$  y por tanto disminuyendo la energía necesaria para incrementar el área entre dos fases inmiscibles. Tomando en cuenta este hecho y la entropía, es que se puede ver favorecida la dispersión de una fase en la otra al adicionar tensoactivos, derivando así en un sistema de menor energía y por tanto más estable. Ahora, contemplando que se tiene un sistema con una concentración de tensoactivo superior a la CMC y un fármaco poco soluble, se puede dispersar este de forma tal que quede contenido en el núcleo micelar al agitar la mezcla, favoreciéndose su dispersión e incrementándose la concentración del fármaco sin modificar su estructura química.

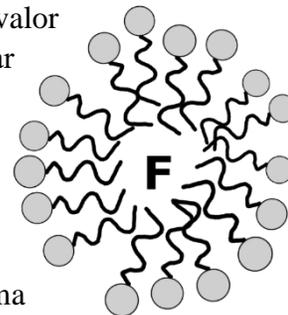


Figura 17.-Representación iconográfica del encapsulamiento de fármaco en una micela

Como el lector se imaginará, al tenerse como variables principales las características y concentraciones del tensoactivo y la composición de cada una de las fases, es que el diseño de sistemas dispersos con tensoactivos ofrece un amplio campo de oportunidades para el desarrollo de sistemas complejos e incluso innovadores, partiendo desde una emulsión, hasta una emulsión múltiple (micelas contenidas dentro de micelas), un emulgel (emulsión dispersa en un vehículo estructurado por un polímero), un sistema disperso de liposomas (de una o varias capas; emulsión o suspensión si la fase dispersa es aceite o ceras), entre otros varios.

En administraciones por vía oral los tensoactivos suelen ser empleados en conjunto con otras estrategias de solubilización, principalmente como “estrategia de soporte” proporcionando estabilidad a sistemas dispersos, suspensiones o emulsiones<sup>20</sup>, y proporcionando estabilidad al estado metaestable generado al disolver formas sólidas con polimorfos o co-cristales, desfavoreciendo su precipitación al momento de disolver o conservando su identidad química durante el almacenamiento, al estar en estado sólido, actuando las matrices poliméricas principalmente como barreras físicas.

En lo que respecta al aspecto biológico, a diferencia de la mayoría de las otras estrategias de solubilización se ha reportado que los tensoactivos poseen la capacidad de disminuir el efecto de transportadores y de bombas de eflujo por lo que estos pueden modificar la absorción y biodisponibilidad, además debido a la baja toxicidad que poseen algunos tensoactivos, como los ésteres de sorbitano, polisorbatos y los poloxámeros, es que son usados ampliamente en productos para consumo humano, incluyendo medicamentos, remarcándose este hecho para

<sup>20</sup> Entiéndase emulsión como un sistema en el cual hay una fase continua (dispersante) y una fase dispersa que se origina por aporte de energía mecánica y se mantiene estable, durante un periodo de tiempo, por al menos un emulsificante.

formulaciones orales con porcentajes de tensoactivos dentro de los valores normales<sup>21</sup>. Cabe señalar la posible utilidad de algunos tensoactivos capaces de inhibir bombas de eflujo como lo es la glicoproteína P (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

Por tanto, se puede agrupar la función de los tensoactivos en farmacia como:

- Agentes que disminuyen la tensión superficial, favorecen la humectación.
- Agentes capaces de incrementar la concentración de fármaco mediante micelas.
- Agentes capaces de proporcionar estabilidad durante almacenamiento a sistemas dispersos mediante impedimento estérico y/o eléctrico.
- Agentes capaces de proporcionar estabilidad al estado metaestable generado por la solubilidad cinética de co-cristales y polimorfos.

Habiendo el lector adquirido una introducción a los reductores de la tensión superficial es posible y conveniente presentar de forma resumida las formulaciones de base lipídica y sus distintos tipos. Como su nombre lo indica estos sistemas de liberación modificada poseen una fase dispersante hidrofóbica y, además, pueden contener tensoactivos de HLB < 10.

En la siguiente tabla se agrupan los distintos tipos de formulaciones lipídicas.

Tabla 13.- Breviario de los tipos de formulaciones de base lipídica establecidos por Pouton y citado por (Robert, Watts, & Miller, 2012)

Formulación lipídica	Descripción
<b>Tipo I</b>	Fármaco disuelto en acilglicéridos. Al ser insoluble el vehículo requiere de la emulsificación por secreciones pancreáticas.
<b>Tipo II (Sistemas autoemulsionables)</b>	Al igual que los tipo I el vehículo está conformado por acilglicéridos, pero además estos poseen tensoactivos con HLB que tienen el objetivo de incrementar la capacidad de dispersión del fármaco en el vehículo, la desintegración y dispersión del sistema.
<b>Tipo III (Sistemas automicroemulsionables)</b>	Son sistemas similares a los tipos II pero con tamaño de partícula reducida (véase 2.2.3). Se dividen en dos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIA con alta concentración de acilglicéridos y surfactantes lipofílicos que pueden o no contener cosolventes</li> <li>• IIIB con baja concentración de acilglicéridos, alta concentración de surfactantes y cosolventes.</li> </ul>
<b>Tipo IV</b>	Son fácilmente dispersables ya que constan de surfactantes y cosolventes.

<sup>21</sup> Actualmente la FDA presenta un documento llamado base de datos de excipientes inactivos el cual es descargable y contienen tales excipientes en conjunto con su vía usual, la forma farmacéutica en que su uso es común y la cantidad o porcentaje normal de estos (FDA, 2018)

El lector debe recordar que las características del grupo acilo determinan el punto de fusión de los ésteres de ácidos grasos *i.e.* de acuerdo al grado de insaturación y longitud de la cadena hidrofóbica. Por lo que el vehículo no está restringido al estado líquido y *a fortiori* no se limitan a sistemas micelares

Cabe mencionar que estos sistemas son además una de las opciones para la estabilización de fármacos amorfos (véase 2.3.1) (Williams, Trevaskis, & et al, 2013).

## 2.2 Factores modificables del proceso de disolución

El lector ha podido observar mediante la ecuación modificada de Noyes - Whitney (numeral 3) que los factores restantes a modificar para incrementar la rapidez de disolución son la capa de difusión ( $h$ ), el área ( $A$ ) y un tercer factor enmascarado, que es  $C_t$ , que es modificado al disminuirse la concentración luminal del tracto GI para fármacos permeables mediante la absorción. Se comentará sobre estos tres factores a continuación:

### 2.2.1 Capa de difusión ( $h$ )

Este factor tiene un gran impacto en la rapidez de disolución mediante la renovación o disminución de la concentración en el medio circundante a la superficie de la partícula por difusión al medio, sin embargo, esta es dependiente de la convección forzada (motilidad intestinal y la hidrodinámica de los fluidos gastrointestinales), por lo que la única estrategia dirigida a modificar estas variables es el uso u omisión de excipientes que modifiquen el tiempo del vaciado gástrico y la motilidad intestinal en cantidades adecuadas.

### 2.2.2 Concentración al tiempo $t$

Como se mencionó  $C_t$  es un factor enmascarado ya que este se disminuye en el sistema de estudio debido a que la concentración con respecto al tiempo disminuye conforme el fármaco se va absorbiendo y por consiguiente entre mayor absorción presenta el fármaco la disminución de  $C_t$  es mayor. Usualmente este factor está relacionado con la permeación del fármaco, sin embargo, es posible modificar la absorción del fármaco mediante el empleo de excipientes enfocados a ello:

#### 2.2.2.1 Promotores o potenciadores de la absorción

Es bien sabido que los excipientes no presentan efecto farmacológico o al menos por definición no deberían, sin embargo, a pesar de que inicialmente su objetivo no era tal, sino formar parte estructural del vehículo, permanecer inertes y mejorar la liberación del fármaco, estudios han demostrado que algunos excipientes contribuyen también en la modificación de la absorción mediante diversos mecanismos que alteran de forma transitoria la estructura de la membrana fosfolipídica modificando, por tanto, la constante de absorción del fármaco ( $A_n$ ).

Desafortunadamente existe una relación entre el incremento de la absorción y la toxicidad de

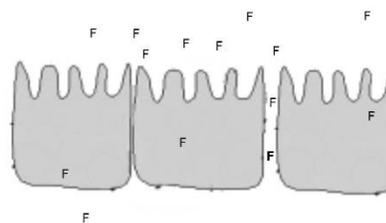


Figura .- Representación iconográfica del incremento de la absorción en intestino.

estos excipientes que debido al riesgo asociado ha sido poco estudiada. Algunos mecanismos son (Krishna & Lawrence, 2008):

- a) **Modificación de componentes membranales:** por ejemplo, de los transportadores (determinante si un medicamento es clase I y utiliza estos excipientes), de forma general este comportamiento lo presentan compuestos altamente lipofílicos que son capaces de perturbar físicamente la bicapa fosfolipídica (*inicios de solubilización*) como son agentes quelantes (EDTA, ciclodextrinas) y tensoactivos (SDS, Tweens, entre otros), presentando un mayor efecto los aniónicos. También algunos tensoactivos actúan como reductores de la eficacia de los transportadores, mas no como inhibidores de estos, ejemplo: Tween 80.
  
- b) **Modificación de la mucosa:** por ejemplo, polímeros mucoadhesivos que cubren la mucosa y penetran en esta, favoreciendo la absorción de moléculas hidrofílicas, o bien mediante tensoactivos iónicos que reducen la viscosidad y elasticidad de la mucosa.  
En el caso de los polímeros mucoadhesivos existen 4 teorías que no describen por sí solas el comportamiento de los polímeros, pero que probablemente lo hagan en combinación: **1)** electrónica: ocurre una transferencia electrónica entre la mucosa y el polímero que genera una doble capa eléctrica entre ambas superficies donde predominan las fuerzas de atracción. **2)** adsorción: la adsorción ocurre debido a atracciones débiles entre ambas superficies **3)** tensión superficial (*wetting*): el estado interfacial que se genera al unir ambas superficies es más estable debido a las interacciones hidrofóbicas **4)** Difusión: implica un primer acercamiento del polímero hacia la mucosa que continua con la penetración del polímero en la mucosidad de la membrana mediante interacciones débiles y puentes de H que embeben al polímero en la membrana.
  
- c) **Modificación de las uniones entre células (tight junctions):** esta unión puede ser modificada mediante diversos factores fisiológicos como es la concentración de AMP<sub>c</sub> o Ca<sup>++</sup>. Algunos autores han considerado que el ion calcio puede ser disminuido por quelantes como el EDTA provocando menores contracciones a las normales en los microfilamentos del citoesqueleto que disminuyen la fuerza de unión entre las células, sin embargo, no se ha encontrado una correlación directa entre tal efecto y la concentración del quelante o su constante de complejación.
  
- d) **Sinergismo:** este se presenta cuando los promotores de la absorción previamente mencionados están acompañados de cosolventes como polietilenglicol o etanol (Williams & Barry, 2012).

Lo presentado en este numeral es una de las principales razones por las cuales el uso de un excipiente en proporciones mayores a las usuales debe incluir una investigación que permita demostrar que tales concentraciones no provocan que el excipiente presente alguno de los mecanismos mencionados previamente ya que puede acarrear un alto riesgo a la salud.

Actualmente la FDA ofrece un documento en línea llamado base de datos de excipientes inactivos el cual es descargable y contiene tales excipientes en conjunto con su vía usual, la forma farmacéutica en que su uso es común y la cantidad o porcentaje normal de estos (FDA, 2018) (World Health Organization, 2005).

### 2.2.3 Área superficial (A)

Como lector ha podido observar, durante el proceso de disolución hay una gran cantidad de variables involucradas que favorecen o desfavorecen la interacción fármaco-solvente. El incremento del área superficial forma parte del proceso de disolución y tratando el caso en el cual el fármaco es soluble, este incremento de área se efectúa de forma espontánea mediante la desintegración, disolución y difusión. La difusión es un proceso dependiente del tiempo, sin embargo, como en el caso de medicamentos clase IIa (que requieren mayor rapidez de disolución para ser clase I), el tiempo de tránsito intestinal no es suficiente para que ocurra la disolución requerida (bajos  $A_n$ ), por tanto, el problema es el tiempo o la rapidez de disolución. La reducción del tamaño de partícula implica un incremento en tal rapidez debido al incremento en el área, a la disminución de la capa difusión (h) y al aporte de energía mecánica que resulta, en parte, en una disminución de energía en la interacción sólido-sólido. Es importante contemplar que este incremento de la rapidez de disolución es de mayor impacto en el caso de pequeñas dosis y bajas solubilidades, de tal forma que prácticamente no se presenta este efecto con solubilidades de  $\geq 1$  mg/mL (KC & AC, 1996).

Se debe hacer mención que además de la micronización, característica por generar partículas con tamaños de (1-10)  $\mu\text{m}$ , hoy día existen reducciones del tamaño de nanómetros (200-500) nm siendo posible emplearlas en formas farmacéuticas, debido al uso de estabilizadores poliméricos y/o tensoactivos. La posibilidad de generar y mantener estables estos tamaños de partícula ha permitido obtener elevadas rapidezces de disolución como lo es la liberación de una mezcla para resuspensión con estabilidad de 2 días en solución con una liberación de 80% de ibuprofeno en 2 minutos mediante nanocristales (<300nm) (Plakkot, de Matas, & et al, 2011).

En la siguiente figura se representa la relación entre el tamaño de partícula y el área superficial.

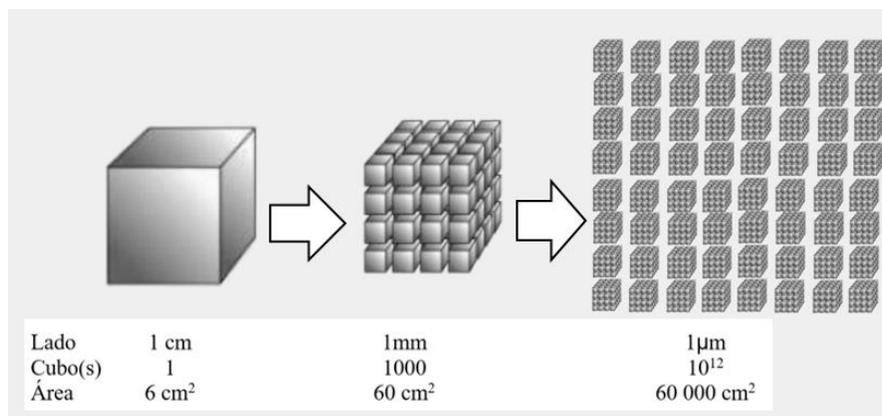


Figura 18.- Representación con cubos del incremento de área superficial de un sólido al disminuir su tamaño de partícula.

En la siguiente figura se presenta un perfil de disolución para un mismo sólido con cuatro distintos tamaños de partícula.

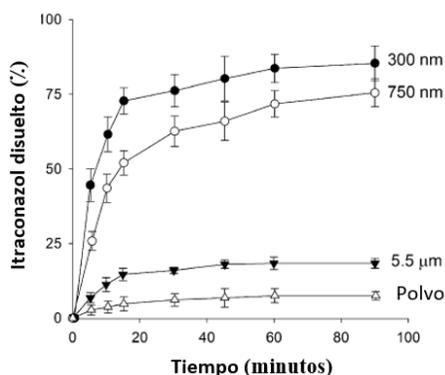


Figura 19.- Tomado de (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013). Perfil de disolución de Itraconazol en polvo grueso y reducido a tamaños menores en HCl 0.1N a 37°C. Media con  $|n| = 3$ .

Considérese que al incrementarse el área superficial del fármaco o medicamento se deben incrementar precauciones en lo que respecta a las variables de estado en el proceso teniendo especial cuidado con el %HR, la oxidación y la pérdida de excipientes con alta presión de vapor.

### 2.2.3.1 Determinación del área superficial de polvos

En el MGA 1021 de la FEUM (que se recomienda al lector consultar si presenta interés en la técnica) se menciona un método poco exacto donde con base en la distribución del tamaño de partícula del sólido y suponiendo una forma geométrica para todas las partículas del sólido se estima el área superficial total sin contemplar ni rugosidad ni porosidad. En el mismo MGA se describen dos métodos de adsorción de gas en los cuales se determina el área superficial de la cantidad de masa de un sólido con base en la teoría de BET de isothermas de sorción multicapa y menciona que hoy día para tal determinación hay diseñados equipos con sensibilidades muy bajas (CPFEUM, 2014).

Consúltese el numeral 3 para conocer de forma general algunos métodos distintos al de la fractura (molienda) para la obtención de micro sólidos.

Características de las partículas de un sólido

Distribución del tamaño de partícula  
Forma geométrica  
Rugosidad  
Porosidad  
Área superficial  
Cargas superficiales

## 2.3 Modificación de la solubilidad cinética

### 2.3.1 Polimorfismo

En este numeral se tratará el polimorfismo con enfoque a sólidos inorgánicos debido a que se facilita la comprensión del tema, sin embargo, los hechos y afirmaciones que a continuación se presentan son análogos para un enfoque en compuestos orgánicos, con sus excepciones, de las cuales se mencionarán aspectos sobre el tipo de empaquetamiento.

Previo a iniciar se repasa una propiedad fisicoquímica crítica para la solubilidad y que es característica de sólidos:

---

#### Energía de red cristalina

Esta es la cantidad de energía requerida para formar un mol de cristal de una sustancia. Es de interés con respecto a la solubilidad ya que la energía de solvatación de un mol de la sustancia debe ser mayor que dicha energía para que se vea favorecida la transición del estado sólido hacia la dispersión molecular, solución.

---

El polimorfismo implica el distinto acomodo espacial que puede adoptar un compuesto en estado sólido en una celda cristalina (unitaria) que se repite  $n$  veces a través del sólido<sup>22</sup>. De acuerdo a la clasificación de Bravais existen 7 distintos sistemas cristalinos, en los cuales los átomos pueden presentar distintas disposiciones, derivando en 14 distintas configuraciones. En la siguiente figura se ejemplifica dos distintos tipos de empaquetamiento.

---

<sup>22</sup> Entiéndase cristalino como un patrón de simetría que se presenta a través del sólido.

