

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

**LA DISOLUCIÓN INTRÍNSECA EN LA
ACTUALIDAD**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

LUIS EDUARDO MACEDA NAVA

TUTORA

DRA. INÉS FUENTES NORIEGA

CIUDAD DE MÉXICO

AÑO:2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** Inés Fuentes Noriega

VOCAL: **Profesor:** Liz Jannet Medina Reyes

SECRETARIO: **Profesor:** Kenneth Rubio Carrasco

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Karina Lizbet Mendoza Macedo

2° SUPLENTE: **Profesor:** María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 113, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E, FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ASESORA DEL TEMA:

DRA. INÉS FUENTES NORIEGA

SUSTENTANTE

Luis Eduardo Maceda Nava

Agradecimientos

A mi *Alma máter*, la Universidad Nacional Autónoma de México y a mi querida Facultad de Química, por haberme brindando la oportunidad de desarrollarme íntegramente como persona y profesional del área de la salud.

A la Dra. Inés Fuentes Noriega, por su tutoría y apoyo en el desarrollo del presente trabajo. Por su empeño en la transmisión de conocimientos y recomendaciones acerca del desarrollo del presente trabajo.

A la M. en C. Kenneth Rubio Carrasco por su asesoría técnica, su apoyo y tutoría sobre los puntos fundamentales para desarrollar adecuadamente el presente trabajo.

A mi familia y amigos, por siempre estar apoyándome a nunca rendirme y cumplir todas mis metas desde que ingresé a la carrera.

Índice general

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	2
INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA.....	3
SOLUBILIDAD	3
Factores que impactan en la solubilidad	3
DISOLUCIÓN	9
TEORÍAS DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN	11
Ecuación de Noyes-Whitney (Teoría de la capa estacionaria)	12
Ecuación de Nernst-Brunner.....	13
Ecuación de Hixon y Crowell o ley de la Raíz cúbica.....	16
Teoría de la Renovación Superficial	19
Teoría de la barrera interfacial o de solvatación limitada.....	20
FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	22
DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	23
Métodos para determinar la velocidad de disolución intrínseca	24
Método de la tableta suspendida.....	24
Método del disco rotatorio.....	25
Método del disco estático	26
Método de Wood	26
Métodos farmacopeicos.....	27
Preparación del comprimido	29
Elección del medio de disolución	29
Armado del equipo.....	30
NUEVOS APARATOS O MODIFICACIONES A LOS APARATOS EXISTENTES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	35
Método del disco miniaturizado.....	35
Ensayo de detección de la disolución intrínseca miniaturizada (MINDISS).....	36
El instrumento SiriusT3.....	39
Representación de la disolución de superficie (SDI)	40
APLICACIONES DE LA DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	41
Selección de algunos estados sólidos de los fármacos (polimorfos, sales o solvatos) y estrategias para la selección de la formulación del fármaco (dispersión sólida, ciclodextrinas o cocristales).....	41
Optimización del tamaño de partícula para asegurar la disolución completa.	54
Evaluación de la solubilidad de un fármaco de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica.....	56
Desarrollo de pruebas de disolución (determinación de los parámetros críticos que influyen en la velocidad de disolución intrínseca).....	61
CONCLUSIONES.....	66
BIBLIOGRAFÍA.....	67

Lista de abreviaturas

FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de América
Ph.Eur	Farmacopea Europea
K	Constante de disolución intrínseca
Log	Logaritmo base 10
K _a	Constante de disociación ácida
K _b	Constante de disociación básica
pH	Potencial de hidrógeno
in	Pulgada
lb	Libras
M	Molaridad
N	Normalidad
mg	Miligramos
psi	Libras por pulgada cuadrada
Neu	Nimesulida
Do	Proporción de solubilidad
rpm	Revoluciones por minuto
ddl	Didanosina
µg	Microgramos
mL	Mililitros
cm	Centímetros
cm ²	Centímetros cuadrados
mm	Milímetros
PM	Mezcla física
TAD	Tadalafilo
SOL	Soluplus
SpD	Secado por pulverización
SE	Método de evaporación del disolvente
HME	Extrusión farmacéutica de fusión en caliente
GEM	Gemfibrozil

CROP	Ciclopropilamina
CBUT	Ciclobutilamina
CPENT	Ciclopentilamina
CHEX	Ciclohexilamina
SDI	Disolución de superficie
min	Minutos
kp	Kilopondio
t	Tiempo
C	Concentración
psi	Libras
UV	Ultravioleta
IDR	Velocidad de disolución intrínseca
UPLC	Cromatografía de líquidos de ultra alta resolución
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
R	Coefficiente de correlación lineal
R ²	Coefficiente de determinación
SD	Desviación estándar
D _o	Proporción de solubilidad
°C	Grados Celsius
HPC	Hidroxipropilcelulosa
CD	Ciclodextrina
PVP	Polivinilpirrolidona
HCl	Ácido clorhídrico
ABZ	Albendazol
βCD	β-Ciclodextrina
HPβCD	2-hidroxipropil-β-ciclodextrina
FaSSIF	Fluido intestinal simulado en estado de ayuno
IS	Incremento de la solubilidad
p/v	Relación porcentaje peso y volumen
bar	Unidad de presión
s	Segundos

Lista de Figuras

Figura 1. Proceso de disolución para formas farmacéuticas sólidas	10
Figura 2. Curva en forma de S para las formas farmacéuticas sólidas.....	11
Tomando como referencia estas condiciones, se pueden obtener expresiones matemáticas sencillas mediante las cuales se puede cuantificar el proceso cinético, a través de la denominada “constante de disolución.”	12
Figura 3. Modelo de la capa estacionaria de difusión propuesto por Nernst y Brunner	13
Figura 4. Gráfica de concentración en función del tiempo, aplicando la teoría y ecuación de Nernst y Brunner.....	15
Figura 5. Gráfico de la representación de la ecuación de Hixson-Crowell o “la ley de la raíz cúbica”, utilizando una masa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ expuesta al agua.....	18
Figura 6. Esquema del modelo de renovación de superficie propuesto por Dankwerst para explicar el fenómeno de disolución sólido en líquido.....	19
Figura 7. Teoría de la barrera interfacial	21
Figura 8. Esquema del aparato usado por Nelson en su teoría de la tableta suspendida	25
Figura 9. Esquema del aparato usado por Levy y Sahli en 1962 para la comparación del ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de aluminio.	25
Figura 10. Esquema del aparato usado por Levy en 1963 para la determinación de los efectos que tienen ciertos factores de la formulación de una tableta en la velocidad de disolución.....	26
Figura 11. Esquema del aparato que utilizó Wood y colaboradores, para determinar la velocidad de disolución intrínseca.	27
Figura 12. Sistema del método del disco rotatorio (Aparato de Wood): (a) aparato no armado y (b) configuración del aparato en el equipo de disolución	28
Figura 13. Método del disco estacionario: (a) aparato no armado y (b) configuración del aparato en el equipo de disolución.....	29
Figura 14. Esquema de las partes que componen el aparato de Wood.	31
Figura 15. Esquema del equipo montado y sumergido en el medio de disolución.....	32
Figura 16. Esquema del disco estacionario y las partes que lo conforman	33
Figura 17. Esquema del equipo montado y sumergido en el medio de disolución.....	34
Figura 18. Fotografía del aparato del disco miniaturizado.....	36
Figura 19. Representación esquemática de los componentes del MINDISS.....	37
Figura 20. Esquema del contenedor (1) montado en el transportador (8) en un solo pozo (9) de la placa de microtitulación.....	38
Figura 21. Esquema de la transferencia del contenedor a distintos pozos de la placa de microtitulación con nuevo medio de disolución a diferentes tiempos.....	38
Figura 22. Ensayo de disolución a escala pequeña (Sistema Sirius).	39
Figura 23. Representación esquemática del sistema Actipix Sirius SDI.....	40
Figura 24. Formas del estado sólido	41
Figura 25. Vista idealizada del estado sólido cristalino de un material.	42
Figura 26. Vista idealizada del estado sólido amorfo de un material.	42

Figura 27. Estructura de los fármacos utilizados para la formación de cocristales con el fármaco apremilast	44
Figura 28. Perfiles de disolución intrínseca del apremilast y sus cocristales en buffer a pH 2.0 con la presencia de HPC al 1%	44
Figura 29. Estudio de la disolución intrínseca de la olanzapina. Muestras A (cuadrado), B (triángulo), C (círculo) en HCl 0.1 N.....	45
Figura 30. Estructuras del fármaco (a) gemfibrozil, (b) ciclopropilamina, (c) ciclobutilamina, (d) ciclopentilamina y (e) ciclohexilamina.....	46
Figura 31. Velocidad de disolución intrínseca como función del tiempo del fármaco gemfibrozil (GEM) y sus sales CBUT, CPENT y CHEX	47
Figura 32. Velocidad de disolución intrínseca de la sal CPROP	48
Figura 33. Resultados correspondientes a la evaluación del fármaco sólo (TAD), la mezcla física (PM) del fármaco con los polímeros y los métodos empleados para realizar la dispersión sólida del fármaco tadalafilo (TAD) y los polímeros	49
Figura 34. Perfiles de disolución de las mezclas preparadas de TAD/SOL preparadas por diferentes métodos	50
Figura 35. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por mezcla física (PM)	50
Figura 36. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por el método de evaporación del disolvente (SE)	51
Figura 37. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por el método de secado por pulverización (SpD).....	51
Figura 38. Valores de solubilidad, incremento de la solubilidad (IS) y la velocidad de disolución intrínseca del albendazol y sus complejos de inclusión.....	53
Figura 39. Perfil de disolución intrínseca para el ABZ y sus complejos con ciclodextrinas (β CD y HP β CD) y el polímero polivinilpirrolidona (PVP).....	53
Figura 40. Comparación de la distribución del tamaño de partícula de los lotes de nimesulida	55
Figura 41. Valores de la constante de disolución intrínseca de las muestras de nimesulida.	55
Figura 42. Perfil de disolución intrínseca de los lotes de la nimesulida en buffer de fosfatos a pH 7.2.....	56
Figura 43. Divisiones del sistema de clasificación biofarmacéutico.....	57
Figura 44. Solubilidad promedio, dosis: proporción de solubilidad y Do (proporción de solubilidad) de la didanosina en soluciones pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8, agua purificada (p.w.) y pH 7.5	59
Figura 45. Resultados de la solubilidad del fármaco didanosina (ddl) obtenidos por el método del equilibrio de solubilidad en los distintos medios buffer a 37°C.....	59
Figura 46. Concentración acumulada (mg/mL) contra tiempo (min) para la didanosina en las soluciones buffer a pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.5 y en agua purificada.....	60
Figura 47. Constante de disolución intrínseca (mg/min/cm ²) para el fármaco didanosina	60
Figura 48. Niveles utilizados en el diseño experimental para evaluar la disolución intrínseca del fármaco amlodipino.....	62

Figura 49. Pruebas realizadas para evaluar el impacto que tiene la selección de diferentes niveles de los tres parámetros estudiados.....	62
Figura 50. Resultados obtenidos de cada prueba para la determinación de la velocidad intrínseca del fármaco amlodipino.....	63
Figura 51. Gráfico de la cantidad disuelta de amlodipino contra el tiempo	63
Figura 52. Estructura molecular de la sal del fármaco GDC-0810 NMG, un fármaco destinado al tratamiento del cáncer	64
Figura 53. Disolución intrínseca del fármaco GDC-0810 a una temperatura de 37°C.	65

Introducción

Uno de los puntos fundamentales durante el estudio de un nuevo fármaco potencialmente útil para el tratamiento de una enfermedad, es el establecimiento de pruebas que permitan caracterizarlo adecuadamente tanto de manera *in vitro* como *in vivo*.¹

La disolución juega un papel importante en la biodisponibilidad, en particular en los fármacos poco solubles. Por lo tanto, tiene una gran relevancia en el desarrollo preclínico y clínico que incluye la investigación, caracterización fisicoquímica de un fármaco y la elección de la mejor formulación para este. Asimismo, la prueba de disolución constituye una de las herramientas analíticas más importantes en el área de control de calidad en la industria farmacéutica, ya que es altamente ventajosa para generar modelos de disolución confiables, tomando en cuenta las propiedades inherentes de los diferentes fármacos o de las formas farmacéuticas.

La solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco son de gran importancia en los estudios de preformulación para diseñar la forma farmacéutica más adecuada. Las características de formulación, incluyendo la vida útil y la biodisponibilidad, son parámetros afectados por las propiedades fisicoquímicas de los fármacos. La velocidad de disolución intrínseca ha sido utilizada para caracterizar fármacos por varios años y proporcionar información relacionada con la solubilidad de los fármacos de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, comparar diferentes formas cristalinas o sales del mismo compuesto, fijar especificaciones para el tamaño de partícula, conocer su absorción de acuerdo con su constante de disolución intrínseca y desarrollar métodos de disolución que permitan cuantificarla.^{2,3}

Al tener presente esta premisa, el presente trabajo se realizó con el fin de indagar en la técnica de disolución intrínseca, desde su creación, la aplicación de diferentes técnicas que permitan determinar de la constante de disolución intrínseca y como es que en la actualidad se emplea esta técnica para la evaluación de diferentes parámetros fisicoquímicos en moléculas con importancia farmacológica.

Objetivos

1. Investigar los factores que influyen en el proceso de solubilidad de un fármaco.
2. Investigar el proceso de disolución de un fármaco y los modelos que ayudan a comprender dicho proceso.
3. Revisar la información sobre la prueba de disolución intrínseca y los diferentes métodos que se utilizan para la determinación de la constante de disolución intrínseca.
4. Indicar la importancia que tiene la determinación de la constante de disolución intrínseca para la obtención de parámetros relacionados con la biodisponibilidad de un fármaco.

Información general sobre el tema

Solubilidad

Una propiedad importante de un fármaco es la solubilidad, especialmente en un sistema acuoso. Un fármaco debe tener una buena solubilidad en un sistema acuoso para ejercer su efecto terapéutico.

La solubilidad se define como la cantidad máxima de una sustancia que será disuelta en una cantidad determinada de disolvente a una temperatura específica. La solubilidad es una propiedad característica de la combinación específica del soluto-disolvente.

La solubilidad es uno de los atributos clave de un fármaco candidato, ya que puede impactar significativamente en el perfil *in vitro*, la exposición *in vivo* y en el desempeño y desarrollo de la formulación.⁴

La solubilidad termodinámica de un fármaco en un disolvente se define como la cantidad máxima de la forma cristalina más estable que permanece en solución a un volumen de disolvente, temperatura y presión dadas en condiciones de equilibrio.

El equilibrio implica un balance de energía entre estas tres interacciones:

1. Disolvente con disolvente
2. Soluteo con soluto
3. Disolvente con soluto

El equilibrio termodinámico se logra cuando el estado de energía del sistema es el más bajo. Esto significa que solamente el equilibrio de solubilidad refleja el balance de fuerzas entre la solución y la forma cristalina más estable y de menor energía.⁴

Factores que impactan en la solubilidad

- **Relacionadas con el soluto:** Naturaleza del soluto, por. ej., tamaño, forma y área superficial. Propiedades fisicoquímicas, por. ej., punto de fusión, calor de fusión, coeficiente de partición, volumen molar y el pKa. Formas físicas, p.ej., sales, estado cristalino, y polimorfos.
- **Relacionadas con el disolvente:** Naturaleza del disolvente, por ej., polaridad, pH del medio, volumen del disolvente utilizado.
- **Relacionadas con el medio ambiente:** Temperatura y presión.
- **Relacionadas con la formulación:** Excipientes.^{4,5}

Influencia del tamaño de partícula, forma y área superficial

La solubilidad incrementa con la disminución del tamaño de partícula. Dado que el área superficial de los sólidos en contacto con el medio incrementa, se obtiene una disolución más rápida. El aumento en la solubilidad cesa cuando el tamaño de partícula alcanza un punto particular. Por lo tanto, el tamaño de partícula es crítico y más allá de un valor particular, la solubilidad del sólido disminuye. Tal cambio, surge debido a la presencia de una carga eléctrica en la partícula, que es predominante en las partículas pequeñas. Las moléculas simétricas pueden ser menos solubles que las asimétricas. Si los cristales están compactados, poseen una mayor energía reticular y, por lo tanto, será disminuida la solubilidad. La relación existente entre el área superficial y el tamaño de partícula con la solubilidad queda descrita por la siguiente ecuación:^{4,5}

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{2.303RT r}$$

En donde:

S = es la solubilidad de las partículas pequeñas.

S₀ = es la solubilidad de las partículas largas.

γ = es la tensión superficial.

V = es el volumen molar.

R = es la constante de los gases.

T = es la temperatura absoluta.

r = es el radio de las partículas pequeñas.

Influencia de las propiedades fisicoquímicas

Los puntos de fusión de los sólidos son indicadores de la cohesión molecular y, por lo tanto, son útiles para predecir la tendencia en una serie de compuestos similares. Los otros parámetros son el calor de fusión molar, entropía de fusión y volumen molar. La constante de disociación del fármaco es útil para predecir el grado de ionización dependiendo del pH del entorno. En general, las especies ionizadas tienen mayor solubilidad que las especies no ionizadas.^{5,6}

Formas físicas de los fármacos

Algunas de los principios generales son:

- Las formas amorfas de los fármacos tienen una mayor solubilidad que las formas cristalinas.

- Entre los cristales, las formas metaestables de los fármacos tienen una solubilidad mayor que las formas estables.
- Las formas anhidras de los fármacos tienen una mayor solubilidad que las formas hidratadas.
- Las sales de los fármacos tienen una mayor solubilidad en comparación con los fármacos que no son sales, siempre que no influya el efecto del ion común.

Influencia del disolvente.

La polaridad tanto del disolvente como la del soluto afecta la solubilidad. Como regla general, las moléculas polares se disolverán en disolventes polares y las moléculas no polares, se disolverán en disolvente no polares. Por lo tanto, las características estructurales y la presencia de grupos polares y no polares en las moléculas son importantes.^{6,7}

Influencia del pH en el medio

El pH es una de las principales influencias en la solubilidad de muchos fármacos que contienen grupos ionizables. La gran mayoría de los fármacos son electrolitos orgánicos y hay, por lo tanto, cuatro parámetros que determinan su solubilidad:

- Su grado de ionización.
- Su tamaño molecular.
- Las interacciones de los grupos sustituyentes con el disolvente.
- Sus propiedades cristalinas.

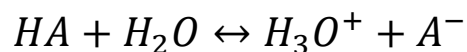
El grado de ionización de la molécula puede impactar significativamente en su solubilidad. La solubilidad de un compuesto ionizable depende fuertemente del pH del medio y del pKa de la molécula. La solubilidad de un compuesto ionizable puede ser descrito por la relación entre el pH-solubilidad derivada de la ecuación de Henderson-Hasselbach, en donde la solubilidad es función de la solubilidad intrínseca (S_0), pH del medio, y el pKa de la molécula.⁶

Fármacos ácidos y básicos.

Los fármacos ácidos, son menos solubles en soluciones ácidas que en soluciones alcalinas, porque las especies no disociadas predominantes no pueden interaccionar con las moléculas de agua al mismo grado que su forma ionizada. Si se representa el fármaco ácido como HA y la solubilidad del fármaco como S y la solubilidad de las especies no disociadas de HA como S_0 , entonces la solubilidad de un fármaco ácido con relación al pH queda descrito por:⁷

$$S = S_0 + (\text{concentración de las especies ionizadas})$$

La disociación de un ácido en agua puede describirse como:



y la constante de disociación, K_a , está dada por

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Reordenando y sustituyendo S_0 por $[HA]$:

$$\frac{K_a}{[H_3O^+]} = \frac{[A^-]}{S_0}$$

Dado que $[A^-] = S - S_0$

$$\frac{K_a}{[H_3O^+]} = \frac{S - S_0}{S_0}$$

Aplicando logaritmos a ambas partes de la igualdad

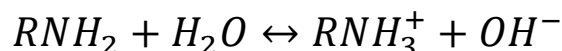
$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right)$$

En donde:

- S es la solubilidad del fármaco ionizado
- S_0 es la solubilidad del fármaco no ionizado.

Los fármacos básicos son más solubles en soluciones ácidas, en las cuales la forma ionizada del fármaco es predominante. Si se representa el fármaco básico como RNH_2 y la solubilidad de la base no disociada como S_0 y la expresión de la solubilidad como función del pH, se puede obtener la solubilidad de un fármaco básico con relación al pH queda descrito de la siguiente forma:

En agua:



Por lo tanto, la constante de disociación, K_b , está dada por

$$K_b = \frac{[RNH_3^+][OH^-]}{[RNH_2]}$$

Esto es

$$\frac{K_b}{[OH^-]} = \frac{[H^+]}{K_a} = \frac{S - S_0}{S_0}$$

Aplicando logaritmo natural a ambas partes de la igualdad y reordenando

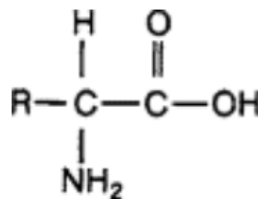
$$pH - pKa = \log\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right)$$

En donde

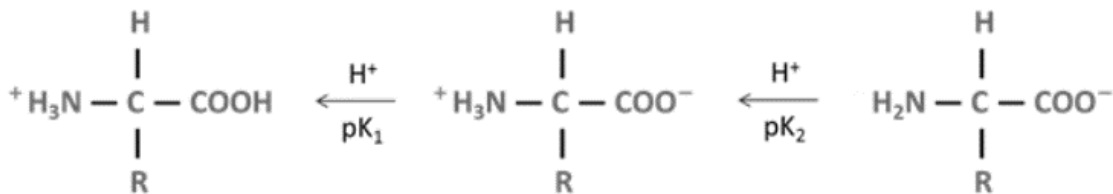
- S es la solubilidad del fármaco ionizado
- S₀ es la solubilidad del fármaco no ionizado.

Fármacos anfóteros

Muchos fármacos, aminoácidos, péptidos y proteínas son anfóteros, presentando características básicas y ácidas. Este tipo de comportamiento principalmente se observa en fármacos pertenecientes a las categorías de sulfamidas y tetraciclinas. Por simplicidad, se utiliza la siguiente estructura para describir un compuesto anfótero:^{6,7}



El equilibrio en solución de esta molécula se puede escribir de la siguiente manera:



A pH bajo

A pH alto

De manera simple:

Las dos constantes de disociación se pueden definir de la siguiente forma:

$$K_{a1} = \frac{[HA^{\pm}][H^+]}{[HAH^+]}$$

$$K_{a2} = \frac{[A^-][H^+]}{[HA^{\pm}]}$$

Esto es,

$$\frac{K_{a1}}{[H^+]} = \frac{S_0}{S - S_0}$$

$$\frac{K_{a2}}{[H^+]} = \frac{S - S_0}{S_0}$$

Por lo tanto,

$$pH - pKa = \log \left(\frac{S_0}{S - S_0} \right)$$

Esta ecuación aplica a valores de pH debajo del punto isoeléctrico, y

$$pH - pKa = \log \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right)$$

Esta ecuación aplica a valores de pH arriba del punto isoeléctrico.⁷

Influencia de la temperatura

La solubilidad se ve afectada por la temperatura. El efecto de la temperatura sobre la solubilidad depende de si el proceso de disolución es endotérmico o exotérmico y las condiciones ambientales. Los procesos endotérmicos son reacciones en las cuales se absorbe calor. Los procesos exotérmicos son aquellos en los cuales se libera calor. Si la temperatura ambiente es relativamente alta, los procesos de disolución exotérmicos serán inhibidos, mientras que los procesos de disolución endotérmicos serán favorecidos. Por otro lado, si temperatura ambiente es alta aumentará la solubilidad de los solutos con procesos de disolución endotérmicos, pero disminuirá la solubilidad de los procesos exotérmicos.⁷

Influencia de la presión

La solubilidad de los líquidos y sólidos en agua no se ve afectada apreciablemente por el aumento de la presión. La solubilidad de los gases aumenta significativamente con la presión, de acuerdo con la ley de Henry.⁷

Coefficiente de partición

La lipofilia se mide comúnmente como la distribución de un compuesto entre dos fases inmiscibles, principalmente una solución acuosa y un disolvente orgánico (por lo general, 1-octanol). Esta medida sirve como un modelo simple para imitar la distribución de un compuesto en un sistema biológico, el cual tiene componentes hidrofílicos y lipofílicos. Comúnmente, se expresa como el coeficiente de partición (logP) o el coeficiente de distribución (logD):

$$\log \frac{[\text{Fármaco}]_{1\text{-octanol}}}{[\text{Fármaco}]_{\text{aq}}}$$

En donde:

- $[\text{Fármaco}]_{1\text{-octanol}}$ se refiere a la concentración del fármaco en la fase de octanol.
- $[\text{Fármaco}]_{\text{aq}}$ se refiere a la concentración del fármaco en la fase acuosa.

