

124



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**LA INFLUENCIA DE LA TECNICA DE
RECRISTALIZACION EN LA CINETICA DE
DISOLUCION DE DISPERSIONES SOLIDAS
DE ESPIRONOLACTONA**



V N A M

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
MARIA DE LOURDES ABURTO JUAREZ

DIRECTOR DE TESIS:
D. E. S. G. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ
CUAUTITLAN, CUAUTITLAN, EDO. DE MEX. 1990

SALA DE ORIGEN



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 está 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.

CONTENIDO

	PAG.
I.- INTRODUCCION	1
1.1.- OBJETIVOS	3
II.- ASPECTOS GENERALES DE DISOLUCION	4
2.1.-CONCEPTOS BASICOS DE DISOLUCION	4
2.1.1.- Sistema	4
2.1.2.- Fase	4
2.1.3.- Difusión	4
2.1.4.- Disolución	4
2.2.-ANALISIS DEL FENOMENO DE DISOLUCION	7
2.3.-TIPOS DE DISOLUCION	8
2.3.1.-DISOLUCION VERDADERA	8
2.3.2.-DISOLUCION SATURADA	8
2.4.-PROPIEDADES GENERALES DE LAS DISOLUCIONES ..	8
2.4.1.-Propiedades coligativas	8
2.4.2.-Propiedades aditivas	8
2.4.3.-Propiedades constitutivas	9
2.5.-TECNICAS DE MEJORAMIENTO DE LA DISOLUCION ..	9
2.5.1.-Disminución de tamaño de partícula ..	9
2.5.2.-Uso de agentes activos de superficie .	10
2.5.3.-Administración de polifarmacos	10
III.-ASPECTOS GENERALES DE RECRISTALIZACION	11
3.1.-CONCEPTOS BASICOS DE RECRISTALIZACION	11
3.1.1.-Polimorfismo	11
3.1.2.-Polimorfo	11
3.1.3.-Estructura cristalina	11
3.1.4.-Hábito cristalino	12
3.2.- RECRISTALIZACION	12
IV.- DISPERSIONES SOLIDAS	14
4.1.-DEFINICION	14

4.2.-TIPOS DE DISPERSIONES Y SUS CARACTERISTICAS	
GENERALES	14
4.2.1.-Sistema eutéctico	14
4.2.2.-Precipitación amorfa en un acarreador cristalino	15
4.2.3.-Formación de complejos entre fármaco y acarreador	15
4.2.4.-Soluciones sólidas	16
4.2.5.-Soluciones vítreas	18
4.2.6.-Combinación de las anteriores	19
4.3.-TECNICAS DE PREPARACION	19
4.3.1.-Método por fusión	19
4.3.2.-Método por solución	20
4.3.3.-Método fusión-solución	20
4.4.-EJEMPLOS DE DISPERSIONES SOLIDAS	20
4.5.-METODOS PARA EL ANALISIS DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS	21
4.5.1.-Método termomicroscópico	21
4.5.2.-Análisis térmico diferencial (DTA) ...	21
4.5.3.-Difracción de rayos X	21
4.5.4.-Determinación de la velocidad de disolución	21
4.5.5.-Método espectroscópico	22
4.5.6.-Método termodinámico	22
4.6.- ASPECTOS TEORICOS DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS	22
V.- ASPECTOS GENERALES DE LOS COMPUESTOS USADOS	26
5.1.1.-Estructura	26
5.1.2.-Nombre químico	26
5.1.3.-Fórmula química y Peso Molecular	26
5.1.4.-Apariencia, color y olor	26
5.1.5.-Espectro de infrarrojo	26
5.1.6.-Rango de fusión	28
5.1.7.-Estabilidad y degradación	28
5.1.8.-Espectro en el ultravioleta	28
5.1.9.-Solubilidad	30
5.1.10.-Usos terapéuticos	30
5.1.11.-Presentaciones comerciales	31

5.2.- ASPECTOS GENERALES DE LA POLIVINILPIRROLIDONA	31
5.2.1.-Estructura	31
5.2.2.-Apariencia	31
5.2.3.-Solubilidad	31
5.2.4.-Toxicidad	32
5.2.5.-Estabilidad	32
5.2.6.-Principales propiedades	32
VI.-PARTE EXPERIMENTAL	33
6.1.-EQUIPO Y REACTIVOS	33
6.2.-METODOLOGIA GENERAL	33
VII.-RESULTADOS	36
7.1.-PUNTO DE FUSION	36
7.2.-ESPECTRO DE ULTRAVIOLETA	37
7.3.-CURVA PATRON	38
7.4.-ESPECTRO INFRAROJO	39
7.5.-VELOCIDAD DE DISOLUCION	42
7.5.1.-Agitación constante	42
7.5.2.-Sembrado	45
7.5.3.-Temperatura ambiente	48
7.5.4.-Espironolactona micronizada	51
VIII.-ANALISIS DE RESULTADOS	53
8.1.-ANALISIS DE VARIANCIA	53
8.2.-ANALISIS DE VARIANCIA MULTIPLE	54
8.2.1.-A los 30 minutos	54
8.2.2.-A los 60 minutos	55
8.2.3.-A los 120 minutos	56
8.2.4.-A los 270 minutos	57
8.3.-DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	58
IX.-CONCLUSIONES	61
X.-BIBLIOGRAFIA	63

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Esquema de la disolución	5
Figura 2.- Diagrama de fases de una mezcla de dos componentes	15
Figura 3.- Diagrama de fases de una solución sólida.....	17
Figura 4.- Diagrama de una solución sólida sustitucional....	17
Figura 5.- Diagrama de una solución sólida intersticial.....	18
Figura 6.- Gráfica de temperatura contra volumen característico del estado vítreo	18
Figura 7.- Estructura química de la Espironolactona	26
Figura 8.- Espectro teórico de absorción de Infrarojo de la Espironolactona	27
Figura 9.- Espectro teórico de absorción de ultravioleta de la Espironolactona	29
Figura 10.- Estructura general de la Polivinilpirrolidona ..	31
Figura 11.- Preparación de las dispersiones sólidas	34
Figura 12.- Tratamiento de las dispersiones sólidas	35

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1.- Espectro de ultravioleta experimental de la espironolactona	37
Gráfica 2.- Curva patrón	38
Gráfica 3.- Espectro IR de muestras experimentales por la técnica de Agitación Constante para los dife- rentes contenidos de vehículo	39
Gráfica 4.- Espectro IR de muestras experimentales por la técnica de Sembrado para los diferentes contenidos de vehículo	40
Gráfica 5.- Espectro IR de muestras experimentales por la técnica de Temperatura Ambiente para los dife- rentes contenidos de vehículo	41
Gráfica 6.- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de Agitación Constante, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linealización de los puntos	44
Gráfica 7.- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de Sembrado, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linealización de los puntos	47
Gráfica 8.- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de Temperatura Ambiente, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linealización de puntos	50
ca de Temperatura Ambiente	53
Gráfica 9.- Perfil de disolución para espironolactona micronizada	52

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Bandas características del Espectro Infrarrojo de la Espironolactona	28
Tabla 2.- Solubilidad de la Espironolactona en diferentes solventes	30
Tabla 3.- Presentaciones comerciales en tabletas de la Espironolactona	31
Tabla 4.- Puntos de fusión de las dispersiones sólidas	36
Tabla 5.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas con recristalizados por la técnica de Agitación Constante	42
Tabla 6.- Resultados de disolución de las dispersiones sólidas expresados en miligramos y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de Agitación Constante	43
Tabla 7.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas con recristalizados por la técnica de Sembrado	45
Tabla 8.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas expresados en miligramos totales y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de sembrado	46
Tabla 9.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas con recristalizados por la técnica de Temperatura Ambiente	48

Tabla 10.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas expresados en miligramos totales y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de Temperatura Ambiente	49
Tabla 11.- Resultados experimentales de disolución de Espilonolactona micronizada	51
Tabla 12.- Análisis de variancia a diferentes tiempos	53
Tabla 13.-Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 30 minutos	54
Tabla 14.-Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 60 minutos	55
Tabla 15.-Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 120 minutos	56
Tabla 16.-Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 270 minutos	57

La vía de administración oral es la más comúnmente usada por las ventajas que presenta, sobre todo su comodidad (1), pero cuando los agentes terapéuticos presentan problemas de absorción, dicha vía pierde eficacia. Estos problemas de absorción son generalmente originados por la falta de disolución en los fluidos gástricos, y en medios acuosos.

Existen gran cantidad de fármacos que presentan problemas de biodisponibilidad debido a su pobre solubilidad en los fluidos gástricos, con el tiempo se han planteado varios métodos para aumentar la velocidad de disolución y con ello la biodisponibilidad. Uno de ellos es la disminución del tamaño de partícula, esto generalmente aumenta la velocidad de disolución debido a un aumento del área superficial. Pero no siempre mejora la solubilidad, esto posiblemente se debe a una agregación y aglomeración de las partículas, causada por el incremento de energía libre superficial y la subsecuente fuerte atracción de Van der Waals entre moléculas polares débiles (2).

Chiou y Riegelman (3) propusieron en forma teórica que un fármaco poco soluble o insoluble puede tener la mejor constante de disolución y velocidad de absorción cuando se dispersa en una disolución con soporte soluble en agua.

K. Sekiguchi y N. Ohi en 1961 fueron los primeros en aplicar el principio de dispersión sólida utilizando un soporte soluble en agua como vehículo para incrementar la velocidad de disolución y la absorción, cuando la administración es por vía oral.

Ellos propusieron la formación de una mezcla eutéctica de un fármaco poco soluble en agua, con soporte altamente soluble y que fuera fisiológicamente inerte, siendo los resultados obtenidos muy satisfactorios (5).

Un principio activo con alta hidrofobisidad y por lo tanto problemas de disolución que finalmente afectan la biodisponibilidad es la Espironolactona, se trata de un diurético con actividad antihipertensiva y cuya forma farmacéutica única en el mercado son tabletas. En estudios que se han realizado, se vio que la pobre solubilidad de la Espironolactona y la cantidad en concentración sanguínea indica que la velocidad de disolución es el paso limitante en el proceso de absorción (6).

En un ensayo realizado se reemplazó la formulación de tabletas de 100 mg por tabletas de 25 mg en un mayor volumen de matriz soluble en agua, encontrándose ambas clínicamente equivalentes, se demostró que la absorción fué incrementada de 10 a 12 veces por el uso del fármaco micronizado (6).

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal conocer como influyen las técnicas de recristalización (algunas técnicas son: sembrado, vacío, agitación constante, a temperatura ambiente) en la velocidad de disolución de una dispersión sólida, utilizando como principio activo a la Espironolactona y preparándola por el método de solventes.

1.1.

OBJETIVOS DE LA TESIS

.-Determinar la influencia que tienen las técnicas de recristalización, y el porcentaje de acarreador sobre la cinética de disolución de dispersiones sólidas de Espironolactona.

.-Probar la importancia de las dispersiones sólidas como una técnica de mejoramiento de la cinética de disolución.

II. ASPECTOS GENERALES DE DISOLUCION

2.1. CONCEPTOS BASICOS DE DISOLUCION

2.1.1.- Sistema: Un sistema es un espacio limitado, o una cantidad definida de sustancia que está bajo observación o experimentación. En algunas circunstancias, el sistema puede constar solamente de energía radiante o ser un campo eléctrico, sin contener sustancias materiales (7).

2.1.2.- Fase: Las fases son las partes homogéneas individuales, separadas unas de otras por límites bien definidos (7).

2.1.3.- Difusión: Es el movimiento de las moléculas de fármaco de una región de alta concentración a otra de baja concentración.

El fenómeno de difusión se basa en la primera ley de Fick (11), que dice: "cuando existe un flujo (en este caso) de fármaco este, se desplaza en forma proporcional al gradiente de concentración, por unidad de área y en una unidad de tiempo", lo que se expresa de la siguiente manera:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots\dots\dots [1]$$

donde:

- J = Flujo de masa por unidad de área
- D = Coeficiente de difusión (cm^2/seg)
- C = Concentración del fármaco (mg/cm^3)
- x = Distancia desde la interfase (cm)
- dc/dx = Cambio de concentración de C con respecto a la distancia x (gradiente de concentración).