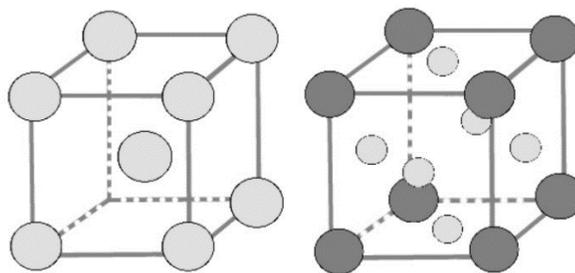


Figura 20.- Ejemplo de dos de los posibles acomodos atómicos para una celda cristalina cúbica. Del lado izquierdo Cubo Centrado en el Cuerpo y del lado derecho Cubo Centrado en las Caras, por sus siglas en inglés BCC y FCC respectivamente. Se habla de “polimorfismo” en el caso de compuesto y de “alotropismo” en el caso de elementos puros.

Debido a que en los distintos sistemas cristalinos la complejidad de las celdas unitarias supera la geometría de la celda cúbica es que se requiere una clasificación de los distintos sistemas cristalinos que contemple sus distintas características geométricas. Considérese que hay celdas con geometría de paralelepípedo con ángulos entre aristas distintos a  $90^\circ$  (véase tabla 14). Por esta razón los sistemas cristalinos se clasifican de acuerdo a sus parámetros de red, para ello se considera a un vértice de la celda como el origen del cual surgen 3 ejes, x, y, z que permiten definir a los parámetros de red, que son 6: 3 aristas (a, b y c) en unidades de Ångström (Å) y 3 ángulos que se forman entre las aristas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ )(véase figura 22). La magnitud de estos parámetros se conoce mediante la determinación de planos cristalográficos con la técnica de difracción de rayos X. Estos planos están contenidos en una celda cristalina, son paralelos a través del hábito cristalino y se representan por 3 números (hkl) y a los cuales se les denomina como índices de Miller que son equivalentes a la representación del plano cristalográfico en un espacio vectorial normalizado (base canónica) de forma que si adquiere un valor de 1 corta al eje en 1 y si adquiere un valor de 0 corta al eje en toda su extensión (Chang, 2000)(obs. la figura 21).

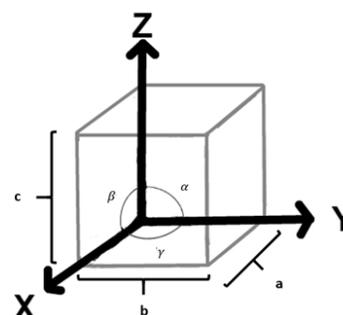


Figura 22.- Parámetros de red de una celda cristalina.

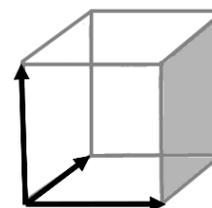


Figura 21.- Representación gráfica del plano  $(\underline{1}00)$ . Obsérvese que corta a X en 1 y a Y y Z en todo el dominio.

Los fármacos al ser moléculas orgánicas complejas presentan distintos átomos y grupos funcionales de comportamientos distintos entre sí, hecho que provoca distintos tipos de interacción además del efecto de atracción/repulsión de cargas electrostáticas de partículas puntuales (~átomos) como se modela para sólidos inorgánicos. El hecho de que se presenten otros tipos de interacciones favorece la formación de uno u otro polimorfo u hábito cristalino, ejemplo de tales interacciones es la formación de puentes de hidrógenos que a pesar de ser ~20 veces menos fuertes que un enlace covalente, incrementan significativamente la energía de red cristalina; estos se suelen presentar por ejemplo entre aminas y ácidos carboxílicos.

Otro ejemplo es el de la presencia de halógenos que debido a su alta electronegatividad son capaces de inducir dipolos (Michael & Meanwell, 2014).

Como ya se mencionó las direcciones y planos cristalográficos de los sistemas cristalinos son de utilidad para la determinación de la estructura cristalina mediante el empleo de la difracción de rayos X. En esta técnica se considera que hay dos planos paralelos separados por una distancia ( $d_{hkl}$ ) parámetro contenido en el

$$\text{modelo de Bragg: } n\lambda = 2d_{hkl}\text{sen}\theta ;$$

donde  $\lambda$  es la longitud de la onda incidente sobre los planos, con  $n \in \mathbb{N}$ , resultante de la interferencia constructiva o destructiva de la interacción de las ondas difractadas y  $\theta$  el ángulo de incidencia y difracción sobre los planos (Callister, 1995). Este tema es ampliamente interesante y por ello se le recomienda al lector consultar las referencias para saber más sobre este.

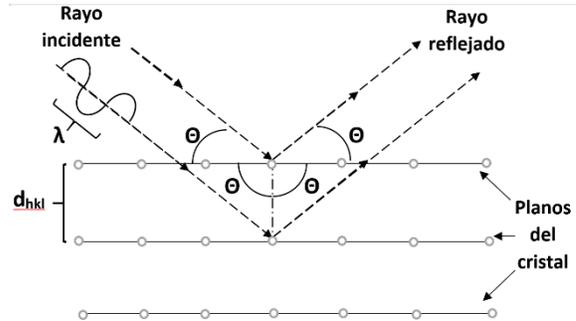
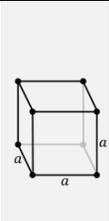
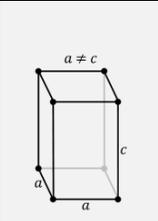
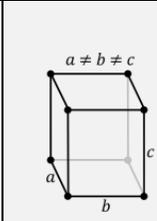
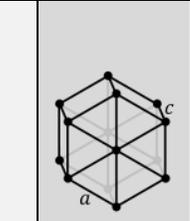
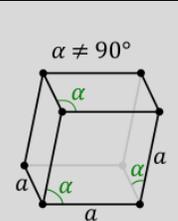
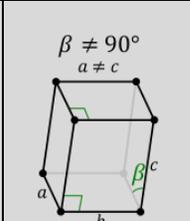
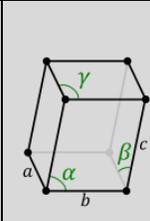


Figura 23.- Representación de la difracción de rayos X por los planos cristalográficos de acuerdo al modelo de Bragg.

Tabla 14.- Los 7 distintos sistemas cristalinos representados geoméricamente con sus parámetros de red.

cúbico	tetragonal	ortorrómbico	hexagonal	romboédrico	monoclínico	triclínico
						

Nótese que en los sistemas remarcados con color gris no son perpendiculares todos los ángulos entre sí. Referencia de las figuras (Mayer, 2007).

### 2.3.1.1 Sólido cristalino

Se le suele denominar *crystal* al polimorfo más estable a condiciones definidas para identificarlo de las otras posibles formas menos estables. Se le denomina *monocrystal* al sólido cristalino que presenta una simetría molecular a través de todo el sólido. Esta forma es adoptada cuando durante la solidificación se le proporciona al compuesto el tiempo suficiente y condiciones ambientales fijas para que este se acomode de la forma más estable posible. Por tanto, de los distintos acomodados, este es el estado y polimorfo más estable a tales condiciones, es decir, el de menor energía.

Se habla de materiales *policristalinos* cuando el sólido está conformado de varios monocristales (con mismo tipo de empaquetamiento), por lo que presenta interrupciones en su estructura. Este tipo de cristal, policristalino, es más común debido a la complejidad del

control de las variables ambientales requeridas para obtener el monocristal (Callister, 1995). Considérese que en la industria farmacéutica se suele trabajar con polvos de gran área superficial, por lo que la síntesis de monocristales no es de utilidad como sí lo son los sistemas policristalinos.

### **2.3.1.2 Cuestión de estabilidades**

Cabe señalar que cuando un sólido es obtenido por enfriamiento no se da el tiempo necesario para que ocurra el empaquetamiento más estable y dependiendo de la velocidad se formará un cristal más o menos estable o, si es suficientemente rápido el enfriamiento se obtendrá un sólido amorfo, el sólido menos estable.

Los distintos polimorfos que puede adoptar un sólido pueden ser representados mediante un diagrama de fases ya que cada uno de estos estados cristalinos es estable a ciertas condiciones ambientales (temperatura, constante dieléctrica, longitud de onda...) y el lector se estará preguntado ¿por qué esto es de interés farmacéutico si los medicamentos se encuentran a condiciones ambientales fijas? Es de interés ya que los polimorfos distintos a la forma cristalina más estable poseen una inestabilidad asociada y el Químico en I+D debe asegurar como mínimo la estabilidad de anaquel indicada en la NOM-073-SSA1-2015 sobre estabilidad de fármacos y medicamentos.

Tómese como ejemplo el alotropismo del carbono, que, cuando es expuesto a condiciones extremas forma una red cristalina tridimensional (diamante) que es termodinámicamente inestable a condiciones normales por lo que si se observase un diamante a dichas condiciones por “uno más millones de años” se apreciaría su cambio de diamante a grafito (bidimensional) (Jian Tao, Changfeng, & et al, 2016).

Claramente en este caso mencionado la cinética de reacción es lenta, sin embargo, para otros compuestos la cinética puede ser incluso de algunas horas, por lo que es importante determinar el orden de reacción y su tiempo de vida media durante la determinación de la estabilidad del fármaco.

Por tanto, con respecto a la estabilidad, entre los distintos polimorfos de un compuesto hay uno más estable que otros a condiciones normales de tal forma que los polimorfos tienen asociado un  $\Delta G$  de mayor magnitud que la forma cristalina debido a que esta implica un mejor empaquetamiento con fuerzas de repulsión reducidas que deriva en una mayor energía de red cristalina y por tanto en una mayor estabilidad. En efecto de que las formas menos estables a la forma cristalina se encuentran en un estado energético mayor es que durante el uso de estos puede ocurrir la transición del polimorfo que se está trabajando hacia uno más estable, que por supuesto presenta propiedades mecánicas distintas (*e.g.* reología y compresibilidad). Este hecho además de ocurrir por equilibrio termodinámico se ve acelerado por la presencia de “contaminaciones” en el sólido polimórfico con la forma cristalina más estable ya que a partir de estos puntos se propaga dicha cristalinidad hacia el resto del sólido (nucleación), siendo favorecida por el transporte de energía del entorno al sistema ya sea en forma de calor o momentum, por ejemplo, durante mezclado.

Tabla 15.- Relación entre estabilidad de la forma cristalina con la rapidez relativa de disolución. El uso de flechas de misma magnitud no señala una correlación lineal.

	Amorfo	Polimorfo	Cristalino
<b>Estabilidad<sup>23</sup></b>	➔		
<b>Rapidez de disolución relativa</b>	➔		
De forma general cuanto más baja es la cristalinidad de un sólido mayor es su entropía y menor es su entalpía, derivando ello en una mayor rapidez de disolución.			

La rapidez de disolución de los sólidos amorfos es deseable para medicamentos Clase IIa, sin embargo, tales sólidos implican una elevada inestabilidad. Con el fin de aprovechar la rapidez de disolución que brindan los sólidos amorfos sin que la estabilidad represente un problema, estos se suelen incorporar en vehículos estructurados, como suelen ser matrices poliméricas. El contemplar esta estrategia implica realizar estudios que demuestren que el fármaco se conserva en estado amorfo al menos durante su tiempo de vida en anaquel (24 meses) bajo condiciones definidas.

Ejemplo de este tipo de estudios son los realizados por los autores Shuai y Thomas que evaluaron el efecto sobre la estabilidad de Itraconazol amorfo considerando los factores: tipo de polímero, concentración del polímero, T y %HR (Shuai, Thomas, & etl al, 2019).

La estabilización de sistemas con fármacos amorfos no se limita al uso de polímeros, sino que retan la imaginación de los investigadores, resultando en propuestas como lo es la estabilización de ibuprofeno amorfo mediante la generación de una dispersión sólida en donde el fármaco es solvatado por carbonato de magnesio confiriendo una estabilidad de al menos de 6 meses en almacenamiento (Yang, Alvebratt, Lu, & et al, 2018).

Quede claro para el lector que las denominaciones amorfo o cristalino son límites de una escala relativa de estabilidad u *orden* molecular. En otras palabras, un sólido amorfo, aunque no presenta una elevada frecuencia de motivos (simetría), al ser un sólido presenta un cierto orden altamente dependiente de las condiciones a las que fue generado<sup>24</sup>. Por tal razón debe entenderse que cuando se hace mención de un fármaco amorfo no es que se haya caracterizado la estabilidad de todos los posibles polimorfos de este compuesto y el denominado amorfo se encuentre en el límite inferior de la escala, sino que al poseer un ordenamiento *tan poco* simétrico y además una energía libre asociada mayor que la del fármaco cristalino y los polimorfos conocidos es que se le denomina como amorfo (Rams-Baron, y otros, 2018) (CPFEUM, 2014). De forma análoga debe entender el lector que

<sup>23</sup> Entiéndase “estabilidad” como la capacidad de un sistema para conservar sus propiedades a condiciones especificadas, implicando ello no cambiar de un estado A hacia un estado B frente a una combinación de factores, entre los que se encuentra el tiempo, la temperatura, la humedad, el pH, entre otros.

<sup>24</sup> Si el lector está interesado sobre la descripción geométrica de sistemas amorfos se le recomienda leer sobre los polígonos de Voronói y Dirichlet.

cuando se menciona un fármaco en estado cristalino no implica que este se encuentre en el límite superior de estabilidad para todos los posibles polimorfos del compuesto, sino para los polimorfos caracterizados. Para ejemplificar tal afirmación considérese los siguientes dos hechos, 1) Aunque con cinéticas muy bajas, en los sólidos también se presenta el fenómeno de difusión, 2) los sólidos se caracterizan por presentar imperfecciones, entre ellas las vacantes que no son más que espacios vacíos en la red cristalina que se ven favorecidos entrópicamente y que incluso su formación presenta una dependencia con la temperatura y 3) todo sólido presenta fuerzas electrostáticas de atracción y repulsión que durante su solidificación influyen en la formación de la estructura.

### 2.3.1.3 Transición polimórfica

La temperatura de transición polimórfica es la temperatura a la cual ocurre dicha transición, relacionando un polimorfo con otro, sin embargo, existen dos posibles relaciones: polimorfos enantiotrópicos y polimorfos monotrópicos. Supóngase que un sólido presenta 2 polimorfos (PI y PII) y que PI es más estable que PII. Además, sea  $T_f$  la temperatura de fusión y  $T_t$  la de transición; siendo así, cada una de las transiciones polimórficas se representa en la siguiente tabla y figuras 24 y 25 (Qiu, Chen, & et al, 2009):

Relación de $T$ 's	Transición polimórfica	Sistema
$T_f > T_t$	Es posible la transición polimórfica de PII $\rightarrow$ PI por incremento en la temperatura	enantiotrópico
$T_f < T_t$	No ocurre la transición polimórfica de PII $\rightarrow$ PI por incremento en la temperatura a pesar de ser más estable PI	Monotrópico

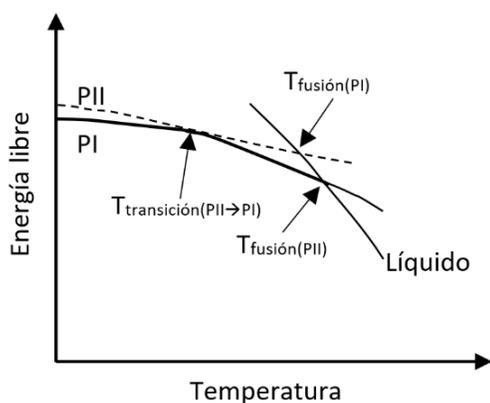


Figura 24.- Transición polimórfica enantiotrópica. Tomado de (Qiu, Chen, & et al, 2009).

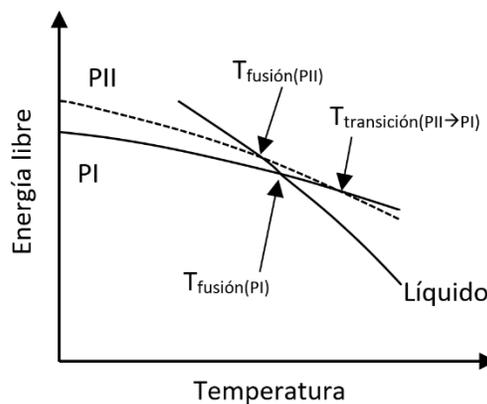


Figura 25.- Transición polimórfica monotrópica. Tomado de (Qiu, Chen, & et al, 2009).

### 2.3.1.4 Dispersiones sólidas

**¿Qué son?** como su nombre lo indica estos sistemas son mezclas en estado sólido que poseen al menos un componente como vehículo en el cual se encuentra disperso el fármaco. Ambos pueden estar en estado cristalino o amorfo.

**¿Es esta una estrategia distinta al polimorfismo?** En este texto la dispersión sólida no se consideró como una estrategia sino como un sistema de liberación modificada que puede incluir una o varias estrategias mencionadas en este texto de forma que suele emplearse en conjunto con Polimorfismo, Reducción del tamaño de partícula, Reductores de la tensión superficial e incluso aunque menos común con la dispersión de Ciclodextrinas (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

**¿Cómo se forman?** Es posible clasificar los métodos para formar las dispersiones en dos, ya sea que partan de la mezcla fundida fármaco-vehículo o que partan de una disolución:

- Los que parten de una disolución<sup>25</sup>: estos parten de una disolución del fármaco en la cual además hay un vehículo estructurado, entre otros componentes. La disolución del fármaco se realiza en un solvente hidrofóbico con elevada presión de vapor (*e.g.* etanol, acetona) para posteriormente evaporarlo provocando la cristalización del fármaco molecularmente disperso logrando así obtener la dispersión sólida.
- Los que parten de la mezcla fundida: en estas tanto el fármaco como el vehículo están en estado líquido (fundidos) para posteriormente solidificar dicha mezcla y obtener así la dispersión, estos igualmente suelen incluir un polímero en la formulación.

**¿Qué favorece la estabilidad de estos sistemas sólidos, sea cristalino o amorfo?** Para favorecer la estabilidad del sistema se incluyen matrices poliméricas (HPMC, PVP, polímeros de acrilato, PEG) incrementando la estabilidad al actuar estas como una barrera física que disminuye el contacto entre el mismo sólido (disminución del crecimiento cristalino) y/o el contacto de este con el resto de la fórmula durante almacenamiento, además de que los polímeros pueden favorecer la estabilidad del estado metaestable de supersaturación durante el proceso de disolución para el cual además se suelen adicionar tensoactivos a la formulación (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) (Tanno , 2013) (Djuris, Milovanovic, & et al, 2019).