La principal diferencia entre el LogP y LogD es que el primero hace referencia a la distribución de especies neutras o no ionizadas entre dos fases, mientras que el segundo hace referencia a la distribución de las especies ionizadas y no ionizadas entre dos fases a un pH específico.^{8,9}

Disolución

La disolución se define como el proceso en el cual las sustancias sólidas entran en un disolvente para producir una solución. Fundamentalmente, está controlada por la afinidad entre las partículas de la sustancia sólida y el disolvente. Las características físicas de una forma farmacéutica, la humectabilidad, la habilidad de penetración del medio de disolución, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la disgregación de las formas farmacéuticas son algunos de los pocos factores que influyen en las características de disolución de los fármacos. Wagner propuso un esquema que representa los procesos involucrados en la disolución de las formas farmacéuticas sólidas, este proceso queda ejemplificado en la Figura 1.⁹

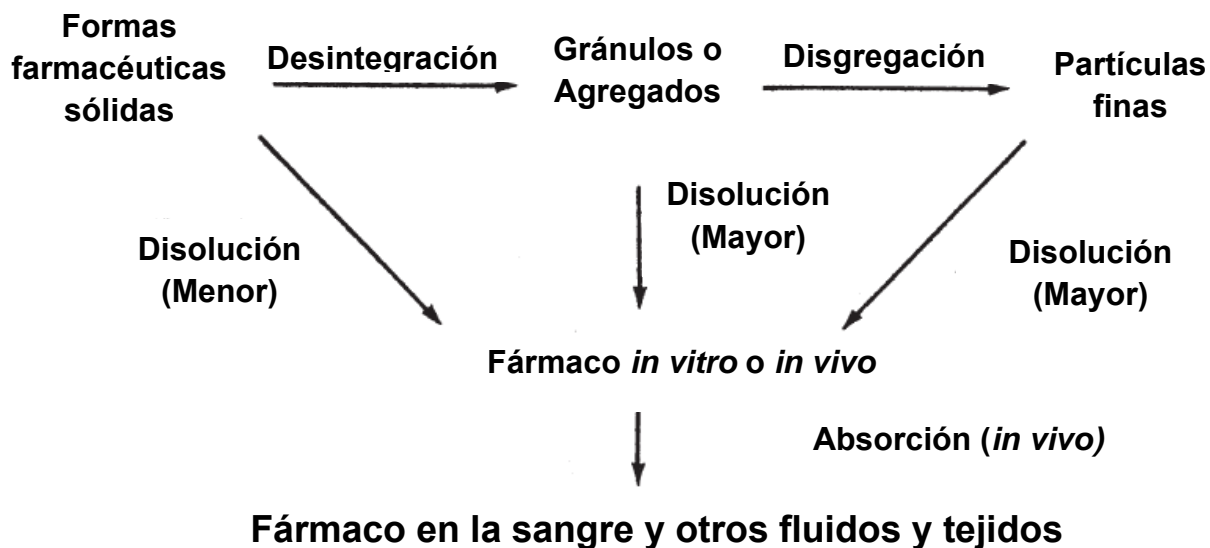


Figura 1. Proceso de disolución para formas farmacéuticas sólidas (Modificado de Troy, D.B. & Beringer, P., 2005).

Dicho esquema fue modificado posteriormente para incorporar otros factores que preceden al proceso de disolución de formas farmacéuticas sólidas. Por su parte, Carstensen propuso un esquema en el cual incorpora la siguiente secuencia de pasos para explicar el proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas:

1. Mecanismo inicial lag (retraso mecánico debido a la humectación de la superficie de la forma farmacéutica con el medio de disolución)
2. Humectación de la forma farmacéutica
3. Penetración del medio de disolución a la forma farmacéutica
4. Desintegración
5. Disgregación de la forma farmacéutica y la remoción de los gránulos
6. Disolución
7. Oclusión de algunas partículas del fármaco.

En este, Carstensen explicó que la humectación de la superficie de la forma farmacéutica controla el acceso del líquido a la superficie del sólido y que muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución.⁹

La velocidad de humectación depende directamente de la tensión superficial en la interfase (tensión interfacial) y el ángulo de contacto, θ , entre la superficie del sólido y el líquido. Como regla general, un ángulo de contacto mayor a 90° indica una pobre humectabilidad. Asimismo, la incorporación de un surfactante ya sea en la formulación o en el medio de disolución, baja el ángulo de contacto y aumenta la disolución.

De igual forma, la presencia de aire en el medio de disolución ocasiona que se formen burbujas de aire y que estas queden atrapadas en los poros de la tableta, actuando como una barrera en la interfase. Después de que la forma farmacéutica sólida se desintegra en gránulos o agregados, las características de penetración juegan un rol primordial en el proceso de disgregación. Después de que la disgregación y la remoción ocurren, las partículas del fármaco son expuestas al medio de disolución y la disolución procede. La velocidad de disolución de un fármaco está determinada por la velocidad a la cual las fuerzas de atracción disolvente-soluto superan las fuerzas de cohesión presentes en el sólido, este proceso se puede observar en la figura 2.⁹

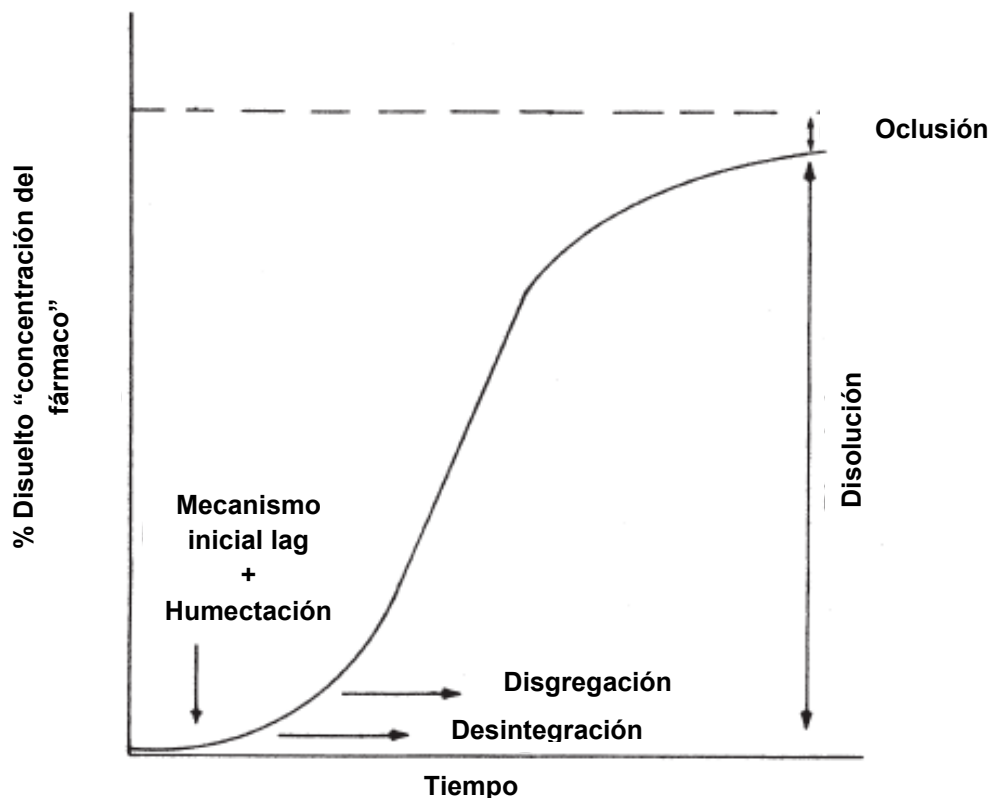


Figura 2. Curva en forma de S para las formas farmacéuticas sólidas (Modificado de Troy, D.B. & Beringer, P., 2005).

Teorías del proceso de disolución

El proceso de disolución está controlado por la afinidad de la sustancia sólida y el disolvente y consiste en dos pasos consecutivos. El primero involucra la liberación de las moléculas de la fase sólida a la capa líquida cercana a la superficie del sólido (reacción interfacial entre la superficie del sólido y el disolvente). Seguido por el transporte del soluto de la interfase sólido-líquido hacia el seno del disolvente. La

disolución de una sustancia sólida se modela generalmente en función del significado relativo de estos dos pasos de transporte.^{10,11}

Las teorías de disolución se han derivado a partir de modelos que consideran las siguientes condiciones:

1. La disolución de una partícula única de forma esférica y de un compuesto puro.
2. El volumen del disolvente es entre cinco y diez veces mayor al de saturación; es decir, que la solución es infinitamente diluida. A esta condición se le denomina de “sumidero” o “condiciones sink”.

Tomando como referencia estas condiciones, se pueden obtener expresiones matemáticas sencillas mediante las cuales se puede cuantificar el proceso cinético, a través de la denominada “constante de disolución.”

Ecuación de Noyes-Whitney (Teoría de la capa estacionaria)

En 1897, Arthur A. Noyes y Willis R. Whitney publicaron su artículo “The rate of solution of solid substances in their own solutions”, cuyo propósito era el de establecer una la ley que cuantificará la velocidad a la cual una sustancia se disuelve en su propia solución. La hipótesis de estos investigadores era que la ley que gobierna la velocidad de disolución se puede predecir con un grado considerable de probabilidad; es decir, que este fenómeno puede ser considerado como un proceso de difusión. Para ello, realizaron estudios de disolución de sólidos en sus propias soluciones y en condiciones de superficie constante, desarrollando así una ecuación empírica para explicar los resultados obtenidos en sus estudios:^{12,13}

$$\frac{\partial C}{\partial t} = K'(C_s - C_t) \dots \dots \dots (1)$$

En donde:

- $\partial C / \partial t$ es la velocidad de disolución.
- K' es la constante de proporcionalidad, denominada constante de disolución ($g \cdot cm^{-3} \cdot s^{-1}$).
- C_t es la concentración del soluto al tiempo t, en el seno de la solución (concentración diluida) (g/cm^3)
- C_s es la concentración de saturación del sólido. (g/cm^3)

La ecuación 1 establece que la velocidad de disolución es directamente proporcional a un gradiente de concentración y la constante K' , característica de un sistema o condiciones dadas de disolución (temperatura, agitación, forma del recipiente, coeficiente de difusión). Asimismo, en sus estudios demostraron que la velocidad de disolución era proporcional a la superficie S (cm^2) del sólido en contacto con el disolvente y modificaron la ecuación 1 para que quedase de la siguiente manera:¹⁴

$$\frac{\partial C}{\partial t} = K' S (C_s - C_t) \dots \dots \dots (2)$$

Ecuación de Nernst-Brunner

Si bien Noyes y Whitney, al presentar su teoría, sugirieron que la velocidad de disolución estaba condicionada por la difusión de las moléculas del soluto que pasan desde su estado sólido a la disolución, fue Nernst quien propuso en 1904 el modelo de la capa de difusión. La difusión es un proceso fisicoquímico de transferencia de masa que se debe al movimiento aleatorio de las moléculas del soluto y está asociado a la existencia de un gradiente de concentración, este proceso se puede observar en la figura 2. De acuerdo con el planteamiento realizado por Nernst, cuando una partícula se introduce en un líquido y no intervienen fuerzas químicas, se producen dos procesos:¹⁴⁻¹⁶

- I. Se forma una capa delgada estacionaria de disolvente alrededor de la partícula, en la cual, de forma instantánea, se alcanza la concentración de máxima de saturación (solubilidad) en las proximidades de la superficie de la partícula.
- II. Posteriormente, se produce la difusión del soluto desde esta capa hacia el disolvente, como resultado del gradiente de concentración que existe en ambas.

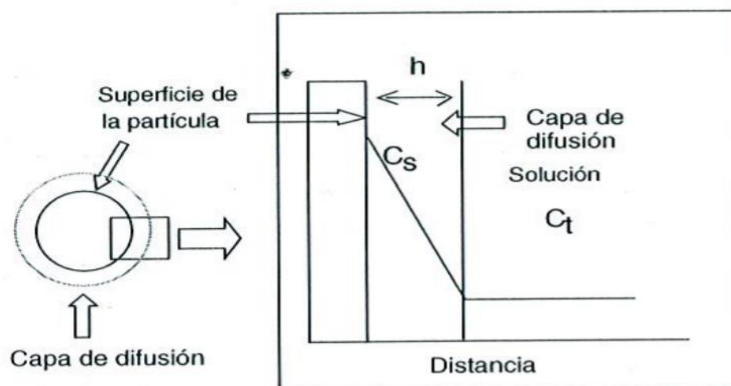


Figura 3. Modelo de la capa estacionaria de difusión propuesto por Nernst y Brunner (Villa Jato, J.L., 2001).

Con base en estos puntos y aplicando la primera ley de difusión de Fick a la ecuación de Noyes-Whitney, se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C_t) \dots \dots \dots (3)$$

En la ecuación 3, D es el coeficiente de difusión o difusividad del soluto en el disolvente ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), S (cm^2) es el área superficial de las partículas, V , el volumen del medio de disolución (cm^3), y h (cm) representa el espesor de la capa de disolvente adherida a las partículas, en la que la concentración del soluto decae desde la saturación, C_s , hasta C_t .¹⁷

Se observa que, si K es igual al cociente del coeficiente de difusión, al volumen del disolvente y al grosor de la capa estacionaria (condiciones constantes para un sistema dado), la ecuación de Nernst-Brunner es igual a la de Noyes-Whitney (ecuación 2). En condiciones sink (C_s diez veces mayor que la C_t final), la ecuación 3 se reduce a:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{DSC_s}{hV} \dots \dots \dots (4)$$

ó

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{DSC_s}{h} \dots \dots \dots (4)$$

Ya que $C=M/V$.

Resolviendo la ecuación 4 diferencial por variables separables e integrándola:

$$\int_0^M \partial M = \frac{DSC_s}{h} * \int_0^t \partial t$$

$$M = \frac{DSC_s}{h} * t$$

Tomando en consideración que D y C_s son constantes para cada sustancia y S y h se mantienen constantes durante la prueba de disolución, la ecuación queda de la siguiente forma:

$$M = K * t \dots \dots \dots (5)$$

En donde:

M = masa (mg) del fármaco disuelto a un tiempo t .

K = constante de disolución intrínseca (mg/min/cm²).

Al graficar la ecuación 5, con la cantidad o el porcentaje disuelto de fármaco en el eje de las ordenadas y el tiempo en el eje de las abscisas, se obtiene una línea recta; cuya pendiente dividida entre el área superficial corresponde a la constante de disolución intrínseca.^{13,17}

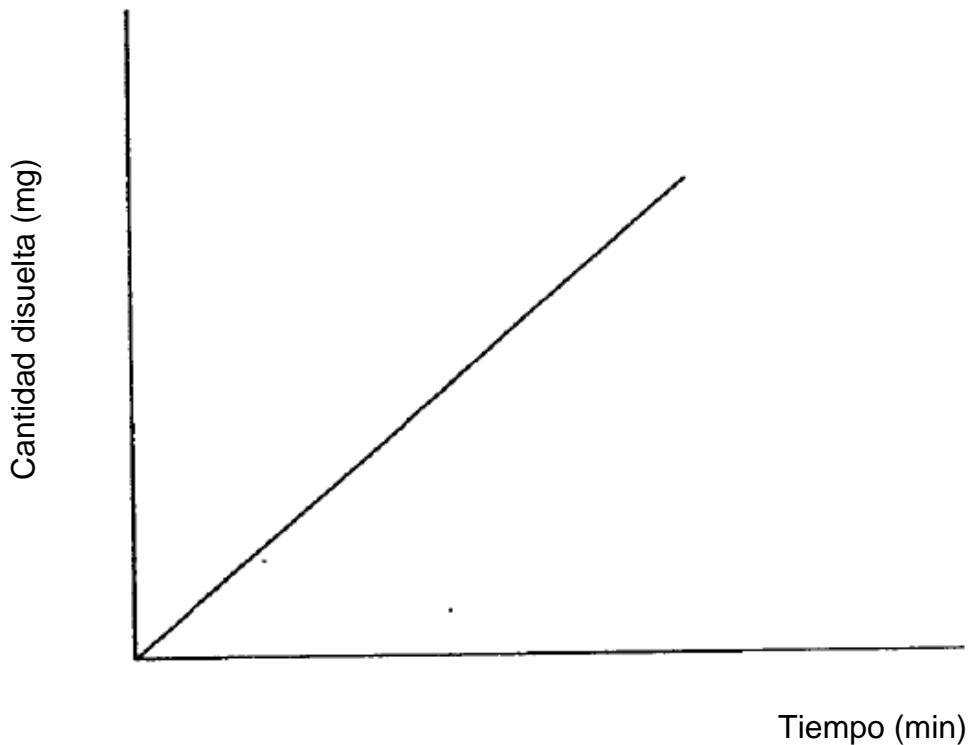


Figura 4. Gráfica de concentración en función del tiempo, aplicando la teoría y ecuación de Nernst y Brunner (Modificado de Cárdenas Rodríguez, H.L. & Cortes Arroyo, A.L.,1996).

Es decir:

$$K = m/A$$

Donde:

k = constante de disolución intrínseca (mg/min/cm²).

m = es la pendiente de la recta (mg/min)

A = es el área superficial del aparato (cm²)

Al observar la ecuación de Nernst-Brunner, se observa que se pueden realizar diferentes estrategias para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco (por ejemplo, incrementar la biodisponibilidad en el caso particular de fármacos pobremente solubles en medios acuosos), principalmente:¹⁸

1. El área superficial disponible para la disolución se debe incrementar, por ejemplo, mediante la disminución del tamaño de partícula.
2. La solubilidad aparente del fármaco se debe incrementar, por ejemplo, que el fármaco se presente en un estado sólido con un aumento de su energía o mediante la adición de surfactantes o ciclodextrinas.
3. La concentración del fármaco disuelto en el disolvente debe mantenerse bajo, por ejemplo, facilitando el transporte del fármaco lejos de su sitio de disolución.
4. El grosor del líquido, disminución de la capa estacionaria, por ejemplo, mediante el incremento en el grado de agitación del disolvente.
5. Aumento del coeficiente de difusión del fármaco en la capa estacionaria, por ejemplo, mediante la disminución de la viscosidad de disolvente.

Ecuación de Hixon y Crowell o ley de la Raíz cúbica.

En esta teoría, Hixon y Crowell en 1931 observaron que el área superficial o de difusión no se mantendría constante, ya que dicha área cambia en función con el paso de las moléculas del sólido hacia el líquido, lo que implica que la partícula sólida cada vez tendrá un radio más pequeño. Con base en esta premisa, decidieron modificar la ecuación de Noyes-Whitney con el fin de considerar el cambio en el área superficial que ocurre usualmente durante la disolución. Empezaron con la suposición de que la velocidad a la cual las sustancias se disuelven $\partial M/\partial t$ es proporcional al área superficial disponible (la cual es una función del tiempo), S_t y a la diferencia de la concentración " $C_s - C_t$ ":^{18,19}

$$\frac{\partial M}{\partial t} = -K' S_t (C_s - C_t) \dots \dots \dots (6)$$

En donde:

- dM es la cantidad de sustancia que se disuelve en el intervalo de tiempo dt .
- K' es una constante positiva.
- C_s es la solubilidad del fármaco en el disolvente.
- C_t es la concentración del fármaco disuelto en el disolvente a un tiempo t .
- S_t es el área superficial disponible en función del tiempo.

Se observa la presencia de un signo negativo en el otro lado de la ecuación y se debe al punto de vista siguiente: Hixson y Crowell consideraron el cambio en la masa de la sustancia no disuelta (esta disminuye con el tiempo). Para el caso especial que el cambio en la concentración del fármaco en el disolvente sea despreciable (esto es, bajo condiciones sink, en las cuales las concentraciones del fármaco permanecen despreciables a lo largo de los experimentos), el término " $C_s - C_t$ " puede ser considerado una constante (una dependencia potencial de la solubilidad del fármaco en el tamaño de partícula es despreciable). Por lo tanto, K' y " $C_s - C_t$ " pueden combinarse en una nueva constante, K'' :^{19,20}

$$\frac{\partial M}{\partial t} = -K'' S_t \dots \dots \dots (7)$$

Aún más importante, es que la superficie de las partículas disminuye con el tiempo. En el caso de una partícula esférica con un radio R_t , la superficie se puede calcular como: $S_t = 4\pi R_t^2$; y el volumen de la partícula, V_t , como: $V_t = 4/3\pi R_t^3$. Ya que "*masa = densidad * volumen*", es posible expresar la superficie de la esfera como función de su masa de la siguiente manera: $S_t = \text{constante} * M_t^{2/3}$. Por lo tanto, la ecuación 7 puede ser reescrita de la siguiente forma:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = -K''' M_t^{2/3} \dots \dots \dots (8)$$

En donde:

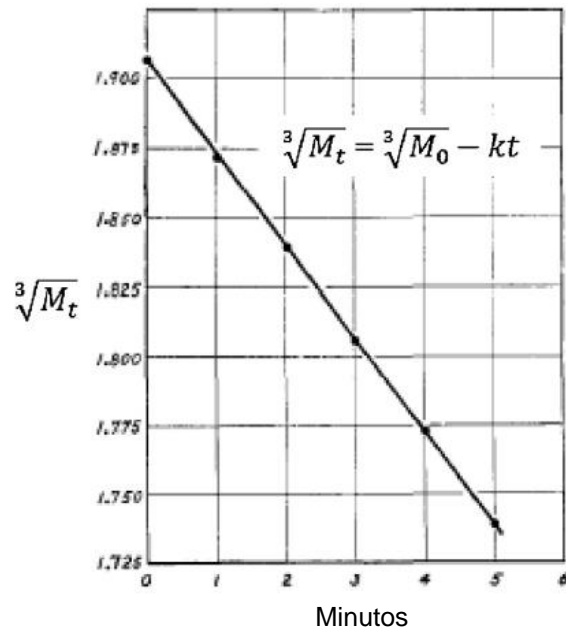
- K''' = es otra constante.
- M_t = es la masa restante en la partícula al tiempo t .

Integrando la ecuación 8, se llega a la ecuación de Hixson- Crowell o la ley de la raíz cúbica:^{20,21}

$$\sqrt[3]{M_t} = \sqrt[3]{M_0} - kt \dots \dots \dots (9)$$

En donde:

- M_0 y M_t denotan la masa de la partícula al tiempo = 0 y al tiempo t, respectivamente.
- K es una constante positiva.



Tiempo Minutos	Δt Min.	Masa Gramos	$\sqrt[3]{M}$	k
0	0	6.9229	1.9059
1	1	6.5540	1.8714	0.0345
2	1	6.2171	1.8388	0.0328
3	1	5.8893	1.8058	0.0330
4	1	5.5772	1.7734	0.0324
5	1	5.2607	1.7392	0.0342

Figura 5. Gráfico de la representación de la ecuación de Hixson-Crowell o “la ley de la raíz cúbica”, utilizando una masa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ expuesta al agua (Modificado de Siepmann, J., & Siepmann, F., 2013).

Por lo tanto, al graficar la ecuación de la raíz cúbica de la masa restante de la partícula en función del tiempo, se obtiene una línea recta, cuya pendiente es igual a $-K$, y intercepto con el eje de las y, es la raíz cúbica de la masa inicial, M_0 . La ecuación de Hixson-Crowell o la ley de la raíz cúbica, se basa en las siguientes suposiciones:

1. La concentración de la sustancia disuelta en el disolvente no cambia significativamente con el tiempo. Esto en caso, si se encuentra en condiciones sink.

2. La geometría de las partículas disueltas se considera esférica y no cambia con el tiempo.
3. Las partículas permanecen intactas y no se desintegran en pequeños fragmentos durante la disolución.^{21,22}

Teoría de la Renovación Superficial

En contraste con la ecuación de la capa de difusión estacionaria, esta teoría propuesta por Dankwerst en 1951, establece que

- No existe una capa estacionaria de saturación alrededor de las partículas sólidas.
- El flujo del disolvente alrededor de las partículas es de tipo turbulento.
- El líquido sobre la superficie del sólido es constantemente reemplazado por disolvente “fresco” o “limpio”.

El modelo propuesto por Dankwerst puede ser descrito como una capa muy delgada alrededor de la partícula sólida, de concentración menor a la saturación, que es expuesta constantemente a disolvente que, a su vez, tiene una concentración de soluto menor en comparación a la que tiene la capa delgada. De acuerdo con este modelo, el líquido en forma de remolino continuamente expone nuevas superficies del sólido; durante su tiempo de residencia en la interfase, estos paquetes de disolvente incorporan moléculas de soluto, de acuerdo con las leyes de difusión. Este proceso de renovación de superficie puede ser, por lo tanto, relacionado a la velocidad de transporte del soluto.²²

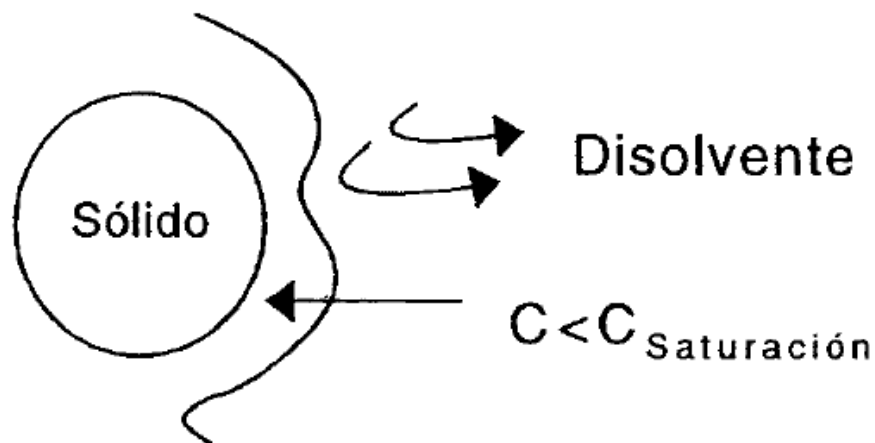


Figura 6. Esquema del modelo de renovación de superficie propuesto por Dankwerst para explicar el fenómeno de disolución sólido en líquido (Cárdenas Rodríguez, H.L. & Cortes Arroyo, A.L., 1996).