Cuando el paso limitante es el fenómeno de superficie que se lleva a cabo en la interfase, puede explicarse por medio del proceso, propiamente dicho, de disolución.

2.1.4.- Disolución: La disolución es la pérdida de la cohesión de un sólido bajo la acción de un líquido, que conduce a la dispersión homogénea en estado molecular o iónico (8).

También puede entenderse como un fenómeno de difusión controlada donde las moléculas del soluto viajan, desde la superficie del sólido al seno de la solución, teniendo como paso limitante, el atravesar una película líquida inmóvil (9).

Una representación esquemática de este proceso se muestra a continuación:

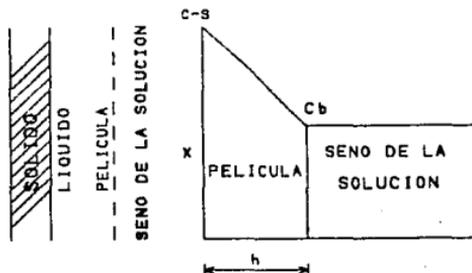


Figura 1.- Esquema de la disolución.

Donde:

C= Concentración

S= Solubilidad del soluto

x= Superficie del sólido

h= Espesor de la película

cb= Concentración en el seno de la solución

Existe un estancamiento de líquido que se encuentra absorbido sobre la superficie del sólido, el cual constituye la película de espesor h .

El líquido de la película que está en contacto directo con la superficie del sólido se encuentra saturado ($C = \text{sat}$) y conforme aumenta la distancia desde la superficie del sólido la concentración decrece y en el fin de la película la concentración es la misma que en el seno de la solución.

Dicho esto, podemos hablar de un gradiente de concentración dc/dx el cual es lineal. En la superficie del sólido $C = sat$ y $x = 0$ en el fin de la película $C = cb$ (concentración = concentración en el seno de la solución) y si $x = h$ entonces es el gradiente en el fin de la película, esto es :

$$dc/dx = (cb-sat)/h \dots\dots\dots[2]$$

sustituyendo en [1] tenemos:

$$J = -D (cb-sat)/h \dots\dots\dots[3]$$

Por otro lado tenemos el flujo de materia que atraviesa un cm^2 de superficie esto es:

$$J = (1/A)dm/dt \dots\dots\dots[4]$$

donde:

- J = flujo de materia por unidad de área
- A = Área superficial (cm^2)
- m = masa (mg)
- t = tiempo (seg)

Si igualamos las ecuaciones [3] y [4] tenemos:

$$1/A(dm/dt) = -D(cb-sat)/h$$

$$1/A(dm/dt) = D(-cb+sat)/h$$

finalmente:

$$dm/dt = D A (sat-cb)/h \dots\dots\dots[5]$$

esto puede reescribirse como:

$$dm/dt = KA(S-C) \dots\dots\dots[6]$$

donde:

- K = Constante de disolución intrínseca (cm/seg)
- A = Área superficial (cm^2)
- S = Solubilidad (mg/ml)
- C = Concentración (mg/ml)

Esta ecuación fué propuesta por Noyes y Whitney, es la relación matemática de la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido.

En fenómenos reales el área expuesta A no es constante excepto inicialmente cuando muy pequeñas cantidades del fármaco han sido disueltas, siendo una relación $C \ll S$. Cuando existe esto se dice que existen condiciones "Sink".

Si durante la prueba de disolución se mantiene el área constante se puede integrar la ecuación [6] a la forma [7] (13):

$$C = (KAS)t/V \dots\dots\dots [7]$$

Si se grafica C en función de t se obtiene una línea recta tan larga como las condiciones Sink prevailezcan.

2.2. ANALISIS DEL FENOMENO DE DISOLUCION

El fenómeno de disolución se inicia en la superficie del sólido que al entrar en contacto con el solvente, produce un rompimiento de la estructura cristalina del soluto, provocando la deposición de la molécula, lo que implica una transferencia de masa (9). La disolución puede separarse en dos pasos:

- 1.- Difusión o transporte del soluto de la interfase al seno de la solución.
- 2.- Interacción de la molécula del soluto en la interfase sólido- líquido.

De los pasos anteriores se puede deducir que la velocidad de disolución esta determinada por varios factores:

- a).- Cuando el fenómeno de reacción en la interfase sólido-líquido ocurre más rápidamente que el fenómeno de transporte de las partículas liberadas al seno de la solución la velocidad de disolución está determinada por dicho transporte, ya que este deja una área de contacto disponible en la superficie del sólido para el solvente.
- b).- Cuando la velocidad de reacción en la interfase es mucho más lenta que el proceso de transporte, la velocidad de disolución es determinada por la velocidad del proceso de transporte.
- c).- Cuando la velocidad de transporte y la reacción en la interfase ocurre al mismo tiempo ambos determinan la velocidad de disolución.

2.3.

TIPOS DE DISOLUCIONES.

Dentro de las disoluciones tenemos varios tipos importantes para los sistemas dispersos, de acuerdo al tamaño de partícula de sus componentes.

2.3.1.-Disolución verdadera: Es una mezcla de dos o más componentes que forma una dispersión molecular de una sola fase cuya composición porcentual puede variar ampliamente (7).

2.3.2.-Disolución saturada : Es una mezcla de dos o más componentes en dispersión molecular con un exceso de sólido en equilibrio con el soluto disuelto, representando un sistema de dos fases (heterogéneo) (7).

Las disoluciones pueden también clasificarse por el estado físico de sus fases; dado que existen tres estados físicos, pueden existir nueve tipos de disoluciones provenientes de las combinaciones totales de éstos (7).

2.4.

PROPIEDADES GENERALES DE LAS DISOLUCIONES

Físicamente las disoluciones tienen tres tipos de propiedades.

2.4.1.- Propiedades coligativas(10): Son aquellas que dependen del número de partículas del soluto en solución, no importando si éstas son moléculas o iones pequeños o grandes:

- 1.- Disminución de presión de vapor.
- 2.- Elevación del punto de ebullición.
- 3.- Depresión del punto de congelamiento.
- 4.- Presión osmótica.

2.4.2.- Propiedades aditivas: Son aquellas que dependen de la suma total de las propiedades de los constituyentes, por ejemplo: Masa molecular, difusividad, apariencia física (7).

2.4.3.-Propiedades constitutivas: Son aquellas que dependen de la disposición, número y clases de átomos, dando una idea acerca de la constitución de cada uno de los compuestos y de los grupos de moléculas de un sistema, por ejemplo: Refracción de la luz, Propiedades eléctricas, Propiedades interfaciales, solubilidad, (7).

2.5. . TECNICAS DE MEJORAMIENTO DE LA DISOLUCION

En el área farmacéutica, muchas técnicas se han implementado para aumentar la disolución, a continuación se exponen en forma resumida las mas comunes:

2.5.1.- Disminución del tamaño de partícula.

El incremento del área de contacto por medio de la reducción del tamaño de partícula. La gran área superficial de las partículas que resultan después de la reducción está asociada con una energía libre superficial que hace al sistema termodinámicamente inestable. Esto indica que las partículas tienden a reagruparse de tal manera que disminuye el área total y así las partículas reducen la energía libre de superficie.

Para disminuir el tamaño de partícula tenemos varias técnicas comunmente usadas (2):

- a).- Trituración convencional.
- b).- Trituración con Molino de bolas.
- c).- Micronización por energía fluidizada.
- d).- Precipitación controlada por cambios de solventes o temperatura y aplicación de ondas de ultrasonido.

2.5.2.- Uso de agentes activos de superficie.

La disminución de la energía libre superficial de las fases, por medio de un agente tensactivo que actúa directamente en la tensión superficial. Este sistema se usa principalmente cuando existen dos fases líquidas, en emulsiones y suspensiones para disminuir la fuerza de cohesión entre dichas fases (5).

2.5.3.-Administración de polifármacos.

También se ha probado la administración de polifármacos para mejorar la absorción de alguno, lo que posee un gran número de inconvenientes dado el aumento en el número de efectos colaterales que se presentan.

III. ASPECTOS GENERALES DE RECRISTALIZACION

3.1. CONCEPTOS BASICOS DE RECRISTALIZACION

3.1.1.- Polimorfismo: Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en distintas estructuras cristalinas las cuales son químicamente idénticas entre sí es decir en diferentes polimorfos (9).

3.1.2.- Polimorfo: Un polimorfo es una fase de sólido cristalino, de un compuesto dado resultante de la posibilidad de al menos dos arreglos diferentes de las moléculas de los compuestos en estado sólido. Un criterio seguro de un sistema como polimorfo es el siguiente: dos polimorfos serán diferentes en su estructura cristalina pero idénticos en estado líquido y vapor. Los polimorfos de un compuesto dado son diferentes en sus propiedades como si fueran cristales de diferentes compuestos, por ejemplo; su punto de fusión, dureza, solubilidad, presión de vapor, propiedades ópticas y eléctricas, etc. (14).

3.1.3.-Estructura cristalina: Un cristal es un sólido con forma y características producidas por una disposición de sus elementos (átomos, iones o moléculas), según un orden determinado, formando la llamada red cristalina.

Esta red o estructura cristalina es el resultado del arreglo tridimensional de los cristales con ciertos ángulos característicos.

Aunque el tamaño y la forma de los cristales de un compuesto dado puede variar, esto es, que el desarrollo de una cara sea mayor o menor, o el número de cara cambie, si los ángulos entre ellas permanecen constantes se dice que poseen diferentes hábitos cristalinos (15).

3.1.4.- Hábito cristalino: Se define como el espacio inmediatamente circundante del cristal, la cual influye directamente en la velocidad de crecimiento de cada una de las caras del cristal cuando éste se está formando, así como en el efecto en la disolución del mismo.

3.2. RECRISTALIZACIÓN

La recristalización, es la formación de cristales de una sustancia la cual se explica por medio de tres pasos básicos:

- 1.- Sobresaturación
- 2.- Formación de un núcleo cristalino
- 3.- Crecimiento del cristal alrededor del núcleo

Los tres procesos pueden ocurrir simultáneamente en diferentes regiones del sistema de cristalización. La cristalización ideal sería controlando los 3 pasos mencionados.

La sobresaturación del sistema puede ser llevada a cabo por enfriamiento, por evaporación, por adición de un agente precipitante o por reacción química, la cual cambia la naturaleza del soluto (15).

La sobresaturación por sí misma no es suficiente para causar cristalización del sistema, antes de que el cristal pueda crecer es necesario que existan en solución centros de cristalización llamados núcleos cristalinos, formados por la colisión de las moléculas del soluto en la solución. Esta nucleación puede ser inducida artificialmente por la adición de un cristal de siembra o por accidente con la presencia de impurezas (15).

Una vez que los núcleos cristalinos son formados en el sistema sobresaturado, éstos empezarán a crecer a un tamaño visible.

El hecho de modificar la forma cristalina por medio de recristalización no implica necesariamente la obtención de formas polimórficas; pueden aparecer diferentes hábitos cristalinos sin que exista polimorfismo, es decir, bajo ciertas condiciones de recristalización, una de las caras puede ser inducida a crecer más rápido que otras, o este crecimiento puede ser retardado.

Los cristales de una sustancia dada, producidos por diferentes métodos, pueden ser completamente distintos en apariencia aunque los ángulos entre sus caras se conserven constantes modifican el hábito pero no la estructura.

Existe gran número de factores que pueden afectar el hábito cristalino como son: tipo de solvente, grado de supersaturación, velocidad de enfriamiento, temperatura de cristalización, grado de agitación del sistema, tamaño del contenedor, presencia de impurezas, etc.