---

### Repaso de conocimiento sobre el Punto eutéctico

En una mezcla binaria el punto eutéctico o también llamado punto invariante representa la composición y temperatura a la cual la mezcla líquida de dos componentes se encuentra al equilibrio con un sólido compuesto por dos fases. Una mezcla líquida de composición eutéctica solidifica sin presentar un intervalo de solidificación presentando esta mezcla el menor punto de fusión de entre todas posibles composiciones de mezcla (Obs. la figura

---

<sup>25</sup> Para una mejor comprensión de los métodos por pérdida de solvente véase el numeral 4.4

26). Por debajo o por encima de esta composición de mezcla al ir disminuyendo la temperatura la mezcla solidifica formando un sólido  $\alpha$  o  $\beta$  de una cierta composición y que provoca el cambio en la composición de la mezcla líquida en la que el sólido formado ( $\alpha$  o  $\beta$ ) está embebido, mezcla que continua su solidificación hasta llegar a la temperatura eutéctica, solidificando así en su totalidad la mezcla, pero presentando distintas composiciones en sus microestructuras; a composiciones por debajo del punto eutéctico se les denomina mezclas hipo-eutécticas, por encima mezclas hiper-eutécticas y cuando el cambio ocurre a la composición en que se encuentra el punto eutéctico entonces la reacción es eutéctica generando un sólido característico constituido por dos fases sólidas distintas y dispersas una en la otra de composiciones  $\alpha$  y  $\beta$  (Askland & Wright, 2017).

Aunque es claro, es importante señalar al lector que para la obtención de la forma farmacéutica obtenida mediante esta vía se requiere fundir tanto al fármaco como al vehículo(s) para obtener la mezcla líquida, siendo así excluyente para fármacos termolábiles.

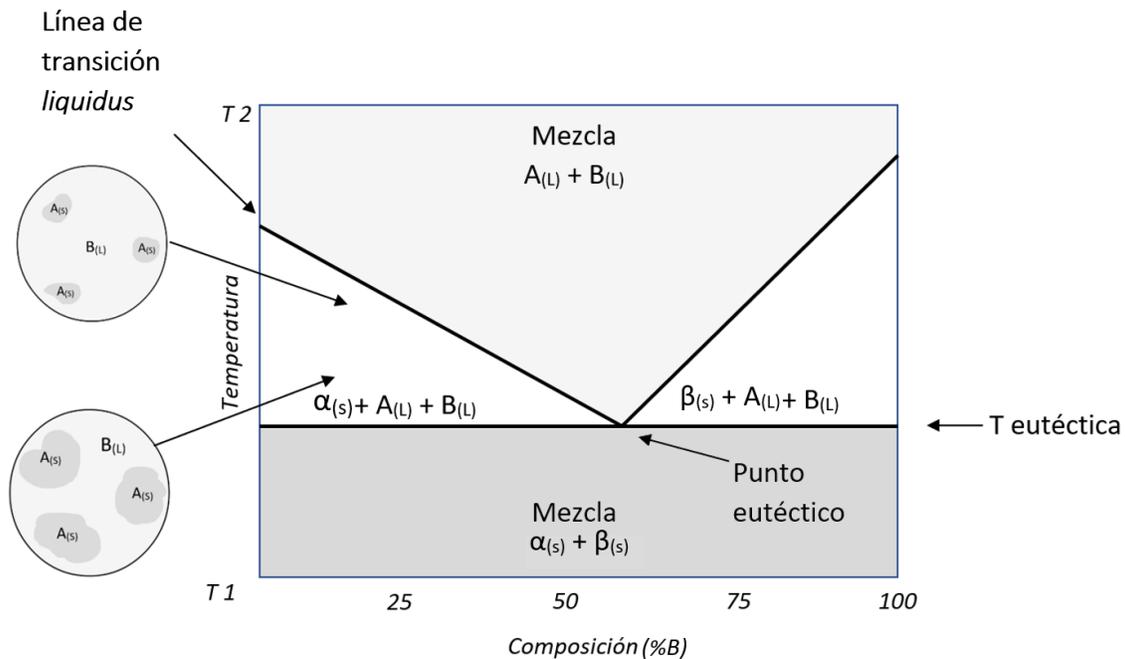
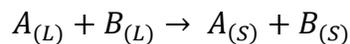


Figura 26.- Diagrama de fases S - L (Temperatura vs Composición) de una mezcla binaria modificado de (Askland & Wright, 2017) y (T. Florence & Attwood, 2006). Quede claro que  $\alpha$  es una fase sólida compuesta tanto por A como B y una fase sólida distinta de  $\beta$  de forma tal que el sólido eutéctico no es una disolución sólida sino una mezcla de fases dispersas.

---

#### Reacción eutéctica



Una fase líquida  $\rightarrow$  Dos fases sólidas inmiscibles (una dispersa en otra)

---

De forma usual para la formación de dispersiones se desea una reacción eutéctica debido a que el cambio de ambos componentes de la mezcla a estado sólido sin un intervalo de solidificación permite obtener el mayor grado de dispersión debido a que hay una mayor

cantidad núcleos dispersos y por tanto se obtiene un menor tamaño de partícula (grano) del fármaco disperso. Considérese que en el intervalo de solidificación presente en mezclas hipo- e hiper- eutécticas se presenta un tiempo para la difusión y el crecimiento cristalino. También cabe recordar al lector que la formación del cristal o amorfo es altamente dependiente de la rapidez de enfriamiento y solidificación.

**¿Hay distintos tipos de dispersiones?** Así es, cuando el fármaco está disperso molecularmente se le denomina Solución al sistema y de acuerdo al estado sólido del vehículo como Solución sólida si es cristalino o Sólido vítreo si este no es cristalino. A su vez, cuando el fármaco y el vehículo son cristales se les denomina mezcla eutéctica si estos son miscibles en estado líquido (una fase) y son inmiscibles en estado sólido (dos fases), formándose ambas fases sólidas de forma simultánea durante el enfriamiento, ambas con la composición del eutéctico y derivando en un microconstituyente característico, ya que, si no, entonces se trata de una mezcla hipo- o hipereutéctica dependiendo de la composición (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) (Askland & Wright, 2017). En la siguiente figura se proporciona una breve clasificación de las posibles dispersiones sólidas.

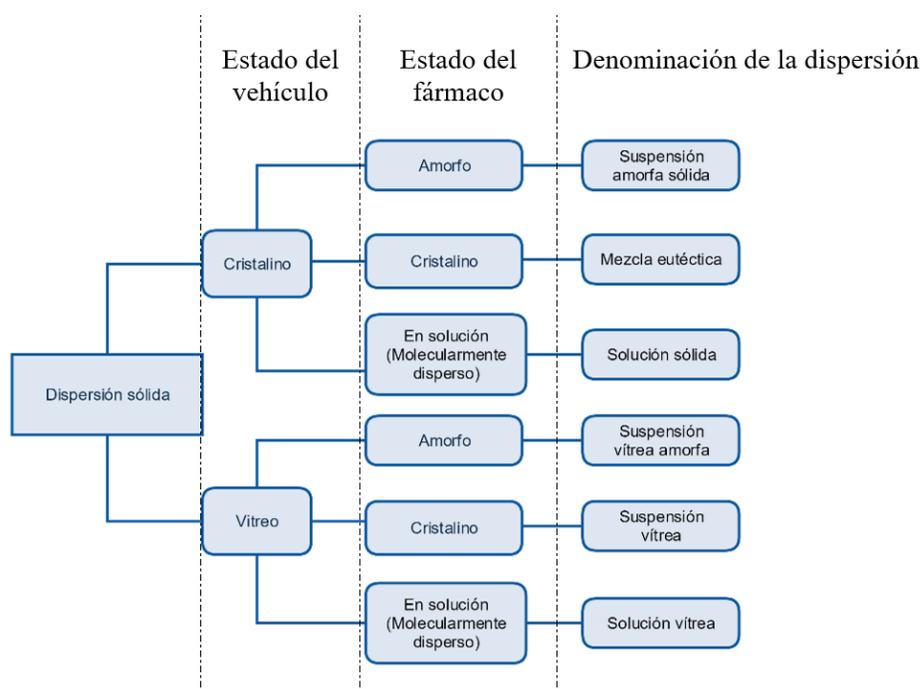


Figura 27.- Tipos de dispersiones sólidas con base al estado del fármaco y del vehículo. Entiéndase vítreo como que no presenta propiedades cristalinas, no es un cristal.

A su vez se clasifica a las soluciones sólidas en cuatro diferentes tipos, dos con base a la solubilidad y dos con base en el tipo de interacción entre el fármaco y el vehículo de acuerdo a la diferencia molecular (Laitinen, Priemel, & et al, 2014):

De acuerdo al diagrama de fases:

- **Continuas:** son aquellas que son miscibles entre sí, hecho muy poco común en farmacia debido a la diferencia molecular entre fármaco y vehículo (Obs. la siguiente figura).

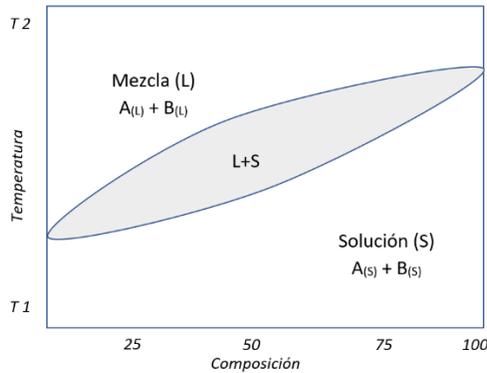


Figura 28.- Diagrama de fases de una mezcla binaria. Solución sólida continua. Entiéndase que es monofásica tanto en la zona superior (líquido) como la inferior (sólido).

- **Discontinuas:** se les denomina así debido a que no son miscibles de forma continua en todo el rango de composición de mezcla. Suelen presentar la mayor solubilidad en el punto eutéctico (Obs. la siguiente figura).

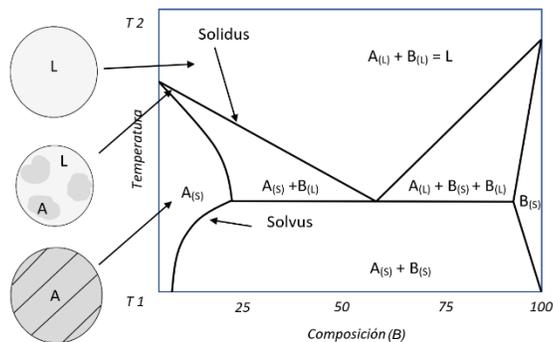
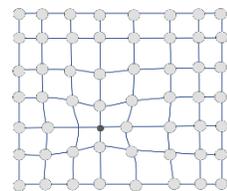


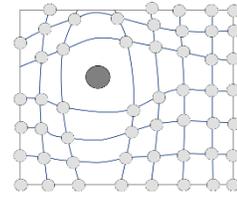
Figura 29.- Diagrama de fases de una mezcla binaria. Solución sólida discontinua. Obsérvese que en T1 solo hay solubilidad sólida a una composición menor a ~5% B.

De acuerdo al tipo de dopante (impureza planeada) que representa el fármaco en el sólido:

- **Sustitucionales:** en estas soluciones el fármaco actúa como una impureza sustituyendo en algunos puntos de la red cristalina al otro componente. Se requiere una cierta similitud molecular entre el fármaco y el otro componente, especialmente en el tamaño y forma. Obsérvese que en el límite cuando la similitud es máxima se da el caso de Solución sólida continua.



- **Intersticiales:** el fármaco actúa como una impureza, pero en este caso se sitúa en los espacios intersticiales de la red cristalina.



### Ejemplo de dispersiones sólidas

- **Carvedilol:** Los autores Djuris *et alii* reportaron tiempos requeridos para la disolución de 50% de fármaco: puro (>3h), con PVP (4 minutos) solidificado con CO<sub>2</sub> supercrítico (22 minutos) (Djuris, Milovanovic, & et al, 2019).
- **Clohidrato de clortetraciclina:** Los autores Apiwongngam *et alii* reportaron que el fármaco amorfo en dispersión sólida con PVP y copovidona alcanza una solubilidad cinética hasta 10 veces mayor que el fármaco puro, alcanzando una concentración del 80% a los 15 minutos y permaneciendo en el estado metaestable por hasta 6 horas (Apiwongngam, Limwikrant, & et al, 2018).
- **Pirimetamina:** Los autores Pinak *et alii* prepararon una dispersión sólida de fármaco evaporando el etanol con un rotavapor y obteniendo un sólido de 33% fármaco 66% poloxámero 188 y reportaron que el fármaco puro con fase cristalina y amorfa alcanzó una disolución del 12% y la dispersión sólida una disolución del 70% a los 5 minutos. Además, los autores demuestran la estabilidad física (a 25°C/60%HR) de la dispersión mostrando la similitud de dos difractogramas de rayos X elaborados a los 2 y 5 meses (Khatrri, Shah, & et al, 2018).

#### 2.3.1.5 Propiedades distintivas entre polimorfos y métodos de análisis

Los polimorfos al presentar distinta estructura cristalina presentan distinta conductividad eléctrica en estado sólido (*e.g.* el diamante es buen conductor, el grafito no), distintas propiedades ópticas (distinto ángulo de difracción, incluso distinto color), distinta densidad debido al factor de empaquetamiento atómico de la celda unitaria, de forma que al ser más compactos son más estables, más densos, poseen un mayor punto de fusión con respecto a las otras formas, distintas fuerzas de cohesión y por tanto distinta viscosidad; presentan una mayor entalpía de disolución pero misma solubilidad termodinámica, y al presentar un hábito cristalino distinto, presenta una reología distinta.

En diversos artículos de farmacia se suele encontrar el término de “Polimorfos que desaparecen”, esto debido a su corto tiempo de vida y/o a que en la mayoría de las ocasiones no se logra reproducir estos cristales debido a que durante sus síntesis no se han controlado todas las variables que influyen y a que los procesos no son normalizados (Hee Lee, 2014). Este hecho se ilustra más adelante para el acetaminofén.

La estructura cristalina de un sólido se determina mediante difracción cristalográfica de rayos X o mediante rayos X de polvos, sin embargo, también son útiles otros métodos, ya sea como herramientas auxiliares o si ya se conoce la estructura como identificadores, entre los

métodos que destacan se encuentran los espectroscópicos como IR, Raman y métodos de análisis térmico como la termogravimetría (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DCS). (ICH, 1999). Aquí solo se hace mención de estas técnicas analíticas ya que estas no competen al objetivo del texto, pero se describirá brevemente la técnica de microscopía óptica debido a su relativa sencillez que permite caracterizar morfológicamente las partículas del sólido teniendo claro que distintas formas cristalinas pueden adoptar distintos hábitos, por lo que no es una prueba definitiva de identidad de polimorfos.

Como recordará la microscopía óptica es una técnica de utilidad para partículas de entre (1 y 1000)  $\mu\text{m}$  y es útil para polimorfos ya que a pesar de que existe una gran cantidad de formas geométricas para las partículas sólidas que puede presentar cada uno de los polimorfos, en farmacia se suelen encontrar las siguientes:

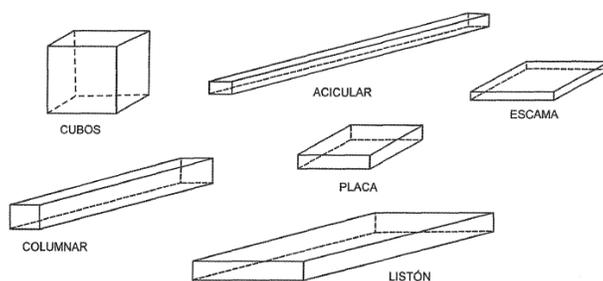


Figura 30.- Hábitos cristalinos comunes en farmacia (CPFEUM, 2014).

### 2.3.1.6 Polimorfos y su utilidad en farmacia

En el numeral 1.5.1 se mencionó la barrera energética asociada a la red cristalina y en el numeral anterior se mencionó que los distintos polimorfos poseen distintas estabilidades y por tanto distintas energías de red cristalina, por lo que en algunos casos es conveniente escoger entre uno u otro polimorfo a aquel que presenta menor entalpía de disolución, ya que esto favorece la rapidez de disolución, recordando que se trata del mismo compuesto químico, por lo que la solubilidad alcanzada al equilibrio termodinámico es la misma para todos los polimorfos, mas no el mismo perfil de solubilidad cinética. No obstante, el lector debe saber que este no es el único criterio para escoger entre uno u otro polimorfo, debido a que en efecto de que el compuesto puede adoptar un distinto acomodo modificándose su hábito (forma macroscópica del sólido) derivando en propiedades diferentes además de la rapidez de disolución, como son: la velocidad de flujo, la densidad aparente y compactada, la forma geométrica de las partículas, su compresibilidad, la entalpía de fusión y el punto de fusión. Pero ¿Cuánto es mayor rapidez de disolución? En efecto de que se trata de sistemas naturales y complejos cada caso es único, sin embargo, de forma general se puede esperar un incremento de la rapidez en el rango de (0, 2) veces mayor

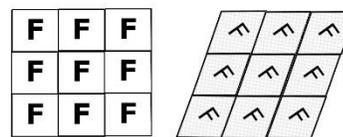


Figura 31.- Representación iconográfica de un fármaco en forma cristalina y polimórfica.

que la rapidez del sólido cristalino, aunque hay casos que superan en gran magnitud tales valores (Pudipeddi & Serajuddin, 2005).

A continuación, se presentan dos perfiles, uno de disolución y otro de absorción, para que el lector aprecie el incremento en la rapidez de disolución debida al polimorfismo y la relación de esta con la biodisponibilidad.

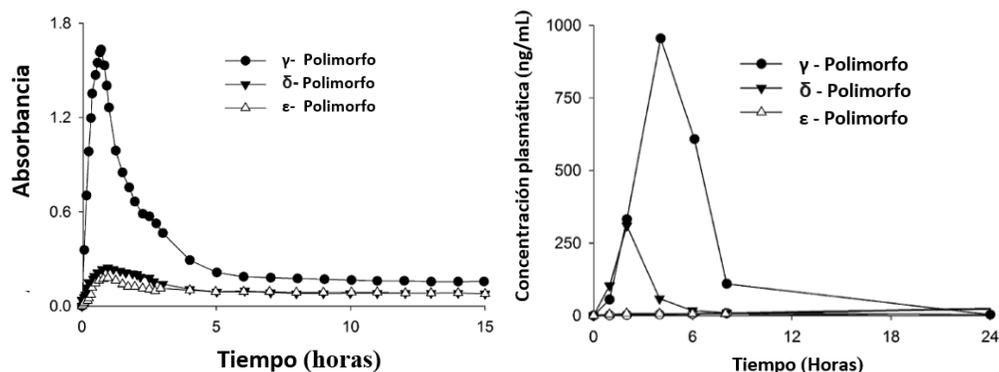


Figura 32.- Gráficos tomados y modificados (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) de la disolución y Absorción de tres polimorfos de Rifaximina a través del tiempo. En el gráfico izquierdo se aprecia la diferencia entre las rapidezces de disolución y los estados metaestables que los distintos polimorfos permiten obtener logrando con ello mayores solubilidades cinéticas e igualmente se observa como al equilibrio ( $t \rightarrow \infty$ ) la solubilidad termodinámica del fármaco es constante independientemente del polimorfo del que se parta.