La ecuación propuesta para el modelo de Dankwerst es la siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = S\sqrt{\gamma D}(C_s - C_t)$$

En donde:

$\frac{dM}{dt}$ = velocidad promedio de producción de la superficie fresca.

γ = tensión superficial del líquido.

S = área superficial.

D = difusividad (coeficiente de difusión).

C_s = solubilidad (concentración de saturación).

C_t = es la concentración del soluto al tiempo t.

Teoría de la barrera interfacial o de solvatación limitada.

En contraste a la teoría de la capa estacionaria, la teoría de la barrera interfacial sugiere que la actividad en la superficie del soluto, en conjunto con su difusión subsecuente a través de la interfase, es relativamente más lenta que la difusión a través de la capa estacionaria.

La actividad superficial en este modelo no se considera instantánea, como lo es en el caso de la teoría de la capa estacionaria. Esto se debe a la presencia de una obstrucción por parte de la alta energía de activación que tiene que superarse antes que ocurra la disolución del sólido.

Por lo tanto, la velocidad de solubilización del soluto (el fármaco) en la capa estacionaria es el paso determinante, en contraste con la difusión del fármaco solubilizado hacia el seno del disolvente. Este modelo también sugiere que debido a la solvatación, se presenta una concentración intermedia en la interfase como función de la solubilidad en lugar de la difusión.^{13,22}

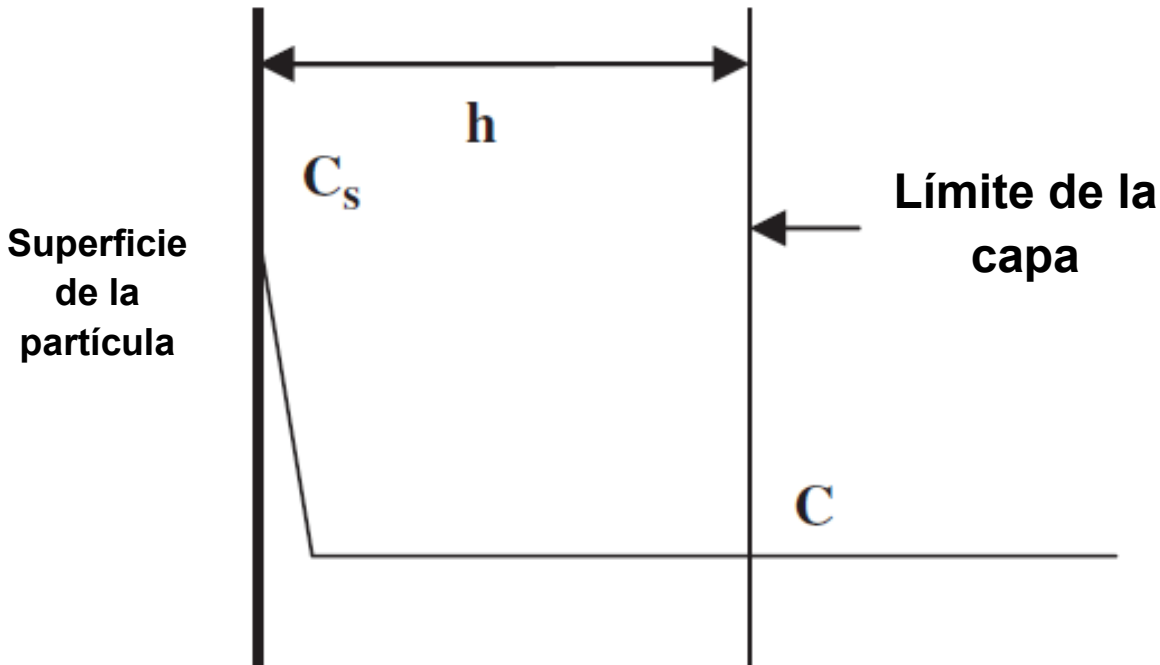


Figura 7. Teoría de la barrera interfacial (Modificado de Krishna, R., & Yu.L.,2008).

De acuerdo con esta teoría, la velocidad de disolución está dada por:

$$G = k_i(C_s - C_t)$$

En donde:

G = Es la velocidad de disolución por unidad de área.

K_i = Es el coeficiente interfacial de transporte.

C_s = solubilidad (concentración de saturación).

C_t = es la concentración del soluto al tiempo t.

La teoría de la disolución interfacial es aplicable con las siguientes consideraciones:

- La denominada "barrera interfacial" se presenta cuando es necesaria una alta energía de activación para lograr el proceso de transporte (deposición y solubilización) de las moléculas del soluto en la interfase. Es decir, la reacción heterogénea de interfase es el proceso más lento o limitante del fenómeno de disolución.
- No existe un equilibrio en la interfase.
- La velocidad de transporte difusional a través de la capa estacionaria (en la teoría de Nerst), o a través de los paquetes o remolinos de disolvente (en la teoría de Dankwerst), es un proceso más rápido que el de la reacción heterogénea en la interfase.
- El coeficiente de difusión del soluto no es independiente de su concentración en el medio.

Estos modelos han sido empleados solos o en combinación para describir el mecanismo de disolución. Sin embargo, el modelo de la capa estacionaria es el más simple y el más utilizado para describir el proceso de disolución de una sustancia pura.²³

Factores que afectan la velocidad de disolución

Los factores que afectan a la velocidad de disolución de las sustancias sólidas pueden agruparse en dos categorías: factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco y factores dependientes de las condiciones en las que se realiza el estudio. Aunado a esto, se tiene que considerar que cuando un fármaco se encuentra en una forma farmacéutica, existe una tercera categoría que agrupa a los factores tecnológicos y de formulación, así como a las condiciones ambientales de fabricación y almacenamiento de la forma farmacéutica.

Propiedades fisicoquímicas del principio activo

- ✓ Peso molecular
- ✓ Polaridad
- ✓ Tamaño de partícula
- ✓ Cristalinidad
- ✓ Polimorfismo
- ✓ Hidratación

Condiciones del ensayo

Medio de disolución (disolvente)

- ✓ Temperatura
- ✓ pH
- ✓ Viscosidad
- ✓ Fuerza iónica
- ✓ Tensión superficial
- ✓ Polaridad

Características del equipo

- ✓ Tipo de aparato
- ✓ Modalidad del procedimiento
- ✓ Recipiente
- ✓ Agitación

Forma farmacéutica

- ✓ Formulación

- ✓ Proceso fármaco-técnico
- ✓ Almacenamiento

Para obtener resultados confiables, todas estas variables que influyen en la determinación de la velocidad de disolución deben ser completamente comprendidas, es decir, saber cuál es el impacto que genera la modificación de una de estas variables en la respuesta obtenida y de ser posible controlarlas para que los resultados sean consistentes.^{11,21}

Disolución intrínseca

La disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de un fármaco cuando las condiciones tales como el área superficial, la temperatura y la agitación o la velocidad de agitación, pH y la fuerza iónica del medio de disolución se mantienen constantes. Este parámetro permite la evaluación de fármacos candidatos y ayuda a comprender su comportamiento bajo condiciones fisiológicas.

La velocidad a la cual una sustancia se disuelve en un líquido para formar una solución está gobernada por parámetros físicos tales como el área superficial de la sustancia a un tiempo determinado durante el proceso de disolución, la forma de la sustancia, las características de la interfase sólido/líquido, y la solubilidad de la sustancia en el líquido. Por lo tanto, una disolución puede ser considerada como una reacción específica de tipo heterogéneo, la cual resulta en una transferencia de masa como un efecto neto entre el escape y la deposición de moléculas del soluto en la superficie sólida.

Para calcular la velocidad de disolución intrínseca, se requiere determinar la máxima solubilidad del fármaco en agua y en otros medios comunes de disolución a 37°C, así como determinar el coeficiente de difusión o traslado de la molécula en el medio de disolución. La solubilidad y la velocidad de disolución intrínseca de un fármaco deben ser determinadas en función del pH dentro del rango fisiológico en medios acuosos. Esta puede ser obtenida empleando un dispositivo en específico, en el cual el fármaco comprimido es expuesto al medio de disolución en un área superficial constante, y su valor se expresa en $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$.^{24,25,26}

La importancia de determinar la constante de disolución intrínseca recae en la información que esta pueda brindar, por ejemplo:

- Selección de algunos estados sólidos de los fármacos (polimorfos, sales o solvatos) y estrategias para la selección de la formulación del fármaco (dispersión sólida, ciclodextrinas o cocristales).
- Optimización del tamaño de partícula para asegurar la disolución completa.
- Evaluación de la solubilidad de un fármaco de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica.

- Desarrollo de pruebas de disolución (determinación de los parámetros críticos que influyen en la velocidad de disolución intrínseca).

Asimismo, el significado de esta constante fue determinado por Kaplan en 1972, empleando la técnica de Wood, y con los resultados obtenidos, determinó los siguientes parámetros relacionados con la constante de disolución intrínseca:

- Aquellos compuestos con un valor de disolución intrínseca (K) > 1 mg/min/cm² no presentarán una velocidad de disolución limitante para su absorción.
- Aquellos compuestos con un valor de disolución intrínseca (K) < 0.1 mg/min/cm², generalmente presentarán una velocidad de disolución lenta, que es limitante para su absorción.
- Para los compuestos con valores comprendidos entre estos límites, deberán considerarse otros factores, a fin de establecer si potencialmente presentarán problemas de disolución.^{13,23}

Métodos para determinar la velocidad de disolución intrínseca

Método de la tableta suspendida.

En 1958 Nelson, E., diseñó una técnica para estudiar la velocidad de disolución de diferentes ácidos débiles y sus sales de sodio en diferentes medios de disolución que emulasen las condiciones de los fluidos gastrointestinales con su respectivo pH. En este estudio, Nelson preparó diversas muestras de ácidos débiles y sus sales de sodio, mediante la compresión de estas en un molde de ½ de pulgada, con punzones de cara plana a una presión de 50,000 psi.

Seguidamente, colocó estos comprimidos en una placa de aluminio, y posteriormente los suspendió con la ayuda de un hilo de nylon conectado a un gancho de una balanza, de tal manera que le permitiese la inmersión de toda la placa en el medio de disolución posicionado encima del plato de la balanza para registrar la pérdida del peso de los comprimidos a intervalos de tiempo. Con los resultados obtenidos, Nelson calculó la velocidad de disolución intrínseca dividiendo la cantidad disuelta de los compuestos por minuto entre el área del comprimido y con ello hizo una aproximación del proceso de absorción de estos compuestos en el cuerpo humano.^{24,28}

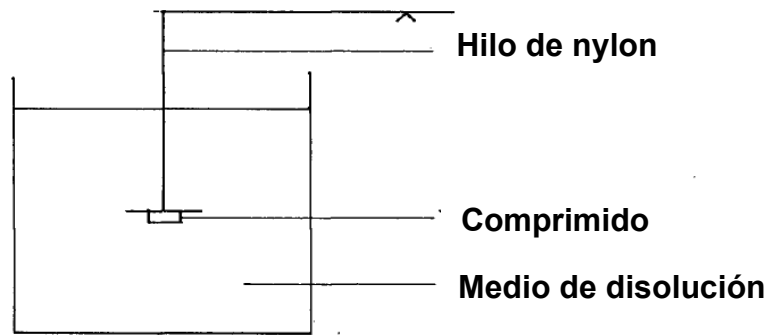


Figura 8. Esquema del aparato usado por Nelson en su teoría de la tableta suspendida (Modificado de Desta,B., 1972).

Método del disco rotatorio

Este método fue propuesto por Levy y Sahli en 1962, con el principal objetivo de comparar la absorción gastrointestinal del ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de aluminio en humanos. Para ello, y con la ayuda de una prensa hidráulica, hicieron tabletas de los dos fármacos a una fuerza de compresión de 50,000 libras por pulgada cuadrada (lb/in^2). Posteriormente, colocaron estas tabletas en un soporte de acrílico con parafina, de tal manera que únicamente una de las caras de la tableta estuviera expuesta al medio de disolución. Finalmente, unieron este soporte a una varilla de metal conectada a un motor de agitación y lo sumergieron en un matraz redondo de tres bocas con 200 mL de medio de disolución a 37°C . Con los resultados obtenidos, calcularon la velocidad de disolución intrínseca para cada uno de los fármacos.^{25,26,28}

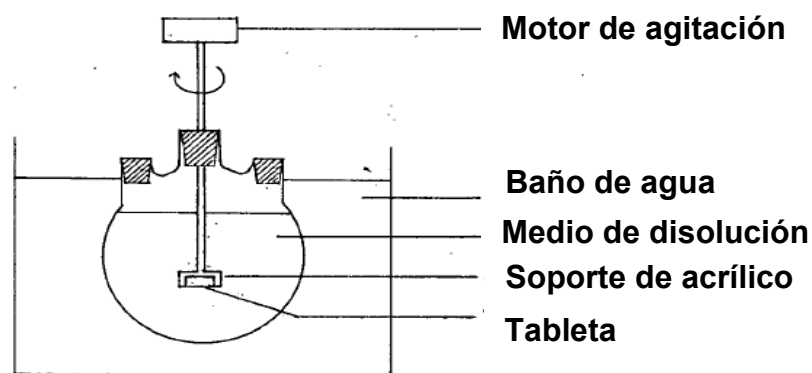


Figura 9. Esquema del aparato usado por Levy y Sahli en 1962 para la comparación del ácido acetilsalicílico y el acetilsalicilato de aluminio. (Modificado de Desta, B., 1972).

Método del disco estático

Este método fue diseñado por Levy en 1963 y es una modificación al método del disco rotatorio que tuvo por objetivo estudiar los efectos que tienen ciertos factores de la formulación de una tableta en la velocidad de disolución del principio activo. Para ello, Levy utilizó tabletas radiopacas de sulfato de bario hechas a través de un proceso de granulación húmeda y su posterior compresión con almidón como el desintegrante en la formulación de la tableta. Posteriormente, estas tabletas las colocó en un soporte de acrílico y este a su vez lo colocó en un vial de plástico adecuado con un tapón de goma que en su interior tenía 25 mL de una solución de HCl 0.1N a 37°C. Finalmente, después de un intervalo de tiempo (1 a 2 horas), Levy determinó la cantidad de fármaco disuelto en el medio y con esta información obtuvo el promedio de la velocidad de disolución (cantidad/área/tiempo) de la tableta.^{27,28,29}

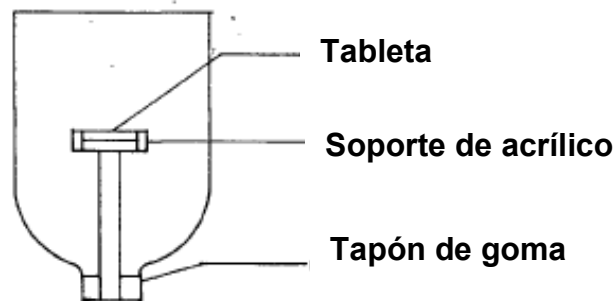


Figura 10. Esquema del aparato usado por Levy en 1963 para la determinación de los efectos que tienen ciertos factores de la formulación de una tableta en la velocidad de disolución. (Modificado de Desta, B., 1972).

Método de Wood

Este método fue elaborado por Wood y colaboradores y consistió en el desarrollo de un aparato que permitiese evaluar la velocidad de disolución intrínseca de fármacos. Dicho aparato estaba compuesto por un punzón y una matriz, en la cual se introducía por la parte inferior el fármaco, de tal manera que este quedase en el centro. Una vez dentro de la matriz, el fármaco se comprimía con el punzón y se aseguraba este último con la ayuda de una junta de hule para impedir que el líquido entrase por la parte superior. Finalmente, se sumergía la matriz en el medio de disolución y se conectaba a un motor para rotarla a la velocidad deseada.^{30,33}

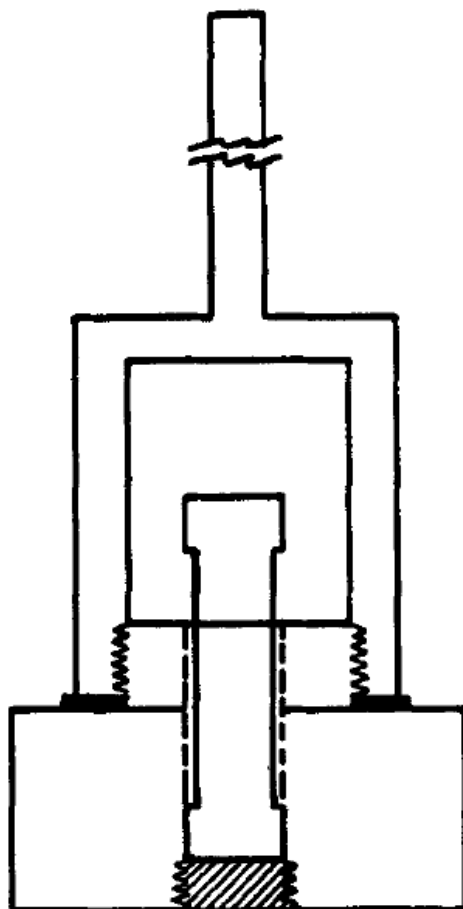


Figura 11. Esquema del aparato que utilizó Wood y colaboradores, para determinar la velocidad de disolución intrínseca. (Wood, J.H. et al.,1965).

Con el paso del tiempo, las condiciones y los métodos empleados para determinar la velocidad de disolución intrínseca han sufrido modificaciones para estandarizar la prueba de disolución intrínseca y descubrir nuevos métodos que ayuden a facilitar la determinación.

Métodos farmacopeicos

De acuerdo con lo reportado en la USP y la Ph.Eur, existen dos tipos de aparatos utilizados para realizar la prueba de disolución intrínseca: el método del disco rotatorio, también conocido como el método de Wood y el método del disco estacionario. En estos métodos, el compacto es una masa no desintegrable que resulta de la compresión del material en análisis, utilizando condiciones de presión apropiadas, y exponiendo un área del material compactado a un medio de disolución adecuado, mientras se mantiene una velocidad de agitación constante, temperatura, pH y fuerza iónica. Los procedimientos de disolución del disco rotatorio

y disco estacionario son suficientemente versátiles para permitir el estudio de las características de los compuestos de interés farmacéutico bajo una gran variedad de condiciones de prueba. Las características comunes a ambos aparatos incluyen las siguientes:³⁰⁻³³

- Son adaptables al uso con aparatos de disolución estándar y ambos usan una matriz de tableta para contener el compacto no desintegrable durante la prueba de disolución.
- Dependen de la compresión del compuesto de prueba en un compacto que no se descame ni desprenda durante la prueba de disolución.
- Una superficie única de geometría y dimensiones físicas conocidas se expone a disolución.^{24,26}
- La matriz está localizada en una posición fija en el vaso, lo cual disminuye la variación de condiciones hidrodinámicas.

La principal diferencia entre los dos procedimientos es la fuente del flujo del líquido sobre la superficie en disolución. En el caso del procedimiento del disco rotatorio, el flujo del líquido se genera por rotación de la matriz en un líquido quiescente, mientras que en el procedimiento del disco estacionario el flujo del líquido se produce con una paleta u otro dispositivo mezclador.³²

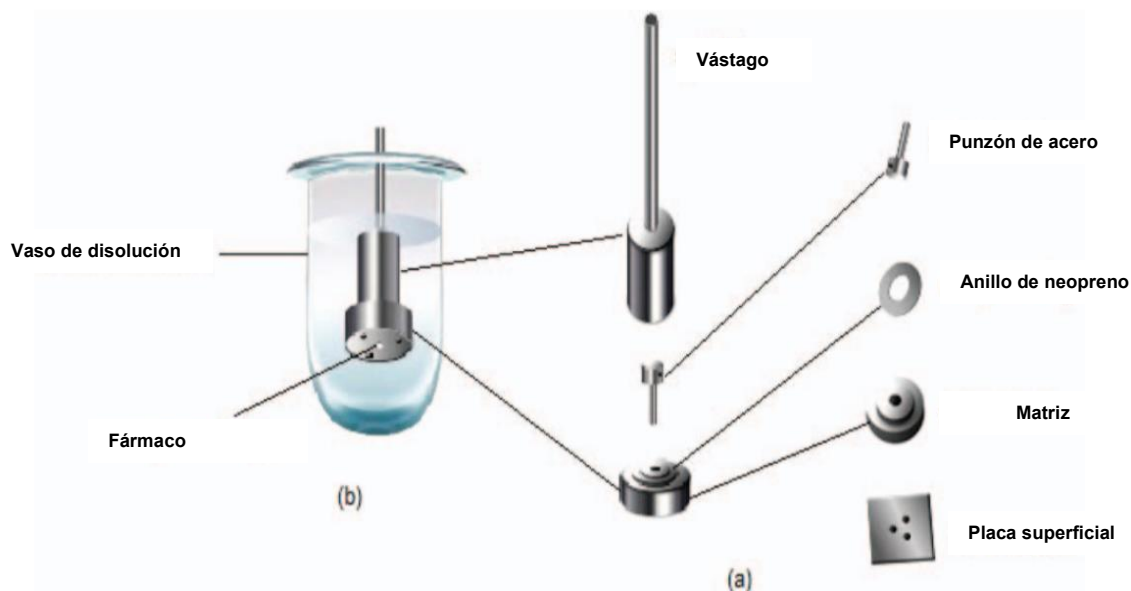


Figura 12. Sistema del método del disco rotatorio (Aparato de Wood): (a) aparato no armado y (b) configuración del aparato en el equipo de disolución. (Modificado de Issa, M.G. & Ferraz, H.G, 2011).

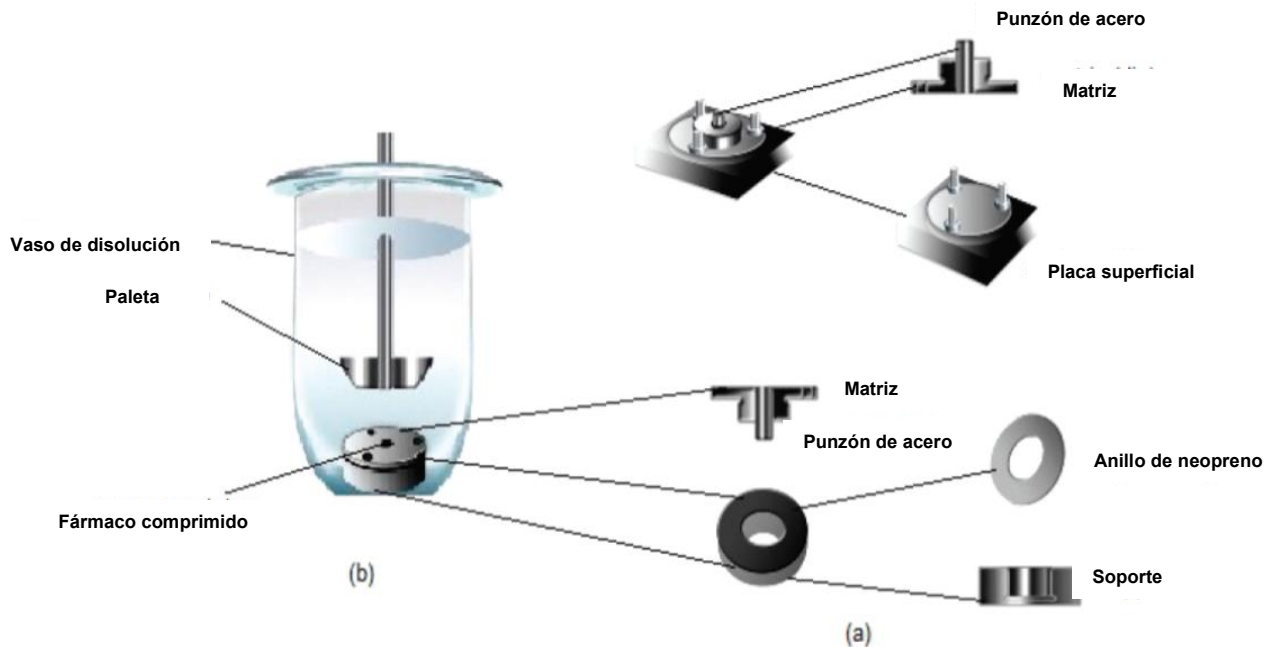


Figura 13. Método del disco estacionario: (a) aparato no armado y (b) configuración del aparato en el equipo de disolución. (Modificado de Issa, M.G. & Ferraz, H.G, 2011).

Consideraciones generales para la prueba de disolución intrínseca

Preparación del comprimido

Se debe conectar la placa de superficie inferior a la cara inferior de la matriz o como alternativa, insertar el punzón por la parte inferior usando un sistema de sujeción apropiado. Se pesa con exactitud la cantidad de material necesario para producir un comprimido aceptable y transferirlo a la cavidad de la matriz. Se coloca el punzón superior dentro de la cavidad de la matriz y se comprime el polvo en una prensa hidráulica.