Cabe señalar que por la modificación del solvente de cristalización es posible obtener diferentes formas solvatadas de soluto, debido a la incorporación del solvente a la red cristalina, obteniéndose formas hidratadas del soluto, si el solvente es agua, o solvatadas no acuosas si el solvente es orgánico (15).

IV.

DISPERSIONES SOLIDAS

4.1.

DEFINICION

Chiou y Riegelman definieron una Dispersion sólida como "una dispersión de uno o mas ingredientes activos en un acarreador inerte o matriz en estado sólido preparado por método de fusión, método de solución, o método fusión-solución" (2).

4.2.- TIPOS DE DISPERSIONES Y SUS CARACTERISTICAS GENERALES

Los sistemas de dispersiones sólidas se pueden clasificar en 6 tipos (2).

- Eutéctico.
- Precipitación amorfa en un acarreador cristalino.
- Formación de complejos entre el fármaco y el acarreador.
- Soluciones sólidas.
- Soluciones vitreos.
- Combinación de los sistemas anteriores.

4.2.1.- Sistema eutéctico.

Los eutécticos son preparados por una rápida solidificación de dos componentes fundidos que muestran una miscibilidad completa en estado líquido y muy poca solubilidad en el estado sólido-sólido. Estas propiedades son caracterizadas por una disminución en el punto de fusión y esto se ilustra en el siguiente diagrama de fases.

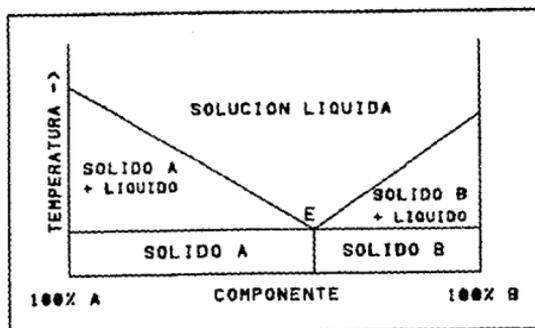


Figura 2.- Diagrama de fases de una mezcla de dos componentes.

4.2.2.- Precipitación amorfa en un acarreador cristalino.

Precipitación amorfa en un acarreador cristalino. En lugar de formar un eutéctico donde el fármaco y el acarreador cristalizan simultáneamente después de haber sido preparados por fusión o solución, el fármaco también puede ser precipitado en una forma amorfa en el acarreador cristalino. Como la forma amorfa es el estado energético más alto de un fármaco puro, éste produce velocidad de disolución y de absorción más rápidos que la forma cristalina, ya sea que los cristales estén o no dispersos en un acarreador.

4.2.3.- Formación de complejos entre el fármaco y el acarreador.

Se caracteriza por la inclusión de una molécula de fármaco en las moléculas del acarreador. Se requiere la formación de un espacio en la molécula, o la formación de espacios entre moléculas, modificando así la composición del fármaco por la formación de un complejo (DnC_n) entre el fármaco D y el acarreador soluble inerte C. Representando en el siguiente

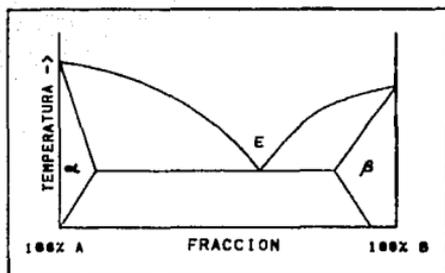


Figura 3.- Diagrama de fases de una solución sólida.

Las regiones de soluciones sólidas están marcadas como regiones α y β . En estas regiones un componente es disuelto en el otro en estado sólido. El compuesto disuelto aparece amorfo y el otro cristalino.

Existe otro tipo de solución sólida discontinua llamada *Substitucional* en el cual se lleva a cabo la sustitución de moléculas de soluto en la red del solvente sólido. Se observa un esquema en la siguiente figura:

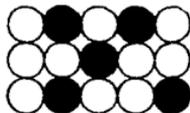


Figura 4.- Diagrama de una solución sólida substitucional.

El tamaño y los efectos estéricos de la molécula de soluto es decisivo en la formación de soluciones sólidas, ya que el soluto queda tan cerrado como es posible (2). Pero si el soluto es de tamaño pequeño se producen soluciones sólidas *intersticiales*, esto es, el soluto solo ocupará los espacios libres entre las moléculas del solvente:

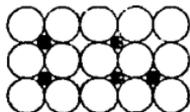


Figura 5.- Diagrama de una solución sólida intersticial. lo que también representa una solución sólida discontinua.

4.2.5.- Soluciones vitreas.

La forma vítrea es una forma especial de material; no es un sólido tipo, ni un líquido común. Los átomos en estado sólido se encuentran en forma ordenada, mientras que en el estado vítreo están desordenados, pero no tanto como en los líquidos. Se caracterizan por no tener punto de fusión muy definido (16).

El estado vítreo puede explicarse mediante la gráfica de temperatura contra volumen que se expone a continuación:

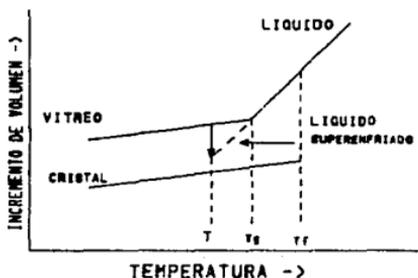


Figura 6.- Gráfica de temperatura contra volumen característica del un estado vítreo.

Cuando un líquido es enfriado presenta una relación en la disminución de volumen continua hasta una temperatura T_g , a partir

de la cual pueden ocurrir dos fenómenos: 1) En esta temperatura cristaliza. 2) Sigue disminuyendo de volumen en forma continua como un líquido superenfriado

Cuando una solución o suspensión vítrea es enfriada a punto de congelación, T_g , se produce un cambio de volumen discontinuo hasta obtener una nueva pendiente casi igual a la correspondiente al sólido cristalino esto se puede observar a cualquier temperatura T por debajo de T_g .

Otra característica de los estados vítreos es un completo cambio en las propiedades termodinámicas alrededor de la temperatura crítica T_g (2).

4.2.6.-Combinación de los sistemas anteriores.

La combinación de los mecanismos anteriores es una forma alternativa posible, que permite usar cualquiera de ellos en forma conjunta con una o varias de las técnicas. Observándose incremento de absorción y disolución por contribución de los diferentes mecanismos (2).

4.3. TECNICAS DE PREPARACION

Existen tres métodos básicos de preparación de dispersiones sólidas: método por fusión, método por solventes y combinado:

4.3.1.- Método por fusión.

El método por fusión (2)(17)(18) puede hacerse colocando una mezcla física de polvo del fármaco y del agente que va a funcionar como vehículo ya sea urea, manitol, polivinilpirrolidona, polietilenglicol o algún otro tipo de acarreador, en un mortero, aplicándole calor hasta que la mezcla funda, posteriormente se enfría y cuando ha solidificado se pulveriza en el mismo mortero. Se debe tomar en cuenta que este método no es aplicable a los fármacos inestables a una temperatura cercana al punto de fusión, o en aquellos que no

cristalizan en la mezcla fundida.

4.3.2.- Método por solución.

- El método de solución consiste en disolver un fármaco y su vehículo en un solvente o mezcla de solventes, recrystallizar y evaluar el polvo (2) (4).

4.3.3.- Método fusión-solución.

Otra opción para formar dispersiones sólidas es la combinación de las dos anteriores controlando temperatura y presión hasta donde lo permitan las características del fármaco.

Cualquiera que sea el método usado, se sabe que la interacción entre aditivos macromoleculares y el fármaco, modifican las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas, de este último, traducidas finalmente en efectos de solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad, absorción gastrointestinal y por lo tanto en biodisponibilidad.

4.4. EJEMPLOS DE DISPERSIONES SOLIDAS (16)

	<u>Fármaco</u>	<u>Acarreador</u>
Eutéctico	Fenobarbital	Urea
	Acetaminofen	Urea
	Sulfatiazoles	Urea
	Cloramfenicol	Urea
	Tolbutamida	Urea
	Kalina	Urea
	Tolbutamida	Manitol
Solución sólida	Sulfatiazol	Urea
	Indometazina	P E G
	Griseofulvina	Pentacrititol
	Digitaxina	P E G
	Acetato Hidrocortizona	P E G
Formación cristalina	Griseofulvina	Acido citrico
	Fenobarbital	Acido citrico

4.5.- METODOS PARA EL ANALISIS DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS

Existen diversos métodos para determinar los tipos de dispersiones sólidas (2), que resultan de gran importancia cuando se realiza un estudio en sistemas dispersos, ya que con ellos se pueden observar: -Propiedades fisicoquímicas, -Identificación de formas polimórficas, -Degradación de productos, -Formación de complejos, -Diferenciar dispersiones moleculares de mezclas físicas y -Determinar grados de cristalinidad. A continuación se describen brevemente algunos de estos métodos.

4.5.1.- Método termomicroscópico.

Para el uso del método termomicroscópico, la mezcla física es puesta en un recipiente con cubierta y sellado con silicono graso, para prevenir la sublimación. La mezcla es calentada hasta licuación total. Después se enfría a velocidad de 4°C por minuto. El punto de fusión se determina visualmente.

4.5.2.- Análisis térmico diferencial (DTA).

Por medio de análisis térmico, los efectos diferenciales asociados con cambios físicos y químicos son automáticamente registrados como una función de la temperatura y tiempo, en el que la sustancia es calentada a velocidad uniforme.

4.5.3.- Difracción de rayos X.

Por este método se mide la intensidad de difracción (o reflexión) de los rayos X para una muestra, como una función del ángulo de difracción.

4.5.4.- Determinación de la velocidad de disolución.

El método de determinación de la velocidad de disolución involucra la comparación de las constantes de disolución del soluto como dispersión molecular en forma de tableta con una mezcla física en la misma proporción química manteniendo el área

de superficie constante. Su aplicación requiere:

- a).- La observación de la constante de disolución, resulta proporcional al área superficial.
- b).- Una diferencia razonable entre la constante de disolución de la mezcla física y la correspondiente a la dispersión molecular.
- c).- Usar una forma polimórfica de un fármaco en una tableta de una mezcla física precipitada como una dispersión sólida.

4.5.5.- Método espectroscópico.

Los espectros de absorción en el visible de dispersiones en baja concentración de β -carotenos en PVP, por sus bandas en infrarrojo probaron la ausencia de interacciones.

4.5.6.- Método termodinámico.

Para hacer un estudio termodinámico, se construye un diagrama de fases para mezclas eutécticas o dispersiones sólidas usando parámetros termodinámicos: temperatura de fusión, entropías, presión parcial de varios componentes para determinar la solubilidad abajo de la temperatura de equilibrio sólido-líquido principalmente.

4.6. ASPECTOS TEÓRICOS DE LAS DISPERSIONES SÓLIDAS

Dentro de los aspectos teóricos nos limitaremos a hablar de sistemas binarios que es el tema de trabajo. Como ya se mencionó existen diversas formas de hacer dispersiones sólidas, pero la finalidad última es la disolución, lo que nos lleva finalmente al análisis de la disolución de mezclas binarias.

Cuando tenemos una mezcla de componentes A y B y ambas son solubles en el medio de disolución, entonces existe un equilibrio. Pero cuando uno se disuelve más rápidamente que el otro se involucra varios factores:

Supongamos B más soluble que A y para simplificar asumiremos que el área superficial total es igual a 1 cm^2 y que el material solo se disuelve en dirección horizontal.