### Ejemplos de polimorfismo en farmacia

**Acetaminofén:** en la actualidad se conocen 3 formas, la III ortorrómbica<sup>26</sup> ( $a = 11.8\text{Å}$ ,  $b = 8.6\text{Å}$ ,  $c = 14.8\text{Å}$ ) es altamente inestable y se transforma a la II en cuestión de horas. La forma II ortorrómbica ( $a = 11.8\text{Å}$ ,  $b = 17.2\text{Å}$ ,  $c = 7.4\text{Å}$ ) es de bastante interés ya que presenta una solubilidad cinética y una compresibilidad mayores que la forma I monoclinica ( $a = 12.9\text{Å}$ ,  $b = 9.4\text{Å}$ ,  $c = 7.1\text{Å}$ ), sin embargo, la forma II, puede transformarse en la I durante compresión o almacenamiento, por lo que la forma I es la comercial (Hee Lee, 2014) (Higashi, Ueda, & Moribe, 2017) (In-Chun, Lee, & et al, 2011).

Hoy día es un requerimiento, no regulatorio sino de interés, para las farmacéuticas investigar los posibles polimorfos de las moléculas descubiertas con capacidad de llegar al mercado no solo por el hecho de encontrar los sólidos con las mejores propiedades sino debido a que en el caso de estos no ser patentadas, quedan como propiedad intelectual patentable ante otras empresas.

<sup>26</sup> El polimorfo III del acetaminofén fue uno de los “polimorfos que desaparecen” durante 30 años y no fue hasta el 2009 que fue posible re-sintetizarlo y describir su estructura cristalina mediante patrones de rayos X de polvos. (Higashi, Ueda, & Moribe, 2017)

**Atorvastatina:** fármaco para disminuir el colesterol de *Pfizer*. Este fue número uno en ventas hasta que caducó la patente de la forma comercial en conjunto con otros 60 polimorfos (Hee Lee, 2014).

**Ritonavir:** fármaco antiviral contra VIH-1 retirado del mercado a los dos años de salir a la venta debido a la repentina formación del polimorfo II que es más estable y 5 veces menos *soluble cinéticamente*. Se reportó que esta transición se vio favorecida debido a la impureza/presencia de la forma estable (Hee Lee, 2014).

### 2.3.2 Pseudopolimorfismo<sup>27</sup>

Como la definición lo señala estos no son polimorfos de la molécula del fármaco original.

Es posible dividirlos en dos:

**a) formación de complejos:** no son polimorfismos ya que la estructura cristalina que se forma en este caso contiene al fármaco y al complejante y por tanto no es una forma alterna de cristalización del compuesto, por tal razón es un falso polimorfismo, pero igualmente puede ser útil ya que modifica el comportamiento del fármaco ante la disolución, compactación, higroscopicidad, entre otras propiedades de interés.

**b) formación de sales:** implica un cambio en la estructura química del fármaco por lo que se trata de un compuesto distinto al original y el cambio en las propiedades intrínsecas no es en su totalidad ni principalmente debido al acomodo espacial de las moléculas sino debido a la modificación química. Es altamente frecuente esta estrategia si el fármaco es un ácido o base débil. En este texto se les denominó como Pseudopolimorfos debido a que el cambio estructural es relativamente pequeño y por tanto puede no afectar a la farmacodinamia.

#### Formación de complejos

Como recordará estos no implican la formación de enlaces, sino la interacción mediante fuerzas de atracción débiles, que mayoritariamente suelen ser del tipo: puente de hidrógeno.

#### 2.3.2.1 Formación de sales

¿El lector se podrá preguntar por qué no se ha colocado la formación de sales seguido de *profármaco* si en este caso ocurre una sustitución de un enlace covalente por uno iónico? Hay dos razones: **1.-** debido a que el cambio es estructuralmente “sencillo”, pero no se confunda, claro que a nivel molecular hay una leve modificación en la distribución de densidad electrónica y a nivel macromolecular la formación de la sal implica un tipo de empaquetamiento distinto, es decir una estructura cristalina que posee una mayor energía de red cristalina asociada. **2.-** La sal del fármaco al igual que en

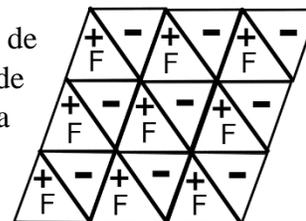


Figura 33.- Representación iconográfica del empaquetamiento de la sal de un fármaco.

<sup>27</sup> Según lo indica la RAE el significado de “pseudo- ” es falso.

el caso de los ácidos y bases débiles a partir de los cuales se forman las sales, también son absorbidos por difusión, solubilizados en su forma neutra. Como se mencionó, varios de los fundamentos de las estrategias de solubilización son incluyentes entre sí.

Se estima que tan solo la estrategia de formación de sales implica el 50% de las moléculas de uso terapéutico (Kumar, Aeshna, & et al, 2007). Esta suele ser una de las estrategias que se plantean inicialmente debido al gran incremento de la solubilidad del fármaco sin la necesidad de desarrollar complejos procesos para la formación de polimorfos, co-cristales, profármacos, entre otros. Esta estrategia requiere cuando menos un grupo ionizable en la molécula ya sea un ácido o base débil usualmente con pKa de 4.5 - 9 (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) (L. Augsburger & W. Hoag, 2008). Por tal razón el numeral continúa con un resumen de los parámetros del medio de disolución seguido de un repaso sobre el comportamiento de la solubilidad de los fármacos con propiedades ácido-base.

En razón de que el medio de disolución y absorción de los fármacos es el tracto gastrointestinal, medio complejo, a continuación, se proporciona una tabla que agrupa los aspectos más importantes involucrados en la disolución y absorción de fármacos y que se deben tener en cuenta durante la formulación para vía oral, especialmente en la solubilidad de fármacos con solubilidad pH dependiente.

Tabla 16.- Aspectos importantes sobre el tracto gastrointestinal involucrados en la disolución y absorción de medicamentos.

Segmento	Área superficial (m <sup>2</sup> )	pH	Tiempo de tránsito [h]
<b>Estómago</b>	<1	Inicial: ~1 trayectoria: <4.5	0.5 – 2
<b>Intestino delgado</b>	>250	Duodeno: 6.6 Íleon: 7.5	3 - 4
<b>Intestino grueso</b>	~2	Promedio: 7	~24

\*Volumen máximo estomacal: (1 – 1.5) L.

Cabe mencionar el diámetro del intestino delgado: (2.5 - 3.0)cm (Gaitan, 2014)

Estos valores son altamente variables debido a los factores inter e intra personales, por lo que los datos aquí colocados son valores medios de poblaciones sanas.

(D.F. & et al, 1988) (University of Gothenburg, 2014) (Universidad de Cantabria, 2017)

## Solubilidad en función del pH

Es importante recordar que la mayoría de los fármacos son absorbidos mediante difusión pasiva y para que ello ocurra es necesario que el fármaco esté disuelto, en solución, y además que esté en estado neutro, y entonces se podrá preguntar ¿Por qué en ocasiones se solventa una baja solubilidad mediante la formación de sales si no se absorberá al estar en estado iónico? Por supuesto que no será absorbido en estado iónico, sin embargo, recuerde que existen los equilibrios químicos, equilibrios que se dan cuando la velocidad de transformación de ida y venida entre dos estados son iguales y que de acuerdo al principio

de Le Châtelier son modificadas mediante el incremento o decremento de concentración de algún lado de la ecuación, haciéndose así una velocidad mayor que la otra en sentido de recuperar el equilibrio. En este caso el equilibrio de interés es el de la formación del par iónico en estado acuoso  $B_{[ac]}^- + M_{[ac]}^+ \leftrightarrow BM_{[ac]}$  y es de especial interés para la formación de sales cuando el fármaco posee una alta permeación ya que ello implica un rápido y constante decremento en la concentración de  $BM_{[ac]}$  que por el principio de Le Châtelier puede conducir a la absorción total del fármaco. (Obs. la figura 34 donde se absorbe un fármaco ácido débil hasta llegar a intestino).

**Nota:** dicha ionización también ocurre debido a la ionización por el efecto del pH, solo se debe recordar que en el caso de un ácido se requiere un pH mayor a su pKa para que este se desprotona y por tanto incrementa su solubilidad y para el caso de las bases, se requiere un pH inferior a su pKa para que estas se protonen.

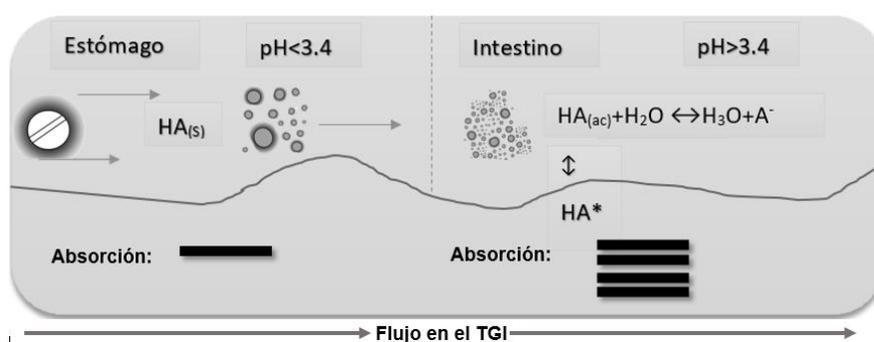


Figura 34.- Ejemplo de la absorción en intestino para un ácido débil con pKa de 3.4.

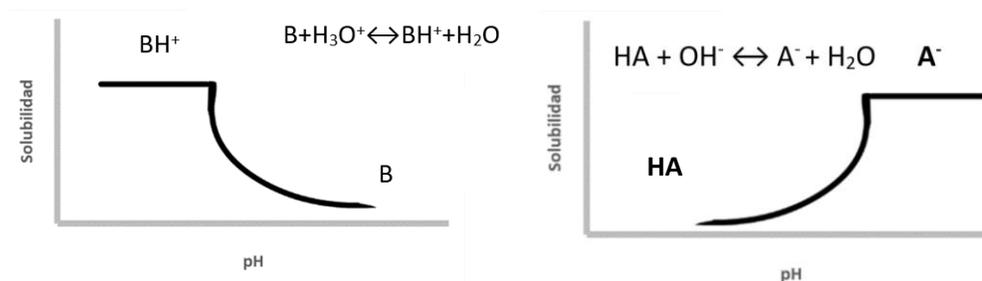


Figura 35.- Gráfico tomado y modificado que permite apreciar el cambio de la solubilidad con respecto al pH de una base débil y un ácido débil (Jain, Patel, & Lin, 2015).

Obsérvese en la figura 35 que hay una solubilidad máxima que se obtiene cuando el compuesto está completamente ionizado<sup>28</sup> y una solubilidad mínima que se obtiene cuando el compuesto está en su forma neutra. El incremento de la solubilidad ocurre con el incremento de la especie ionizada  $BH^+$  que en este caso es monoprótica por lo que su incremento con el pH es logarítmico, es decir que a una unidad de pH menor a su pKa habrá 10 veces más  $BH^+$  que B y a 2 unidades de pH habrá 100 veces más  $BH^+$ , siendo esta la razón

<sup>28</sup> El hecho de que la solubilidad de un ácido o base débil incrementa al ir disminuyendo o aumentando el pH no siempre ocurre de tal forma, debido al efecto del ion común, tómese como ejemplo los clorhidratos en los cuales la solubilidad comienza a disminuir a pH muy bajos.

del incremento de la pendiente en el gráfico. La ecuación que permite apreciar este comportamiento es la ecuación de Henderson-Hasselbach:

Recordando que todo equilibrio ácido-base tiene asociado una constante de disociación  $K_a$ :

$$\text{a) } K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}, \quad \text{b) despejando } [H^+]: \quad [H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]},$$

$$\text{c) sacando } -\log \text{ de ambos lados: } pH = pka - \log \frac{[HA]}{[A^-]} = pka + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\text{d) } pH = pka + \log \frac{[base]}{[Ácido]}, \text{ en este caso: } pH = pka + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

La concentración de una especie con propiedades ácido/base es la suma de la especie ionizada y la especie neutra, *i.e.*

$$[A] = [HA] + [A^-]$$

Despejando la concentración de la especie ionizada  $[A^-]$  de la ecuación de Henderson-H.

$$pH = pka + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{multiplicando ambos lados por base 10} \rightarrow$$

$$10^{pH} = 10^{pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}} \quad \rightarrow \quad 10^{pH} = 10^{pKa} \cdot 10^{\log \frac{[A^-]}{[HA]}}$$

$$10^{pH} = 10^{pKa} \cdot \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \rightarrow \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{10^{pH}}{10^{pKa}}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH-pKa} \quad \rightarrow \quad [A^-] = [HA] \cdot 10^{pH-pKa}$$

Como  $[A^-] = [A] - [HA]$  es posible sustituirlo y despejar la concentración total  $[A]$ :

$$[A] = [HA] + [HA] \cdot 10^{pH-pKa} \quad \rightarrow \quad [A] = [HA](1 + 10^{pH-pKa})$$

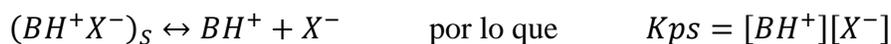
Esta última ecuación demuestra que el cambio de la solubilidad termodinámica es en base 10. Para el caso de compuestos dipróticos la demostración es muy similar, por lo que no se desarrollará, sin embargo sí se mencionará que estas especies incrementan su solubilidad en base 100 y las ecuaciones que permiten apreciar el incremento de su solubilidad son (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013):

$$\text{Base débil: } [B] = [BH_2](1 + 10^{pKa1-pH} + 10^{pKa1-pKa2-2pH})$$

$$\text{Ácido débil: } [A] = [H_2A](1 + 10^{pH-pKa1} + 10^{2pH-pKa1-pKa2})$$

Como se recordará de la Figura 4 (pp25):  $\Delta G_{\text{disolución}} = \Delta G_{\text{redcristalina}} + \Delta G_{\text{solvatación}}$ . En este caso, en la formación de sales la energía de red cristalina incrementa, sin embargo, el  $\Delta G_{\text{solvatación}}$  favorece la solubilidad de la sal debido a la interacción entre las especies iónicas y el solvente polar.

La solubilidad de una sal está dada por  $K_{ps}$ :



Como en este caso es equimolar, se define la solubilidad como  $S$ , *i.e.*

$$K_{ps} = S \cdot S = S^2 \quad \rightarrow \quad S = \sqrt{K_{ps}}$$

Sin embargo, se debe contemplar que esta sal proviene de una base o ácido débil que puede volver a generarse a determinado pH y en efecto de que el fármaco pasará por el Tracto GI, es pertinente conocer dicho pH (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

A este pH se le denomina como  $pH_{\text{máx}}$  (obs. Figura 36) y se debe determinar la solubilidad de la sal para obtener  $K_{ps}$  y así calcular el  $pH_{\text{máx}}$  mediante la siguiente ecuación (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013):

$$pH_{\text{máx}} = pK_a + \log\left(\frac{S_0}{K_{ps}}\right)$$

Donde  $S_0 = [B]_{\text{máx}}$ , es decir la solubilidad intrínseca del fármaco. Para obtener la máxima solubilidad en el caso de una base débil el pH se debe mantener por debajo pero cercano al  $pH_{\text{máx}}$  y en el caso de un ácido débil el pH se debe mantener por encima pero cercano al  $pH_{\text{máx}}$ .

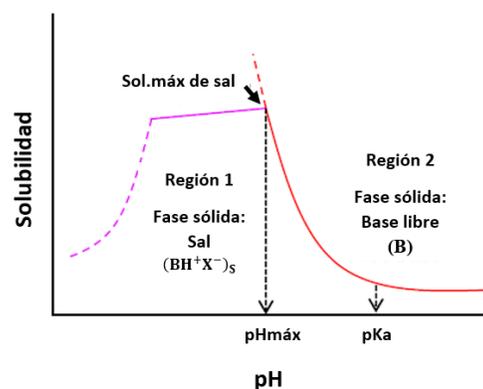
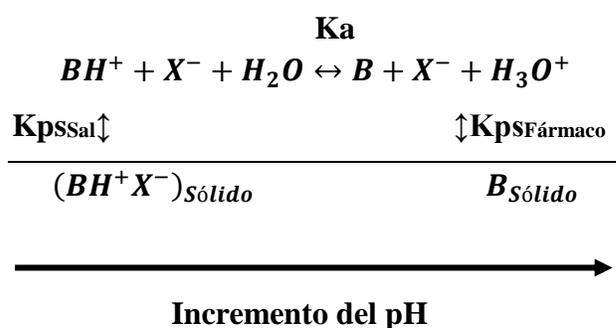


Figura 36.- Tomado y modificado de (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).  
Comportamiento de la solubilidad de la sal de una base débil en función del pH.

Tabla 17.- Descripción de las regiones del gráfico de la figura 36.

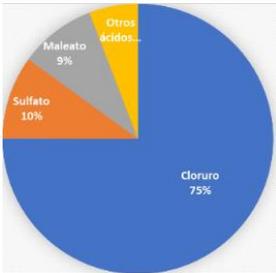
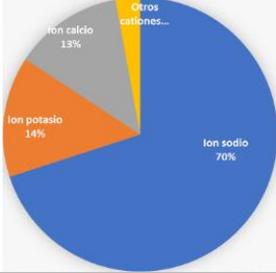
Región	Descripción	
1	<p>La solubilidad máxima se presenta en pH<sub>máx</sub> y esta va disminuyendo conforme va incrementando [H<sup>+</sup>] debido al efecto del ion común que desplaza el equilibrio que se muestra a continuación hacia la derecha y que en el caso de las sales de clorhidrato presentan un mayor efecto de ion común.</p> $BH^+ + X^- \leftrightarrow (BH^+X^-)_{sólido}$ <p>Cabe señalar que de forma inversa aplica para sales de ácidos débiles a pH elevado</p>	
2	Intervalo lag negativo (pH <sub>máx</sub> < pH < pKa)	En este se presenta en solución tanto la base libre como la sal
	Intervalo asintótico (pH > pka de la base)	En este se presenta el equilibrio ácido base <i>i.e.</i> $B + H_3O^+ \leftrightarrow BH^+ + H_2O$

Es posible que ocurra la precipitación debido a los cambios de pH en el tracto GI, es por ello que en el caso de ácidos débiles se puede recurrir a un recubrimiento entérico para evitar llegar al pH<sub>máx</sub> y que de ocurrir provocaría pasar del estado solubilizado a la formación de sólidos de fármaco libre que tendrían que ser redisueltos en intestino para poder ser absorbidos, hecho poco probable y que no es posible afirmar.