Para realizar un comprimido adecuado, se debe tomar en cuenta la naturaleza del material a analizar, por lo general, muchos de los compuestos estudiados son de carácter orgánico, de tal manera que la presión recomendada para realizar el comprimido es de 15MPa durante 1 minuto. Es importante mencionar que durante la compresión pueden ocurrir cambios en la forma cristalina; por lo tanto, es necesario confirmar el estado sólido del compuesto por medio de difracción de rayos X u otras técnicas. ³⁰⁻³³

Elección del medio de disolución

Se debe tener en cuenta, que para realizar adecuadamente este procedimiento se debe mantener condiciones de exceso de solubilidad (condiciones sink) para evitar

que se retarde artificialmente la velocidad de disolución debido al acercamiento del medio al punto de saturación del soluto.

Las mediciones de disolución se hacen típicamente en medios acuosos a un intervalo de pH fisiológico y a una temperatura de 37°C para asemejar las condiciones fisiológicas.

Siempre que sea posible, el procedimiento se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que se usan para determinar la solubilidad intrínseca de la forma del estado sólido en análisis. Los medios de disolución se deben desgasificar inmediatamente antes del uso para evitar la formación de burbujas de aire sobre la superficie del compacto o de la matriz.^{32,33}

Armado del equipo

El armado inicia con la unión de la base de la matriz con la placa de superficie de acero pulido a través de tres orificios roscados, posteriormente, se coloca la cantidad del material a analizar en la cavidad de la matriz y se inserta el punzón para comprimir el material con ayuda de una prensa hidráulica, y se asegura el punzón con una junta de neopreno. Finalmente, el montaje de la matriz se conecta a un eje para que pueda descender hacia el medio de disolución y se pueda realizar la prueba. Este proceso queda ejemplificado en la figura 8 y 9.

Una vez montado el equipo, la USP recomienda una velocidad de 300 rpm para realizar la prueba, dado que la velocidad de disolución depende de la velocidad de rotación utilizada.

Este parámetro se selecciona de tal forma que permita realizar al menos 5 puntos de muestro durante la prueba, siempre teniendo en cuenta de que si las velocidades elegidas son excesivas se pueden crear patrones de cizallamiento en la superficie del material en disolución.^{32,33}

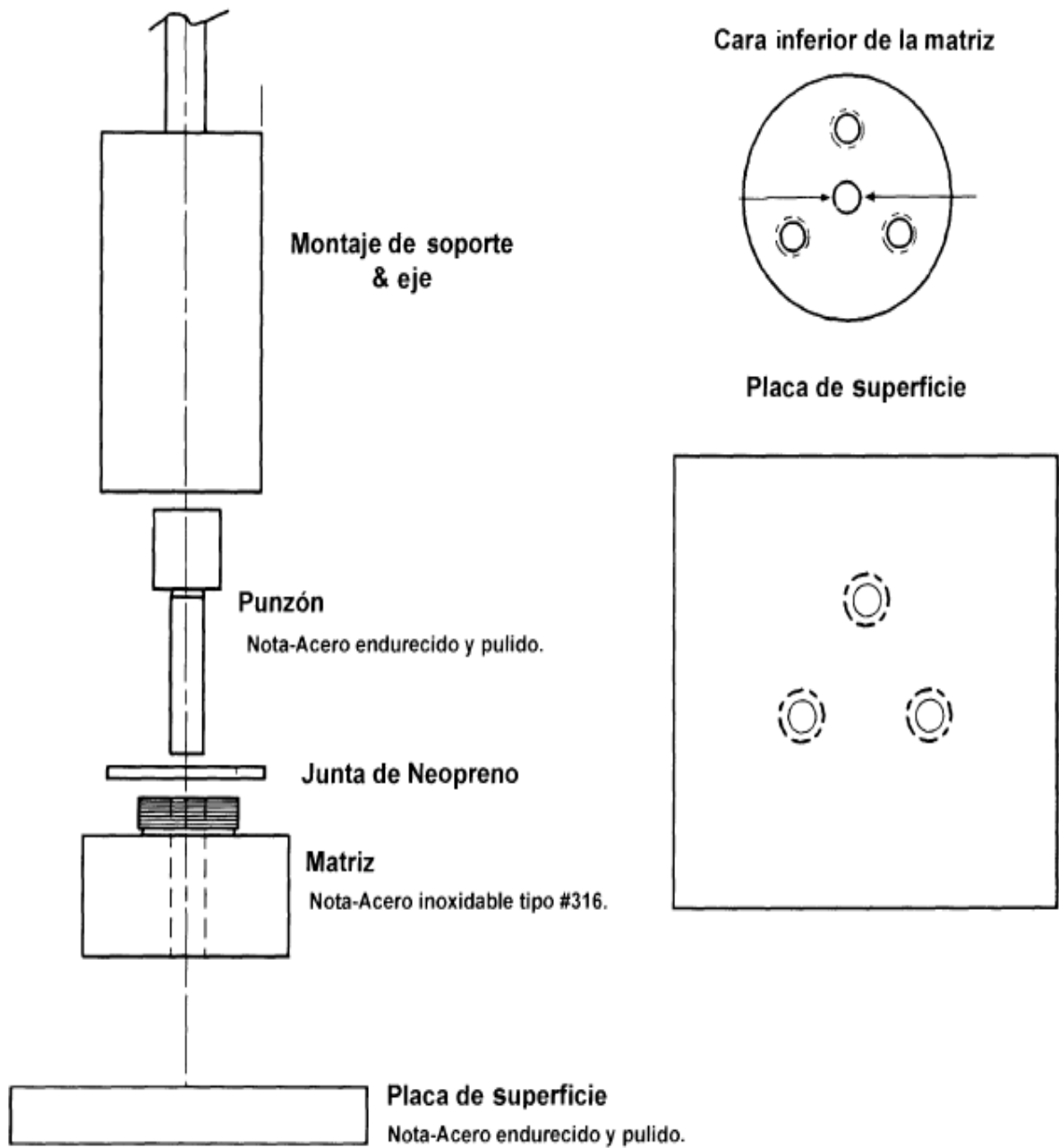


Figura 14. Esquema de las partes que componen el aparato de Wood. (*Farmacopea de los Estados Unidos de América 37 NF 32, 2014*).

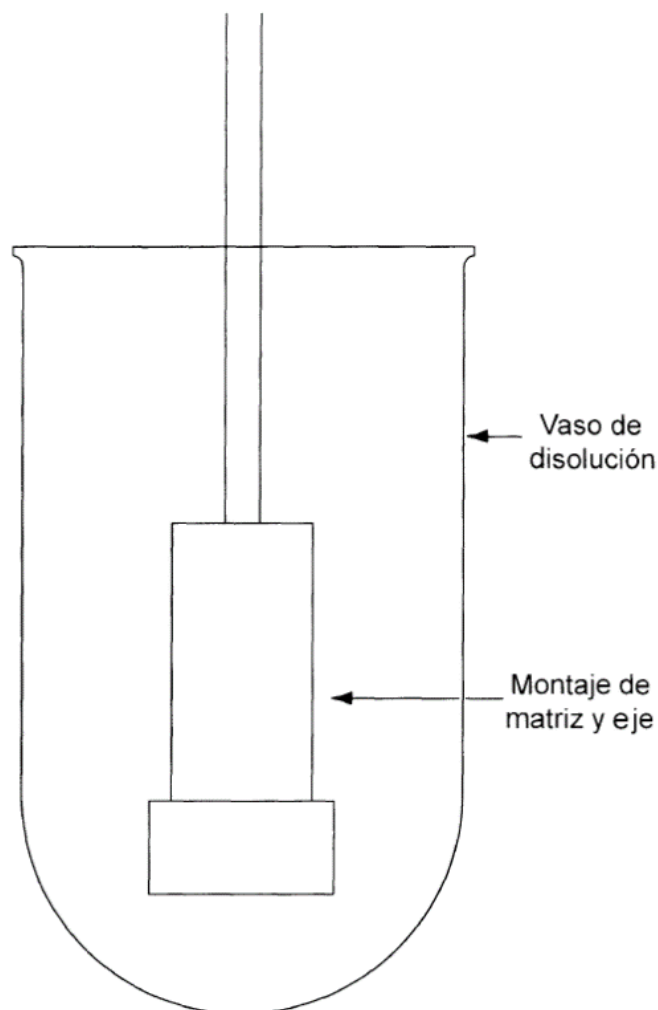


Figura 15. Esquema del equipo montado y sumergido en el medio de disolución. (*Farmacopea de los Estados Unidos de América 37 NF 32*, 2014).

Disco estacionario

El aparato consta de un punzón de acero, una matriz y una placa de superficie. La base de la matriz tiene tres agujeros para conexión a la placa de superficie. Los tres tornillos fijos sobre la placa de superficie se insertan a través de los agujeros de la matriz y luego se aseguran con tres tuercas y arandelas. El material de prueba se coloca dentro de la cavidad de la matriz. Luego se inserta el punzón en la cavidad y se comprime con la ayuda de la prensa hidráulica. La placa de superficie se desconecta de la matriz para exponer la superficie lisa del compacto. Alrededor del hombro roscado de la matriz, se coloca una junta y luego se enrosca una tapa de polipropileno en el hombro roscado de la matriz.³⁰⁻³²

El montaje de la matriz se coloca en el fondo plano de un vaso de disolución especialmente diseñado. Posteriormente, se coloca la unidad de mezclado (la paleta) a una distancia apropiada (por lo general a 2.54 cm) de la superficie del compacto. Finalmente, el montaje de la matriz y la unidad de mezclado se deben alinear para garantizar una hidrodinámica uniforme y no debe haber burbujas de aire presentes en la superficie del compacto a lo largo de la prueba.³⁰⁻³³

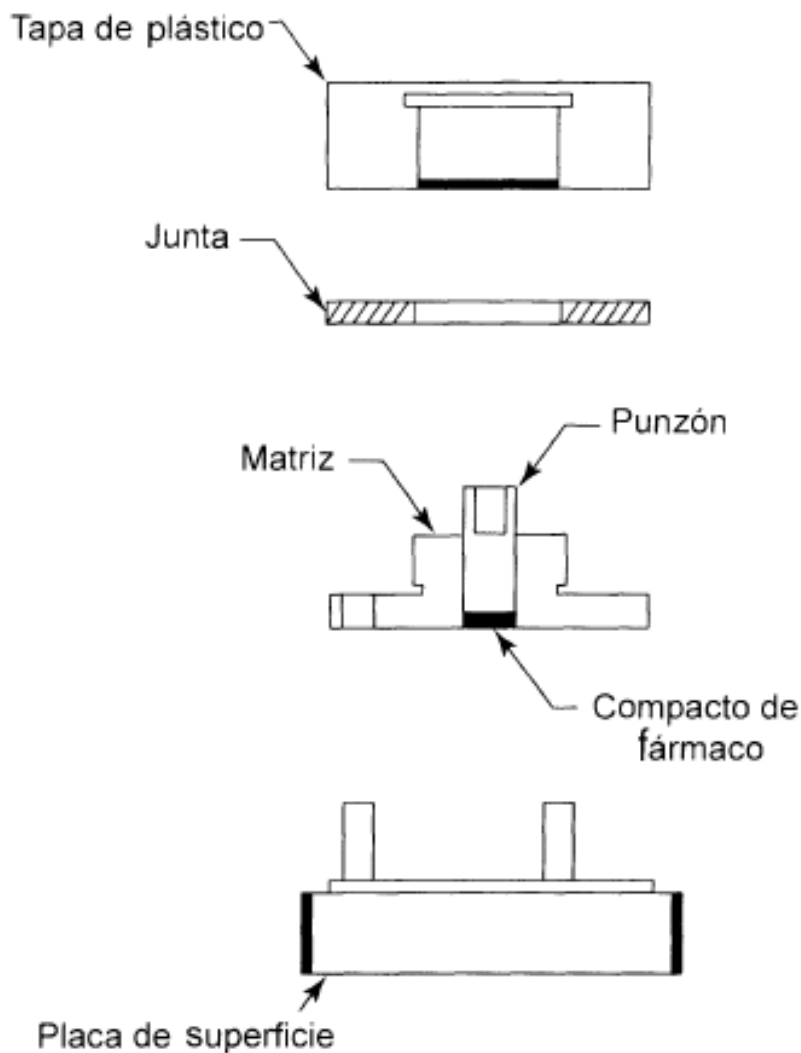


Figura 16. Esquema del disco estacionario y las partes que lo conforman. (*Farmacopea de los Estados Unidos de América 37 NF 32*, 2014).

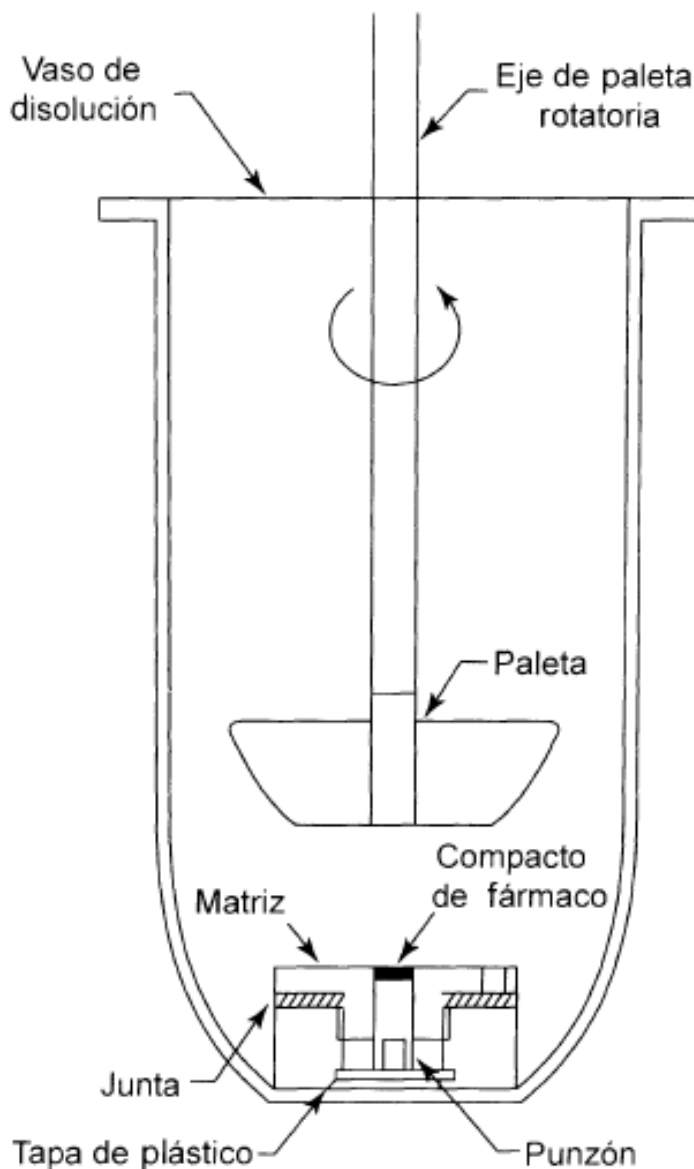


Figura 17. Esquema del equipo montado y sumergido en el medio de disolución. (*Farmacopea de los Estados Unidos de América 37 NF 32*, 2014).

La velocidad de disolución depende de la velocidad de rotación y de la hidrodinámica precisa que exista. Por lo general, la concentración de la muestra de prueba se mide en función del tiempo y después se calcula la cantidad disuelta. El intervalo de muestreo se determinará de acuerdo con la velocidad del proceso de disolución.³²⁻³⁴

Nuevos aparatos o modificaciones a los aparatos existentes para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca.

La velocidad de disolución intrínseca se mide típicamente utilizando un compacto del polvo en discos rotativos o estáticos (aparatos descritos en las farmacopeas), sumergidos en un medio de disolución para simular las condiciones fisiológicas del cuerpo humano. Sin embargo, uno de los grandes retos que conlleva realizar este tipo de pruebas en las etapas tempranas del desarrollo de un medicamento, es la cantidad de fármaco disponible. El avance de la tecnología ha permitido que se hayan diseñados nuevos métodos que coadyuven a eliminar estas barreras para determinar el parámetro de la constante de disolución intrínseca y que dichos métodos únicamente utilicen pequeñas cantidades de fármaco y/o volúmenes para realizar la prueba.^{14,36}

Método del disco miniaturizado

Dicho método fue reportado en 2008 por Avdeef y Tsinman y tuvo por objetivo demostrar que un modelo miniaturizado del disco estacionario puede producir resultados confiables como los obtenidos por los métodos farmacopeicos, sin la necesidad de requerir algún tipo de ajuste. Las ventajas que presenta este método en contraste con los métodos farmacopeicos son las siguientes:

- La cantidad de fármaco o el material en estudio necesario para realizar el comprimido. Mientras que este método requiere una cantidad tan pequeña como 5 mg para realizar el compacto, los métodos farmacopeicos utilizan una gran cantidad del fármaco o material en estudio que puede ser hasta 700 mg.
- Un volumen considerablemente menor del medio de disolución empleado en contraste con los métodos farmacopeicos; volúmenes menores de 10 mL en contraste con los volúmenes de 150-900 mL.
- La lectura de la concentración del fármaco se realiza *in situ* con la ayuda de una fibra óptica UV que funge como el espectrofotómetro.^{35,36}

El equipo se compone de un sistema de compresión, un transportador de teflón, una barra magnética, un vial de vidrio con fondo plano y una sonda de fibra óptica UV que funge como el espectrofotómetro. En el sistema de compresión, se coloca aproximadamente 5 mg del material o fármaco a analizar en un agujero cilíndrico con un área de 0.071cm^2 y con la ayuda de un punzón, se comprime por 1 minuto a una presión de 120 bar. Posteriormente, se coloca en el transportador de teflón y se verifica la velocidad de rotación. Finalmente se coloca en el medio de disolución y se realiza la cuantificación del material disuelto por tiempo, para así calcular la velocidad de disolución intrínseca ($\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$).³⁶⁻⁴⁰

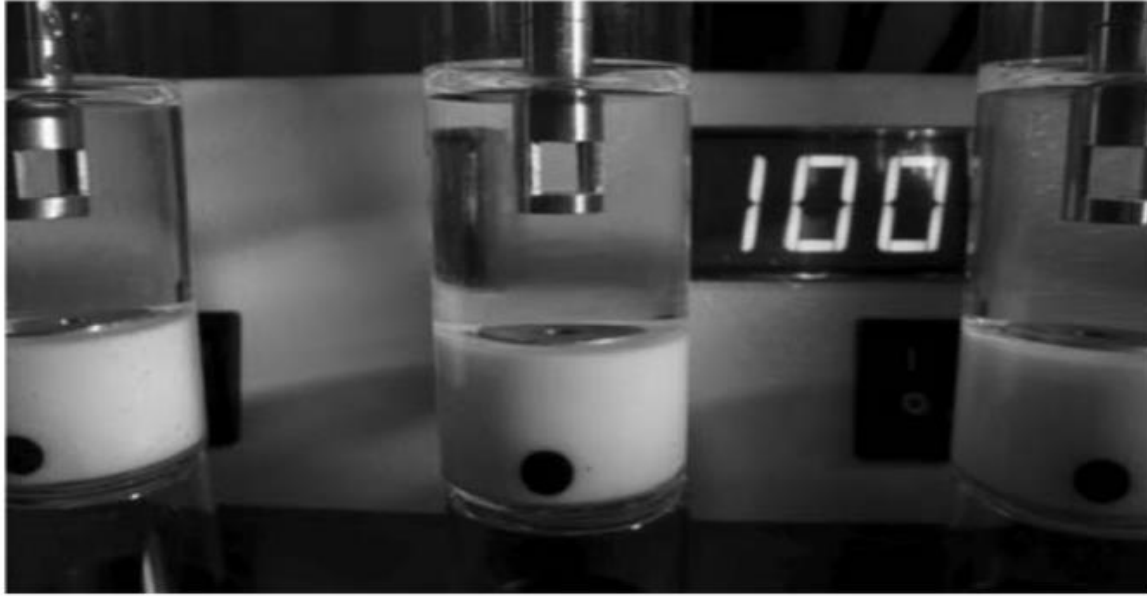


Figura 18. Fotografía del aparato del disco miniaturizado. (Avdeef, A., & Tsinman, O., 2008).

Ensayo de detección de la disolución intrínseca miniaturizada (MINDISS)

Este método fue reportado por Alsenz et al. en 2015 con el objetivo de establecer y evaluar un modelo de disolución intrínseca que se adaptase a las necesidades y al flujo de trabajo en las etapas tempranas y tardías de la preformulación de un medicamento. En este modelo, se utilizan contenedores que tienen una sección tubular que retiene el comprimido en su fondo y que posteriormente se sumerge en un pozo de una placa de microtitulación con medio de disolución para realizar la prueba.^{39,40}

El montaje de este equipo comienza con el contenedor, el cual se monta en un soporte plano y se le coloca una capa de separación entre la apertura inferior del contenedor y el soporte plano. Posterior al llenado del contenedor con una cantidad definida del material a analizar, entre 2-5 mg, se inserta un émbolo para ejercer presión de 2247 psi o 158 kp/cm² sobre el material. Después de la compresión, se retira el émbolo y se desmonta el contenedor del soporte plano. Posteriormente, el contenedor con el polvo comprimido con un área de 3.14 mm², se monta en un transportador y se inserta en un pozo de una placa de microtitulación que contiene el medio de disolución y una barra magnética para realizar la agitación del medio.

Después de un periodo de tiempo determinado, las muestras del contenedor se mueven a otro pozo de la placa de microtitulación con nuevo medio de disolución y se repite este proceso sucesivamente con los demás pozos de la placa. El material disuelto en el medio de disolución de cada pozo se cuantifica mediante la técnica

de UPLC y se calcula la velocidad de disolución intrínseca del material ($\text{mg min}^{-1} \text{cm}^2$).³⁹⁻⁴¹

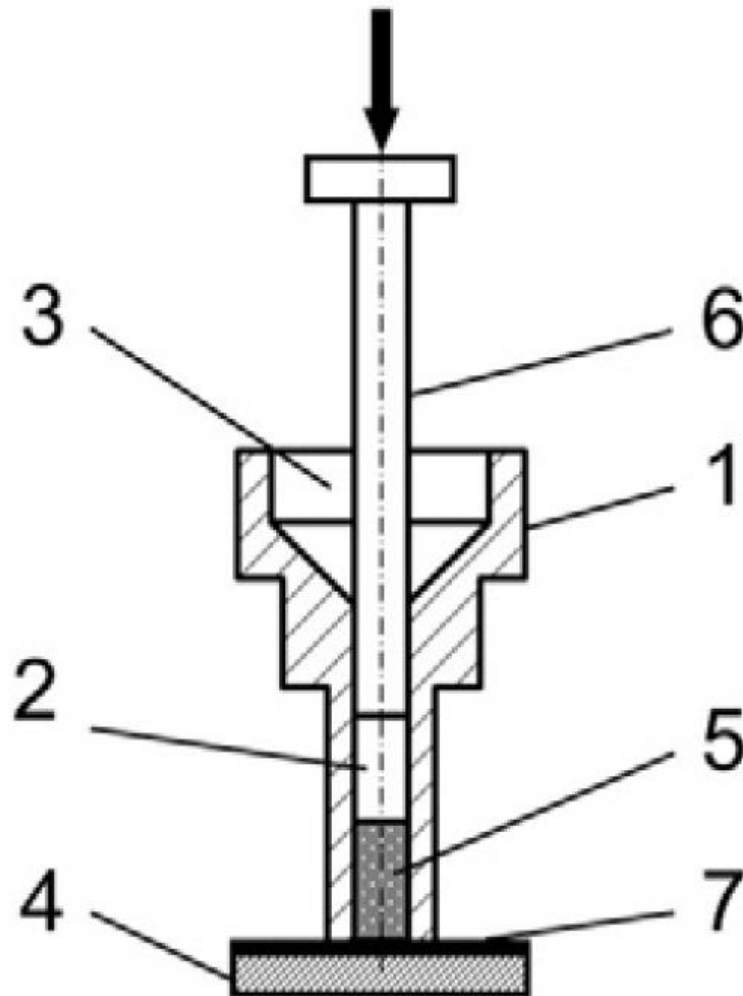


Figura 19. Representación esquemática de los componentes del MINDISS. (1) Contenedor, (2) Sección tubular, (3) embudo. El contenedor se monta en el soporte plano (4), se llena la sección tubular con el material (5) y se comprime con un émbolo (6). La capa de separación (7) permite la subsecuente remoción del contenedor. (Modificado de Alsenz, J., et. al, 2015).

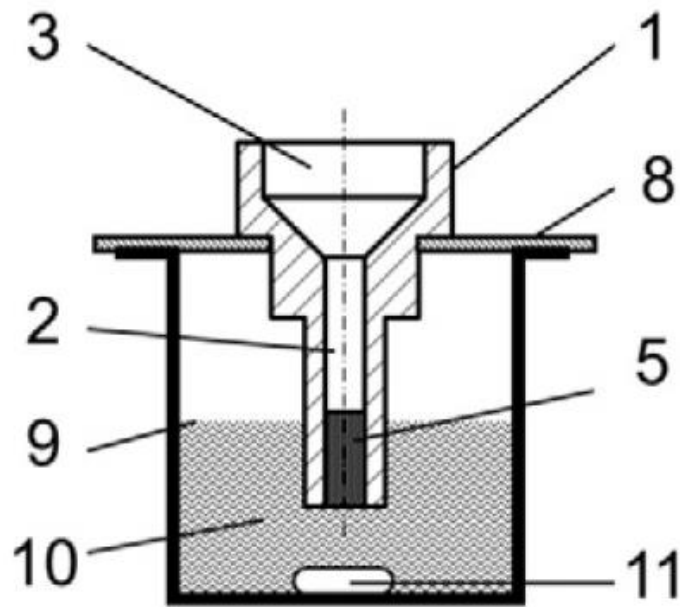


Figura 20. Esquema del contenedor (1) montado en el transportador (8) en un solo pozo (9) de la placa de microtitulación. El comprimido (5) se expone al medio de disolución (10) y el medio de disolución se agita con una barra magnética (11) (Modificado de Alsenz, J., et. al, 2015).