F_A es la fracción del compuesto A en la mezcla por lo tanto $F_B = 1 - F_A$, la velocidad de disolución de A será R_A y la velocidad de B será R_B . Como B se disuelva más rápido que A entonces a un tiempo dt será disuelta una cantidad dI . De donde podemos escribir la relación de disolución de A como:

$$R_A = K_A S_A \dots\dots\dots [9]$$

En el tiempo dt habrá una cantidad disuelta de $A = (R_A dt)$ y esto es F_A veces el volumen disuelto dI a la densidad ρ_A . Por lo tanto:

$$R_A dt = F_A \cdot dI \cdot \rho_A \dots\dots\dots [10]$$

$$vI = \frac{R_A \cdot dt}{F_A \cdot \rho_A} \dots\dots\dots [11]$$

Es posible calcular la cantidad de B disuelta de una manera similar:

$$R_B dt = F_B \cdot dI \cdot \rho_B$$

$$R_B dt = \frac{(1-F_A) \cdot R_A \cdot dt \cdot \rho_B}{F_A \cdot \rho_A}$$

y luego sustituirla en la ecuación [11]:

$$R_B = \frac{F_B}{F_A} \frac{R_A \cdot \rho_B}{\rho_A} \dots\dots\dots [12]$$

$$R_B = \frac{Q}{F_A} - Q \dots\dots\dots [13]$$

Las ecuaciones [12] y [13] implican que ambas velocidades de disolución son constantes (condiciones de equilibrio).

Para nuestro caso, la ecuación [13] se indica que la velocidad de disolución de A no será dependiente de la composición y que la velocidad de disolución B disminuirá en forma hiperbólica con la fracción de A .

Para el caso donde A se disuelve más rápidamente que B se sigue el mismo tratamiento de las ecuaciones pero con A y B invertidas:

$$R_A = K_A S_A \dots\dots\dots[14]$$

$$R_B = \frac{Q}{F_A} - Q \dots\dots\dots[15]$$

$$R_A = \frac{Q'}{1-F_A} - Q' \dots\dots\dots[16]$$

$$R_B = K_B S_B \dots\dots\dots[17]$$

Cuando ambas sustancias disuelven a la misma velocidad, podemos igualar las ecuaciones [16] y [17] para obtener:

$$\frac{F_B \cdot R_A \cdot \rho_B}{F_A \cdot \rho_A} = K_B S_B$$

$$\frac{F_B}{F_A} = \frac{K_B \cdot S_B \cdot \rho_A}{K_A \cdot S_A \cdot \rho_B} \dots\dots\dots[18]$$

Si se hubieran combinado las ecuaciones [16] y [17] podríamos obtener la misma ecuación [18](19).

En el caso donde uno de los componentes (A) es soluble (y por lo tanto disuelve) y donde el otro constituyente es una matriz insoluble entonces se aplica la ecuación descrita por Higuchi (19). En este caso existe la situación donde una matriz contiene la masa A de sustancia soluble en centímetros cúbicos de preparación. Definiremos las variables de la siguiente manera:

- E = porosidad de la matriz
- t = tiempo de exposición de la matriz al líquido (segundos)
- h = distancia de penetración del líquido (cm)
- A = área seccional unitaria (cm²)
- Q = cantidad liberada en el tiempo t por unidad de Área A

tenemos:

$$Q = A h - 0.5 E S h \dots\dots\dots[19]$$

$$dQ/dt = (A - 0.5 E S) dh/dt \dots\dots\dots[20]$$

Se puede escribir la 1a. ley de Fick como :

$$dQ/dt = D E S / h \dots\dots\dots[21]$$

Igualando las ecuaciones tenemos:

$$h dh = [D E S / (A - 0.5 E S)] D dt \dots\dots[22]$$

integrando:

$$0.5 h^2 = [D E S / (A - 0.5 E S)] t \dots\dots[23]$$

combinando con la ecuación [19]:

$$Q = [2 D E S (A - 0.5 E S)]^{1/2} t^{1/2} \dots\dots[24]$$

esta ecuación es conocida como la ecuación de Higuchi de la raíz cuadrada (12).

V. ASPECTOS GENERALES DE LOS COMPUESTOS USADOS

5.1.- ASPECTOS GENERALES DE LA ESPIRONOLACTONA

5.1.1.-Estructura:

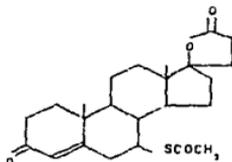


Figura 7.- Estructura química de la Espironolactona (23).

5.1.2.- Nombre químico.

β -(7 α -ACETILTIO-17 β -HIDROXI-3-OXOANDROST-4-END-17 α -YL)ACIDO
PROPIONICO LACTONA (6).
17-HIDROXI-7 α -MERCAPTO-3-OXO-17 α -PREG-4-END-21-ACIDO CARBOXILICO
;-LACTONA ACETATO (21,22).

5.1.3.- Fórmula química: $C_{24}H_{32}O_5S$ Peso molecular: 416.59

5.1.4.- Apariencia color y olor.

Es un polvo blanco amarillento, con escaso sabor amargo, inoloro o con ligero olor a ácido tioacético o mercaptano. Requiere protección de la luz (23).

5.1.5.- Espectro infrarrojo.

El espectro de absorción infrarrojo de la Espironolactona en estandar de referencia comprimido en un disco de KBr se muestra en la figura 8 (20).

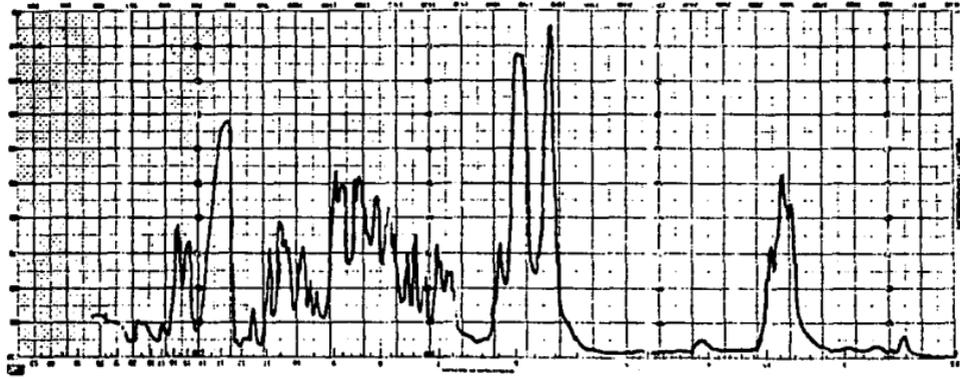


Figura B.- Espectro teórico de absorción de infrarojo de la Espirrolactona.

Este espectro es esencialmente el mismo observado en solución clorofórmica. Las siguientes longitudes de onda muestran bandas de absorción características del compuesto (20):

Longitud de onda	grupo característico
1775	5-CARBONIL LACTONA
1670 - 1690	3-CETONA, 7-TIOESTER CARBONIL
1620	4,5-DOBLE ENLACE

Tabla 1.- Bandas características del Espectro Infrarojo de la Espironolactona.

5.1.6.- Rango de fusión.

El rango de fusión reportado por la USP es de 198 - 206.9 °C un lote de estándar de referencia de espirolactona presentó un rango de fusión de 205.4 a 206.9°C. La fusión y resolidificación al disminuir la temperatura es notoria en ocasiones (20).

5.1.7.-Estabilidad y degradación.

La espirolactona se descompone en dienona y canrenona. La reacción común, ya sea en forma farmacéutica o pura, tiene un periodo de vida de 5 años a 40°C. Requiere protección de la luz (21).

5.1.8.- Espectro ultravioleta.

El espectro de absorción en ultravioleta del estándar de referencia de la espirolactona en metanol se muestra en la figura 9. La absorbancia máxima es en la zona del ultravioleta, a una longitud de onda de aproximadamente 238 nm (20).

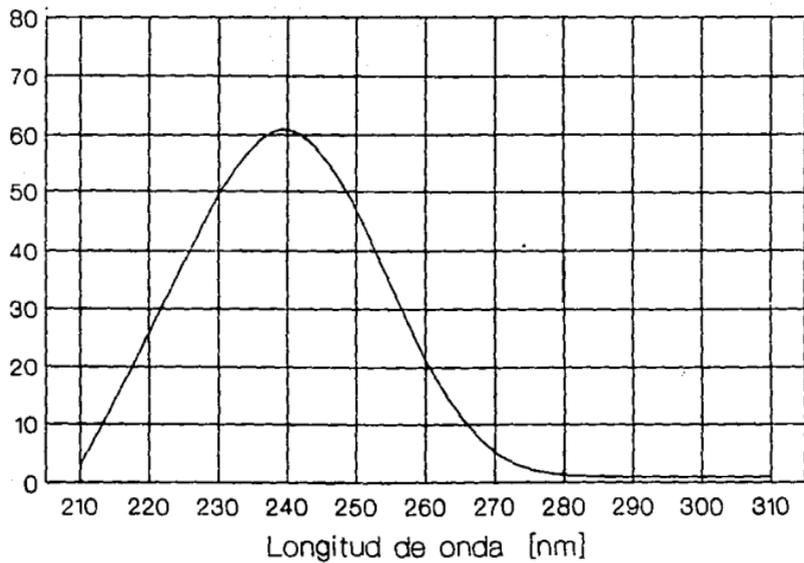


Figura 9.- Espectro tédrico de absorción en ultravioleta de la Espironolactona.

5.1.9.-Solubilidad

La solubilidad de la espironolactona en varios solventes a 25 °C se muestran en la siguiente tabla (20):

SOLVENTES	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Agua	2.8×10^{-2}
Metanol	6.9
Etanol	27.9
Cloroformo	50.0
Heptano	2.4×10^{-1}

Tabla 2.- Solubilidad de la Espironolactona en diferentes solventes.

En general es insoluble en agua y soluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

5.1.10.- Usos terapéuticos.

La espironolactona: Es un esteroide sintético con semejanza estructural a la aldosterona, clasificado como un diurético, antihipertensivo y considerado como un antagonista competitivo de la aldosterona, el mineralocorticoide endógeno más potente (21,22).

Se utiliza solo o asociado a hidroclorotiazida en el tratamiento de hipertensión arterial esencial severa y en el manejo de edema y la ascitis originados por insuficiencia cardiaca congénita, cirrosis hepática y síndrome nefrótico, asociados con un exceso en la producción de aldosterona.

Es útil en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas y renales asociadas con hipocalcemia y disminución de potasio (23).

5.1.11.- Presentaciones comerciales.

A continuación se presentan los productos comerciales más comunes en México.

MARCA	CONT.	COMBINADO CON	DOSIS	LAB. QUE PROD.
ALDACTONE	25 Y 100		1-4 AL DIA	SEARLE
ALDAZIDA	25 mg	TIABUTAZIDA	1-4 AL DIA	SEARLE
BRIDALTONE	25 mg		1-4 AL DIA	UBRITER
NOLAKEN	25 mg		1-4 AL DIA	HENDRICK
ALDACTAZIDA	25 mg	HIDROCLOROTIA CIDA	1-4 AL DIA	
LASILACTON	25 mg	FUROSEMIDA	1-4 AL DIA	HOECHST

Tabla 3.- Presentaciones comerciales en tabletas de Espironolactona (6) (24).

5.2.- ASPECTOS GENERALES DE LA POLIVINILPIRROLIDONA

5.2.1.-Estructura.

La estructura general de la polivinilpirrolidona es la siguiente:

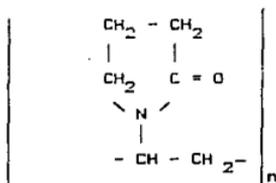


Figura 10.-Estructura química general de la Polivinilpirrolidona.

5.2.2.-Apariencia.

Es un polvo blanco, incoloro.

5.2.3.- Solubilidad.

La solubilidad de la PVP en agua solo es limitada por la viscosidad de la solución resultante. En general es soluble en éteres cíclicos pero insoluble en éteres alifáticos (25).

5.2.4.- Toxicidad:

La PVF no presentó toxicidad despues de administrar grandes cantidades por via oral, por via intravenosa tampoco mostro toxicidad alguna en ratas y cobayos.

En cuanto a irritación ocular la PVP no produjo irritación ocular en conejos, tampoco es irritante en la piel y no produce sensibilidad (25).

5.2.5.- Estabilidad.