Los argumentos para realizar la selección del contraion para formar la sal deben incluir los siguientes factores: la solubilidad de la sal, la rapidez de disolución, la estabilidad física y química, considerar el efecto de ion común, forma cristalina (solvato/anhidro), formación de pares iónicos, actividad y estabilidad en fluidos del tracto, aspectos de proceso como compresibilidad e higroscopicidad (L. Augsburger & W. Hoag, 2008). De forma general la solubilidad de las sales sigue la siguiente tendencia : K<sup>+</sup> > Na<sup>+</sup> > Ca<sup>++</sup> > Mg<sup>++</sup> , ya que a pesar de que una carga efectiva mayor implica una mayor solvatación, se debe contemplar que también deriva en mayores energías de red cristalina (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013). Un método sencillo pero útil para determinar si es factible la formación de una sal es la diferencia entre los pKa's del fármaco y el contra ion de forma que este debe ser 2 ó 3 unidades mayor al pKa del fármaco (Black, Collier, & et al, 2006).

Tabla 18.- Principales 3 contra iones para la formación de sales a partir de bases y ácidos débiles acomodados de acuerdo a su frecuencia de uso (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013)

Contra ion	pKa	Frecuencia
<b>Ácidos</b>		
<b>Cloruro</b>	-6	56.6
<b>Sulfato</b>	-3	7.5
<b>Maleato</b>	1.92	6.9
<b>Otros ácidos (33)</b>	-	< 4.4
<b>Básicos</b>		
<b>Ion sodio</b>	~14	65.3
<b>Ion potasio</b>	~14	13.3
<b>Ion calcio</b>	12.6	12
<b>Otros cationes (10)</b>	-	< 2.7

Ejemplo: diclofenaco es un AINE que en su forma ácida presenta una solubilidad de ~0.02mg/L, típicamente clase II del BCS. Este posee 3 sales distintas comercializadas, de sodio (4.6 mg/mL), de potasio (4.6 mg/mL) y de dietilamina (9.7 mg/mL) (Kumar, Aeshna, & et al, 2007).

### Experimentación de alto rendimiento en la selección de sales

En efecto de que es un gran número la cantidad de factores involucrados en la obtención de la sal óptima se ha visto impulsado el desarrollo de tecnología enfocado a ello y debido a la complejidad es que se prefiere estudiar experimentalmente en vez de predecir tantos datos y acumular un gran error, por lo que se obtienen datos reales “fácilmente medibles” que en razón de que son experimentos diseñados, son analizados estadísticamente mediante el uso de software (*e.g. Statgraphics o Minitab*). Este método implica la evaluación experimental de forma automática a microescala de múltiples sales en dos etapas:

- 1.- evaluación de criterios primordiales: solubilidad, cristalinidad, higroscopicidad y estabilidad.
- 2.- criterios deseables: ausencia de polimorfismo, facilidad de síntesis y facilidad de formulación.

Implica la realización de una gran cantidad de corridas experimentales en micropocillos o microtubos (del orden de  $10^2$  hasta  $10^4$ , *CrystalMax*)<sup>29</sup> para la recolección de datos que tras concluir la primera etapa son analizados para la selección de candidatos a la segunda etapa.

<sup>29</sup> La tecnología era denominada *CrystalMax* por la compañía *TransForm Pharmaceuticals, Inc*, adquirida en 2005 por *Johnson & Johnson* (Jaakko, Morten, & et al, 2009).

La evaluación de cada propiedad fisicoquímica implica su propia corrida y debido a la gran cantidad de pocillos es que se puede evaluar la formación de distintos polimorfos a una gran variedad de condiciones de síntesis, que incluso se efectúan mediante la variación de pH, temperatura, evaporación, agitación, entre otras. En efecto de que se estudia una gran cantidad de sales del fármaco, se evita la competencia de posibles competidores mediante la solicitud de las patentes. Entre los principales problemas de este método es la generación de una enorme cantidad de datos que incluso con software es complicado analizar (Kumar, Aeshna, & et al, 2007) (Jaakko, Morten, & et al, 2009).

### **2.3.2.2 Hidratos y solvatos**

Estos son formados a partir de la solidificación del compuesto de interés (fármaco) permitiendo al disolvente o solvente incorporarse molecularmente (estequiométricamente o no) en la red cristalina del sólido. De facto, este es un falso polimorfismo ya que la celda unitaria contiene tanto al fármaco como al solvente y por tanto la estructura cristalina obtenida es distinta a la de los polimorfos obtenidos del fármaco puro. Estos son de amplio interés, debido a que se observa el siguiente comportamiento: cuando se forma el sólido solvatado con un solvente A, la rapidez de disolución de este en el mismo solvente A es menor que la del sólido no solvatado por A, por ejemplo, la forma anhidra tiene mayor rapidez de disolución que la hidratada. Cuando el solvente A del que está formado el solvato es miscible en el solvente B, este sólido presentará una rapidez mayor de disolución que el sólido no solvatado. Por ejemplo, la cafeína anhidra tiene una mayor rapidez de disolución en agua que el hidrato de cafeína en agua, pero la cafeína hidratada tiene una mayor rapidez de disolución en etanol que la forma anhidra (Liang-Feng & Wei-Qin, 2004).

*Rapidez de disolución:*

*Hidrato de cafeína en agua < Cafeína anhidra en agua*

*Hidrato de cafeína en etanol > Cafeína anhidra en etanol*

Por tal razón es que se prefiere trabajar con sustancias anhidras en vez de hidratadas para experimentos u operaciones en las que tiene impacto la rapidez de disolución.

Por otro lado, existen ligantes de mayor complejidad que moléculas de agua o de solvente y a estos se les denomina como co-cristales.

### 2.3.2.3 Co-cristales

Son sólidos cristalinos formados por complejos entre el fármaco y un formador (s) (ligando) contenidos en celdas unitarias interactuando mediante fuerzas débiles. Denominados en ocasiones como sólidos miscibles. Son de especial utilidad ya que estos a diferencia de un polimorfo o un sólido amorfo, presentan una mayor estabilidad ante condiciones ambientales (Krishna & Lawrence, 2008). Como se mencionó estos al igual que los polimorfos permiten generar un estado metaestable (solubilidad cinética > solubilidad termodinámica) mediante una rápida disolución del sólido. Existen distintos métodos para la obtención del complejo mediante evaporación, sublimación, fusión, sonicación, entre otros varios, usualmente estos implican la mezcla equimolar entre formador y fármaco y cada método tiene una distinta eficiencia, ejemplo de ellos (Korotkoba & Kratochvíl, 2014):

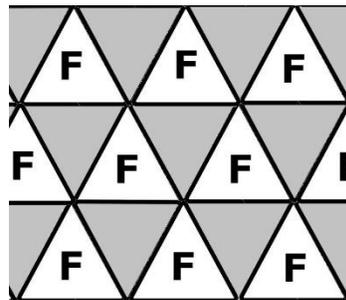


Figura 37.- Representación iconográfica del empaquetamiento del fármaco interactuando mediante fuerzas débiles con el formador (gris)

- Cristalización:** se disuelven ambos componentes y se cristalizan por evaporación del solvente.
- Mezclado en líquido:** se homogeneizan estando en estado líquido ambos componentes y son enfriados lentamente hasta cristalizar.
- Molienda mecanoquímica:** mediante molienda se aporta energía mecánica que favorece la formación de puentes de hidrógeno. Este método es especialmente atractivo debido a que no requiere solventes y ha permitido formar co-cristales que no habían sido posibles mediante métodos con solventes. De acuerdo a Dennis Douroumis y colaboradores esto es debido a que en el ambiente químico de síntesis se desfavorece la formación de puentes H debido a las atracciones electrostáticas con las que contribuyen los solventes y que están ausentes en este método (Douroumis, Ross, & Nokhodchi, 2017).
- Variación de condiciones ambientales:** al igual que en el caso de los polimorfos se crean distintos sólidos cristalinos al modificar los solventes (constante dieléctrica), la temperatura, presión, entre otros (Korotkoba & Kratochvíl, 2014).

En estos a diferencia de los solvatos, el formador está diseñado para presentar una interacción con algún grupo funcional mediante fuerzas débiles. La selección del co-cristal puede generar un fármaco con una rapidez de disolución mayor o menor que la del fármaco puro. Este diseño compete a la química o ingeniería supramolecular, que claramente es un campo de interés reciente, especialmente para el desarrollo de patentes. Por supuesto que es todo un reto para el Químico en I+D ya que implica el desempeño de tres estados:

- molecular: el diseño del formador
- supramolecular: que el formador tenga una interacción molecular adecuada con el fármaco
- macroscópico: que el complejo formado presente un hábito cristalino que permita obtener las propiedades mecánicas y/o entálpicas requeridas (Saucedo-Balderas & et al, 2014).

Una desventaja de los co-cristales es que, durante la disolución del cristal, ambos compuestos deben ser solubilizados, por lo que la presencia del formador provoca una disminución en el coeficiente de actividad del fármaco disminuyendo así su solubilidad. Ejemplo de grupos funcionales presentes en los formadores y que favorecen la interacción con el fármaco son: ácidos carboxílicos, amidas, carbohidratos y alcoholes (Jain, Patel, & Lin, 2015).

#### 2.3.2.4 Ciclodextrinas (CD)

Las ciclodextrinas son compuestos macrocíclicos formados por D-oligosacáridos unidos mediante enlaces  $\alpha_1 \rightarrow 4$  y en este texto se han clasificado como ligantes debido a que su interacción con el fármaco es complejante, sin embargo, en este caso el complejo (ligando) es de mayor volumen que el fármaco por lo que se les suele denominar como complejos de inclusión. De forma usual la complejación es equimolar (1:1), sin embargo, esto no es una regla. Estos complejos se forman debido a la característica apolar del fármaco (menor hidrofiliidad) similar a la del interior de la CD. Se le denomina como complejo de inclusión y permite dispersar molecularmente al fármaco en cantidades mucho mayores que las correspondientes a su solubilidad termodinámica, similar a como lo haría un tensoactivo pero sin la formación de micelas ni la disminución de la tensión superficial, por lo que al implementar esta estrategia la barrera energética para lograr la disolución ya no implica la ruptura de la red cristalina del fármaco sino que es la energía debida a las fuerzas interparticulares de las CD que al ser solubles representan una barrera energética mucho menor, por lo que el tiempo de residencia es mayoritariamente dedicado a la absorción y no a la disolución, incrementado se así lo números de absorción ( $A_n$ ) y de disolución ( $D_n$ ) y disminuyendo el número de dosis ( $D_o$ ). Es importante mencionar que el incremento en la biodisponibilidad debido al uso de CD también puede ser debido a la interacción que presentan las CD con componentes de la membrana lipídica en el sitio de absorción mediante la complejación con colesterol, fosfolípidos y proteínas como se mencionó previamente en el numeral 4.2.2 sobre los potenciadores de la absorción (Liu, 2008).

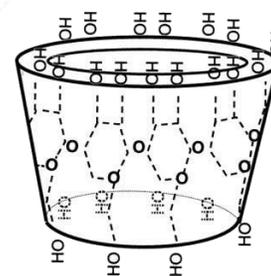


Figura 38.- Representación de la estructura física de una  $\gamma$ -CD tipo como truncado con la superficie menos hidrofílica al interior (Mdw346, s.f.)

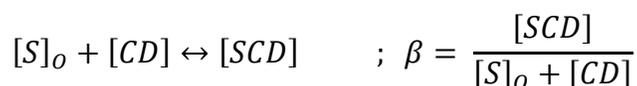
Existen distintos tipos de ciclodextrinas, denominadas con una letra griega de acuerdo al número de D-glucopiranosidos que contiene el ciclo y que por tanto implican un mayor diámetro del mismo, donde el número de glucopiranosidos es:  $\alpha$  (6),  $\beta$  (7),  $\gamma$  (8). En realidad, la solubilidad de las CD's no es *tan alta*, sin embargo, los derivados de estas a los cuales se les ha adicionado grupos polares sí lo son, como por ejemplo la HP $\beta$ CD (Hidroxipropil- $\beta$ -Ciclodextrina) con buena solubilidad y baja toxicidad al igual que la SBE $\beta$ -CD (Sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina) (Obs. La tabla 19) (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013). Las  $\beta$ -CD son las más utilizadas en farmacia y no las  $\alpha$  debido al tamaño de su cavidad ni las  $\gamma$  debido a su menor eficiencia complejante. De forma experimental se han determinado las constantes de complejación yendo desde 123 490 hasta 525M<sup>-1</sup> desde de las  $\alpha$ CD hasta las  $\gamma$ -

CD respectivamente (Venkatramana M. & Valentino J, 2003); estas se suelen ocupar con concentraciones de entre 20 y 40 % para vía I.V. y oral (Ping & Luwei, 2007).

Tabla 19.- Solubilidad de CD a condiciones normales (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013)

Ciclodextrina	Solubilidad a 25°C (mg/mL)
<b>α - CD</b>	14.5
<b>β - CD</b>	1.85
<b>γ- CD</b>	23.2
<b>β - CD modificadas</b>	>500

Como se trata de una reacción de complejación a continuación se mostrará el equilibrio de complejación que por supuesto tiene asociado una constante de complejación ( $\beta$ ):



La máxima solubilidad del fármaco por tanto es:

$$[S] = [S]_o + [SCD]$$

$$[S] = [S]_o + \beta([S]_o + [CD])$$

Donde  $[S]$ : concentración de fármaco en la solución y  $[S]_o$ : solubilidad intrínseca del fármaco y el término restante  $\beta([S]_o + [CD])$  representa el incremento en la solubilidad del fármaco debido al uso de CD.

Como puede observar la concentración de fármaco depende la solubilidad del fármaco y del tipo de CD, de la magnitud de la constante de complejación y de la concentración de CD. Nota: recuerde que se desea obtener el complejo F-CD, pero para ser absorbido el fármaco debe estar libre por lo que tampoco se desea una  $\beta$  muy elevada, aunque este factor no siempre suele ser un problema debido a que otros compuestos in vivo con mayor afinidad compiten por el sitio de “unión”.

Esta estrategia además favorece la estabilidad del compuesto ante la interacción con otros excipientes, contra la oxidación, fotólisis e hidrólisis, sirve como enmascarante del sabor y si es necesario puede ser utilizada en conjunto con la formación de sales, sin embargo, no se recomienda utilizar con cosolventes ya que se modifica tanto la solubilidad termodinámica ( $[S]_o$ ) como la constante de complejación ( $\beta$ ), o al menos no sin previamente determinar que estos valores son favorecedores de la solubilidad. En el caso de sólidos es posible incrementar la rapidez de disolución mediante el sólido amorfo del complejo F-CD (Liu, 2008). Desventaja importante de la estrategia en la fabricación de

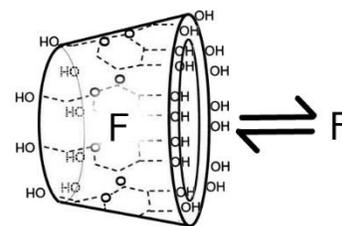


Figura 39.- Representación del equilibrio de complejación entre el fármaco y la CD

tabletas es el hecho de que la complejación, como se mencionó, suele ser equimolar, y al poseer las CD una elevada masa molar incrementan significativamente la masa del comprimido, disminuyendo la factibilidad de comprimir la dosis necesaria en una sola tableta en el caso de medicamentos que contienen fármacos con elevadas masas molares o que requieren de elevadas cantidades de masa de otros excipientes (Conceição, Adeoye, & et al, 2018). En lo que respecta a las propiedades mecánicas del complejo en estado sólido (*e.g.* reología) se deben determinar experimentalmente ya que al estas depender de la estructura del fármaco, de la CD y el grado y forma de interacción de estos no es factible estimar teóricamente tales propiedades.

Para lograr la complejación se realizan distintos métodos, de los más usuales: la difusión controlada mediante la mezcla de fármaco y CD, para posteriormente eliminar el solvente mediante distintos métodos (neutralización, secado en frío, evaporación). También es posible mediante métodos de mezclado, similar a la mezcla mecanoquímica de los co-cristales (véase pp 77) (Liu, 2008).

En la siguiente figura se presentan los perfiles de disolución de un fármaco para que el lector aprecie la modificación de la rapidez de disolución al emplear CD's y CD's modificadas entre ellas mismas y con respecto al fármaco solo.

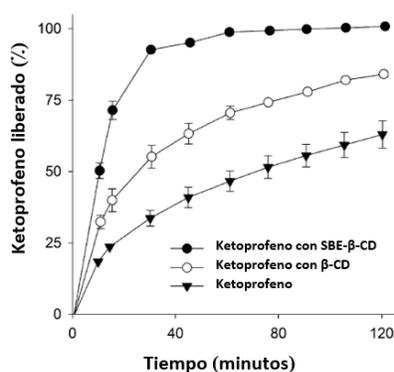


Figura 40.- Tomado y modificado de (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) Perfil de disolución de Ketoprofeno solo y con dos sistemas de βCD.

**¿Se absorben las CD por vía oral?** En el TGI solo se absorbe una cantidad no significativa principalmente mediante difusión debido a su gran masa molar. Tanto las α-CD como las β-CD son resistentes al paso por estómago, sin embargo, las γ-CD sí son degradadas por amilasas. En general cuando las CD son absorbidas estas se distribuyen entre compartimentos extracelulares y son excretadas rápidamente vía renal sin biotransformación significativa (Valentino & He, 2008).

Ej: la biodisponibilidad oral de HPβ-CD en pacientes infantiles (26) reportada para una solución de Itraconazol fue menor a 1% (Louis, Johanne, & et al, 1998)

Cabe señalar que en el caso de la vía IV el fármaco es rápidamente dissociado de la CD por interacción de esta con otros ligandos como lo es la albúmina y el colesterol (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013).