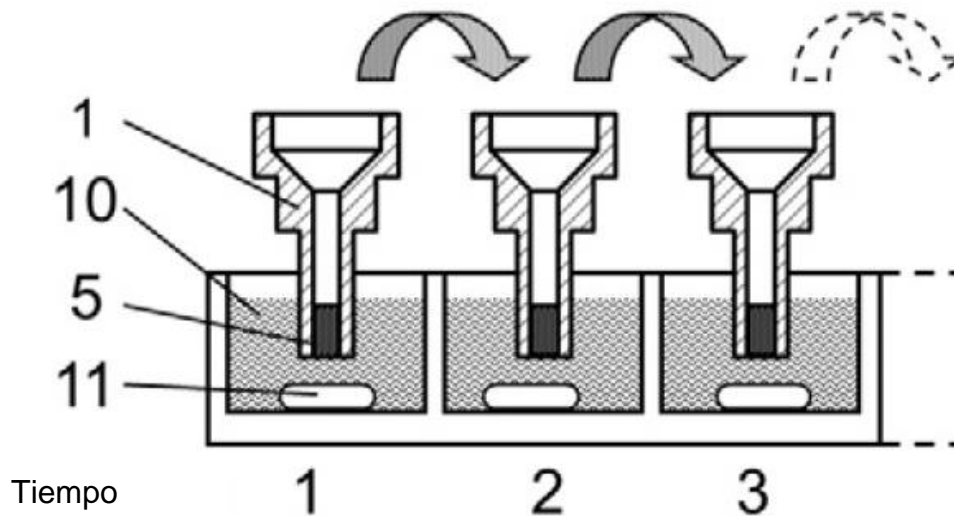


Figura 21. Esquema de la transferencia del contenedor a distintos pozos de la placa de microtitulación con nuevo medio de disolución a diferentes tiempos. (Modificado de Alsenz, J., et. al, 2015).

El instrumento SiriusT3

El instrumento SiriusT3 es un ejemplo claro de un equipo que ha sido desarrollado para entender el comportamiento de la disolución de muestras a escala pequeña. Este sistema de titulación automatizado con un control de pH y sonda de fibra óptica UV que permite la monitorización *in situ* de la disolución de fármacos en periodos de tiempos a través del método de espectrofotometría UV. El sistema SiriusT3 originalmente fue diseñado para realizar ensayos de disolución que pudieran ser utilizados para evaluar el comportamiento de cocrisales utilizando pequeñas cantidades del fármaco y controlar *in situ* el pH del medio. Dicho sistema se compone de un soporte en donde se coloca el disco con la tableta, una sonda de fibra óptica UV, un sensor de temperatura, un agitador, un vial de vidrio, un electrodo de pH y un dispensador. Para realizar la determinación de la velocidad de disolución intrínseca en este sistema, se empieza con la formación de la tableta. Para ello, se pesa entre 5-10 mg del compuesto a analizar y se traspasa a discos de 3 mm de diámetro y se comprimen por 2 minutos a una presión de 80 kg. Posteriormente, estos discos se colocan en un soporte y se mantienen en lugar con la ayuda de un sello, el cual previene que se exponga el área posterior del disco al medio de disolución. Finalmente, el soporte se coloca dentro del vial con 10-20 mL de solución buffer a el pH deseado para realizar la prueba y se empieza con la recolección de datos con apoyo de la sonda de fibra óptica UV.⁴¹⁻⁴³

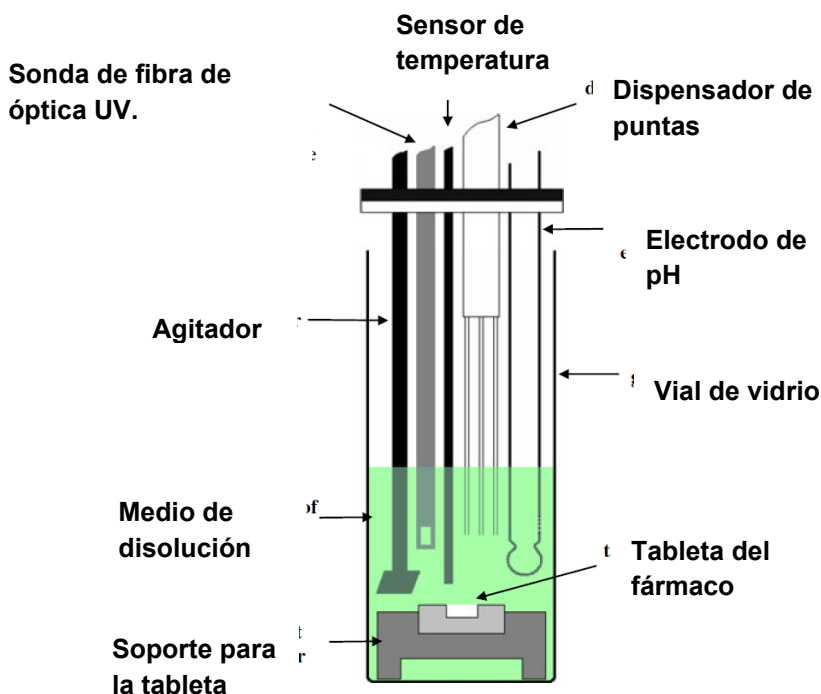


Figura 22. Ensayo de disolución a escala pequeña (Sistema Sirius). (Modificado de Box, K.J., et.al, 2016).

Representación de la disolución de superficie (SDI)

La representación UV ha sido explorada como una herramienta para la caracterización cuantitativa y cualitativa de la disolución y liberación de fármacos con la particular característica de proveer la visualización en tiempo real del transporte del fármaco de la periferia de la formulación hacia la solución. La representación UV utiliza características de la absorbancia UV para crear mapas determinados de la concentración de un analito dentro de un material transparente.

De manera comercial, se encuentra disponible el sistema de representación Sirius SDI. Dicho sistema se compone por una lámpara pulsada de xenón como fuente de luz, un filtro de paso de banda para la selección de la longitud de onda, un cable de fibra óptica para presentar la luz a la muestra en una celda de cuarzo, un lente colimador de luz, un sensor CMOS para la medición de la luz y un sistema de celda de flujo continuo.⁴²⁻⁴⁴

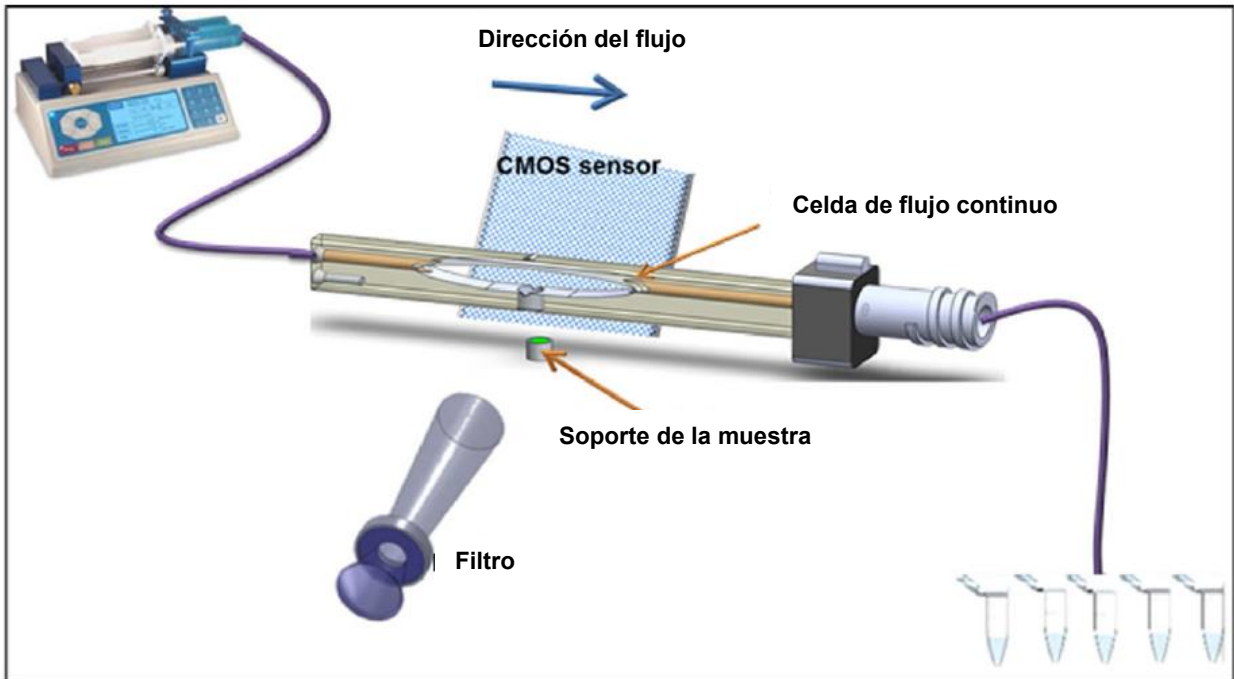


Figura 23. Representación esquemática del sistema Actipix Sirius SDI (Modificado de Sun, Y., & Østergaard, J., 2017).

Para realizar la determinación de la velocidad de disolución intrínseca en este sistema, se empieza con la formación de la tableta. Se pesa una cantidad determinada de acuerdo con el material farmacéutico o fármaco a analizar y se coloca en un cilindro de acero inoxidable para poder realizar la compresión del polvo. Posteriormente, se coloca este cilindro en el soporte dentro de la celda de

flujo continuo, se ajusta la longitud de onda a la cual se leerá la muestra, el flujo del sistema y se empieza con la medición de la disolución de la muestra. Por lo general, los estudios de disolución se realizan en un intervalo de entre 5-30 minutos a determinadas velocidad de flujo para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca.⁴⁴

**Aplicaciones de la determinación de la velocidad de disolución intrínseca
Selección de algunos estados sólidos de los fármacos (polimorfos, sales o solvatos) y estrategias para la selección de la formulación del fármaco (dispersión sólida, ciclodextrinas o cocristales).**

Muchos compuestos orgánicos e inorgánicos pueden existir en diferentes formas sólidas. De acuerdo con la definición de McCrone, “El polimorfismo de cualquier elemento o compuesto, es su habilidad para cristalizar en más de una especie de cristalina”, de esta forma, se le conoce como polimorfos a los cristales con la misma composición química, pero con diferente ordenamiento. Los tipos de sólidos en los que se puede encontrar una sustancia son:⁴⁵⁻⁴⁷

- a) Cristales: son formas sólidas que tienen la misma composición química, pero diferentes arreglos espaciales moleculares y por lo tanto, densidades diferentes, puntos de fusión, solubilidades y muchas otras propiedades importantes.
- b) Cristales líquidos: son sustancias que fluyen como líquidos, pero mantienen algunas características estructurales ordenadas de los sólidos.
- c) Amorfos: Son formas sólidas que no tienen un orden molecular de largo alcance (es decir, sin cristalinidad).



Figura 24. Formas del estado sólido. (Sánchez González, E.G. et. al, 2016).

Los materiales farmacéuticos pueden existir en un estado cristalino o amorfo. La figura 25 muestra el estado cristalino como un sólido perfectamente ordenado con moléculas empaquetadas en una matriz ordenada. Por su parte, la figura 26 muestra el estado amorfo como un material desordenado, con moléculas pobremente empaquetadas en una matriz pequeña.

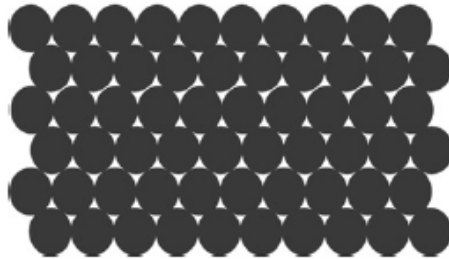


Figura 25. Vista idealizada del estado sólido cristalino de un material. En esta figura de dos dimensiones, las moléculas se observan como círculos. (Solid-state properties of pharmaceutical materials, 2017).

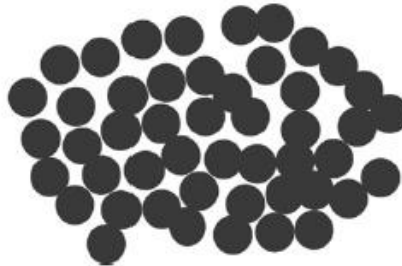


Figura 26. Vista idealizada del estado sólido amorfo de un material. En esta figura de dos dimensiones, las moléculas se observan como círculos. (Solid-state properties of pharmaceutical materials, 2017).

En la actualidad, cerca del 40% de los fármacos registrados y 90% de los fármacos en desarrollo presentan una baja solubilidad en agua, resultando en una pobre y variable absorción, baja biodisponibilidad y un efecto terapéutico no satisfactorio. La caracterización del estado sólido del fármaco es uno de los prerrequisitos en los estudios de preformulación, debido a las implicaciones que tienen en las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas, tales como el polimorfismo, la solubilidad y la velocidad de la disolución durante el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas. ⁴⁴⁻⁴⁹

La existencia de distintos polimorfos de un fármaco puede alterar sus propiedades químicas, directamente afectando su proceso de síntesis y fabricación, su calidad e inclusive su biodisponibilidad. Propiedades tales como:

- Densidad
- Dureza
- Compresibilidad
- Morfología cristalina
- Propiedades de flujo
- Índice de refracción
- Punto de fusión
- Presión de vapor
- Solubilidad
- Velocidad de disolución

Son distintas para cada polimorfo. De tal forma que, toma bastante relevancia estudiar el impacto que tiene la selección del estado sólido de un fármaco en el parámetro de biodisponibilidad. Una de las herramientas más utilizadas para determinar dicho impacto, es la determinación de la velocidad de disolución (en específico determinar la velocidad de disolución intrínseca) la cual permite tener una mejor noción de la correlación *in vivo*, si se contrasta con el parámetro de solubilidad; ya que algunas veces permite predecir problemas potenciales con la biodisponibilidad. Este proceso, permite eliminar el impacto que tiene el tamaño y la forma de la partícula, y, por lo tanto, permite al formulador comparar el efecto del ordenamiento cristalino o la energía de reticular entre los distintos polimorfos de un fármaco.⁴⁵⁻⁵¹

En la literatura se ha reportado el uso de esta técnica para la evaluación de diversos parámetros relacionados con el estado sólido o la modificación del estado sólido de un fármaco. Un ejemplo del empleo de esta técnica fue en 2018, cuando Wang, et al. realizaron la caracterización del estado sólido y el aumento de la solubilidad del fármaco apremilast empleando cocrisales de este fármaco con tres fármacos: nicotinamida, cafeína y ácido acetilsalicílico. En su estudio, obtuvieron los siguientes resultados con relación a la determinación de la velocidad de disolución intrínseca⁵²:

1. Apremilast (AP): $1.8 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
2. Apremilast – Nicotinamida (AP-NA): $7.8 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
3. Apremilast – Cafeína (AP-CAF): $8.0 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
4. Apremilast – Ácido acetilsalicílico (AP-ASA): $6.2 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$

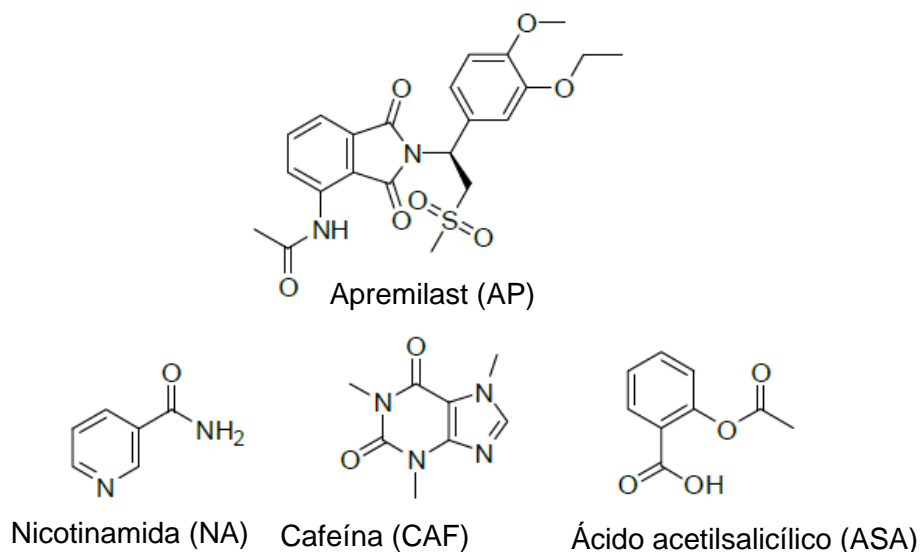


Figura 27. Estructura de los fármacos utilizados para la formación de cocrystalos con el fármaco apremilast. (Modificado de Wang, F.Y., et al., 2018).

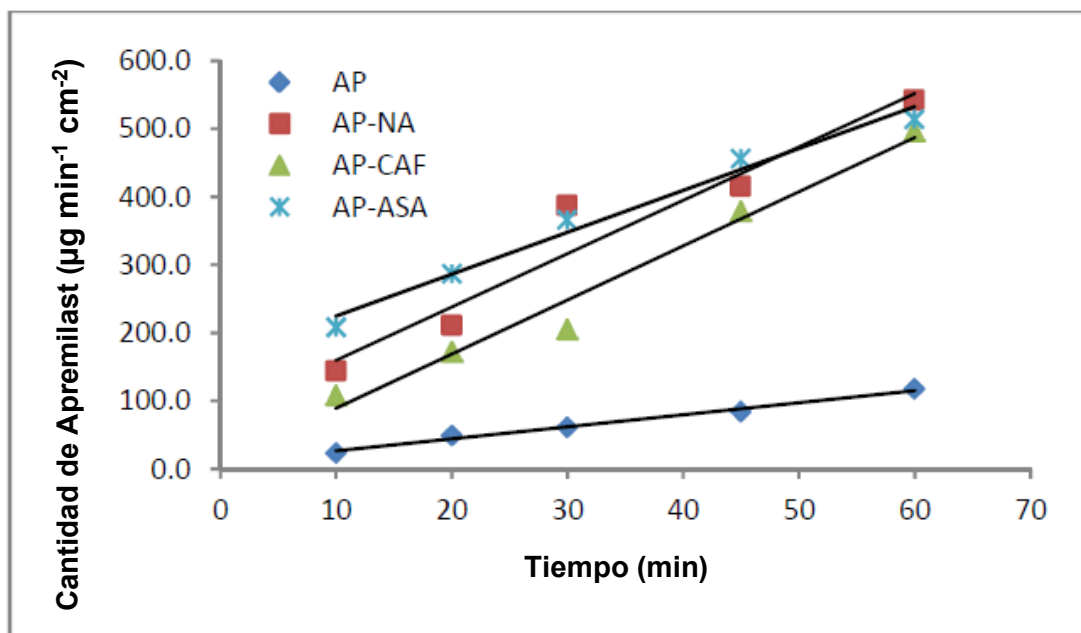


Figura 28. Perfiles de disolución intrínseca del apremilast y sus cocrystalos en buffer a pH 2.0 con la presencia de HPC al 1% (Modificado de Wang, F.Y., et al., 2018).

Con base en los resultados obtenidos, concluyeron que la formación de cocrystalos del fármaco apremilast con los otros fármacos, favorecía considerablemente la disolución del fármaco apremilast de acuerdo con el valor de su constante de

disolución intrínseca.⁵² Otro ejemplo del empleo de esta técnica fue en 2019, cuando Testa, et. al realizaron un estudio para determinar la caracterización de los polimorfos existentes del fármaco olanzapina en muestras provenientes de diferentes proveedores, utilizando técnicas tradicionales y técnicas avanzadas. Dentro de las técnicas tradicionales, emplearon la determinación de la velocidad de disolución intrínseca para discernir los polimorfos de la olanzapina de acuerdo con su constante de disolución intrínseca.⁵¹ Los resultados que obtuvieron al evaluar estas muestras utilizando el método del disco estacionario en pH 1.2 fueron los siguientes:⁵²

1. Muestra A: $3,359 \pm 0,147 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$
2. Muestra B: $3,123 \pm 0,479 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$
3. Muestra C: $3,472 \pm 0,098 \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$

De estos datos, concluyeron que este método no fue adecuado para la caracterización de los polimorfos existentes del fármaco olanzapina en las muestras analizadas; ya que las muestras presentaban mezclas de los polimorfos de este fármaco, lo que dificultaba la correlación la disolución con cada forma sólida de la olanzapina.⁵²

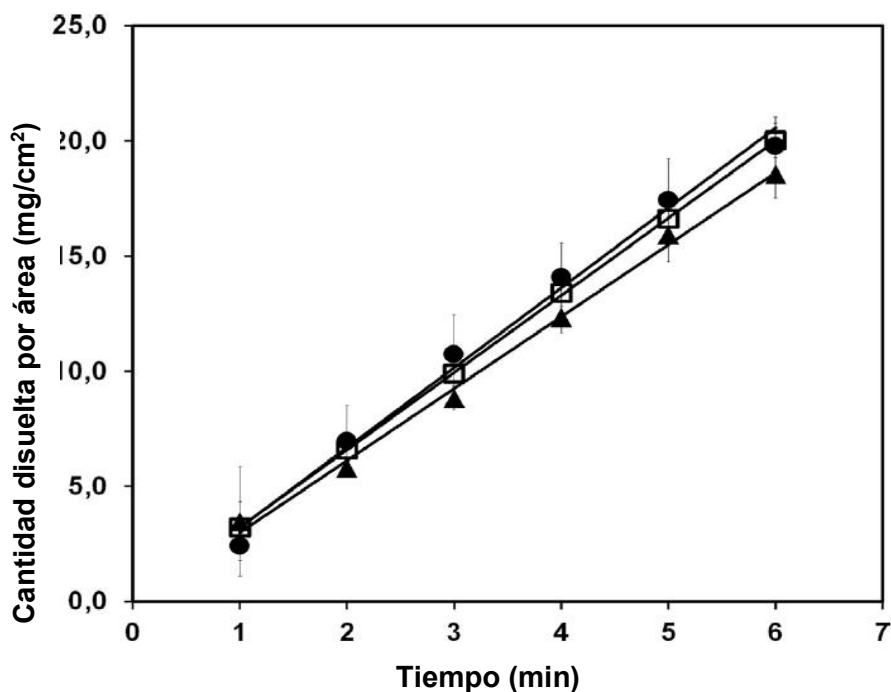


Figura 29. Estudio de la disolución intrínseca de la olanzapina. Muestras A (cuadrado), B (triángulo), C (círculo) en HCl 0.1 N (Modificado de Testa, C.G., et al., 2019).

Otro ejemplo del empleo de esta técnica para la evaluación del estado sólido de un fármaco fue en 2018, cuando Asare, et. al realizaron un estudio para preparar y caracterizar 4 sales del fármaco antihiperlipidémico gemfibrozil (GEM), utilizando contraiones estructuralmente relacionados; ciclopropilamina (CPROP), ciclobutilamina (CBUT), ciclopentilamina (CPENT) y ciclohexilamina (CHEX).⁵³

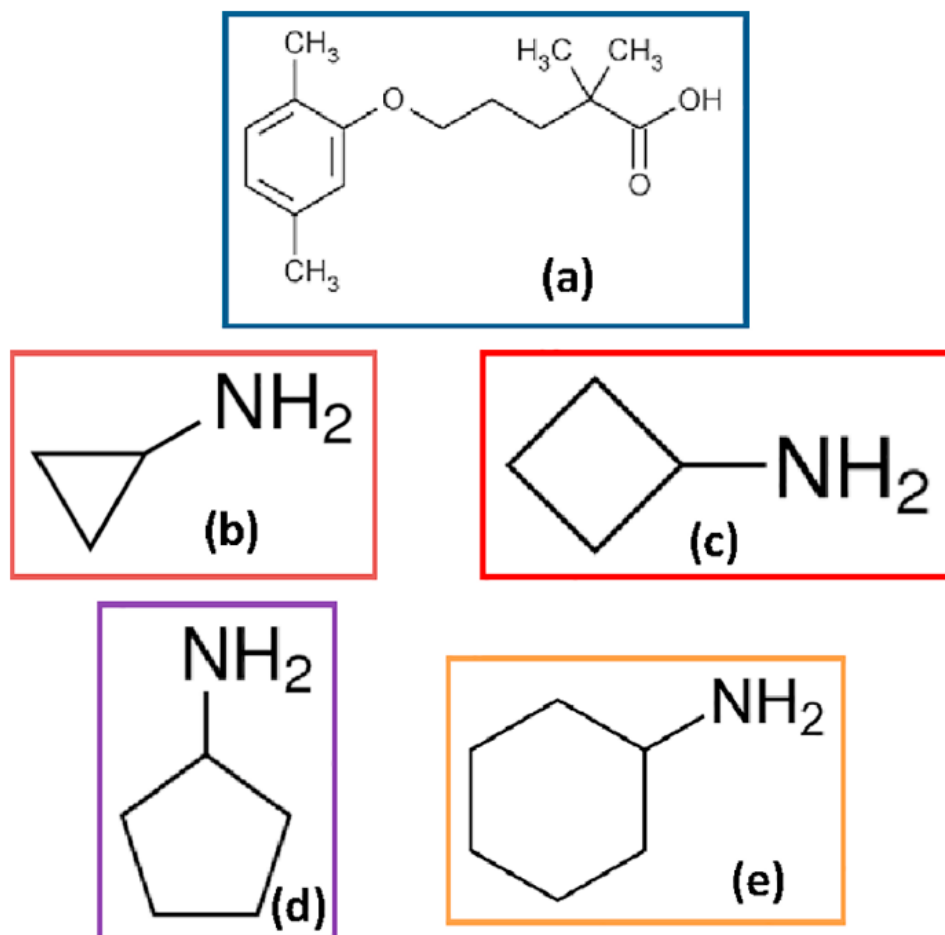


Figura 30. Estructuras del fármaco (a) gemfibrozil, (b) ciclopropilamina, (c) ciclobutilamina, (d) ciclopentilamina y (e) ciclohexilamina (Modificado de Asare Addo, K., et al., 2018).