La PVP es estable en el almacón a condiciones ordinarias. No se altera cuando se calienta al aire durante 16 hr a 100°C, por calor de aire a 150°C se oscurece y disminuye la solubilidad en agua.

5.2.6.- Principales propiedades.

La Polivinilpirrolidona (PVP) es un polimero soluble caracterizado principalmente por sus propiedades como formador de complejos, películas y coloides; como estabilizador en suspensiones, emulsiones y dispersiones y por ser fisiológicamente inerte.

Aun en pequeñas cantidades de PVP pueden estabilizar de modo efectivo emulsiones, dispersiones y suspensiones. El polimero es absorbido como fina capa molecular en la superficie de cada partícula evitando el contacto entre las partículas y estabilizando (25).

6.1.- EQUIPO Y REACTIVOS

APARATO DISOLUTOR.- Marca: HANSON RESEARCH EASI-LIFT
CONTROL DE TEMPERATURA.- Marca: HANSON RESEARCH 64-700.110
CONTROL DE VELOCIDAD.- Marca: HANSON RESEARCH Northidge C.A. USA.
APARATO DE PUNTO DE FUSION: Marca: Mettler FP-5
COMPONENTE DE TEMPERATURA: Marca: Mettler FP-51
ESPECTROFOTOMETRO DE UV Y VISIBLE: Marca: BECKMAN modelo: 35
ESPECTROFOTOMETRO DE INFRARROJO: Marca: Perkin Elmer modelo: 464
AGITADOR MAGNETICO: Marca: CORNING modelo: PC -3517 STIRRER
PRESNA HIDRAULICA CON MANOMETRO: Marca: CARVER modelo C.

PRINCIPIO ACTIVO: Espironolactona. Solubilidad intrínseca en HCl
0.1 N 41.04mcg/ml. Absorbancia máxima a una
longitud de onda de 244 nm. Polvo blanco,
micronizado con ligero olor amargo.

ACARREADOR: Polivinilpirrolidona.

SOLVENTE: Etanol absoluto. Contenido mínimo 99.8% con una
densidad de 0.79 Kg/Lt, peso molecular 46.07, presión
de vapor 1 atm a 78.4°C, 2 atm a 97.4°C, punto de
ebullición 78.4°C. Marca Merck Mexico S.A. (26).

MATERIAL DE CRISTALERIA.

6.2.-

METODOLOGIA GENERAL

Para cumplir con los objetivos de esta tesis, se llevó a cabo un desarrollo experimental, el cual se describen objetivamente en los siguientes diagramas de flujo.

6.2.1.-PREPARACION DE DISPERSIONES SOLIDAS

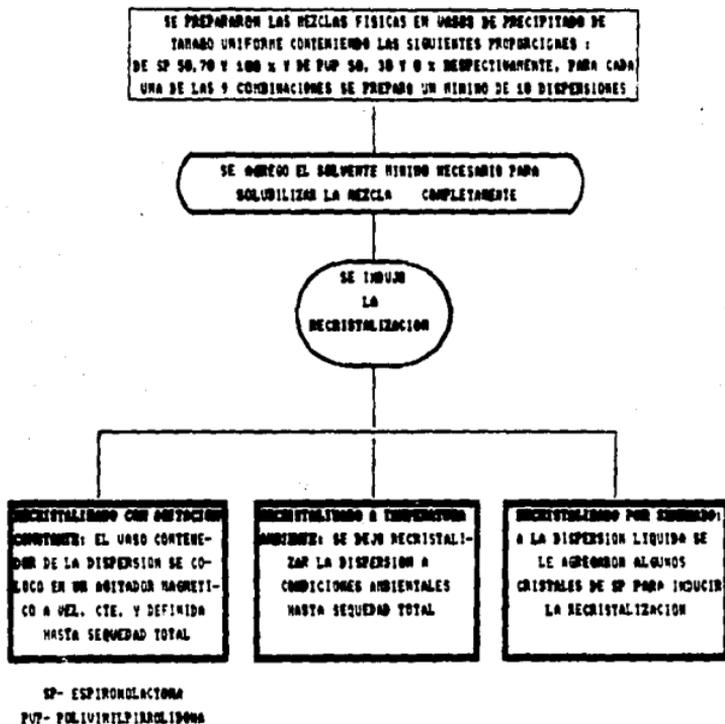


Figura 11.- Preparación de las dispersiones solidas.

6.2.2.- TRATAMIENTO DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS

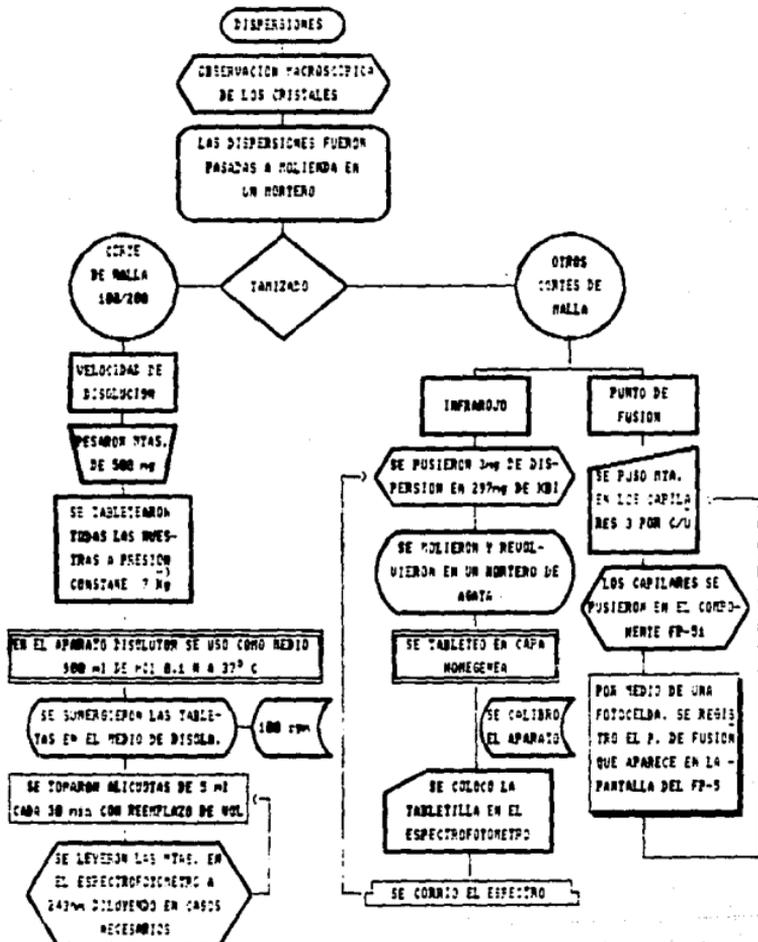


Figura 12.- Tratamiento de las dispersiones solidas.

VII.-RESULTADOS

7.1.- PUNTO DE FUSION

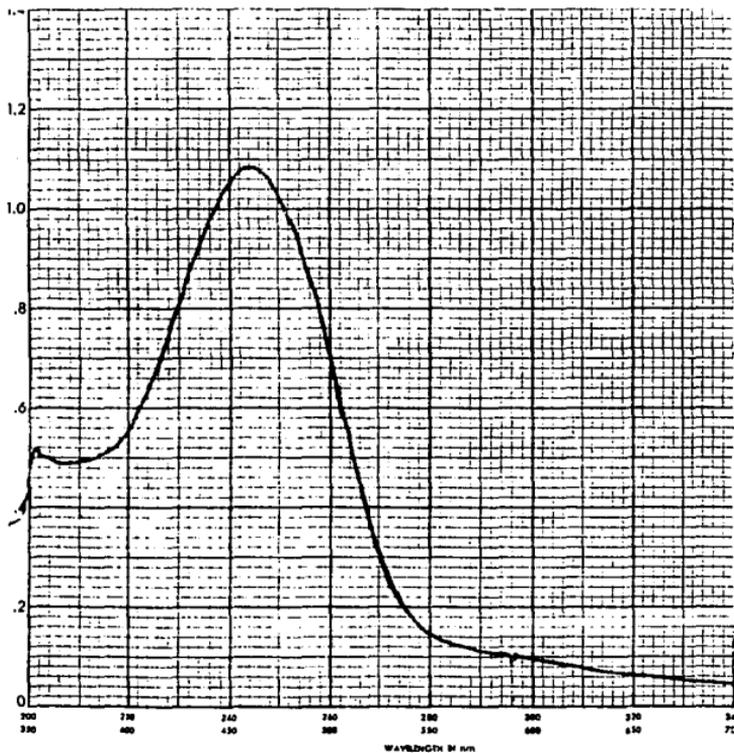
Esta prueba tuvo la finalidad principal de determinar si existió formación de complejos. A cada lote preparado de dispersiones sólidas se le asignó un número de control, que corresponde al orden de preparación. Se eligieron tres muestras aleatorias de cada tipo de dispersión, para facilitar el manejo de datos y observar mas claramente los resultados. Cada punto de fusión que aparece en la tabla fué obtenido por triplicado de la prueba.

		PORCENTAJE DE ACARREADOR					
		62		302		602	
		MUESTRA	PUNTO DE FUSION	MUESTRA	PUNTO DE FUSION	MUESTRA	PUNTO DE FUSION
TECNICA TEMP. AMBIENTE REINICION CTE.	SEPARADO	8	198.20	14	202.30	24	203.06
		50	198.60	17	192.27	26	201.26
		51	194.50	39	195.00	27	201.70
		9	200.02	10	197.76	44	196.70
		32	191.00	29	194.03	45	188.00
		33	200.03	30	180.26	46	197.20
		36	202.30	10	206.24	22	195.20
		38	202.30	14	190.30	25	201.53
		63	193.00	20	201.00	55	195.43

Tabla 4: Puntos de fusión de las dispersiones sólidas.

7.2.- ESPECTRO DE ULTRAVIOLETA

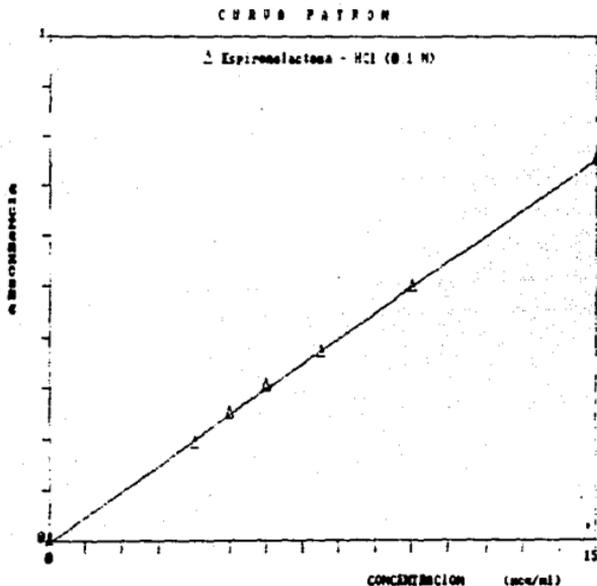
Se corrió el espectro de ultravioleta de la espirolactona usada para el proyecto, obteniéndose una absorvancia máxima a una longitud de onda de 244nm, lo que se puede observar claramente en la gráfica siguiente.



Gráfica 1.- Espectro de Ultravioleta Experimental de la Sp.

7.3.- CURVA PATRON

Una vez conociendo la longitud de onda de máxima absorción, se obtuvo una curva patrón o estándar que sirve para extrapolar las muestras en la prueba de disolución. Para la curva se usó HCl 0.1 N como blanco.