**¿Son tóxicas las CD?** Las CD pueden presentar actividad hemolítica y tal efecto se correlaciona con su capacidad de solubilizar la membrana lipídica. Debido a la baja absorción y a la baja toxicidad que conllevan para uso oral pueden emplearse hasta 8g por día, sin embargo como se observa en la tabla 19 incluso para vía IV se llegan a suministrar cantidades superiores (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013) (Valentino & He, 2008).

En la siguiente tabla se presentan medicamentos aprobados por la FDA que emplean CD.

Tabla 20.- Ejemplo de medicamentos con CD's y sus proporciones.

<i>Medicamento</i>	<i>Distribuidor (Vía)</i>	<i>Proporciones</i>
a) <i>Sporanox IV</i>	Janssen Pharmaceutica (IV)	Itraconazol 1% HPβCD 40% Propilen glicol 2.5% (a pH: 4.5)
b) <i>VFEND</i>	Pfizer (IV)	Voriconazole 0.67% SBE-β-CD 10.67%
c) <i>Sporanox</i>	Janssen Pharmaceutica (Solución oral)	Itraconazol 1% HPβCD 40%

a) *Sporanox IV*: (FDA, 2009).

b) *VFEND*: (FDA, 2003).

c) *Sporanox*: (FDA, 2011).

SBE-β-CD: Sulfobutil eter β ciclodextrina

### Consideraciones en el uso de estrategias para fármacos en estado sólido

Como el lector se habrá percatado y podrá imaginar tras leer estas estrategias para incrementar la solubilidad del fármaco, varias no son excluyentes entre sí por lo que pueden ser empleadas en conjunto, si es conveniente, y por supuesto, siendo indispensable determinar la estructura cristalina y la posibilidad de polimorfismo en el caso de que la forma farmacéutica sea sólida e implique las estrategias de profármaco, de complejación (co-cristales, cristales de CD o la obtención del hidrato, solvato o de la forma anhidra) y en la formación de sales, debido a que al implementar cada una de estas estrategias el sólido del fármaco presentará un empaquetamiento distinto y por tanto una forma cristalina distinta que podría presentar otras formas menos o más estables y que presentarán todas estas formas cristalinas cambios en las propiedades fisicoquímicas previamente vistas.

Aunque se hizo mención sobre la mayor solubilidad cinética que se adquiere al emplear polimorfos menos estables que la forma cristalina se debe señalar la importancia sobre la determinación de la estabilidad del polimorfo para evitar transiciones imprevistas (cristalización) durante fabricación o almacenamiento como en el grave caso mencionado de Ritonavir e incluso, se debe remarcar que en el caso de los amorfos es tan baja su estabilidad o bien, tan sensible a parámetros de proceso, que parte del reto durante la formulación con estos sólidos no es solo la obtención de una buena solubilidad sino que también una estabilidad a largo plazo. Nuevamente se señala que el último punto se suele solventar mediante la formación de sistemas dispersos donde los vehículos suelen favorecer la estabilidad del sólido amorfo de forma que permiten conservar la estabilidad incluso en

estudios de estabilidad acelerada, es decir, con humedad y temperatura elevada. Ejemplos de estos sistemas dispersos son las dispersiones del amorfo o polimorfo en polímeros que interactúan con el fármaco mediante fuerzas débiles o incluso la dispersión en sistemas lipídicos nanoparticulados (Krishna & Lawrence, 2008) (Villafuerte R, García F, & et al, 2008). Esta estrategia es un campo amplio de conocimiento, por lo que se invita al lector a buscar en artículos recientes sobre las dispersiones sólidas.

### **Consideraciones en el uso de estrategias para fármacos en solución**

**Prueba de dilución:** esta es una prueba de utilidad *in vitro* para soluciones orales que emplean cosolventes, tensoactivos, buffers y/o ciclodextrinas. Esta tiene el objetivo de evitar la cristalización del fármaco tras ser ingerida la solución, para ello, se simula la dilución del medicamento en un medio biorrelevante. Considérese que las condiciones en que el fármaco se encuentra en la forma farmacéutica o disolución son modificadas al ser ingerido presentándose un incremento en el volumen, en la concentración de electrolitos que a su vez incrementan la polaridad del medio y una disminución en el pH (debido al fluido estomacal). Estos cambios se deben contemplar ya que pueden derivar en una disminución de la solubilidad y por tanto en la precipitación o incluso en la cristalización del fármaco, sólido que, por su alta estabilidad termodinámica puede incluso redisolverse durante su paso por el TGI. En el caso específico de los tensoactivos el punto crítico es la CMC, en el caso de los cosolventes y CD es la polaridad del medio y el pH.

En el siguiente diagrama se agrupan las estrategias empleadas para modificar la solubilidad termodinámica y cinética.

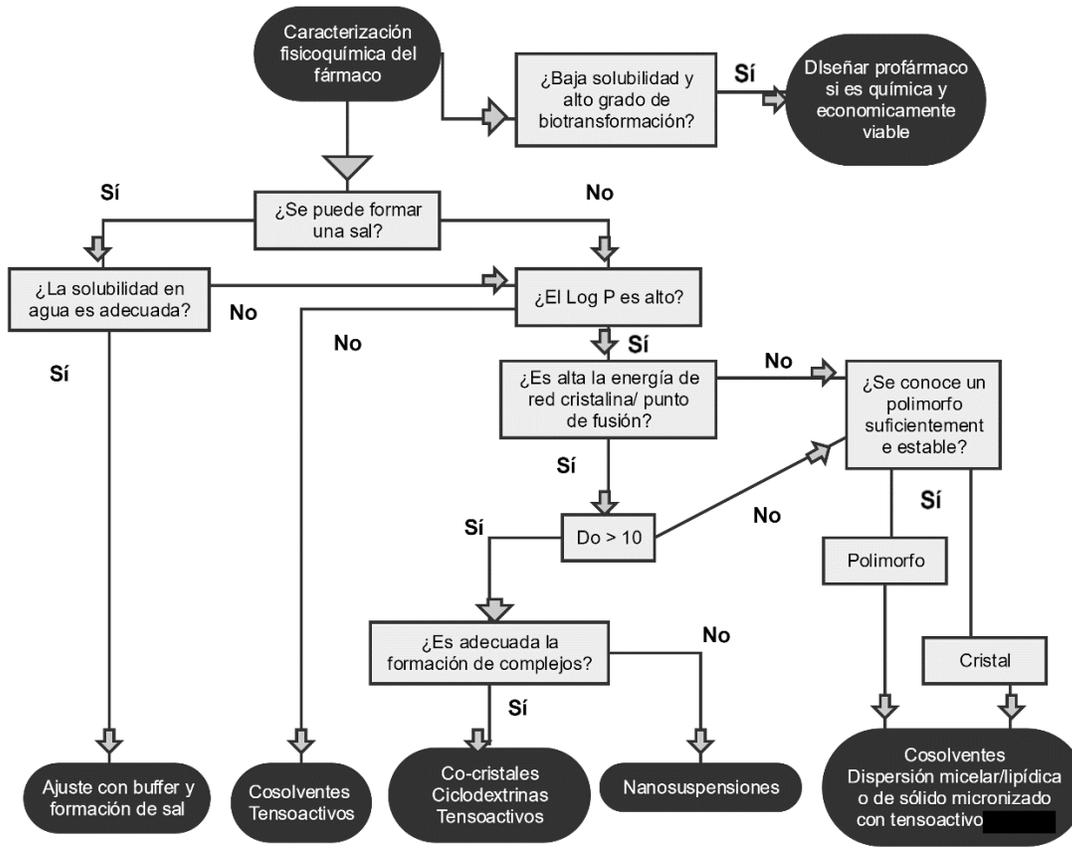
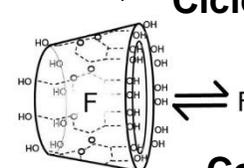
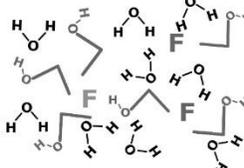
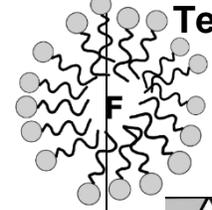
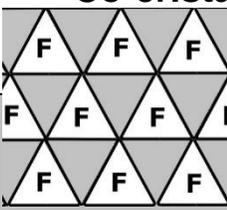
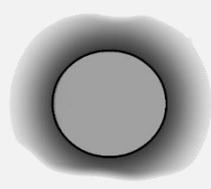
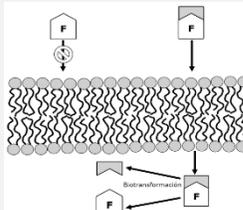
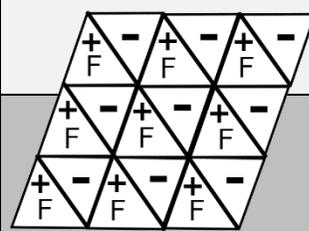
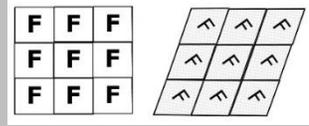
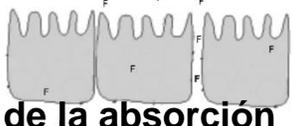
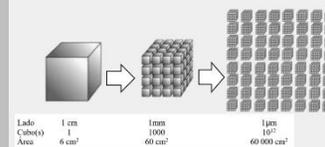


Figura 41.- Tomado y modificado de (Kuentz, Holm, & Elder, 2015), ejemplo de un diagrama de toma decisión para la selección de una estrategia para favorecer la solubilidad.

Con el objetivo de resumir las estrategias vistas en el texto estas se presentan agrupadas y clasificadas en la siguiente tabla.

Tabla 21.- Resumen conceptual del conjunto de estrategias vistas en el texto para incrementar la solubilidad.

Modificación de	Solubilidad termodinámica	Solubilidad cinética	Factores involucrados en el proceso de disolución y absorción											
Complejación	<p><b>Ciclodextrinas</b></p>  <p><b>Cosolventes</b></p>  <p><b>Tensoactivos</b></p> 	<p><b>Co-cristal</b></p> 	$\frac{dQ}{dt} = D \frac{A(C_s - C_t)}{h}$ 											
	<p><b>Profármaco</b></p>  <p><b>Sales</b></p> 	<p><b>Polimorfismo</b></p> 	<p><b>Potenciadores de la absorción</b></p>  <p><b>Incremento del área superficial</b></p>  <table border="1" data-bbox="1055 1680 1380 1722"> <tr> <td>Lado</td> <td>1 cm</td> <td>1mm</td> <td>1µm</td> </tr> <tr> <td>Cubo(s)</td> <td>1</td> <td>1000</td> <td>10<sup>17</sup></td> </tr> <tr> <td>Área</td> <td>6 cm<sup>2</sup></td> <td>60 cm<sup>2</sup></td> <td>60.000 cm<sup>2</sup></td> </tr> </table>	Lado	1 cm	1mm	1µm	Cubo(s)	1	1000	10 <sup>17</sup>	Área	6 cm <sup>2</sup>	60 cm <sup>2</sup>
Lado	1 cm	1mm	1µm											
Cubo(s)	1	1000	10 <sup>17</sup>											
Área	6 cm <sup>2</sup>	60 cm <sup>2</sup>	60.000 cm <sup>2</sup>											
Modificación de la energía de red cristalina														

Observe por el color de la celda como algunas estrategias comparten clasificación.

### 3 Estudio y control de los procesos de nucleación, obtención de micro- y nano sólidos

El estudio y control de los procesos de nucleación y su impacto en la estructura cristalina es amplio e interesante. Cuando se generan sólidos debido a supersaturación (precipitación), si esta es muy elevada, es posible generar nanocristales debido a que ocurre el proceso de nucleación en múltiples puntos de la solución generando con ella una gran cantidad de cristales que son más pequeños entre mayor es la cantidad de núcleos en la solución, reduciéndose a su vez el tiempo de crecimiento cristalino (D. Williams, L. Trevaskis, & et al, 2013). Ejemplo de estos métodos son el cambio de solventes y las estrategias criogénicas/sublimación

- *Cambio de solventes (Antisolvente)*: tiene el objetivo inverso con respecto a la estrategia de cosolventes, es decir, que es la disminución de la constante dieléctrica de la solución con fármaco, en este caso con el objetivo de que se sobresature la solución y precipite.

La ingeniería criogénica permite generar sistemas micro- e incluso nano- particulados amorfos o cristalinos, que resultan ampliamente interesantes ya sea por su elevada área superficial, su solubilidad cinética o su estabilidad. Las tecnologías criogénicas se categorizan como micro- o nano- precipitaciones denominadas “*Bottom-up*” debido al mecanismo de producción del sólido que se caracteriza por disminuir drásticamente la solubilidad del soluto generando microprecipitados (Robert, Watts, & Miller, 2012).

En el Desarrollo farmacéutico se hace uso de varias técnicas de freeze-drying (liofilización), entre ellas: liofilización, foam-drying, Secado en frío en aerosol, Supersaturación en fluidos supercríticos, entre varias más, siendo cada una de interés con base en distintos parámetros definidos por las características fisicoquímicas del fármaco y el proceso de manufactura. A pesar de la utilidad de estas técnicas para generar sólidos de características de interés respecto a la solubilidad y estabilidad, la operación de liofilización en la industria farmacéutica suele emplearse mayoritariamente con la finalidad de retirar los solventes de la mezcla con fármaco, operación de secado, principalmente debido a la baja capacidad de predicción de características del sólido resultante ( $\Delta H_{Red}$  cristalina, tipo de empaquetamiento...) que a su vez es debido a la carencia del modelado de los fenómenos y por supuesto a la dificultad asociada al escalamiento del proceso y a la transferencia (factibilidad tecnológica, económica y operativa) (Getachew, Brito-de la Fuente, & Franco, 2018).

- La *liofilización* es útil para fármacos termolábiles o formulaciones poco estables en solución, y es un proceso que consta de dos operaciones, enfriamiento y secado, esta última a su vez se divide en dos: 1° sublimación de solvente, donde va incrementando la concentración de soluto hasta precipitar y la 2° donde el fármaco está sólido y se realiza la desorción del solvente. En el primer secado se reduce inicialmente la temperatura (enfriamiento) hasta el punto eutéctico<sup>30</sup> (o por debajo de este) de la

---

<sup>30</sup> Para un repaso de la temperatura y punto eutéctico véase Dispersiones sólidas en el numeral 2.3.1.4

mezcla ocurriendo la solidificación (nucleación → crecimiento cristalino → sólido) tanto del fármaco como del solvente para posteriormente reducir la presión y con ello lograr el primer secado, sublimación del solvente (Prakash & Raj, 2011). Son importantes las condiciones experimentales debido a que de estas dependerá el tipo de empaquetamiento, de hábito cristalino, el tamaño de grano (unidad cristalina de un sistema policristalino) y el tamaño de partícula resultante del sólido, entre otros. De entre los factores de interés destaca la temperatura ya que, el valor de esta a la cual se realiza el primer secado del solvente (sublimación) es decisiva en lo que respecta a si el fármaco sólido será amorfo o cristalino, siendo amorfo si dicha T es superior a la T de la mezcla eutéctica F-solvente debido a que no ocurre la cristalización durante el enfriamiento, sino que se forma el sólido debido a la precipitación resultante por la sobresaturación (Getachew, Brito-de la Fuente, & Franco, 2018).

- *Supersaturación en fluidos supercríticos*: en esta estrategia se disuelve el fármaco, usualmente en dióxido de carbono por encima de su punto crítico (fluido supercrítico) y se logra la supersaturación al disminuir la presión llevando el CO<sub>2</sub> a fase gas y provocando con ello la formación de cristales, a pesar de la ventaja de que se evita el uso de solventes en este caso el tamaño de partícula suele resultar micro- y no nanométrico. Como ya se mencionó una elevada cantidad de núcleos favorece pequeños tamaños de partícula razón por la cual es crítico la rapidez del cambio de estado CO<sub>2(Fluido)</sub> → CO<sub>2(Gas)</sub> ya que entre más rápido ocurre hay una mayor cantidad de núcleos más dispersos en la mezcla. Una alternativa para mejorar esta estrategia es formar un aerosol con la solución mediante rociado, incrementando al área superficial en múltiples gotas favoreciendo con ello la rapidez del cambio de estado del CO<sub>2</sub>.

## Reafirmación del conocimiento, una tarea del profesionalista

Parte esencial del proceso enseñanza-aprendizaje es la aplicación del conocimiento adquirido, con el objetivo principal de reafirmarlo, pero también de generar en el estudiante el sentimiento de utilidad. La aplicación del conocimiento tiene un gran impacto en el estudiante y en su percepción sobre lo que aprender significa. Por tal razón se considera importante que el lector al terminó del texto haya comprendido y aprendido la diferencia entre los términos aquí denominados “Solubilidad termodinámica” y “Solubilidad cinética” ya que es el conocimiento fundamental para la modificación de la solubilidad.

Es sabido que no solo hoy día sino en cualquier momento de la historia de la humanidad el acceso al agua de calidad ha sido, es y será un privilegio. El consumo de agua en parte cumple la función de remoción de productos de higiene y aseo. Con objetivo de proporcionar un ejemplo más vivido para el lector se tratará el proceso común “Lavado de trastes/vajilla”; proceso que no es ajeno a la industria farmacéutica usualmente considerado como limpieza de superficies. La comprensión entre los dos términos de solubilidad permite identificar al lector una oportunidad de optimización, en este caso de eficacia en el uso de agua.

De forma usual la población, debido a la carencia de programas destinados a la divulgación de la ciencia y sus aplicaciones, es que solemos asear con agua corriente, sin aprovechar la capacidad de saturación del agua, desperdiciando el recurso como medio mecánico para la remoción física de sustratos y no como herramienta química. En segunda instancia la población al no conocer el funcionamiento básico de un detergente es incapaz de percatarse que estos productos son una *herramienta química fina*, (una herramienta de acabado que permite eliminar compuestos orgánicos remanentes), que es óptimamente utilizada cuando se ha removido inicialmente los residuos de la superficie con medios mecánicos, seguido de la adición de agua para la remoción química por saturación o más usualmente por remoción mecánica facilitada en este segundo paso debido al proceso de disolución/rehidratación que no solo demanda el uso de agua sino el tiempo asociado a dicho proceso, para por ultimo eliminar compuestos grasos remanentes mediante el uso de tensoactivos.