Una vez formadas las sales respectivas del fármaco gemfibrozil, emplearon la técnica de la representación de la disolución de superficie (SDI), para evaluar el parámetro de la velocidad de disolución intrínseca en un lapso de tiempo de 30 minutos a un pH de 7.2. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

- **Colección de datos a los 10 minutos de la prueba de disolución intrínseca:**

1. GEM: $2.01 \pm 0.39 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
2. Sal de CPROP: $93.17 \pm 4.02 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
3. Sal de CBUT: $91.63 \pm 2.12 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
4. Sal de CPENT: $127.61 \pm 1.87 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
5. Sal de CHEX: $52.97 \pm 1.10 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$

- **Colección de datos a los 30 minutos de la prueba de disolución intrínseca:**

1. GEM: $2.00 \pm 0.38 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
2. Sal de CPROP: $333.78 \pm 189.26 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
3. Sal de CBUT: $81.43 \pm 13.89 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
4. Sal de CPENT: $122.92 \pm 3.66 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$
5. Sal de CHEX: $35.82 \pm 13.00 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$

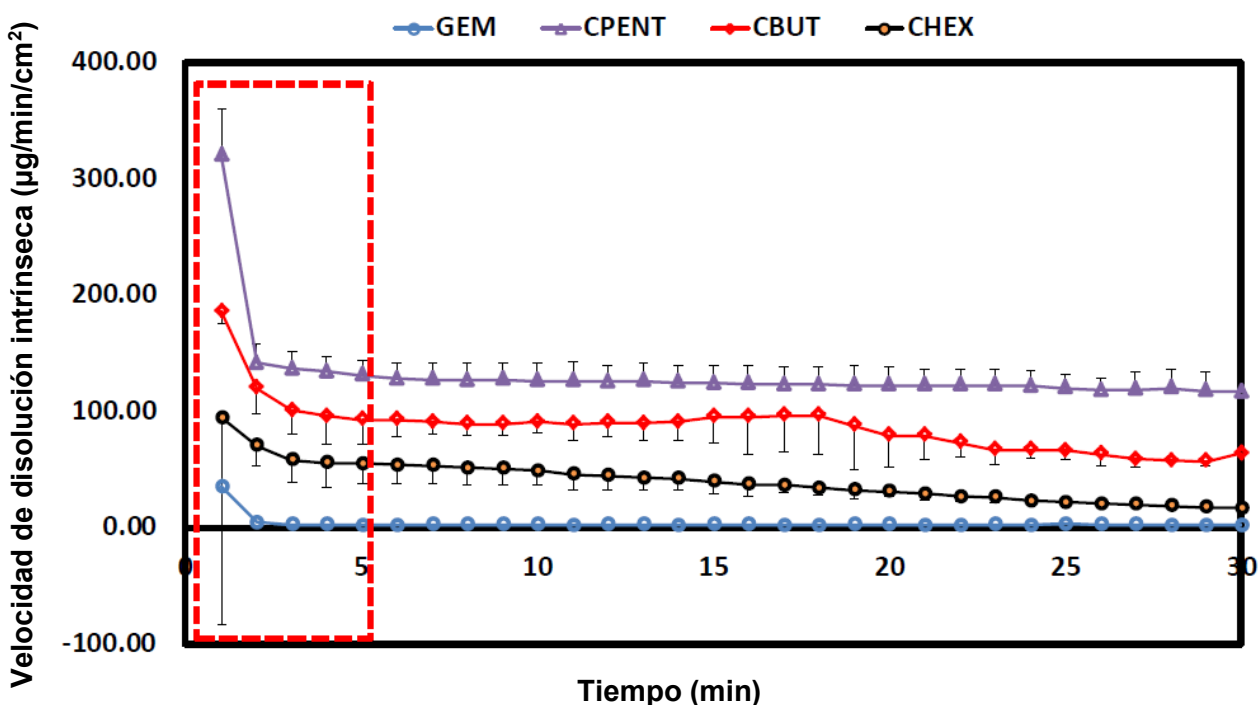


Figura 31. Velocidad de disolución intrínseca como función del tiempo del fármaco gemfibrozil (GEM) y sus sales CBUT, CPENT y CHEX (Modificado de Asare Addo, K., et al., 2018).

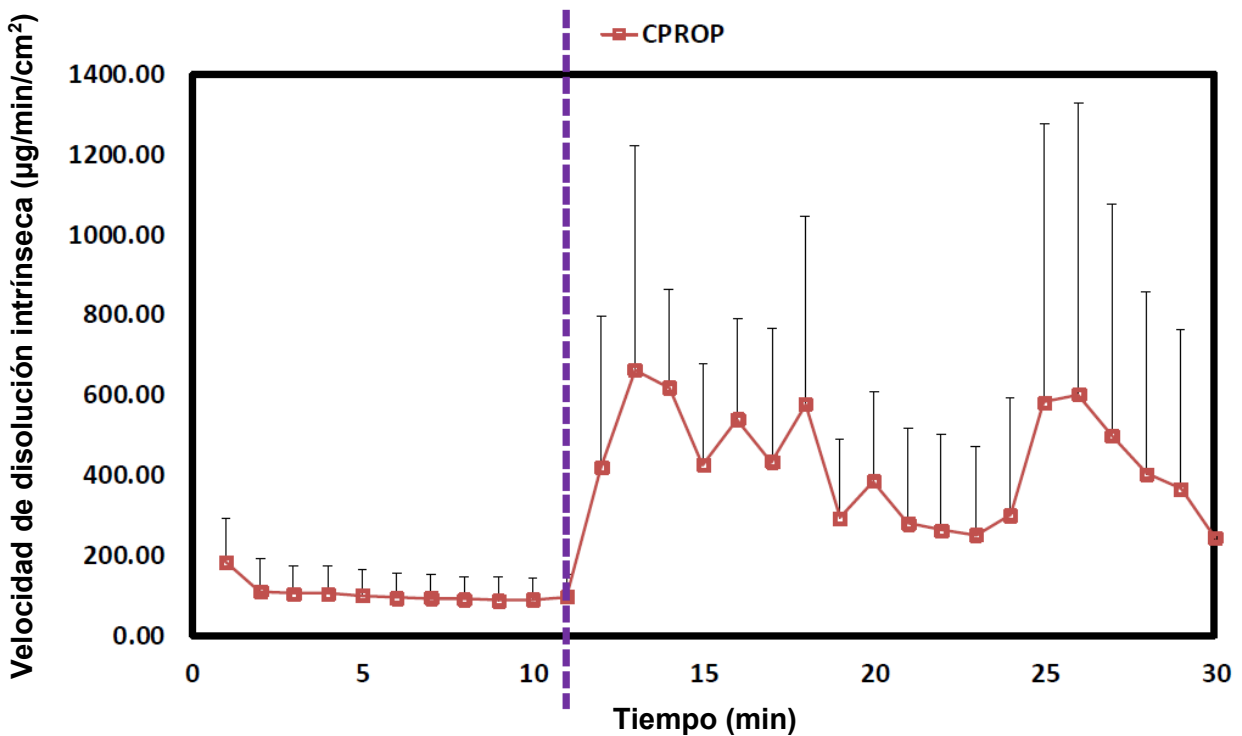


Figura 32. Velocidad de disolución intrínseca de la sal CPROP (Modificado de Asare Addo, K., et al., 2018).

De los datos obtenidos, concluyeron los siguientes puntos:

- Hay un aumento considerable de la disolución del fármaco gemfibrozil al formar sales de este; esto es apreciable al analizar detalladamente el valor de la constante de disolución intrínseca de cada sal formada de este fármaco.
- El aumento del tamaño de la cadena de la sal utilizada disminuía el valor de la constante de disolución intrínseca; aunque esta tendencia no se observó para la sal CPENT.
- Los resultados representados en los gráficos demuestran variaciones impredecibles en la constante de disolución intrínseca debido a factores como: la presencia del polvo del fármaco o sal en la superficie del compacto y a la generación de ondas debido a la formación de grietas en la superficie del compacto.⁵³

Asimismo, otra de las aplicaciones que tiene la técnica de disolución intrínseca, es la evaluación de la formulación del fármaco, es decir, métodos que involucren un aumento en la solubilidad y disolución del fármaco. Dentro de estos métodos se pueden encontrar sistemas de nanopartículas, formulaciones basadas en lípidos, dispersión sólida, reducción del tamaño de partícula, formación de sales, y formación de complejos con ciclodextrinas.^{54,55}

Un ejemplo del empleo de esta técnica para la evaluación de la formulación del fármaco con el objetivo de aumentar su solubilidad y su velocidad de disolución se observa en el estudio realizado por Slámová et al. en 2020, el cual tuvo por objetivo comparar las cinéticas de disolución que presentaba el fármaco tadalafilo (TAD) cuando se utilizaba tres métodos diferentes para realizar la dispersión sólida y diferentes polímeros, a través de la determinación de su velocidad de disolución intrínseca. En este estudio, emplearon los siguientes tres métodos para realizar la dispersión sólida del fármaco:^{54,55}

- Secado por pulverización (SpD, por sus siglas en inglés).
- Método de evaporación del disolvente (SE, por sus siglas en inglés).
- Extrusión farmacéutica de fusión en caliente (HME, por sus siglas en inglés).

Y tres diferentes polímeros para realizar la dispersión sólida del fármaco tadalafilo:

- Kollidon 12 PF (K12)
- Kollidon VA 64 (K64)
- Soluplus (SOL).

Una vez realizada la mezcla física (PM) de los polímeros con el fármaco tadalafilo, se procedió a realizar prueba de disolución intrínseca. Los resultados que se obtuvieron para la determinación de la velocidad de disolución en ácido clorhídrico 0.1 M empleando el aparato de Wood fueron los siguientes:

IDR (mg*min ⁻¹ *cm ⁻²)	TAD	PM	SE	SpD	HME-125	HME-250
K12	0.002	0.380	0.662	0.433	0.245	0.279
K64	0.002	0.081	0.247	0.156	0.195	0.194
SOL	0.002	0.005	0.009	0.008	0.009	0.010

Figura 33. Resultados correspondientes a la evaluación del fármaco sólo (TAD), la mezcla física (PM) del fármaco con los polímeros y los métodos empleados para realizar la dispersión sólida del fármaco tadalafilo (TAD) y los polímeros (Modificado de Slámová, M., et al., 2020).

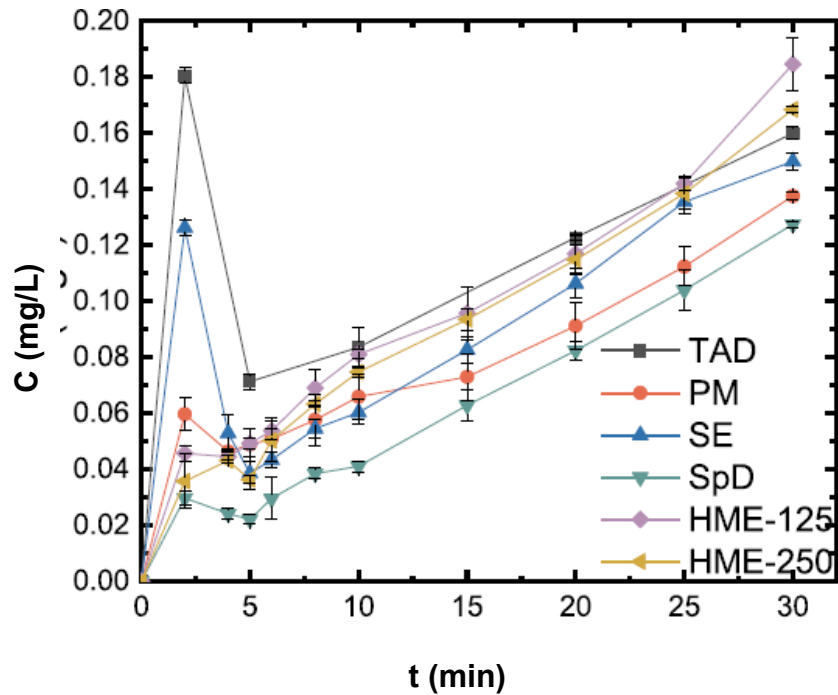


Figura 34. Perfiles de disolución de las mezclas preparadas de TAD/SOL preparadas por diferentes métodos (Modificado de Slámová, M., et al., 2020).

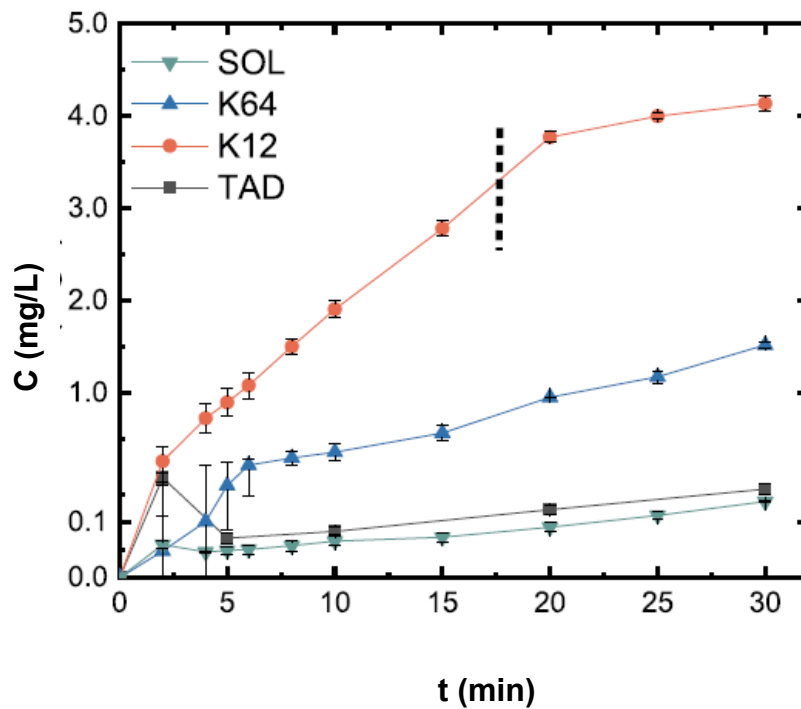


Figura 35. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por mezcla física (PM) (Modificado de Slámová, M., et al., 2020).

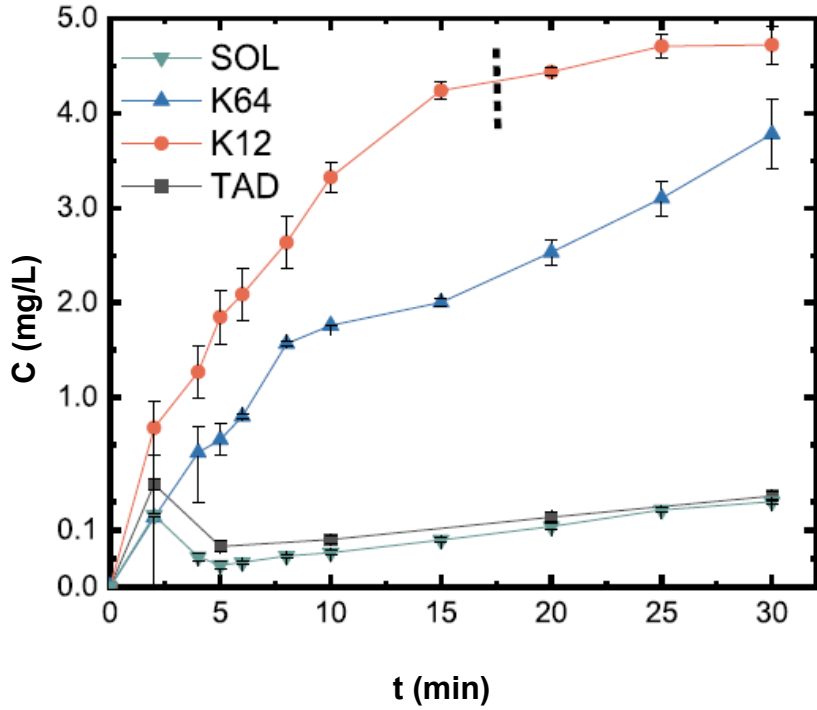


Figura 36. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por el método de evaporación del disolvente (SE) (Modificado de Slámová, M., et al., 2020).

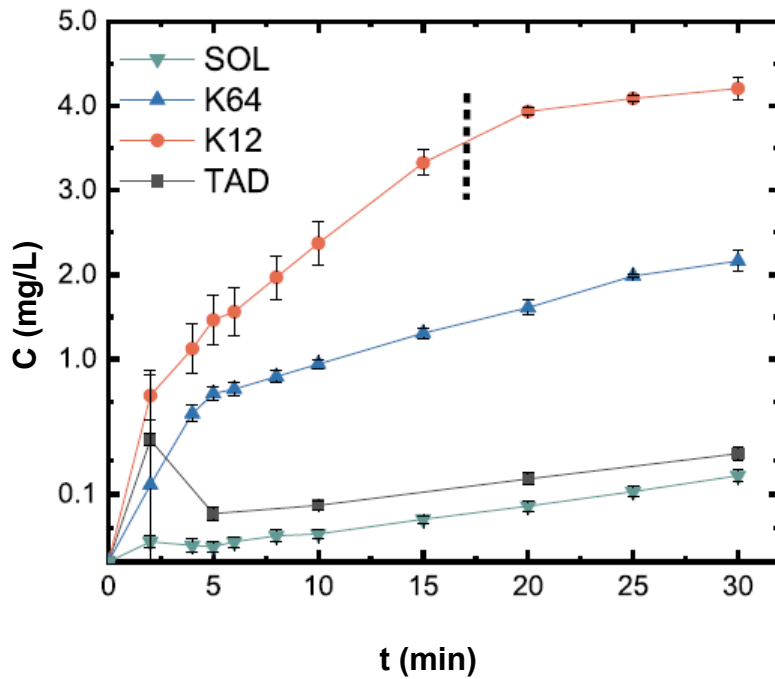


Figura 37. Comparación de diferentes mezclas del fármaco con diferentes polímeros preparados por el método de secado por pulverización (SpD) (Modificado de Slámová, M., et al., 2020).

De los datos obtenidos, concluyeron los siguientes puntos:

- Los resultados muestran que conforme se incrementa el peso molecular del polímero, aumenta el grado de enredo de la cadena del polímero hidrofílico, y por lo tanto disminuye la liberación del tadalafilo.
- Los resultados muestran que el tipo de método seleccionado para la preparación de las dispersiones sólidas puede afectar fuertemente en el comportamiento de la disolución de acuerdo con el valor de la constante de disolución intrínseca obtenida.
- Para este estudio en particular, se concluye que las dispersiones sólidas que contenían las mezclas de los polímeros K12 y K64 (Kollidon) fueron las más efectivas.⁵⁴⁻⁵⁵

Otro ejemplo de la formulación del fármaco para superar los problemas relacionados con la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad se observa en el estudio realizado por Pacheco, et al., el cual tuvo por objetivo evaluar la solubilidad y disolución del fármaco albendazol (ABZ) y sus complejos de inclusión con dos ciclodextrinas: β -ciclodextrina (β CD) e 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP β CD) en la presencia o ausencia del polímero polivinilpirrolidona (PVP) soluble en agua.⁵⁶

Con respecto a la preparación de los complejos binario (fármaco-CD), se utilizaron cantidades equimolares del fármaco albendazol y las ciclodextrinas (β CD y HP β CD). Para la formación de los complejos de múltiples componentes [(fármaco-CD) n-polímero], se utilizaron cantidades equimolares del fármaco albendazol y las ciclodextrinas (β CD y HP β CD) y se disolvieron separadamente en PVP al 0.1% (p/v).

Para realizar la prueba de disolución intrínseca, se empleó el aparato de disco rotatorio (aparato de Wood) empujando como medio de disolución agua purificada con 100 mg de las muestras y se realizó por triplicado la lectura a intervalos de 5,10,15,20,30,40,50,60,90,120,180 y 240 minutos. Los resultados que obtuvieron se muestran a continuación:

Complejos	Solubilidad ($\mu\text{g/mL}$)		IS	IDR ($\text{mg/cm}^2/\text{min}$)
	Media	Desviación estándar		
ABZ	0.4188	0.03	1	0.0013
ABZ/ βCD	93.4687	7.20	223	0.0049
(ABZ/ βCD)-PVP	125.3343	3.14	299	0.0028
ABZ/H βCD	443.0608	13.02	1058	0.1632
(ABZ/H βCD)-PVP	591.2220	22.22	1412	0.2121

Figura 38. Valores de solubilidad, incremento de la solubilidad (IS) y la velocidad de disolución intrínseca del albendazol y sus complejos de inclusión (Modificado de Pacheco, P.A., et al, 2018).

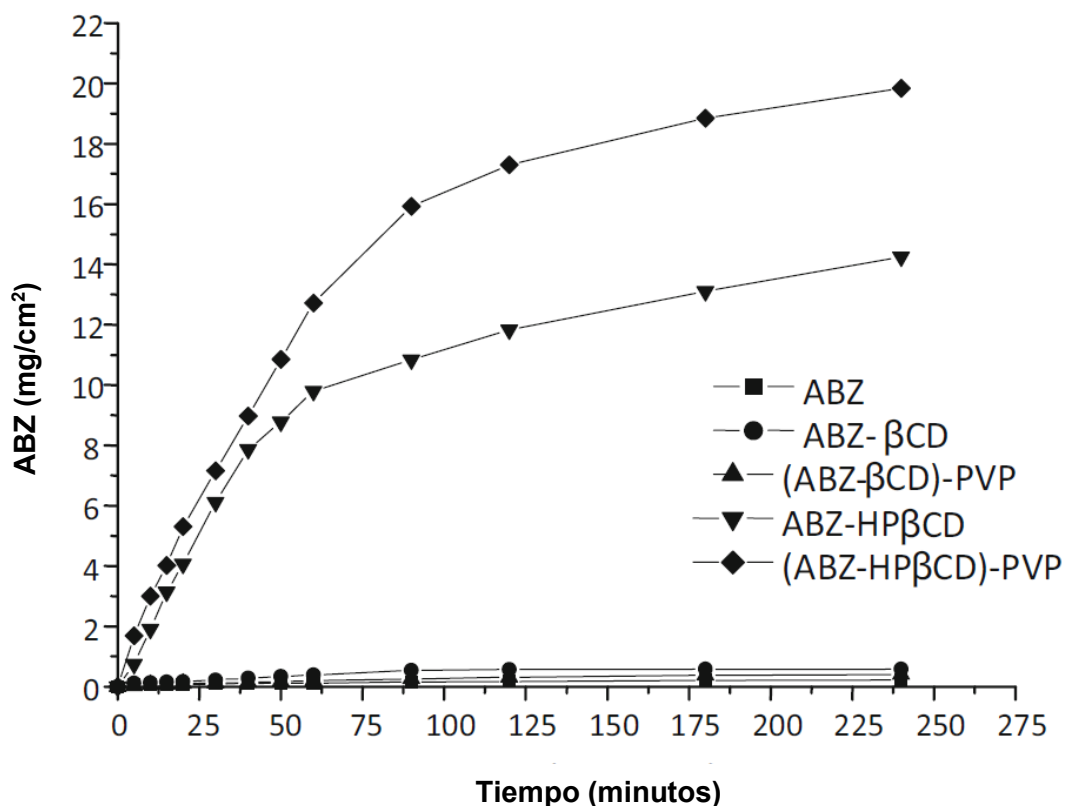


Figura 39. Perfil de disolución intrínseca para el ABZ y sus complejos con ciclodextrinas (βCD y HP βCD) y el polímero polivinilpirrolidona (PVP) (Modificado de Pacheco, P.A., et al, 2018).

De los datos recabados concluyeron los siguientes puntos:

- Los complejos formados entre el fármaco albendazol con la ciclodextrina HP β CD tuvieron incremento considerable en los valores de solubilidad y la constante de disolución intrínseca.
- La adición del PVP a los complejos binarios (ABZ/ β CD y ABZ/ HP β CD) incrementaron el valor de solubilidad y la constante de disolución intrínseca cuando se compara con el fármaco sólo.⁵⁶

Optimización del tamaño de partícula para asegurar la disolución completa.