Regresión lineal:

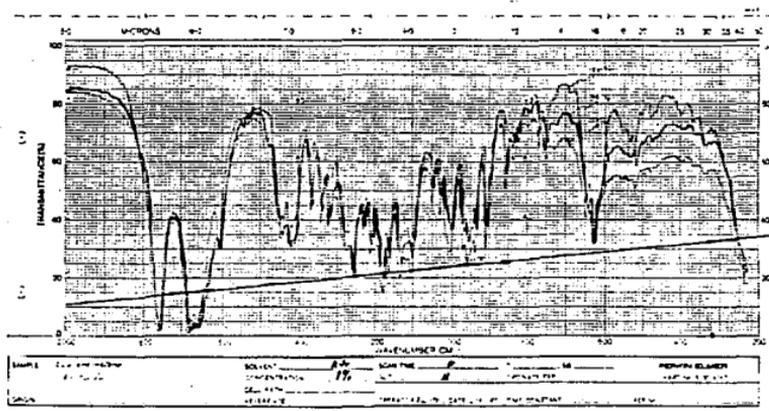
$$(-4.157E-03) + (5.000E-02) * X$$

$$\text{La variancia} = -1.355E-05$$

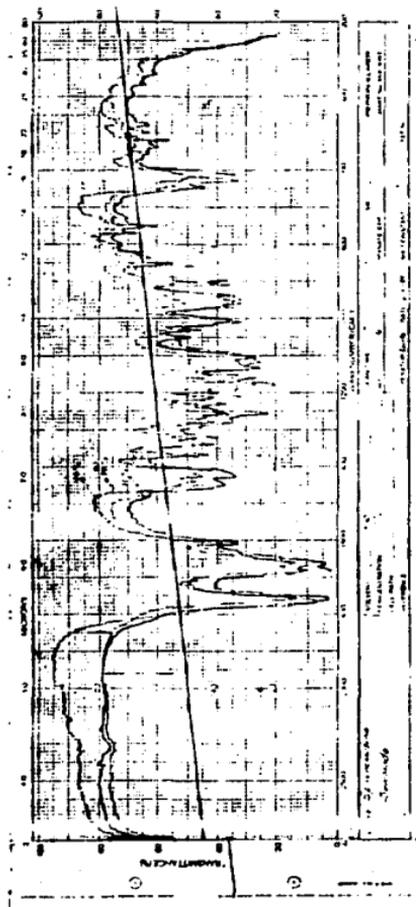
Gráfica 2.- Curva patrón o Estándar.

7.4.- ESPECTRO DE INFRAROJO

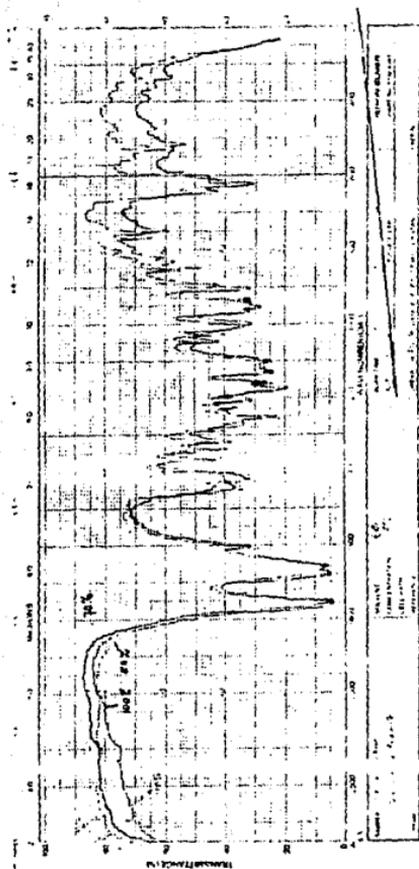
Se corrieron los espectros de infrarajo con el principal objetivo de determinar si durante el proceso hubo aparición de nuevos productos. Se tomó una muestra aleatoria de cada porcentaje de contenido de espirolactona para las diferentes técnicas de recristalización.



Gráfica 3.-Espectros IR de muestras experimentales por la técnica de agitación constante para los diferentes contenidos de vehículo.



Gráfica 4.-Espectro IR para muestras experimentales para la técnica de Sembrado con diferentes contenidos de vehículo.



Gráfica 5.-Espectro de IR para muestras experimentales por la técnica de temperatura ambiente.

7.5. VELOCIDAD DE DISOLUCION

7.5.1.- Agitacion constante.

Las pruebas de velocidad de disolucion se realizaron con tabletas obtenidas de la compresion directa de 500 mg de cada una de las dispersiones solidas. Se corrieron de acuerdo al método de canasta establecido por la USP. Dichos resultados se exponen en las siguientes tablas de concentracion y mg totales liberados.

Tabla 5.- Resultados experimentales de disolucion de dispersiones solidas con resucristalizado en la técnica de agitacion constante.*

Tiempo (min)	50 % (mcg/ml)	S	70 % (mcg/ml)	S	100 % (mcg/ml)	S
0	0		0		0	0
30	10.01	3.613	4.26	0.510	2.03	0.064
60	18.80	4.277	6.17	0.709	2.66	0.228
90	24.00	2.489	8.12	0.662	3.24	0.225
120	24.95	1.946	9.86	0.554	3.92	0.083
150	26.58	1.169	11.24	0.773	4.30	0.067
180	27.21	1.251	12.30	0.697	4.75	0.049
210	29.33	1.497	13.48	0.462	5.34	0.280
240	31.62	1.888	14.58	0.494	5.66	0.150
270	33.21	2.970	16.02	1.737	6.09	0.021
300			18.18	1.346	6.51	0.020
330			19.29	1.397	6.76	0.072
350			20.09	1.418	6.92	0.029
380			21.24	1.692	7.10	0.091
400			22.10	1.651	7.13	0.148
420			23.47	1.207	7.18	0.198
440			24.13	1.887	7.50	0.020
480			24.38	1.787	7.52	0.040

* Los datos que se presentan son el promedio de cinco valores.

S : desviacion standar de los datos experimentales.

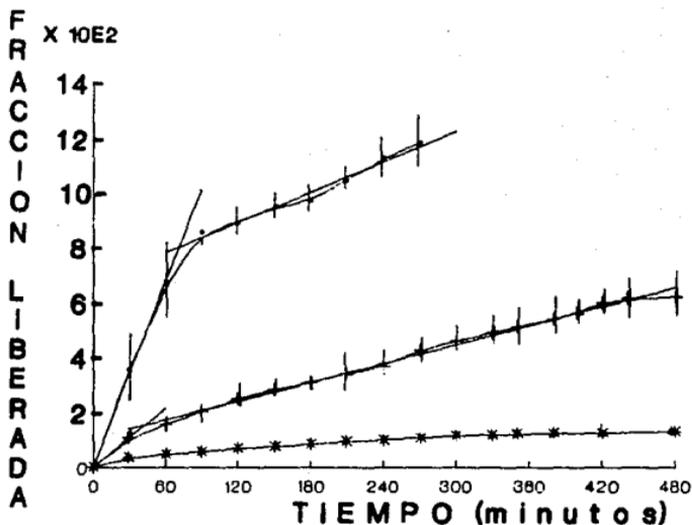
Resultados experimentales para pruebas de disolución de dispersiones sólidas por la técnica de agitación constante con valores expresados como miligramos totales liberados y porcentajes a tiempos determinados.

Tabla 6.- Resultados de disolución de las dispersiones sólidas expresados en miligramos y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de agitación constante.*

Tiempo (min)	50 % (mg)	%	70 % (mg)	%	100 % (mg)	%
0	0		0		0	0
30	9.01		3.83		1.83	
60	16.92	6.768	5.53	1.586	2.39	0.480
90	21.60		7.31		2.92	
120	22.46	8.984	8.87	2.530	3.53	0.710
150	23.92		10.12		3.87	
180	24.49		11.07		4.28	
210	26.40	10.56	12.13	3.465	4.81	0.960
240	28.46		13.12		5.89	
270	29.89	11.95	15.14	4.330	5.48	1.100
300			16.36		5.86	
330			17.36		6.08	
350			18.08		6.23	
380			19.12		6.39	
400			19.89		6.42	
420			21.12		6.46	
440			21.72		6.75	
480			21.94		6.77	

Los resultados anteriores se exponen gráficamente en los siguientes cuadros:

PERFIL DE DISOLUCION TEC: AGITACION CONSTANTE



● 50 % contenido de farmaco - 50 % acarreador
 pendiente = 0.2820 ordenada al origen = 0.1833
 pendiente = 0.0468 ordenada al origen = 16.885

+ 70 % contenido de farmaco - 30 % acarreador
 pendiente = 0.1277 ordenada al origen = 0.0
 pendiente = 0.0403 ordenada al origen = 3.8098

* 100% contenido de farmaco - 0 % acarreador

Grafica 6 .- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de agitación constante, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linearización de los puntos.

7.5.2.- Sembrado.

Para las tabletas de recristalizacos por la técnica de sembrado se obtuvieron los siguientes resultados de disolución, en miligramos, con sus desviaciones standar muestrales.

Tabla 7.-Resultados experimentales de disolucion de dispersiones sólidas con recristalizado en la técnica de de Sembrado*.

Tiempo (min)	50 % (mcg/ml)	S	70 % (mcg/ml)	S	100 % (mcg/ml)	S
0	0		0		0	0
30	4.64	0.384	10.26	2.999	2.72	0.455
60	8.82	0.881	21.85	4.012	4.24	0.702
90	15.21	1.089	28.87	1.998	5.35	1.101
120	20.23	2.230	32.63	2.411	6.54	1.334
150	22.88	1.451	34.99	2.428	7.46	1.056
180	24.61	1.014	37.30	1.011	8.35	1.174
210	26.66	0.846	38.77	0.252	8.91	0.794
240	28.92	0.294	38.79	0.982	9.39	0.884
270	30.00	0.957	39.82	0.676	9.71	0.905
300			40.10	0.112	10.35	0.935
330					10.85	0.995
360					11.40	0.966
390					11.88	0.995
420					12.15	1.090
450					12.40	1.042
480					13.06	1.157

* Los datos que se presentan son el promedio de cinco valores.
S : Desviación standar de los valores experimentales.

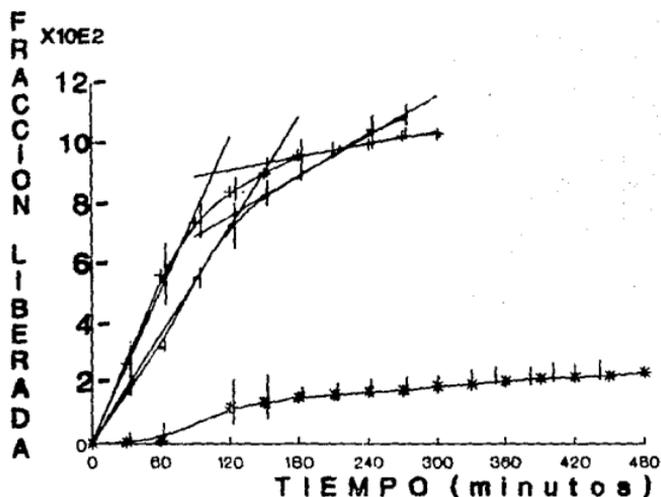
Resultados experimentales para pruebas de disolución de dispersiones sólidas por la técnica de sembrado con valores expresados como miligramos totales liberados y porcentajes a tiempos determinados.

Tabla 8.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas expresados en miligramos totales y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de sembrado.*

Tiempo (min)	50 % (mg)	%	70 % (mg)	%	100 % (mg)	%
0	0		0		0	0
30	4.18		9.23		2.45	
60	7.94	3.176	19.67	5.62	4.82	0.764
90	13.69		25.87		4.82	
120	18.21	7.28	29.37	8.39	5.89	1.178
150	20.59		31.49		6.71	
180	22.15		33.57		7.52	
210	23.99	9.59	34.89	9.97	8.02	1.604
240	26.03		34.91		8.45	
270	27.00	10.80	35.84	10.24	8.74	1.748
300			36.09		9.39	
330					9.77	
360					10.26	
390					10.69	
420					10.94	
450					11.16	
480					11.75	

Los resultados anteriores se exponen gráficamente en los siguientes cuadros.