Con base en las afirmaciones mencionadas: La fibra suele ocuparse como medio de remoción mecánico usualmente reservando materia orgánica en su estructura (sorción) ¿es este su uso apropiado o es solo un medio de dispersión de tensoactivos? ¿Considera el lector necesario el uso desmedido de detergentes, cuál es el objetivo, remover ~10 g de grasa remanente con apenas unos mililitros de tensoactivo?

Puede o no estar de acuerdo el lector con el ejemplo mencionado y por tanto se le invita a razonar sobre dicho proceso y otros varios de la vida común que demandan su optimización y que solo es posible mediante la adquisición de conocimiento, razonamiento y experimentación.

El lector debe recordar que el uso del conocimiento adquirido en la carrera es un compromiso del universitario para con la sociedad y una retribución mínima por la oportunidad de

aprendizaje que se le ha otorgado. El agua y otros recursos son derecho de todos, cuidémoslos.

## Apéndice A

### Problema 1. Cálculo para estimar la solubilidad de Ácido acetilsalicílico y Acetaminofén.

El modelo matemático por ocupar es el siguiente

$$\ln(X_2) = -\frac{\Delta H_F}{RT_F} \left( \frac{T_F - T}{T} \right)$$

Los parámetros de la ecuación hallados en bases de datos u artículos son:

Parámetro		Ácido acetilsalicílico (ASS)
Masa molar	M	180.16 g/mol <sup>1</sup>
Punto de fusión	T <sub>F</sub>	408.15 K <sup>1</sup>
Entalpía de fusión	ΔH <sub>F</sub>	29 800 J/mol <sup>2</sup>
Solubilidad	S <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>25°C</sup>	4 600 mg/L <sup>1</sup>
	S <sub>EtOH</sub> <sup>25°C</sup>	200 000 mg/L <sup>3</sup>

1 (Drug Bank, 2005).

2 (Kirklin, 2000).

3 (National Center for Biotechnology Information, s.f.)

Temperatura de disolución: 25°C = 273.15K + 25°C  $\left(\frac{K}{°C}\right)$  = 298.15K

Sustituyendo datos en la ecuación para obtener la fracción mol de ASS:

$$\ln(X_{ASS}) = -\frac{29\,800 \frac{\text{J}}{\text{mol}}}{\left(8.315 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}\right) (408.15 \text{ K})} \left( \frac{408.15 \text{ K} - 298.15 \text{ K}}{298.15 \text{ K}} \right) = -3.24$$

$$X_{ASS} = e^{-3.24} = 0.039$$

Calculando los mg de ASS en la solución a partir de su fracción molar:

$$\text{Masa de ASS} = (0.0039) \left( \frac{180.16 \text{ g}}{\text{mol}} \right) \left( \frac{1000 \text{ mg}}{\text{g}} \right) = 702.6 \text{ mgASS}$$

En el caso de que la disolución sea con agua:

$$\text{Volumen de agua} = (1 - 0.039) \left( \frac{18 \text{ g}}{\text{mol}} \right) \left( \frac{\text{cm}^3}{\text{g}} \right) \left( \frac{\text{mL}}{\text{cm}^3} \right) \left( \frac{\text{L}}{1000 \text{ mL}} \right) = 0.01730 \text{ L H}_2\text{O}$$

$$\text{Solubilidad estimada} = \frac{702.6 \text{ mgASS}}{0.01730 \text{ L H}_2\text{O}} = 40\,613 \text{ mg/L}$$

$$\text{Error} = \frac{40\,613}{4\,600} = 8.8 \text{ veces mayor a la S experimental}$$

En el caso de que la solución sea con etanol:

$$\begin{aligned} \text{Volumen de etanol} &= (1 - 0.039) \left( \frac{46.07 \text{g}}{\text{mol}} \right) \left( \frac{\text{cm}^3}{\text{g}} \right) \left( \frac{\text{mL}}{\text{cm}^3} \right) \left( \frac{\text{L}}{1000 \text{mL}} \right) \\ &= 0.04427 \text{ L EtOH} \end{aligned}$$

$$\text{Solubilidad estimada} = \frac{702.6 \text{ mgASS}}{0.04427 \text{ L EtOH}} = 15\,871 \text{ mg/L}$$

$$\text{Error} = \frac{200\,000}{15\,871} = 13 \text{ veces menor a la } S \text{ experimental}$$

Análisis: en el problema resuelto se aprecia que el modelo matemático es poco exacto debido a que a pesar de que contiene la entalpía de fusión del sólido, no contempla otros parámetros relevantes sobre las características del solvente, como lo es su polaridad, así como no contempla las interacciones entre el solvente y el compuesto a disolver.

## Problema 2. Cálculo para estimar la solubilidad de Ácido acetilsalicílico considerando que la temperatura de disolución y fusión son distintas.

El modelo matemático por ocupar es el siguiente, mismo que el anterior, pero sumando a la entalpía de fusión el calor sensible entre las T de disolución y fusión:

$$\ln(X_2) = -\frac{\Delta H^{\text{T Fusión}}}{RT_F} \left( \frac{T_F - T}{T} \right) + \frac{C_p}{RT_F} \left( \frac{(T_F - T)^2}{T} \right)$$

Ocupando los datos del problema anterior:

Parámetro		Ácido acetilsalicílico (ASS)
Masa molar	M	180.16 g/mol <sup>1</sup>
Punto de fusión	T <sub>F</sub>	408.15 K <sup>1</sup>
Entalpía de fusión	ΔH <sub>F</sub>	29 800 J/mol <sup>2</sup>
Solubilidad	S <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>25°C</sup>	4 600 mg/L <sup>1</sup>

Únicamente hace falta obtener el Cp del ASS a la T media que es 353.10 K y para ello se hará uso del siguiente polinomio de cuarto grado reportado por F. Xu y colaboradores para obtener el Cp molar del ASS con valides entre 78 y 383K (F., L., & et al, 2004).

$$C_{p\text{ASS}} \left[ \frac{\text{J}}{\text{mol K}} \right] = 19.086x^4 + 15.951x^3 - 5.2548x^2 + 90.192x + 176.65$$

$$\text{con } x = \frac{T - 230.50}{152.5}$$

Sustituyendo la T media se obtiene  $x = 0.8039$  y un  $C_{p\text{ASS}}^{353.1\text{K}} = 262 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}$

Sustituyendo datos en el modelo matemático para estimar la fracción molar de ASS

$$\ln(X_2) = -\frac{29\,800 \frac{\text{J}}{\text{mol}}}{\left(8.315 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}\right) (408.15 \text{ K})} \left(\frac{408.15 \text{ K} - 298.15 \text{ K}}{298.15 \text{ K}}\right) - \frac{262 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}}{\left(8.315 \frac{\text{J}}{\text{mol K}}\right) (408.15 \text{ K})} \left(\frac{(408.15 \text{ K} - 298.15 \text{ K})^2}{298.15 \text{ K}}\right)$$

$$X_{ASS} = e^{-3.24-3.13} = 0.0017$$

Calculando los mg de ASS en la solución a partir de su fracción molar:

$$\text{Masa de ASS} = (0.0017) \left(\frac{180.16 \text{ g}}{\text{mol}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mg}}{\text{g}}\right) = 306.3 \text{ mg ASS}$$

Calculando el volumen de agua:

$$\text{Volumen de agua} = (1 - 0.0017) \left(\frac{18 \text{ g}}{\text{mol}}\right) \left(\frac{\text{cm}^3}{\text{g}}\right) \left(\frac{\text{mL}}{\text{cm}^3}\right) \left(\frac{\text{L}}{1000 \text{ mL}}\right) = 0.01797 \text{ L H}_2\text{O}$$

$$\text{Calculando la solubilidad estimada} = \frac{306.3 \text{ mg ASS}}{0.01797 \text{ L H}_2\text{O}} = 17\,045 \text{ mg/L}$$

$$\text{Error} = \frac{17\,045}{4\,600} = 3.7 \text{ veces mayor a la S experimental}$$

Análisis: como se observa para el ASS este modelo presenta una estimación más exacta que el modelo que no contempla el calor sensible entre ambas T sin embargo este modelo aun no considera la naturaleza del solvente ni la interacción solvente-soluto. Este modelo para fármacos es de utilidad con respecto al anterior cuando no se puede suponer que las T de fusión y disolución son similares.

## Discusión

Con el objetivo de no saturar de información al lector y proporcionar de forma resumida cada una de las estrategias es que se ha omitido plasmar aspectos históricos y biográficos relacionados. Tal hecho no tiene el objetivo de desmeritar su importancia y en razón de que estos además de promover el conocimiento cultural son hechos inspiradores para el científico en formación es que se le remite a investigar sobre los mismos. *i.e.* la biografía de Gibbs, Helmholtz, Amidon, entre otros.

Las distintas estrategias desarrolladas en el texto proporcionan al lector la capacidad de analizar, juzgar y emitir opiniones con fundamento científico respecto a sistemas complejos proporcionándole los conocimientos básicos necesarios para enfrentarse a la problemática que la solubilidad representa en la vida cotidiana de un químico en I+D, facilitándole el aprendizaje y desarrollando las habilidades que le permitirán participar activamente en el desarrollo de un medicamento o producto químico.

## Perspectiva

Durante la elaboración del material fue tangible el hecho de que la cantidad de información sobre Solubilidad y sus aplicaciones en farmacia es vasta y ampliamente dispersa. De forma remarcada la dispersión de información se presentó en lo que respecta a las aplicaciones, es decir, respecto a las estrategias ya que la mayor parte de esta información está en artículos de distintas revistas y/o bases de datos que es necesario consultar para poder obtener un panorama completo de la estrategia, tanto desde un punto de vista químico como farmacéutico. A la problemática anterior se aúna el hecho de que fue necesario interpretar la mayoría de los textos debido a que gran parte de ellos no están redactados desde un punto de vista químico razón por la que parte de dichos textos están incompletos ya que explican superficialmente el fenómeno de estudio. Por último, pero no menos importante cabe señalar la carencia de demostraciones matemáticas en lo que respecta a los modelos matemáticos de las teorías de solubilidad hecho que dificulta la comprensión tanto de la utilidad de estas como de los supuestos en los que se basan.

En el texto se abordó una cantidad amplia de temas en los cuales no se profundizó debido a que se escapan del interés del tema de solubilidad, sin embargo, estos son de interés para cualquier químico en formación. La elaboración del texto permitió al autor percatarse que de la misma forma en que se afirma que existe una necesidad de fuentes de consulta didácticas, completas y en español para el tema de solubilidad es que se necesita para otros temas. El método científico demanda sustentar las afirmaciones mediante experimentación, actividad a la que se le dedica un tiempo significativo, sin embargo, el resultado de dicha experimentación sería incluso aún más provechoso si se incrementase la divulgación y difusión del quehacer científico para impulsar la formación de científicos con bases teóricas más amplias y mejor preparados para enfrentar con fundamentos las diversas problemáticas del día a día en su vida laboral.

Como se observa a través del texto se integra el conocimiento básico sobre solubilidad con su aplicación en temas de farmacia plasmándolo de forma didáctica mediante la generación de diagramas y figuras, así como mediante la presentación de ejemplos. Se procuró a través de todo el texto partir de lo fundamental para con ello explicar cada uno de los subtemas y aterrizarlo con ejemplos o aplicaciones, proporcionando figuras y tablas en las secciones con conocimiento abstracto.

## **Conclusión**

Se cumplió el objetivo de generar un material didáctico que contribuya a la formación de profesionistas facilitando la adquisición de información y conocimiento a los estudiantes con interés en el tema de solubilidad, proporcionándole la información básica en una sola fuente de consulta mediante un material didáctico en idioma español, reforzando sus bases teóricas, presentándole a su vez información de actualidad buscando generar interés sobre temas de frontera, pero de utilidad en el ramo, conjuntando información sobre una vasta cantidad de fuentes de consulta, resumiéndolas, analizándolas y plasmándolas de forma crítica y didáctica.

## Referencias

- A Lipinski, C., Lombardo, F., & et al. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4-17. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Abet, V., Fabiana, F., & et al. (2016). Prodrug approach: An overview of recent cases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 810-823. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.061>
- Apiwongngam, J., Limwikrant, W., & et al. (Octubre de 2018). Enhanced supersaturation of chlortetracycline hydrochloride by amorphous solid dispersion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 417 - 424. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.007>
- Aragon N., D. M., Pacheco A., D. P., & et al. (2008). MÉTODO EXTENDIDO DE HILDEBRAND EN LA PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE NAPROXENO EN MEZCLAS COSOLVENTES ETANOL + AGUA. *VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA*, 15(1), 113-122. Recuperado el 10 de Julio de 2018, de <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v15n1/v15n1a14.pdf>
- Askland, D. R., & Wright, W. (2017). *Ciencia e ingeniería de materiales* (Séptima ed.). Cengage Learning. Recuperado el 03 de Enero de 2019
- Augustijns, P., & Brewster, M. E. (2007). *Solvent Systems and their selection in pharmaceuticals and biopharmaceutics*. APP Press. doi:[https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-0-387-69154-1\\_1](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-0-387-69154-1_1)
- B. Dressman, J., & Reppas, C. (2010). *Oral Drug Absorption Prediction and Assessment*. Nueva York, EUA: Informa healthcare. Recuperado el 29 de Junio de 2018
- Baena, Y., & Ponce D' León, L. F. (10 de Marzo de 2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmaceutico, como base de la excención de estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia. *Revista colombiana de ciencias químicas y farmacéuticas*, 37(1), 18-32. Recuperado el 28 de Mayo de 2018
- Bharate, S. S., Bharate, S. B., & Bajaj, A. N. (03 de Noviembre de 2010). Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chem*, 1(3), 3-20. Recuperado el Octubre de 2018, de [http://www.academia.edu/29773977/Interactions\\_and\\_incompatibilities\\_of\\_pharmaceutical\\_excipients\\_with\\_active\\_pharmaceutical\\_ingredients\\_a\\_comprehensive\\_review](http://www.academia.edu/29773977/Interactions_and_incompatibilities_of_pharmaceutical_excipients_with_active_pharmaceutical_ingredients_a_comprehensive_review)
- Black, S. N., Collier, E. A., & et al. (2006). Structure, Solubility, Screening, and Synthesis of Molecular Salts. *Wiley InterScience*, 1055-1056. doi:10.1002/jps.20927

- Cabrera, S., & Diéz - Torrubia, A. (08 de Junio de 2010). Profármacos: Pasado, presente y futuro. *Anales de Química*, 3(106), 207 - 214. Recuperado el 13 de Junio de 2018, de [www.rseq.org](http://www.rseq.org)
- Callister, W. D. (1995). *Introducción a la ciencia e ingeniería de materiales*. España: Reverté S.A. Recuperado el 25 de Julio de 2018
- Chang, R. (2000). *Fisicoquímica para la ciencias químicas y biológicas* (3 ed.). México: Mc Graw-Hill Interamericana. Recuperado el 19 de Julio de 2018
- ChemAxon. (s.f.). *Calculator Plugins : Solubility Predictor*. Recuperado el 11 de Julio de 2018, de Portal de ChemAxon: [https://chemaxon.com/marvin-archive/latest/help/CALCPLUGS/Solubility-Predictor\\_28934563.html#SolubilityPredictor-houetal](https://chemaxon.com/marvin-archive/latest/help/CALCPLUGS/Solubility-Predictor_28934563.html#SolubilityPredictor-houetal)
- Conceição, J., Adeoye, O., & et al. (Junio de 2018). Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. *Drug Discovery Today*, 23(6), 1281. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.04.009>
- CPFEUM. (2014). *FEUM*. México. Recuperado el 17 de Diciembre de 2018
- D. Williams, H., L. Trevaskis, N., & et al. (Enero de 2013). Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *PHARMACOLOGICAL REVIEWS*, 65, 315- 499. doi:<http://dx.doi.org/10.1124/pr.112.005660>
- D.F., E., & et al. (1988). Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. *Gut*, 29(8), 1035–1041. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433896/>
- Djuris, J., Milovanovic, S., & et al. (10 de Enero de 2019). Selection of the Suitable Polymer for supercritical fluid assisted preparation of carvedilol solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 554, 190 -191. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.015>
- Douroumis, D., Ross, S. A., & Nokhodchi, A. (1 de Agosto de 2017). Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 178 - 195. Recuperado el 25 de Junio de 2018, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X17301059>
- Dow Chemical Company. (s.f.). *Dielectric Constants For Glycol Ether Solvents*. Recuperado el 20 de Diciembre de 2018, de Portal de DOW: [http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh\\_0077/0901b8038007740f.pdf?filepath=oxysolvents/pdfs/noreg/110-01041.pdf&fromPage=GetDoc](http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0077/0901b8038007740f.pdf?filepath=oxysolvents/pdfs/noreg/110-01041.pdf&fromPage=GetDoc)
- Erik, G. (1 de Abril de 2011). *Image:Sim mja.jpg*. Recuperado el 29 de Junio de 2018, de Portal de Proteopedia: [http://proteopedia.org/wiki/images/8/8c/Sim\\_mja.jpg](http://proteopedia.org/wiki/images/8/8c/Sim_mja.jpg)
- Evgeny, W., Wood, B., & Brodhol, J. (1994). The static dielectric constant of water at pressures up to 20 kbar and temperatures to 1273 K: Experiment, simulations, and empirical equations. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 59(1), 3. doi:[https://doi.org/10.1016/0016-7037\(94\)00230-J](https://doi.org/10.1016/0016-7037(94)00230-J)

- F., X., L., S. X., & et al. (2004). LOW-TEMPERATURE HEAT CAPACITIES AND STANDARD MOLAR ENTHALPY OF FORMATION OF ASPIRIN. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 76, 481. doi:<https://doi.org/10.1023/B:JTAN.0000028027.37960.8a>
- Farah, J. S., Silva, M. C., & et al. (Agosto de 2018). Differential calorimetry scanning: current background and application in authenticity of dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 22, 89-91. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.02.006>
- FDA. (2003). *Accessdata FDA label*. Recuperado el 24 de Febrero de 2019, de Portal de FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/021466lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/021466lbl.pdf)
- FDA. (2009). *Accessdata FDA label*. Recuperado el 24 de Febrero de 2019, de Portal de FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020966s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020966s022lbl.pdf)
- FDA. (2011). *Access data FDA Label*. Recuperado el 24 de Febrero de 2019, de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020657s025lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020657s025lbl.pdf)
- FDA. (Diciembre de 2017). *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Guidance for Industry*. Recuperado el 06 de Junio de 2018, de Portal de la FDA: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>
- FDA. (05 de Marzo de 2018). *Inactive Ingredients Database Download*. Recuperado el 12 de Julio de 2018, de Portal de FDA: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm113978.htm>
- Florence, A. T., & David , A. (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy* (4 ed.). London, Inglaterra: Pharmaceutical Press. Recuperado el Octubre de 2018
- Gaitan, J. C. (2014). *Radiología: signos radiológicos de obstrucción del intestino delgado*. Recuperado el 31 de Julio de 2018, de Portal de Medigraphics: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142zi.pdf>
- Getachew, A., Brito-de la Fuente, E., & Franco, J. M. (05 de Diciembre de 2018). The Importance of Understanding the Freezing Step and its Impact on Freeze Drying Process Performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-8, 11-12. doi:<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.039>
- Gordon L., A., Lennerñas, H., & et al. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-417. Recuperado el Junio de 2018
- Gutiérrez Pulido, H., & De La Vara Salazar, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos* (Segunda ed.). México, México: Mc GrawHill. doi:978-970-10-6526-6
- Hee Lee, E. (2014). A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 163 - 175. Recuperado el 23 de Junio de 2018, de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S1818087614000245#bib63>