Uno de los factores que influyen en la velocidad de disolución es el tamaño de partícula del fármaco. De acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney, la reducción del tamaño de partícula es un método alternativo para promover la disolución de fármacos poco solubles en agua, debido a que permite un aumento en el área superficial total disponible y una disminución en el espesor de la capa de difusión en la capa alrededor de cada partícula. Uno de los métodos más utilizados para la reducción del tamaño de partícula es el método de molienda. En este método se obtienen partículas pequeñas a través de la disrupción de partículas más grandes.
57.58

Un ejemplo de la optimización del tamaño de partícula de un fármaco se observa en el estudio realizado por Rascioni, et al. en 2016, el cual tuvo por objetivo desarrollar y examinar técnicas innovadoras con el fin de mejorar la solubilidad y/o la velocidad de disolución, y a su vez la biodisponibilidad del fármaco nimesulida. En este estudio, emplearon tres métodos diferentes para reducir el tamaño de partícula y/o modificar el estado sólido de la nimesulida y realizar una comparación con los cristales de la nimesulida.⁵⁹⁻⁶⁰

- Método A: Cristalización por evaporación del disolvente en secadores por atomización nano (nanospray dryer).
- Método B: Molienda criogénica (cryo-milling).
- Método C: Dispersión de nimesulida en Neusilin[®] UFL2.

Con relación a la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, el estudio se realizó con el método de disco rotatorio, empleando como medio de disolución una solución buffer de fosfatos a pH 7.2 a 37°C y tomando muestras a intervalos determinados por 20 minutos. Los resultados que obtuvieron se muestran a continuación:

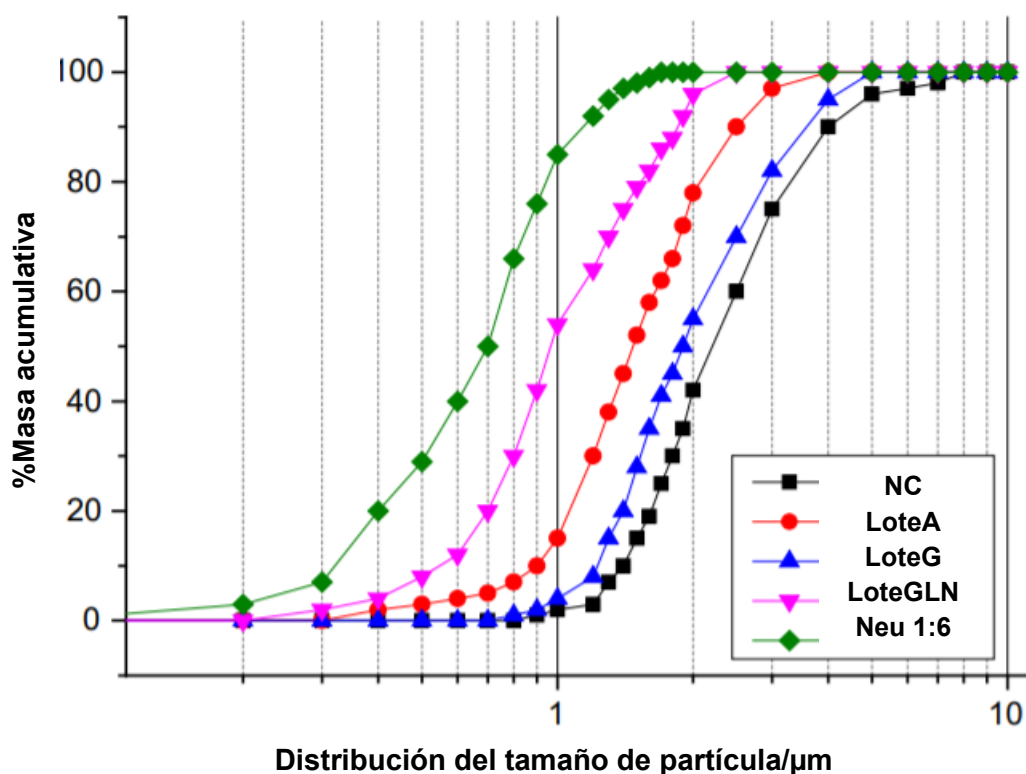


Figura 40. Comparación de la distribución del tamaño de partícula de los lotes de nimesulida: cristales (NC), lote A obtenido por evaporación del disolvente en secadores por atomización nano, lote G y GLN obtenidos por molienda en ausencia y presencia de nitrógeno líquido, respectivamente, y lote Neu 1:6 obtenido por coprecipitación en presencia de Neusilin® UFL2 (Modificado de Rascioni, R., et al, 2016).

	Pendiente/mg $L^{-1} min^{-1}$	<i>R</i>	IDR/mol $min^{-1} mm^{-2}$
Cristales (NC)	0.370	0.992	9.042E-09
Lote A	0.525	0.999	1.283E-08
Lote G	0.389	0.993	9.506E-09
Lote GLN	0.435	0.998	1.063E-08
Lote Neu	0.592	0.999	1.447E-08

Figura 41. Valores de la constante de disolución intrínseca de las muestras de nimesulida. (Modificado de Rascioni, R., et al, 2016).

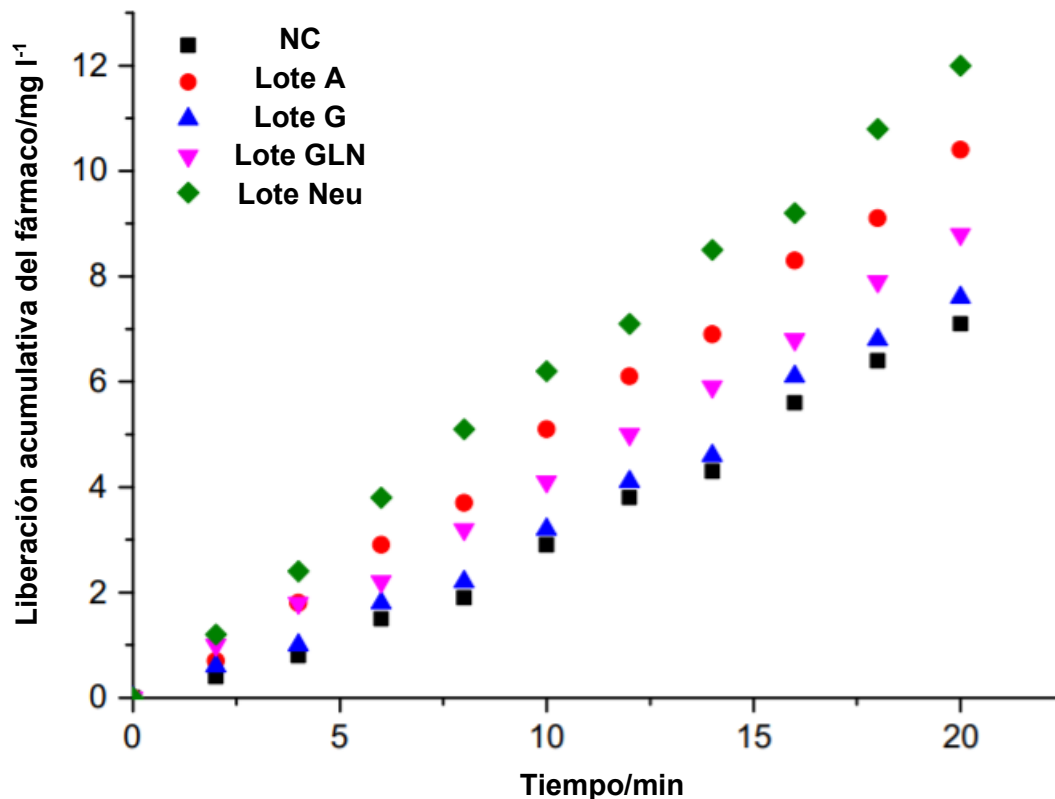


Figura 42. Perfil de disolución intrínseca de los lotes de la nimesulida en buffer de fosfatos a pH 7.2. (Modificado de Rascioni, R., et al, 2016).

Con base en estos resultados, concluyeron los siguientes puntos:

- De los tres métodos descritos en el estudio, todos demostraron un incremento considerable en la velocidad de disolución del fármaco nimesulida.
- Los resultados se ven afectados por la reducción del tamaño de partícula y el grado de cristalinidad.
- De los tres métodos descritos, el más útil por su estabilidad exhibida durante la realización del estudio fue el lote Neu 1:6.⁵⁸⁻⁶⁰

Evaluación de la solubilidad de un fármaco de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica.

El sistema de clasificación biofarmacéutica es una herramienta utilizada para clasificar los fármacos de acuerdo con su solubilidad en medio acuoso y sus características de permeabilidad intestinal. De acuerdo con el sistema de clasificación, los fármacos se clasifican de la siguiente forma⁶¹.

1. Clase I (alta solubilidad y permeabilidad)
2. Clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad)
3. Clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad)
4. Clase IV (baja solubilidad y permeabilidad)

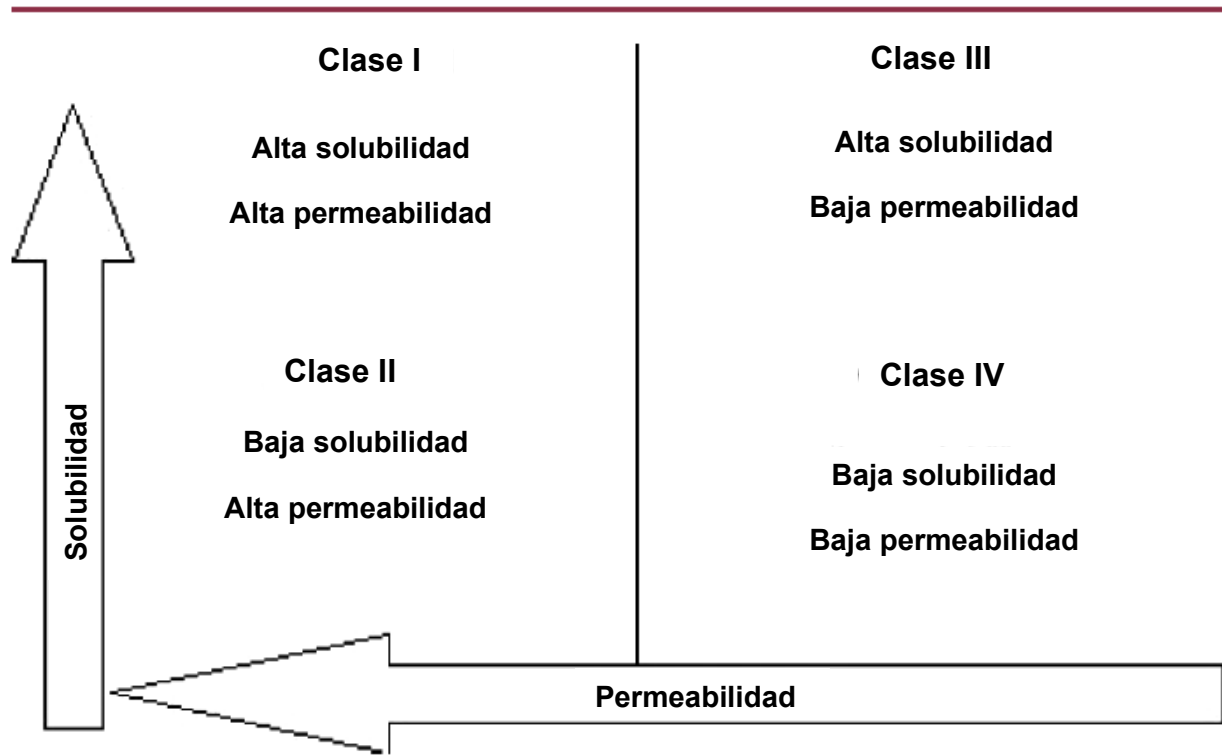


Figura 43. Divisiones del sistema de clasificación biofarmacéutico. (Modificado de Issa, M.G. & Ferraz, H.G, 2011).

En donde:

- **Clase I:** Son fármacos que tienen una buena permeabilidad a menos que sean inestables en el tracto gastrointestinal o si se someten al metabolismo de primer paso. Debido a que también presentan una buena solubilidad, el factor limitante para su absorción es el tiempo de vaciamiento gástrico.
- **Clase II:** A pesar de tener una buena permeabilidad, los fármacos clasificados en este grupo presentan problemas de solubilidad, por lo tanto, la disolución se convierte en el factor limitante en la absorción.
- **Clase III:** Esta clase se compone de fármaco con muy buena solubilidad y permeabilidad reducida; este último punto se considera el factor limitante en la absorción.

- **Clase IV:** Esta clase de fármacos son lo que presentan mayor dificultad para los investigadores, debido a que presentan problemas con la solubilidad y la permeabilidad.

De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutico, se pueden utilizar diferentes métodos para evaluar la solubilidad, la permeabilidad intestinal, y la disolución *in vitro* para la clasificación de fármacos. Para determinar la solubilidad de un fármaco, se recomienda el equilibrio de solubilidad bajo condiciones de pH fisiológico; en otras palabras, este valor se debe determinar a temperatura de 37 ± 1 °C en diferentes soluciones y a valores de pH de entre 1 a 7.5.

El método que más se utiliza es el equilibrio de solubilidad, en la cual se coloca un exceso del fármaco en contacto directo con el medio de disolución, hasta lograr su saturación. La clase de solubilidad se obtiene mediante el cálculo del volumen de la solución necesaria para disolver la dosis mayor del fármaco en todos los rangos de pH evaluado.

Estudios recientes han demostrado que un método alternativo para establecer la solubilidad de un fármaco es el empleo de la prueba de disolución intrínseca. Esto se debe principalmente a que esta prueba no se relaciona al equilibrio de solubilidad sino a la velocidad, por lo tanto, se espera que haya mayor correlación *in vivo* en esta prueba con relación a la prueba de solubilidad.^{61,32}

Un ejemplo del empleo de esta técnica para determinar la evaluación de la solubilidad se encuentra en el estudio realizado por Dezani, et al., en el cual buscaron evaluar la solubilidad del fármaco didanosina, utilizando dos métodos diferentes (disolución intrínseca y el equilibrio de solubilidad) para determinar si la solubilidad puede ser un factor limitante para su biodisponibilidad y con ello contribuir a mejorar sus propiedades biofarmacéuticas.⁶¹

Para la determinación por el método del equilibrio de solubilidad, se realizó mediante la adición de la didanosina en cada solución buffer (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 y pH 7.5) y en agua purificada a $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con agitación constante, hasta obtener una solución supersaturada caracterizada por la presencia de precipitado en el fondo de los matraces.

Por su parte, la determinación de la solubilidad por la prueba de disolución intrínseca se realizó empleando el aparato de Wood, con las mismas soluciones buffer y el agua purificada a $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, tomando muestras a intervalos de tiempo de 5,10,15,20,25,30,60,90,120 y 150 minutos para su posterior lectura.

Los resultados que obtuvieron se muestran a continuación:

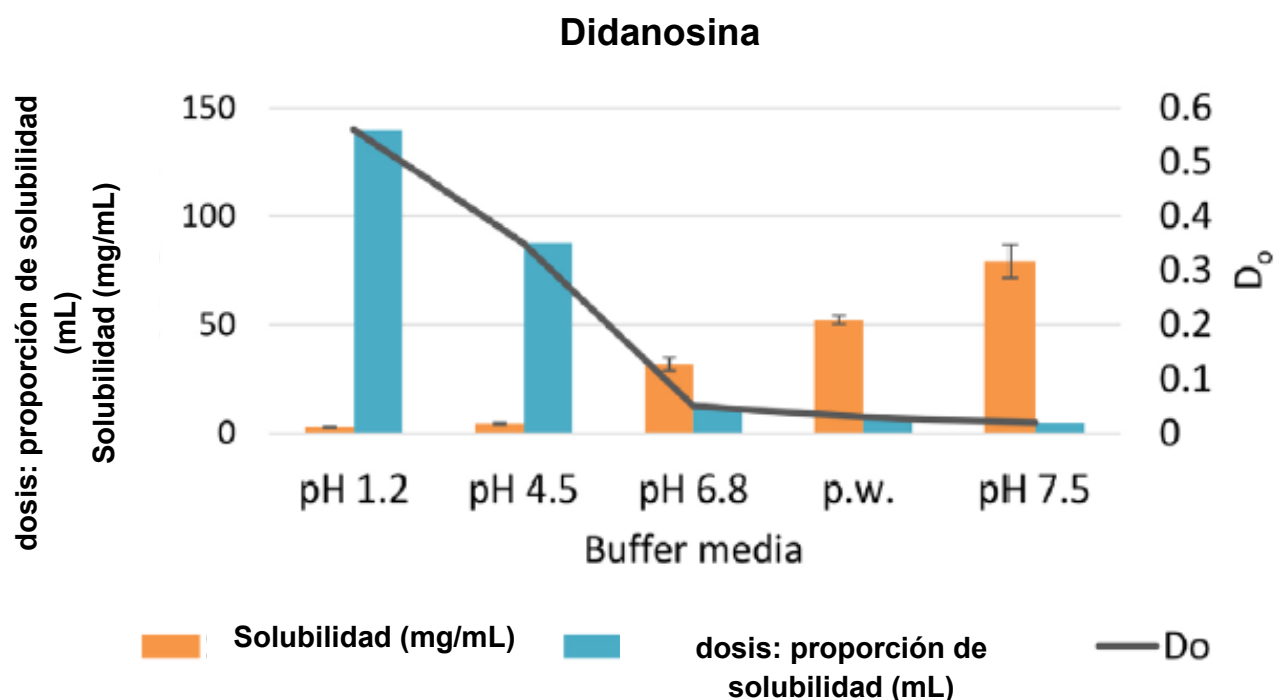


Figura 44. Solubilidad promedio, dosis: proporción de solubilidad y D_o (proporción de solubilidad) de la didanosina en soluciones pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8, agua purificada (p.w.) y pH 7.5 (Modificado de Dezaní, A.B., et al., 2017).

Fármaco y dosis mayor prescrita	pH	Solubilidad (mg/mL)	dosis: proporción de solubilidad (mL)	D_o
ddI (400mg)	1.2	2.87 (±0.42)	139.37	0.56
	4.5	4.56 (±0.48)	87.72	0.35
	6.8	31.91 (±3.07)	12.54	0.05
	agua	52.28 (±1.99)	7.65	0.03
	7.5	79.38 (±7.72)	5.03	0.02

Figura 45. Resultados de la solubilidad del fármaco didanosina (ddI) obtenidos por el método del equilibrio de solubilidad en los distintos medios buffer a 37°C. (Modificado de Dezaní, A.B., et al., 2017).

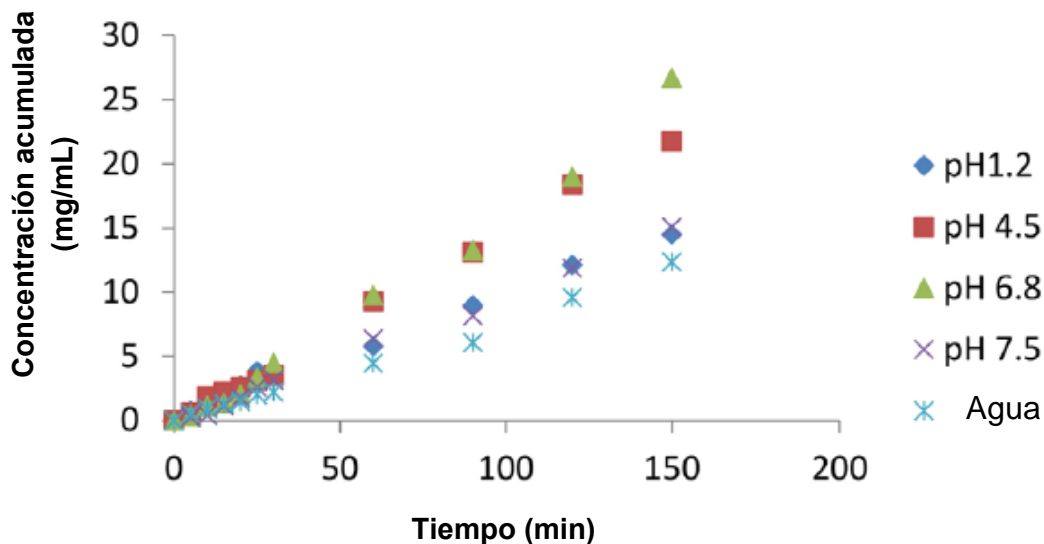


Figura 46. Concentración acumulada (mg/mL) contra tiempo (min) para la didanosina en las soluciones buffer a pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.5 y en agua purificada. (Modificado de Dezani, A.B., et al., 2017).

	Didanosina				
	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5	Water
R ²	0.9913	0.9963	0.9912	0.9954	0.9908
IDR	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1

Figura 47. Constante de disolución intrínseca (mg/min/cm²) para el fármaco didanosina (Modificado de Dezani, A.B., et al., 2017)

Con base en estos datos que obtuvieron, concluyeron los siguientes puntos:

- En este estudio, los datos del método de solubilidad y de la prueba de disolución intrínseca para la didanosina se encuentran alineados entre sí, es decir que los resultados obtenidos por diferentes métodos fueron similares.
- De acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba de disolución intrínseca, se concluye que esta puede ser utilizada como una herramienta para clasificar a los fármacos en etapas tempranas del desarrollo.
- De acuerdo con su constante de disolución intrínseca, se puede considerar al fármaco didanosina como altamente soluble.⁶¹

Desarrollo de pruebas de disolución (determinación de los parámetros críticos que influyen en la velocidad de disolución intrínseca).

La prueba de disolución intrínseca es una herramienta importante para la caracterización fisicoquímica de los fármacos en sus estados sólidos y constituye una prueba que permite la intervención en el comportamiento de la disolución del fármaco en determinados entornos fisiológicos, independientemente de la acción de los excipientes en la formulación. Sin embargo, es importante considerar que la velocidad de la disolución intrínseca de un fármaco se puede ver afectada por diferentes factores tales como las propiedades cristalinas del fármaco (la ocurrencia de que presente polimorfismos y grados de solvatación), las condiciones del medio de disolución (temperatura, pH, fuerza iónica y viscosidad) y la hidrodinámica, dictada en gran parte por la velocidad de agitación.

La influencia de estos factores en la velocidad de disolución intrínseca puede ser estudiada mediante un adecuado análisis estadístico. Uno de los más ampliamente utilizados, consisten en cambiar los niveles de la variable en estudio, mientras las otras se mantienen constantes (un factor a la vez). Aunque es posible evaluar el efecto que tiene un factor particular en una respuesta específica, este procedimiento requiere un número grande de muestras, lo que puede provocar que sea ineficiente y económicamente poco viable.⁶²

En este sentido, el diseño de experimentos es una técnica prometedora, ya que permite evaluar las variables que más influyen en la respuesta de un fenómeno a determinar. La ventaja de aplicar el diseño de experimentos recae en la racionalización de las pruebas, reducción de costos y un acuerdo más satisfactorio entre los valores esperados y los obtenidos.

Un ejemplo de la evaluación de diferentes parámetros que pudieran afectar la velocidad de disolución intrínseca de un fármaco fue estudiado por Giorgetti, et al. en 2014. En dicho estudio, buscaban evaluar estadísticamente la influencia de diversos parámetros, a distintos niveles, en la velocidad de disolución intrínseca del fármaco amlodipino empleando el método de disco rotatorio. Para ello, planearon pruebas con un diseño fraccionado factorial de 3^{3-1} , en las cuales los tres factores estudiados estaban estipulados (la velocidad de rotación, el medio y la fuerza de compresión), como -1, 0 y +1 e iban siendo modificados de acuerdo con la prueba realizada.⁶²⁻⁶⁵

Factores	Niveles		
	-1	0	+1
Medio de disolución	Buffer de fosfatos pH 6.8	Agua	HCl 0.1 M
Fuerza de compresión (psi)	1000	1500	2000
Velocidad de rotación (rpm)	50	75	100

Figura 48. Niveles utilizados en el diseño experimental para evaluar la disolución intrínseca del fármaco amlodipino. (Modificado de Giorgetti, L., et al., 2014)

Una vez establecidos los distintos niveles que cada parámetro llevaría de acuerdo con su valor asignado, procedieron a realizar 12 pruebas modificando en cada una el valor de los parámetros estudiados.

Prueba	Fuerza de compresión	Medio de disolución	Velocidad de rotación
1	-1	-1	-1
2	-1	0	+1
3	-1	+1	0
4	0	-1	+1
5	0	0	0
6	0	+1	-1
7	+1	-1	0
8	+1	0	-1
9	+1	+1	+1
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0

Figura 49. Pruebas realizadas para evaluar el impacto que tiene la selección de diferentes niveles de los tres parámetros estudiados. (Modificado de Giorgetti, L., et al., 2014)

De cada ensayo, se obtuvieron los siguientes valores de la velocidad de disolución intrínseca.