PERFIL DE DISOLUCION TEC: SEMBRADO



● 50 % contenido de fármaco - 50 % acarreador
 pendiente = 0.1531 ordenada al origen = -0.3820
 pendinete = 0.0557 ordenada al origen = 12.262

+ 70 % contenido de fármaco - 30 % acarreador
 pendiente = 0.2946 ordenada al origen = 0.4630
 pendiente = 0.02 ordenada al origen = 30.268

* 100% contenido de fármaco - 0 % acarreador

Gráfica 7.- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de sembrado, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linealización de los puntos.

7.5.3.-Temperatura ambiente.

Para las tabletas de dispersión sólida de recristalizados por la técnica de temperatura ambiente se obtuvieron los siguientes resultados de disolución.

Tabla 9.-Resultados experimentales de disolución de dispersiones solidas con recristalizado en la técnica de de Temperatura Ambiente*.

Tiempo (min)	50 % (mcg/ml)	S	70 % (mcg/ml)	S	100 % (mcg/ml)	S
0	0		0		0	0
30	9.09	2.042	2.43	0.856	2.23	0.652
60	24.14	0.765	3.00	1.282	2.84	0.722
90	30.00	2.010	6.64	3.671	3.43	0.796
120	31.32	1.824	13.51	2.441	3.93	0.925
150	31.87	1.415	18.00	2.293	4.45	1.162
180	33.43	1.773	21.70	2.533	5.15	0.627
210	33.95	1.858	23.68	2.217	6.40	1.123
240	34.74	1.828	26.62	2.324	7.05	1.059
270	36.10	1.793	27.44	1.661	7.54	1.076
300	36.12	1.014	27.95	1.633	7.84	1.175
330			28.84	1.591	8.10	1.238
360			29.56	1.704	8.47	0.329
390			30.78	2.049	8.77	1.057
400					8.64	1.308
420			31.78	2.083	8.93	1.010
450			32.11	1.949	9.31	1.001
480			32.32	1.663	9.49	9.49

* Los datos que se presentan son el promedio de cinco valores.

S : Desviación standar de los valores experimentales.

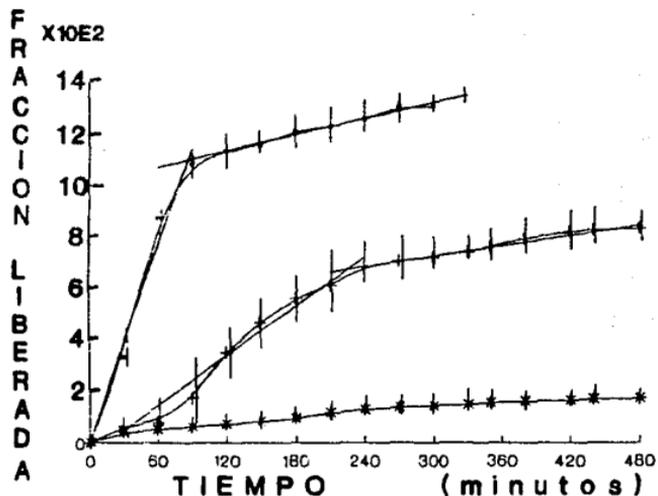
Resultados experimentales para pruebas de disolución de dispersiones sólidas por la técnica de temperatura ambiente con valores expresados como miligramos totales liberados y porcentajes a tiempos determinados.

Tabla 10.- Resultados experimentales de disolución de dispersiones sólidas expresados en miligramos totales y porcentajes a tiempos determinados para la técnica de temperatura ambiente.

Tiempo (min)	50 % (mg)	%	70 % (mg)	%	100 % (mg)	%
0	0		0		0	0
30	8.18		2.19		2.01	
60	21.75	8.7	2.70	0.77	2.56	0.512
90	27.00		5.98		3.09	
120	28.19	11.27	12.16	3.47	3.54	0.708
150	28.68		16.20		4.01	
180	30.09		19.53		4.64	
210	30.56	12.22	21.31	6.08	5.75	1.15
240	31.27		23.90		6.35	
270	32.49	12.99	24.70	7.057	6.79	1.358
300	32.51		25.15		7.06	
330			25.90		7.29	
360			26.60		7.62	
390			27.70		7.89	
400					7.74	
420			28.60		8.04	
450			28.90		8.38	
480			29.09		8.54	

Los resultados anteriores se exponen graficamente en los siguientes cuadros:

PERFIL DE DISOLUCION TEC: TEMPERATURA AMBIENTE



● 50 % contenido de fármaco - 50 % acarreador
 pendiente = 0.3152 ordenada al origen = 0.0470
 pendiente = 0.0259 ordenada al origen = 25.1014

• 70 % contenido de fármaco - 30 % acarreador
 pendiente = 0.1121 ordenada al origen = -1.7642
 pendiente = 0.0233 ordenada al origen = 18.3384

* 100% contenido de fármaco - 0 % acarreador

Grafica 5.- Perfil de disolución para recristalizados por la técnica de temperatura ambiente, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo, con linealización de los puntos.

7.5.4.- Espironolactona micronizada.

Como parametro de comparacion para los recristalizados, se realiza prueba de disolucion a tabletas del mismo peso pero conteniendo espirolactona micronizada. En la siguiente tabla se expresan los mismos parametros dados anteriormente para las dispersiones solidas.

Tabla 11.- Resultados experimentales de disolucion de Espironolactona micronizada.*

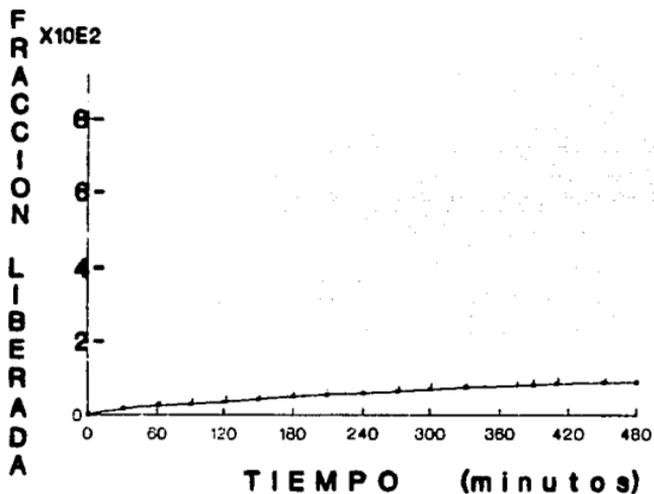
Tiempo (minutos)	Sp micronizada (mcg/ml)	S	(mcg)	%
0	0	0	0	
30	0.94	0.075	0.85	
60	1.38	0.150	1.24	0.25
90	1.56	0.310	1.40	
120	1.93	0.310	1.74	0.35
150	2.32	0.292	2.09	
180	2.82	0.060	2.54	
210	3.03	0.176	2.73	0.55
240	3.23	0.249	2.91	
270	3.55	0.399	3.20	0.92
300	3.89	0.336	3.50	
330	4.25	0.152	3.83	
360	4.39	0.156	3.95	
390	4.55	0.146	4.10	
410	4.58	0.015	4.12	
420	4.82	0.131	4.34	
450	4.96	0.075	4.46	
480	5.05	0.115	4.55	

*Los datos que se presentan son el promedio de cinco valores.

S : Desviación standar de los valores experimentales.

Los resultados anteriores se exponen graficamente en los siguientes cuadros:

PERFIL DE DISOLUCION: ESPIRONOLACTONA MICRONIZADA



● espirolactona micronizada

Gráfica 9 .- Perfil de disolución de espirolactona micronizada, expresado en fracción liberada por unidad de tiempo.

B.1.- ANÁLISIS DE VARIANCIA.

Análisis de variancia de concentración a diferentes tiempos para un diseño factorial 3×2 completamente al azar con interacción. Con la comparación de las F_s , se determinó si existen o no diferencias significativas entre las tres técnicas de recristalización y por otro lado, si las hubo entre el contenido de acarreador.

A LOS 60 MINUTOS				
Fuente de variación	grados de libertad	F Experimental.	F 0.05	F 0.01
Téc. de recristalización	2	24.60554	3.89	6.93
Porcentaje de acarreador	1	31.79395	4.75	9.33
Interacción de ambos	2	17.61241	3.89	6.93
Error	12			

A LOS 120 MINUTOS				
Fuente de variación	grados de libertad	F Experimental.	F 0.05	F 0.01
Téc. de recristalización	2	207.4352	3.89	6.93
Porcentaje de acarreador	1	97.2996	4.75	9.33
Interacción de ambos	2	74.50145	3.89	6.93
Error	12			

A LOS 270 MINUTOS				
Fuente de variación	grados de libertad	F Experimental.	F 0.05	F 0.01
Téc. de recristalización	2	312.7958	3.89	6.93
Porcentaje de acarreador	1	81.01546	4.75	9.33
Interacción de ambos	2	152.0000	3.89	6.93
Error	12			

Tabla 12.- Análisis de variancia a diferentes tiempos.

Como se observa en todos los casos las F_s teoricas fueron menores que las experimentales lo que indica que la diferencia entre técnicas y porcentajes respectivamente fué muy significativa.

B.2.-ANALISIS DE VARIANCIA MULTIPLE

B.2.1.- A los 30 minutos.

Análisis de variancia de concentración para un diseño factorial 3 x 2 completamente al azar con interacción, para todas las combinaciones de factores experimentales. Está es una comparación indicativa de que tanta diferencia existe entre las técnicas y porcentajes, pero no se pueden comparar con la espironolactona micronizada ni con los res cristalizados que no contienen acarreador por pertenecer a un tratamiento diferente.

A LOS 30 MINUTOS				$t_{0.01} = 2.681$
Con 12 gl				$t_{0.05} = 1.782$
Variable 1 (técnica y %)	Variable 2 (técnica y %)		$t_{\text{Experimental.}}$	diferencia
Temp.Ambiente 30	Sembrado	30	1.303475	N S
Temp.Ambiente 30	Sembrado	50	-3.396996	**
Sembrado 30	Agitación Cte.	30	-0.9293479	N S
Sembrado 30	Agitación Cte.	50	0.3880574	N S
Agitación Cte.30	Temp. Ambiente	50	-3.026848	**
Temp.Ambiente 50	Sembrado	50	-0.7442745	N S
Sembrado 50	Agitación Cte.	50	5.088528	**
Temp.Ambiente 30	Agitación Cte.	30	0.3741274	N S
Temp.Ambiente 30	Agitación Cte.	50	1.691533	N S
Sembrado 30	Temp. Ambiente	50	-3.956196	**
Agitación Cte.30	Sembrado	50	-3.771123	**
Temp.Ambiente 50	Agitación Cte.	50	4.344254	**
Temp.Ambiente 30	Temp. Ambiente	50	-2.652721	*
Sembrado 30	Sembrado	50	-4.700471	**
Agitación Cte.30	Agitación Cte.	50	1.317405	N S

NE = No existe diferencia significativa

* = Existe diferencia significativa

** = Existe diferencia muy significativa

Tabla 13.- Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 30 minutos.

El signo de la T experimental representa el sentido en el cual se hace la comparación.

8.2.2.-A los 60 minutos.

Análisis de variancia de concentración para un diseño factorial 3 X 2 completamente al azar con interacción, para todas las combinaciones de factores experimentales, en comparación múltiple.