- Higashi, K., Ueda, K., & Moribe, K. (2017). Recent progress of structural study of polymorphic pharmaceutical drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 73. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.12.001>
- ICH. (06 de Octubre de 1999). *Quality Guidelines Q6A-Q6B Specifications*. Recuperado el 03 de Agosto de 2018, de Portal de ICH: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)
- Igeoma, U. F., Andreas, S. G., & et al. (2013). *Fundamentals of Pharmaceutical Nanoscience*. New York: Springer. doi:10.1007/978-1-4614-9164-4
- In-Chun, W., Lee, M.-J., & et al. (Enero de 2011). Polymorph Transformation in Paracetamol Monitored by In-line NIR Spectroscopy During a Cooling Crystallization Process. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12(2), 764-765. doi: 10.1208/s12249-011-9642-x
- Jaakko, A., Morten, A., & et al. (2009). Solid form screening – A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 23 - 34. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.07.014>
- Jain, S., Patel, N., & Lin, S. (2015). Solubility and dissolution enhancement strategies:. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(6), 875 - 887. doi:10.3109/03639045.2014.971027
- Jian Tao, W., Changfeng, C., & et al. (18 de Abril de 2016). Three-Dimensional Carbon Allotropes Comprising Phenyl Rings and Acetylenic Chains in sp+sp<sup>2</sup> Hybrid Networks. *Nature Scientific Reports*, 1. doi:10.1038
- Jouravleva, D., DeWitte, R., & et al. (2002). *Accurate Prediction of Aqueous Solubility*. Obtenido de Advanced Chemistry Development: [https://www.acdlabs.com/download/publ/2002/csps02\\_accur.pdf](https://www.acdlabs.com/download/publ/2002/csps02_accur.pdf)
- Justo Sierra, R. (s.f.). *La ecuación de Kirtchoff*. Recuperado el 18 de Diciembre de 2018, de Termodinámica Teoría: [http://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/8561/mod\\_resource/content/2/Clase\\_26\\_Ecuac\\_Kirchhoff.pdf](http://amyd.quimica.unam.mx/pluginfile.php/8561/mod_resource/content/2/Clase_26_Ecuac_Kirchhoff.pdf)
- KC, J., & AC, S. (Diciembre de 1996). Guidance in the setting of drug particle size specifications to minimize variability in absorption. 13(12), 1795 - 1798. Recuperado el 22 de Junio de 2018, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987073?dopt=Abstract>
- Khatri, P., Shah, M. K., & et al. (Junio de 2018). Preparation and characterization of pyrimethamine solid dispersions and an evaluation of the physical nature of pyrimethamine in solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 47, 110 - 122. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.03.012>
- Korotkoba, E. I., & Kratochvíl, B. (2014). Pharmaceutical Cocrystals. *Procedia Chemistry*, 10, 473-476. doi:<https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.10.079>

- Krishna, R., & Lawrence, Y. (2008). *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. Nueva York, EUA: Springer Science+Business media. Recuperado el 22 de Junio de 2018
- Kuentz, M., Holm, R., & Elder, D. P. (2015). Methodology of oral formulation selection in the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-23. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.008>
- Kumar, L., Aeshna, A., & et al. (Diciembre de 2007). An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening. *Drug Discovery to Day*, 12(23/24), 1046-1052. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.08.002>
- L. Augsburger, L., & W. Hoag, S. (2008). *Pharmaceutical dosage forms: tablets* (3a ed., Vol. 2 Rational Design and Formulation). Londres, Inglaterra: Informa healthcare. Recuperado el 15 de Mayo de 2018
- Laitinen, R., Priemel, P. A., & et al. (2014). Theoretical Considerations in Developing. En N. Shah, H. Sandhu, & et al, *Dissolution of Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice* (págs. 35 - 39). Nueva York: Springer. doi:[https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-1-4939-1598-9\\_15](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-1-4939-1598-9_15)
- Larrondo, G. (2016). *Apunte sobre qué es y cuáles son las principales características de la teoría QSPR-QSAR y el diseño de conjuntos necesarios para su balanceo*. Recuperado el 12 de Julio de 2018, de docsity: <https://www.docsity.com/es/apuntes-sobre-la-teoria-qspr-qsar/635777/>
- Levine, I. N. (2004). Nueva York: McGraw-Hill. Recuperado el 14 de Enero de 2019
- Liang-Feng, H., & Wei-Qin, T. (23 de Febrero de 2004). Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 321-334. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.007>
- Lin, S.-Y., Cheng, W.-T., & Wang, S.-L. (02 de Agosto de 2006). Thermodynamic and kinetic characterization of polymorphic transformation of famotidine during grinding. *International Journal of Pharmaceutics*, 318(1-2), 86-91. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.021>
- Liu, R. (2008). *Water-Insoluble Drug Formulation* (2 ed.). CRC Press. Recuperado el 30 de Junio de 2018
- Louis, d., Johanne, R., & et al. (Febrero de 1998). Repeated-Dose Pharmacokinetics of an Oral Solution of Itraconazole in Infants and Children. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(2), 404-408. Recuperado el 20 de Diciembre de 2018, de <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC105422/>
- M. Butler, J., & B. Dressman, J. (02 de Junio de 2010). The Developability Classification Sistem: Application of biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(12), 4940 - 4954. doi:10.1002/jps.22217
- Mayer, D. (02 de Marzo de 2007). Sistemas cristanilos. *Estructura cristalina*. Recuperado el 25 de Julio de 2018, de [https://commons.wikimedia.org/wiki/Crystal\\_structure](https://commons.wikimedia.org/wiki/Crystal_structure)

- Mdw346. (s.f.).  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrin#/media/File:Gamma\\_CD\\_cone\\_shape.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclodextrin#/media/File:Gamma_CD_cone_shape.jpg).  
 Recuperado el 30 de Junio de 2018, de By MDWUploaded by Mdw346 at en.wikipedia -  
 Own workTransferred from en.wikipedia by SreeBot, Public Domain,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17736268>
- Medina Franco, J. L., Fernandez de Gortari, E., & Naveja, J. J. (Julio de 2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadoraProgress in computer-aided drug design. *Educación química*, 183. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>
- Merk. (s.f.). *Absorción y eliminación de fármacos*. Recuperado el 17 de Julio de 2018, de <http://manualmerck.tripod.com/MMCap298.htm>
- Michael, W. A., & Meanwell, N. A. (19 de Enero de 2014). *Tactics in Contemporary drug design*. NY , EUA: Springer. doi: 10.1007/978-3-642-55041-6
- Minitab. (2018). *minitab*. Recuperado el 20 de Mayo de 2018, de [minitab: tab.com/es-mx/products/minitab/](http://minitab.com/es-mx/products/minitab/)
- Miyako, Y., Khalef, N., & et al. (2010). Solubility enhancement of hydrophobic compounds by cosolvents: Role of solute hydrophobicity on the solubilization effect. *International Journal of Pharmaceutics*, 48-50. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.03.059
- Miyako, Y., Zhao, Y., & et al. (22 de Junio de 2009). Solubility of Hydrophobic Compounds in Water–Cosolvent Mixtures: Relation of Solubility With Water–Cosolvent Interactions. *Wiley InterScience*. doi:10.1002
- National Center for Biotechnology Information. (s.f.). *Aspirin*. Recuperado el 22 de Marzo de 2019, de Portal de PubChem:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aspirin#section=MS-MS>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (16 de Septiembre de 2004). *Sorbitol Compound Summary for CID 5780*. Recuperado el 14 de Diciembre de 2018, de Portal de NCBI:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (21 de Octubre de 2018). *Ethylene Oxide Compound Summary for CID 6354*. Recuperado el 21 de Octubre de 2018, de Portal de NCBI:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6354#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (12 de 08 de 2018). *Glyceryl Laurate Compound Summary for CID 14871*. Recuperado el 14 de Diciembre de 2018, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14871#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (08 de Diciembre de 2018). *Lauryl Betaine*. Recuperado el 14 de Diciembre de 2018, de Compound Summary for CID 4292413:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4292413#section=Top>

- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (13 de Octubre de 2018). *Polysorbate 20 Compound Summary for CID 443314*. Recuperado el 21 de Octubre de 2018, de Portal de NCBI:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/443314#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (13 de Octubre de 2018). *Sodium Lauryl Sulfate Compound Summary for CID 3423265*. Recuperado el 21 de Octubre de 2018, de Portal de NCBI:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3423265#section=Top>
- National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (13 de Octubre de 2018). *Sorbitan Monolaurate Compound Summary for CID 11046239*. Recuperado el 21 de Octubre de 2018, de Portal de NCBI PubChem:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11046239#section=Top>
- Ni, N., Sanghvi, T., & Yalkowsky, S. H. (2002). Independence of the Product of Solubility and Distribution Coefficient of pH. *Pharmaceutical Research*, 19(12), 1862 - 1866.  
 doi:<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1023/A:1021449709716>
- Perazzo, A., Preziosi, V., & Guido, S. (Enero de 2015). Phase inversion emulsification: Current understanding and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 222, 581-597.  
 doi:<https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.01.001>
- Pharmaceutical Compounding Laboratory sequence at the Eshelma School of Pharmacy. (s.f.). *Solute and Solvent Structure/Polarity*. Recuperado el 20 de Diciembre de 2018, de The Pharmaceutycs and Compounding Laboratory:  
<https://pharmlabs.unc.edu/labs/solubility/structure.htm>
- Ping, L., & Luwei, Z. (26 de Mayo de 2007). Developing early formulations: Practice and perspectiv. *International Journal of Pharmaceutics*, 341, 1-19. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.05.049
- Plakkot, S., de Matas, M., & et al. (Agosto de 2011). Comminution of ibuprofen to produce nano-particles for rapid dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1-2), 307-314.  
 doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.06.002>
- Prakash, S., & Raj, S. (21 de Diciembre de 2011). Calorimetry and complementary techniques to characterize frozen and freeze-dried systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 385-386. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.004>
- Pudipeddi, M., & Serajuddin, A. T. (Mayo de 2005). Trends in Solubility of Polymorphs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(5), 929 - 939. Recuperado el 23 de Junio de 2018, de  
<https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0022354916317683>
- Qiu, Y., Chen, Y., & et al. (2009). *Developing solid oral dosage forms Pharmaceutical Theory and Practice* (1 ed.). Nueva York, EUA: Academic Press Elsevier. Recuperado el 10 de Julio de 2018

- Rams-Baron, M., Jachowicz, R., Boldyreva, E., Zhou, D., Jamroz, W., & Paluch, M. (2018). *Order vs. Disorder in the Solid State*. Springer. doi:<https://doi.org/10.1007/978-3-319-72002-9>
- Raut, A. N., Gedam, P. S., & et al. (Abril de 2018). Back-extraction of butanol from coacervate phase using Winsor III microemulsion. *Process Biochemistry*, *70*, 161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.04.011>
- Rautio, J., Meanwell, N. A., & et al. (2018). *Table 1: Prodrugs approved by the FDA in 2008–2017 (in the order of their approval date)*. Recuperado el 02 de Agosto de 2018, de Portal de nature reviews drug discovery: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.46/tables/1>
- Robert, W. O., Watts, A. B., & Miller, D. A. (2012). *Formulating Poorly Water Soluble Drugs* (2 ed., Vol. 22). EUA: aapspress. doi:0.1007/978-3-319-42609-9
- S. Olaya , E., García C., R. G., Torres P., N. S., Ferro V., D. C., & Torres V., S. (15 de Septiembre de 2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *VITAE, REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA*, *13*(2), 69-82. doi: 0121-4004
- Saldívar Gonzáles, F., Prieto Martínez, F. D., & Medina Franco, J. L. (Enero de 2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, *28*(1), 51-58. doi:10.1016/j.eq.2016.06.002
- Sandoval Aldana, A., Rodriguez Sandoval, E., & Fernandez Quintero, A. (Julio de 2005). APLICACIÓN DEL ANÁLISIS POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LAS MODIFICACIONES DEL ALMIDON. *Dyna*, *146*, 46-50. doi: 0012-7353
- Saucedo-Balderas, M. M., & et al. (2014). Los cocrystalofarmacéuticos: conceptos generales. *Anales de la real academia nacional de farmacia*, *80*(2), 265-273. doi:2014
- Showell, M. S. (2006). *Handbook of detergents Part: D Formulation* (Vol. 128). EUA: Taylor y Francis Group. Recuperado el 13 de Diciembre de 2018
- Shuai, Z., Thomas, L. W., & etl al. (30 de Enero de 2019). Thermodynamic and kinetic evaluation of the impact of polymer excipients on storage stability of amorphous itraconazole. *International Journal of pharmacy*, 394-395. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.063>
- Stewart, J. (2012). *Cálculo de varias variables Trascendentes tempranas* (Séptima ed.). (M. d. Pedroza, Trad.) México: Cenagage Learning. doi:978-607-481-898-7
- T. Florence, A., & Attwood, D. (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy* (4 ed.). Londo, Inglaterra: Pharmaceutical Press. doi:0 85369 608 X
- Tadros, T. (2013). *Surfactants*. Berlin, Heidelberg. doi:78-3-642-20665-8
- talete. (2013). *Dragon 6 user's manual Dragon molecular descriptors*. Recuperado el 12 de Julio de 2018, de Portal de talete:

[http://www.taletе.mi.it/help/dragon\\_help/index.html?dragon\\_molecular\\_descriptors.htm](http://www.taletе.mi.it/help/dragon_help/index.html?dragon_molecular_descriptors.htm)

- Talevi, A., Quiroga, P., & Esperanza Ruiz, M. (2016). *Procesos biofarmacéuticos: Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia*. La plata, Buenos Aires, Argentina: edulp. Recuperado el 14 de Junio de 2018
- Tanno , F. K. (2013). Properties and Applications of Hypromellose Acetate Succinate. En M. A. Repka, N. Langley, & J. DiNunzio, *Melt Extrusion Materials, Technology and Drug Product* (págs. 107 -123). Nueva York: Springer. doi:[https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-1-4614-8432-5\\_4](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/978-1-4614-8432-5_4)
- Tsume, Y., Mudie, D. M., & et al. (16 de Junio de 2014). The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152-163. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.01.009>
- Universidad de Cantabria. (27 de Junio de 2017). *Tema 2. Motilidad del tracto intestinal*. Obtenido de opencourseware: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=565>
- Universidad Politécnica de Cartagena. (s.f.). *Termogravimetría*. Recuperado el 22 de Nivieembre de 2018, de Portal de UPCT: [http://www.upct.es/~minaees/analisis\\_termogravimetrico.pdf](http://www.upct.es/~minaees/analisis_termogravimetrico.pdf)
- University of Gothenburg. (3 de Abril de 2014). *Surface area of the digestive tract much smaller than previously thought*. Obtenido de Sciencedaily: <https://www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140423111505.htm>
- Valentino, S. J., & He, Q. (01 de Enero de 2008). Cyclodextrins. *Toxicologic Pathology*, 36(1), 34-39. doi:<https://doi.org/10.1177/0192623307310945>
- Venkatramana M., R., & Valentino J, S. (Mayo de 2003). When Can Cyclodextrins Be Considered for Solubilization Purposes? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(5), 927-932. Recuperado el 03 de Julio de 2018
- Villafuerte R, L., García F, B., & et al. (2008). Nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39(1), 38-39. Recuperado el 28 de Julio de 2018, de <http://www.redalyc.org/pdf/579/57939107.pdf>
- W. Parry, R., E. Steiner, L., & et al. (1973). *Química: Fundamentos experimentales*. Barcelona: Reverté S.A. Recuperado el 18 de Julio de 2018, de [https://books.google.com.mx/books?id=bK2DuoN8g-gC&pg=PA301&lpg=PA301&dq=solubilidad+regular&source=bl&ots=L1RfBceyqn&sig=8hOJgyJHukEYFPvHMXIs1Ewov8&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwii\\_Kv29qncAhURnaOKHfj-AFIQ6AEliQEwDQ#v=onepage&q=solubilidad%20regular&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=bK2DuoN8g-gC&pg=PA301&lpg=PA301&dq=solubilidad+regular&source=bl&ots=L1RfBceyqn&sig=8hOJgyJHukEYFPvHMXIs1Ewov8&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwii_Kv29qncAhURnaOKHfj-AFIQ6AEliQEwDQ#v=onepage&q=solubilidad%20regular&f=false)
- Walher, R., Rautio, J., & Zelikin, A. N. (2017). Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 118, 66-67. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.06.013>

- Williams, A. C., & Barry, B. W. (Diciembre de 2012). Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 135. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.032>
- Williams, H. D., Trevaskis, N. L., & et al. (2013). Lipid-Based Formulations and Drug Supersaturation: Harnessing the Unique Benefits of the Lipid Digestion/Absorption Pathway. *Pharm Res*, 30, 2976 - 2978. doi:<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s11095-013-1126-0>
- World Health Organization. (2005). *PROPOSAL TO WAIVE IN VIVO BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS FOR THE WHO MODEL LIST OF ESSENTIAL MEDICINES IMMEDIATE RELEASE, SOLID ORAL DOSAGE FORMS*. Recuperado el 12 de Julio de 2018, de [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04\\_109Rev1\\_Waive\\_invivo\\_bioequiv.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_invivo_bioequiv.pdf)
- Yang, J., Alvebratt, C., Lu, X., & et al. (05 de Septiembre de 2018). Amorphous magnesium carbonate nanoparticles with strong stabilizing capability for amorphous ibuprofen. *International Journal of pHarmaceutics*, 548(1), 515-516. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.021>