Prueba	IDR (mg.cm ⁻² .min ⁻¹)	R ²
1	1.143	0.994
2	0.229	0.999
3	> 5	*
4	0.223	0.995
5	0.233	0.998
6	4.591	0.998
7	0.319	0.996
8	0.192	0.997
9	1.221	0.995
10	0.187	0.999
11	0.199	0.999
12	0.264	0.998

Figura 50. Resultados obtenidos de cada prueba para la determinación de la velocidad intrínseca del fármaco amlodipino. (Modificado de Giorgetti, L., et al., 2014). * El coeficiente de regresión no se obtuvo, debido a un problema con el comprimido al inicio de la prueba.

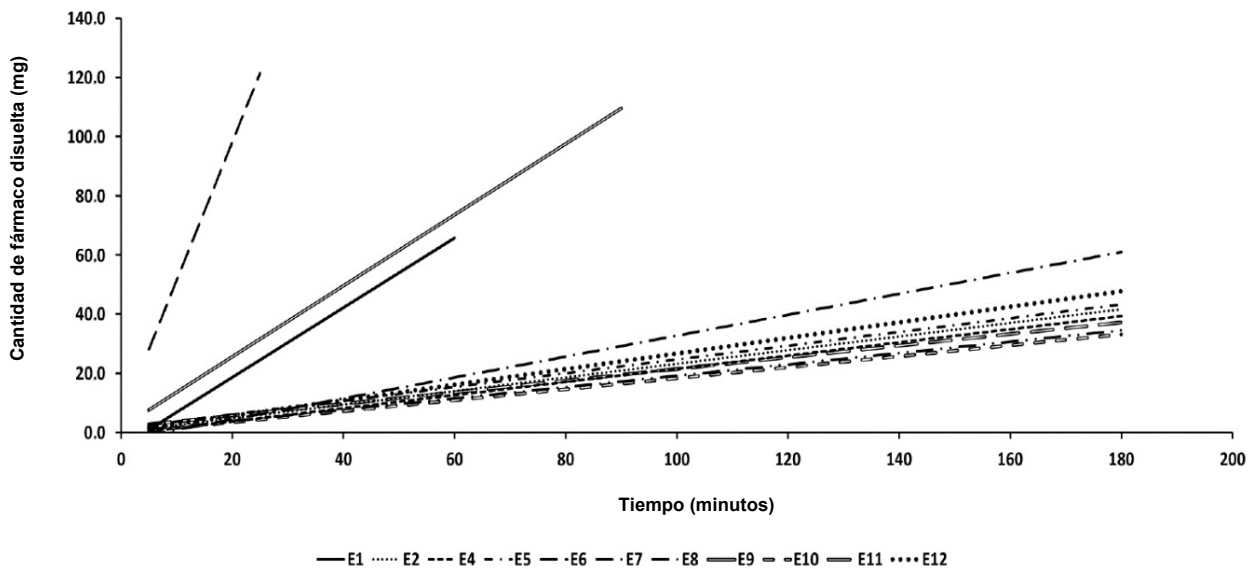


Figura 51. Gráfico de la cantidad disuelta de amlodipino contra el tiempo. Donde “E1”, corresponde a la prueba 1 y así sucesivamente hasta la prueba 12. (Modificado de Giorgetti, L., et al., 2014).

De los resultados obtenidos, concluyeron los siguientes puntos:

- La velocidad de disolución intrínseca del amlodipino puede verse afectada por el medio de disolución utilizado en la prueba.
- Los otros dos parámetros, la fuerza de compresión y la velocidad de rotación, no tuvieron un impacto considerable en la velocidad de disolución intrínseca del amlodipino.⁶¹

Otro ejemplo de la determinación de parámetros críticos que influyen en la velocidad de disolución intrínseca fue estudiado por Hou, et al. en 2018. En dicho estudio, buscaban determinar el efecto que tiene la modulación del pH sobre la velocidad de disolución intrínseca y la absorción oral de la sal de GDC-0810 NMG y los precipitados del fármaco, los cuales se obtuvieron a través de estudios de precipitación en diferentes pH's.

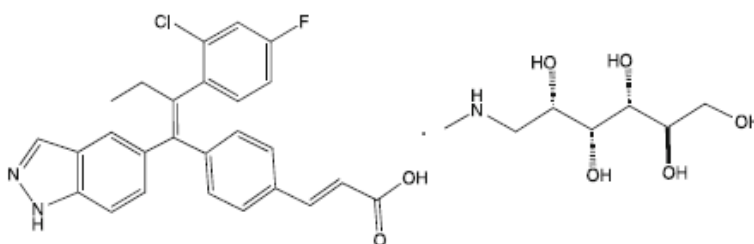


Figura 52. Estructura molecular de la sal del fármaco GDC-0810 NMG, un fármaco destinado al tratamiento del cáncer. (Modificado de Hou, H.H., et al., 2018).

Para ello, emplearon una versión modificada del aparato de Wood, en donde colocaron 100 mg del material a analizar. Posterior a la compresión, sumergieron el equipo en un matraz de 1000 mL que contenía 500 mL del medio FaSSIF y configuraron las condiciones de la prueba. Finalmente, tomaban alícuotas a determinados tiempos y las analizaban empleando el método de HPLC.

De los resultados que obtuvieron, se observa que la sal del fármaco GDC-0810 NMG se disolvió más rápido que los precipitados que se obtuvieron a diferentes pH's; aproximadamente 30 veces más que el precipitado obtenido a pH 5 y aproximadamente 130 veces más que el precipitado obtenido a pH 2.⁶⁶

De estos resultados concluyeron los siguientes puntos:

- Los precipitados del ácido libre del fármaco GDC-0810 NMG, tuvieron una velocidad de disolución intrínseca más lenta en comparación con la sal del fármaco.
- La sal del fármaco GDC-0810 NMG es altamente soluble en agua, aunque durante la disolución en medios acuosos (pH 1-5), se presenta la precipitación del fármaco en su forma de ácido libre.⁶⁶

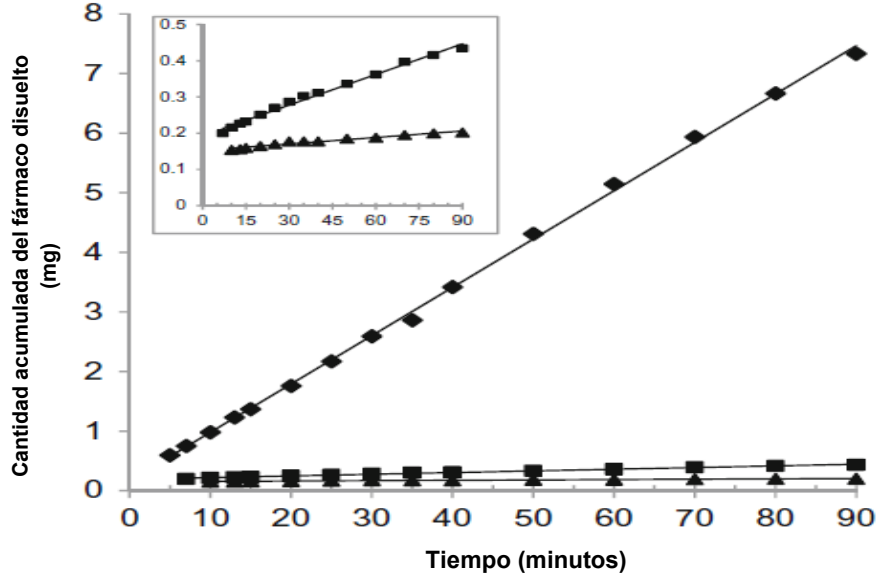


Figura 53. Disolución intrínseca del fármaco GDC-0810 a una temperatura de 37°C. Los gráficos corresponden de arriba hacia abajo a: sal del fármaco, precipitado obtenido a pH 5 y precipitado obtenido a pH 2. La gráfica en escala muestra la disolución intrínseca de los dos precipitados. (Modificado de Hou, H.H., et al., 2018).

Conclusiones

1. El conocimiento de las propiedades fisicoquímicas de una molécula con potencial actividad farmacológica, facilita el diseño de pruebas que permitan caracterizar íntegramente todos los parámetros necesarios para que esta se encuentre en una forma farmacéutica adecuada y más aún que ejerza su efecto terapéutico en el sitio de acción.
2. El estudio del proceso de disolución de un fármaco, a través de modelos que ayuden a comprender mejor dicho proceso, sienta las bases para comprender los parámetros que influyen en el proceso de disolución de un fármaco puro o de un fármaco contenido en una forma farmacéutica. Y con ello, proporcionar información relacionada para mejorar el estado sólido de un fármaco o la formulación de este.
3. Los modelos que se utilizan para explicar el proceso de disolución un fármaco consideran varias variables y condiciones específicas que se deben cumplir para que la disolución ocurra. Sin embargo, con ayuda de los métodos desarrollados y utilizando el modelo más simple que existe para explicar el proceso de disolución, es que se pueden obtener diversos parámetros que ayuden a los investigadores a dilucidar las características de una molécula, siendo uno de ellos la constante de disolución intrínseca.
4. La determinación del parámetro de la constante de disolución intrínseca de un fármaco ayuda a comprender parámetros farmacocinéticos que pueden ayudar a vislumbrar la biodisponibilidad que presentará un fármaco en el cuerpo humano y con ello, ayudar a formularlo adecuadamente para superar los problemas que pudiera presentar una vez administrado.

Bibliografía

- 1.- Mehta, A.C. (1993). Dissolution testing of Tablet and capsule dosage forms. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 18(6),415-420. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1993.tb00880.x>
- 2.- Zakeri-Milani, P., Barzegar-Jalali, M., Azimi, M., & Valizadeh, H. (2009). Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1),102-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.04.015>
- 3.- Shekunov, B., & Montgomery, E.R. (2016). Theoretical Analysis of Drug Dissolution: I. Solubility and Intrinsic Dissolution Rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2685–2697. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.006>
- 4.- Florence, A.T. & Attwood,D. (1998). Chapter 5. The solubility of drugs. Florence, A.T. & Attwood,D (Eds.), *Physicochemical Principles of Pharmacy* (pp.152-198). <https://doi.org/10.1007/978-1-349-14416-7>
- 5.- Tekade, R.K. (2018). Chapter 12. Preformulation Studies of Drug Substances, Protein, and Peptides Role in Drug Discovery and Pharmaceutical Product Development. Bandopadhyay, S., Bandyopadhyay, N., Deb, P. K., Singh, C., & Tekade, R. K (Eds.), *Dosage Form Design Considerations* (pp. 401-433). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814423-7.00012-5>
- 6.- Sinko, P.J., & Singh, Y. (2011). Chapter. 9 Solubility and Distribution Phenomena. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (pp. 333-358). Recuperado de <https://innocentbalti.files.wordpress.com/2015/01/martins-physical-pharmacy-6th-ed-2011-dr-murtadha-alshareifi.pdf>
- 7.- Behera, A.L., Sahoo, S.K., & Patil, S.V. (2010). Enhancement of solubility: A pharmaceutical overview. *Der Pharmacia Lettre*. 2(2),310-318. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/283997580_Enhancement_of_solubility_A_pharmaceutical_overview
- 8.- Low, Y.W., Blasco, F., & Vachaspati, P. (2016). Optimised method to estimate octanol water distribution coefficient (log D) in a high throughput format. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.024>
- 9.- Troy, D.B. & Beringer, P. (2005). Dissolution. Kumar.V. & Tewari, D. (Eds.). *Remington The Science and Practice of Pharmacy* (21^a ed., pp. 672-688). Baltimore, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins.

- 10.- Siepmann, J. & Siepmann, F. (2013). Mathematical modeling of drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 453 (1), 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.044>
- 11.- Villa Jato, J.L. (1997). *Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. (pp. 36-42, 147-148, 183-187) Madrid, España: Síntesis.
- 12.- Espinosa Martínez, G.C. (1986). *Desarrollo de un método específico para estudio de disolución intrínseca en México* [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. Recuperado de https://tesiuam.dgb.unam.mx/F/DJ4NGELVGB32S731MNDL7F2GRXVI91AREKVY5L48946AC46DUX-33005?func=full-set-set&set_number=005630&set_entry=000012&format=999
- 13.- Cárdenas Rodríguez, H.L. & Cortes Arroyo, A.L. (1996). *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. (pp 46-48, 52-55). Ciudad de México, México: Universidad Autónoma de Metropolitana.
- 14.- Etherson, K., Dunn, C., Matthews, W., Pamelund, H., Barragat, C., Sanderson, N., Izumi, T., Mathews, CDC., Halbert, G., Wilson, C., McAllister, M., Mann, J., Ostergaard, J., Butler, J. & Khadra, I. (2020). An interlaboratory investigation of intrinsic dissolution rate determination using surface dissolution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 150, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.02.005>
- 15.- Teleki, A., Nylander, O., & Bergström, C. (2020). Intrinsic dissolution rate profiling of poorly water-soluble compounds in biorelevant dissolution media. *Pharmaceutics*, 12 (6), 493. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060493>
- 16.- Luciano Bruschi, M. (2015). Chapter 5 Mathematical models of drug release. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (pp.63-68). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
- 17.- Raza Bukhari, S.N. & Khan, N. (2017). Role of mathematical modelling in controlled release drug delivery. *International Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences*, 4 (5), 84-95. <https://doi.org/10.5281/zenodo.582819>
- 18.- Gaisford, S. & Saunders, M. (2012). Chapter 5. Dissolution, *Essentials of Pharmaceutical Preformulation* (pp. 86-97). <https://doi.org/10.1002/9781118423226.ch5>
- 19.- Tekade, R.K. (2019). Chapter 1 – Fundamentals of diffusion and dissolution: dissolution testing of pharmaceuticals. Kapoor, D., Maheshwari, R., Verma, K., Sharma, S., Pethe, A. & Tekade, R.K. (Eds.), *Drug Delivery Systems* (pp. 1-45). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00001-6>
- 20.- Dokoumetzidis, A. & Macheras, P. (2006). A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to Biopharmaceutics Classification System.

- International Journal of Pharmaceutics*, 321(1-2),1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.011>
- 21.- Krishna, R. & Yu, L. (2008). Chapter 3 Dissolution Testing. Lee, L. S., Raw, A.S. & Yu, L. (Eds.), *Biopharmaceutics Applications in Drug Development* (47-74). https://doi.org/10.1007/978-0-387-72379-2_3
- 22.- Singhvi, G. & Singh, M. (2011). Review: In vitro Drug Release Characterization Models, *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2, 77-84. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/285447890_Review_In_vitro_Drug_Release_Characterization_Models/link/606aceaea6fdccad3f71a806/download
- 23.- Deepika, B., Tasleem, J., Raju, K.N., Sarojini, S. & Sri, S. (2018). Dissolution: A predictive tool for conventional and novel dosage forms. *Journal of Pharma Research*, 7(6), 113-119. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/331980305_Review_Article DISSOLUTION_A_PREDICTIVE_TOOL_FOR_CONVENTIONAL_AND_NOVEL_DOSAGE_FORMS
- 24.- Nelson. E. (1958). Comparative Dissolution Rates of Weak Acids and Their Sodium Salts. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 47(4), 297-299. <https://doi.org/10.1002/jps.3030470422>
- 25.- Levy, G., & Sahli, B.A. (1962). Comparison of Gastrointestinal Absorption of Aluminum Acetylsalicylate and Acetylsalicylic Acid in Man. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 58-62. <https://doi.org/10.1002/jps.2600510110>
- 26.- Levy, G. (1963). Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient. I. Importance of Using Appropriate Agitation Intensities for *in Vitro* Dissolution Rate Measurements to Reflect *in Vivo* Conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1139-1144. <https://doi.org/10.1002/jps.2600521209>
- 27.- Levy, G., & Tanski, W Jr. (1964). Precision Apparatus for Dissolution Rate Determinations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(6), 679. <https://doi.org/10.1002/jps.2600530624>
- 28.- Desta, B. (1972). *An evaluation of the USP dissolution apparatus* [Master's thesis]. University of British Columbia, Canada. Recuperada de <https://open.library.ubc.ca/clRcle/collections/ubctheses/831/items/1.0101749>
- 29.- Dressman,J.J., & Kramer,J. (2015).Chapter 6 Physiological Parameters Relevant to Dissolution Testing: Hydrodynamic Considerations. Diebold, S.T. (Ed), *Pharmaceutical Dissolution Testing* (pp. 127-191). <https://doi.org/10.1201/9780849359170>

- 30.- Council of Europe. (2013). *European Pharmacopoeia Vol I*. (pp 330-333). Strasbourg Cedex, Francia.
- 31.- Issa, M.G. & Ferraz, H.G. (2011). Intrinsic dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System. *Dissolution Technologies*, 18(3), 6-13. <https://doi.org/10.14227/DT180311P6>
- 32.- Agilent Technologies. (2013). *Intrinsic Dissolution Apparatus. Operator's Manual*. Recuperado de https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/Intrinsic_Dissolution_Op_Man.pdf
- 33.- Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos de América 37 NF 32. Versión en español. Vol.1*. (pp 1030-1035). Rockville, Estados Unidos.
- 34.- Wood, J.H., Syarto, J.E., & Letterman, H. (1965). Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(7), 1068. <https://doi.org/10.1002/jps.2600540730>
- 35.- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Volumen I y II. (pp 787, 1502-1503). Ciudad de México, México.
- 36.- Viegas, T., Curatella, R.U., Winkle, L.L., & Brinker, G. (2001). Measurement of Intrinsic Drug Dissolution Rates Using Two Types of Apparatus. *Pharmaceutical technology*, 25, 44-53. Recuperado de https://alfresco-static-files.s3.amazonaws.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/97917537-55a8-4101-aff8-d7e3034c061c/article-22574.pdf
- 37.- Riekes, M.K., Kuminek, G., Rauber, G.S., Cuffini, S.L., & Stulzer, H.K. (2014). Development and validation of an intrinsic dissolution method for nimodipine polymorphs. *Central European Journal of Chemistry*, 12(5), 549-558. <https://doi.org/10.2478/s11532-014-0511-9>
- 38.- Avdeef, A., & Tsinman, O. (2008). Miniaturized Disk Intrinsic Dissolution Rate Measurement: Effects of Buffer Capacity in Comparisons to Traditional Wood's Apparatus. *Pharmaceutical Research*, 25(11), 2613-2627. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9679-z>
- 39.- Andersson, S.B.E., Alvebratt, C., Bonneau, D., da Costa Mathews, C., Müller, T., Muenster, U., Müllertz, A., Ojala, K., Rades, T., Sieger, P., & Bergström, C.A.S. (2016). Interlaboratory Validation of Small-Scale Solubility and Dissolution Measurements of Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(6), 2864-2872. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.010>
- 40.- Ahnfelt, A., Sjögren, E., Axén, N., & Lennernäs, H. (2015). A miniaturized *in vitro* release method for investigating drug-release mechanisms. *International*

Journal of Pharmaceutics, 486(1-2), 339-349.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.076>

- 41.- Andersson, S.B.E., Alvebratt, C., & Bergström, C.A.S. (2017). Controlled Suspensions Enable Rapid Determinations of Intrinsic Dissolution Rate and Apparent Solubility of Poorly Water-Soluble Compound. *Pharm Res*, 34(9), 1805-1816. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2188-1>
- 42.- Alsenz, J., Haenel, E., Anedda, A., Du Castel, P., & Cirelli, G. (2016). Miniaturized Intrinsic Dissolution Screening (MINDISS) assay for preformulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.09.008>
- 43.- Long, C. M., Tang, K., Chokshi, H., & Fotaki, N. (2019). Surface Dissolution UV Imaging for Investigation of Dissolution of Poorly Soluble Drugs and Their Amorphous Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 20, 113. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1317-z>
- 44.- Bergström, C.A.S., Box, K., Holm, R., Matthews, W., McAllister, M., Müllertz, A., Rades, T., Schäfer, K.J., & Teleki, A. (2019). Biorelevant intrinsic dissolution profiling in early drug development: Fundamental, methodological, and industrial aspects. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 139, 101-114.
- 45.- Sun, Y., & Sun, Y., & Østergaard, J. (2017). Application of UV Imaging in Formulation Development. *Pharmaceutical Research*, 34(5), 929–940. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2047-5>
- 46.- Ward, A., Walton, K., Mawla N., Kaialy, W., Liu, L., Timmins, P., Conway, B.R., & Asare-Addo, K. (2019). Development of a novel method utilizing dissolution imaging for the measurement of swelling behaviour in hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*:X,1, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100013>
- 47.- Karagianni, A., Kachrimanis, K., & Nikolakakis, I. (2018). Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulation for Oral Delivery. *Pharmaceutics*, 10(3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>
- 48.- Bryn, S.R., Zografi, G., & Chen, X.S. (2017). *Solid-State Properties of Pharmaceutical Materials*. <https://doi.org/10.1002/978111926440>
- 49.- Hilfiker, R., & von Raumer, M. (2018). *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*. <https://doi.org/10.1002/9783527697847>
- 50.- Martin Couillaud, B., Espeau, P., Mignet, N., & Corvis, Y. (2018). State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. *ChemMedChem*, 14(1), 8-23. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800612>

- 51.- Bachhav, Y.G. (2019). *Innovative Dosage Forms: Design and Development at Early Stage*. <https://doi.org/10.1002/9783527812172>
- 52.- Sánchez González E.G., Vázquez Olvera, J.I., Marroquín Segura, R., Espinosa Contreras, C., & Hernández Abad, V.J. (2016). Importancia de la investigación acerca del estado sólido durante las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47(3), 7-28. Recuperado el día 01 de mayo 2021 de <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956611002.pdf>
- 53.- Wang, F.Y., Zhang, Q. Zhang, Z. Gong, X., Wang, J.R., & Mei, X. (2018). Solid State characterization and solubility enhancement of apremilast drug-drug cocrystals. *CrystEngComm*, 20, 5945-5948. <https://doi.org/10.1039/C8CE00689J>
- 54.- Testa, C.G., Prado, L.D., Costa, R.N., Costa, M.L., Linck, Y.G., Monti, G.A., Cuffini, S.L., & Rocha, H.V.A. (2019). Challenging identification of polymorphic mixture: Polymorphs I, II and III in olanzapine raw materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 556, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.008>
- 55.- Asare Addo, K., Walton, K., Ward, A., Totea, A.M., Taheri, S., Alshafiee, M., Mawla, N., Bondi, A., Evans, W., Adebisi, A., Conway, B. R., & Timmins, P. (2018). Direct imaging of the dissolution of salt forms of a carboxylic acid drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 551 (1-2), 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.048>
- 56.- Slámová, M., Školáková, T., Školáková, A., Patera, J., & Zámotný, P. (2020). Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101518. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
- 57.- Pacheco, P.A., Rodrigues, L., Ferreira, J., Gomes, A., Veríssimo, C.J., Louvandini, H., Costa, R., & Katiki, L.M. (2018). Inclusion complex and nanoclusters of cyclodextrin to increase the solubility and efficacy of albendazole. *Parasitology research*, 117(3), 705-712. <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5740-3>
- 58.- Zheng, K., Lin, Z., Capece, M., Kunnath, K., Chen, L., & Davé, R. N. (2019). Effect of Particle Size and Polymer Loading on Dissolution Behavior of Amorphous Griseofulvin Powder. *Journal of pharmaceutical sciences*, 108(1), 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.02>
- 59.- Chu, K. R., Lee, E., Jeong, S. H., & Park, E. S. (2012). Effect of particle size on the dissolution behaviors of poorly water-soluble drugs. *Archives of pharmaceutical research*, 35(7), 1187–1195. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0709-3>
- 60.- Rascioni, R., Censi, R., Malaj, L., & Di Martino, P. (2016). Effect of particle size reduction and crystalline form on dissolution behaviour of nimesulide. *J*

Them Anal Calorim, 123, 2213-2223. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4874-8>

- 61.- Duque, M.D., Issa, M.G., Silva, D.A., Kakuda, B.A.S., Rodrigues, L.N.C., Löbenberg, R., & Gomes Ferraz, H. (2017). Intrinsic dissolution simulation of highly and poorly soluble drugs for BCS solubility classification. *Dissolution Technologies*, 24(4), 6-11. <https://doi.org/10.14227/DT240417P6>
- 62.- Dezani, A.B., Dezani, T.M., Ferreira, J.C.F., & Serra, C.H. dos R. (2017). Solubility evaluation of didanosine: a comparison between the equilibrium method and intrinsic dissolution for biopharmaceutics classification purposes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(2), 1-8. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000216128>
- 63.- Giorgetti, L., Issa, M.G., & Ferraz, H. (2014). The effect of dissolution medium, rotation speed and compaction pressure on the intrinsic dissolution rate of amlodipine besylate, using the rotating disk method. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 513-520. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000300009>
- 64.- Löbmann, K., Flouda, K., Qiu, D., Tsolakou, T., Wang, W., & Rades, T. (2014). The influence of pressure on the intrinsic dissolution rate of amorphous indomethacin. *Pharmaceutics*, 6(3), 481–493. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030481>
- 65.- Ibraheem, B., & Wagner, K.G. (2021). Influence of high pressure compaction on solubility and intrinsic dissolution of ibuprofen binary mixtures employing standard excipients. *International Journal of Pharmaceutics:X*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100075>
- 66.- Hou, H. H., Jia, W., Liu, L., Cheeti, S., Li, J., Nauka, E., & Nagapudi, K. (2018). Effect of Microenvironmental pH Modulation on the Dissolution Rate and Oral Absorption of the Salt of a Weak Acid - Case Study of GDC-0810. *Pharmaceutical research*, 35(2), 37. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2347-z>