A LOS 60 MINUTOS				$t_{0.05} = 1.782$
Con 12 gl				$t_{0.01} = 2.681$
Variable 1 (técnica y %)	Variable 2 (técnica y %)		Experimental.	diferencia
Temp. Ambiente 30	Sembrado	30	2.354224	*
Temp. Ambiente 30	Sembrado	50	-3.627284	**
Sembrado 30	Agitación Cte. 30	30	-0.8877096	NS
Sembrado 30	Agitación Cte. 50	50	0.6895738	NS
Agitación Cte. 30	Temp. Ambiente 50	50	-6.828654	**
Temp. Ambiente 50	Sembrado 50	50	1.734855	NS
Sembrado 50	Agitación Cte. 50	50	6.671082	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 30	30	1.466515	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 50	50	3.043798	**
Sembrado 30	Temp. Ambiente 50	50	-7.716365	**
Agitación Cte. 30	Sembrado 50	50	-5.093798	**
Temp. Ambiente 50	Agitación Cte. 50	50	8.405938	**
Temp. Ambiente 30	Temp. Ambiente 50	50	-5.362139	**
Sembrado 30	Sembrado 50	50	-5.981509	**
Agitación Cte. 30	Agitación Cte. 50	50	1.577283	NS

NS = No existe diferencia significativa

* = Existe diferencia significativa

** = Existe diferencia muy significativa

Tabla 14.- Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 60 minutos.

Si comparamos la tabla anterior correspondiente a los 30 minutos con la de 60, notamos aumento en la significancia en las diferencias de comparar las técnicas del Temp. Amb. 30 - Sembrado 30, Temp. Amb. 30 - Agit. Cte. 50 y Temp. Amb. 30 - Temp. Amb. 50.

B.2.3.- A los 120 minutos.

Análisis de variancia de concentración para un diseño factorial 3 x 2 completamente al azar con interacción, para todas las combinaciones de factores experimentales.

A LOS 120 MINUTOS				
Con 12 gl				
				$t_{0.05} = 1.782$
				$t_{0.01} = 2.681$
Variable 1 (técnica y Z)	Variable 2 (técnica y Z)		Experimental.	diferencia
Temp. Ambiente 30	Siembra 30	30	9.88776	**
Temp. Ambiente 30	Siembra 50	50	-2.082653	*
Siembra 30	Agitación Cte. 30	30	-2.27881	*
Siembra 30	Agitación Cte. 50	50	1.869545	*
Agitación Cte. 30	Temp. Ambiente 50	50	-16.87191	**
Temp. Ambiente 50	Siembra 50	50	7.180308	**
Siembra 50	Agitación Cte. 50	50	13.83996	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 30	30	7.608949	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 50	50	11.757318	**
Siembra 30	Temp. Ambiente 50	50	-19.15072	**
Agitación Cte. 30	Siembra 50	50	-9.691602	**
Temp. Ambiente 50	Agitación Cte. 50	50	21.02027	**
Temp. Ambiente 30	Temp. Ambiente 50	50	-9.262961	**
Siembra 30	Siembra 50	50	-11.97041	**
Agitación Cte. 30	Agitación Cte. 50	50	4.148355	**

NS = No existe diferencia significativa

* = Existe diferencia significativa

** = Existe diferencia muy significativa

Tabla 15.- Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 120 minutos.

En este caso, comparándolo con el anterior aumento la diferencia entre las significancias: Siembra 30 - Agit. Cte. 30 y 50, Temp. Amb. 50 - Siembra 50, Temp. Amb. 30 - Agit. Cte. 30, Agit. Cte. 30 - Agit. Cte. 50. Pero existió una disminución entre Temp. Amb. 30 - Siembra 50.

2.4.-A los 270 minutos.

Análisis de variancia de concentración para un diseño factorial 3 X 2 completamente al azar con interacción, para todas las combinaciones de factores experimentales.

A LOS 270 MINUTOS				$t_{0.05} = 1.782$
Con 12 gl				$t_{0.01} = 2.681$
Variable 1 (técnica y %)	Variable 2 (técnica y %)		t Experimental.	diferencia
Temp. Ambiente 30	Sebrado	30	15.41393	**
Temp. Ambiente 30	Sebrado	50	-1.204447	NS
Sebrado 30	Agitación Cte. 30	30	-5.257834	**
Sebrado 30	Agitación Cte. 50	50	2.667892	*
Agitación Cte. 30	Temp. Ambiente 50	50	-17.05339	**
Temp. Ambiente 50	Sebrado	50	5.692847	**
Sebrado 50	Agitación Cte. 50	50	19.28627	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 30	30	10.15609	**
Temp. Ambiente 30	Agitación Cte. 50	50	18.08182	**
Sebrado 30	Temp. Ambiente 50	50	-22.31122	**
Agitación Cte. 30	Sebrado	50	-11.36054	**
Temp. Ambiente 50	Agitación Cte. 50	50	24.97911	**
Temp. Ambiente 30	Temp. Ambiente 50	50	-6.897294	**
Sebrado 30	Sebrado	50	-16.61837	**
Agitación Cte. 30	Agitación Cte. 50	50	7.925725	**

NS = No existe diferencia significativa

* = Existe diferencia significativa

** = Existe diferencia muy significativa

Tabla 16.- Análisis de variancia de combinaciones múltiples a los 270 minutos.

En este caso comparado con la tabla anterior se observa una disminución de la diferencia entre Temp. Amb. 30 - Sebrado 50 unicamente.

B.C. - DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Como podemos observar (tabla 4) los puntos de fusión mostraron dispersión pero, dentro de la normalidad, de donde podemos asegurar que no hubo formación de complejos fármaco-acarreador. De haberse presentado dicho fenómeno los puntos de fusión habrían aumentado notablemente.

Se obtuvo un perfil del espectro en el ultravioleta, con el cual se determinó la absorbancia máxima de la espirolactona usada para el presente estudio (gráfica 1). Así mismo, se obtuvo una curva patrón (gráfica 2) para las extrapolaciones necesarias.

Los espectros de IR (gráficas 3, 4 y 5) para muestras aleatoria de cada tipo de dispersión sólida, fueron los característicos del principio activo, de donde tenemos la seguridad de que el fármaco no presentó descomposición ni formación de nuevos productos.

Los perfiles de disolución (gráficas 6, 9, 12) muestran en las tres técnicas de recristalización un incremento bastante pronunciado en la velocidad de disolución, comparandolos con la espirolactona micronizada (gráfica 15), acentuándose conforme aumenta la cantidad de acarreador. Esto se debe a que el tamaño de la partícula es mínimo y al efecto de humectación que provee el acarreador, así mismo, no existe efecto alguno de saturación que limite la solubilidad del principio activo.

Con las gráficas de % disuelto Vs. Tiempo (gráficas 7, 10, 13 y 16) podemos ver en forma más específica como aumenta la diferencia de velocidad, entre contenidos de acarreador para cada técnica.

El perfil cinético de las disoluciones (gráficas 8, 11 y 14), no se linearizan por los modelos convencionales como Hixon-Crawell y Higuchi, ni con polinomios por regresión de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10 grado, esto debido principalmente a los diferentes mecanismos de liberación.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los mecanismos de liberación del fármaco micronizado y recristalizados no corresponden al mismo comportamiento que los coprecipitados. Debido a que el principio activo micronizado es la materia prima sin ningún tratamiento y los recristalizados sin acarreador, no pueden compararse de igual manera a los que si contienen un vehiculo, por lo que no es valido hacer una comparacion estadística entre ellos.

Para el caso de los coprecipitados, la curva presenta dos comportamientos lineales perfectamente establecidos:

1^o- Corresponde a un periodo de rápida liberación donde la constante de velocidad nos indica que la disolucion es muy alta (entre 0.1121 y 0.3152), y los interceptos (entre - 0.382 y 0.1833), que tan rápido se inicia la liberación del principio activo.

2^o- En estas mismas curvas se observa un periodo de baja velocidad, este efecto se debe principalmente a la de acumulación de fármaco disuelto en el seno de la solución, las partículas disueltas impiden la facil liberación del resto de la tableta, efecto que resulta ser muy potente considerando la baja solubilidad del principio activo (Solubilidad intrínseca en HCl 0.1 N experimental 41.06 mcg/ml), por lo que, al ir aumentando el efecto de saturación, la velocidad va tendiendo a cero (entre 0.0557 y 0.02).

Es importante señalar que aunque la velocidad tiende a cero la cantidad máxima de fármaco disuelto, para el caso de las dispersiones solidas, es mucho mayor que el mismo en forma micronizada y recristalizada. Esto se debe a la presencia del acarreador y al tipo de la dispersión formada, situación que ha sido comprobada estadísticamente.

El analisis de variancia (tabla 9) demuestra estadísticamente que existe una diferencia altamente significativa entre cada una de las técnicas y entre cada porcentaje de contenido de acarreador.

Mediante una comparación estadística múltiple (tablas 10, 11, 12 y 13) se pudo determinar cual fue la técnica de recristalización y el contenido de acarreador que tuvo mayor velocidad de disolución:

- La técnica que obtuvo mejor velocidad de disolución fue por sembrado con 70% de acarreador.

- Para las técnicas de recristalización de temperatura ambiente y agitación constante la mejor velocidad de disolución se observó con un 50 % de acarreador.

En base a todos los resultados obtenidos se puede dar una explicación teórica de los procesos de recristalización:

1.- A temperatura ambiente la evaporación produce una disminución del volumen de solvente, aumento en la concentración y en la probabilidad de choques entre moléculas generando de esta manera la recristalización.

2.- En agitación constante, mencionado, tenemos un sistema más activo, con mayor energía y donde las probabilidades de choque son aún mayores.

3.- Por la técnica de sembrado se indujo la recristalización por medio de un cristal de espirolactona (micronizada). Pero en el seno de la solución esto crea cristales de diferentes características por lo que se supone la formación de un sistema termodinámicamente inestable, lo que provoca un aumento de la disolución hasta donde el porcentaje de espirolactona no predocaina, esto es 50 %, a partir del cual existe igual cantidad de espirolactona y PVP por lo que, el sistema es más estable y la velocidad de disolución disminuye.

Para la dispersión sólida a 70 % temperatura ambiente, se observa un periodo de retardo. Esto puede explicarse, por las propiedades particulares de compresibilidad que presentan los comprimidos obtenidos.

Para los coprecipitados el perfil de disolución presentó dos comportamientos lineales perfectamente establecidos:

El primero corresponde a un periodo donde la constante de disolución es muy alta debido a las condiciones propicias para la disolución; alta humectabilidad del principio activo provista por el acarreador, el tamaño de partícula es mínimo y el medio de disolución esta libre de partículas de principio activo evitando cualquier efecto de saturación.

El segundo donde, dicha constante de velocidad tiende casi a cero, debido al efecto de saturación del principio activo disuelto y tal vez al aumento de viscosidad provisto por el acarreador.

1.- Se determinó la influencia que tienen las técnicas de recristalización y el porcentaje de acarreador, así como la combinación de ambos factores sobre la cinética de disolución de dispersiones solidas de Espirrolactona.

a).- Dado que la espirolactona no posee formas polimórficas, la variación en la velocidad de disolución de las dispersiones solidas se debe a cambios en el hábito cristalino producidos por el uso de diferentes técnicas de recristalización y los diferentes porcentajes de acarreador usados.

b).- La máxima velocidad de disolución se obtuvo en el caso de recristalización por sembrado; con una concentración de 70 % de espirolactona.

c).- Para los casos de recristalización a temperatura ambiente y agitación constante, las máximas velocidades de disolución se presentaron; en la concentración al 50 % de espirolactona .

d).- La técnica de recristalización y el porcentaje de acarreador así como la interacción de ambas, poseen una influencia directa en la cinética de disolución de dispersiones solidas de espirolactona.

2.- Se comprobó la importancia de las dispersiones sólidas como una técnica de mejoramiento de la cinética de disolución.

a).- La disminución de la constante de velocidad de disolución se debe a los efectos de la acumulación de fármaco disueltos en el seno de la solución.

b).- En todos los casos se presentó un aumento en la velocidad de disolución, por lo que podemos decir que la dispersión sólida como técnica de mejoramiento de la cinética de disolución, es importante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KATZUNG G., Bertraas MD, PhD
Farmacologia basica y clinica
ED. EL MANUAL MODERNO
Mex. D.F. 1984
Pp 1-8
- 2.- W. L. CHIOU, y S. RIEGELMAN *J. Pharm. Sci*; Vol. 60,
1281-1320 (1971).
- 3.- W. L. CHIOU, y S. RIEGELMAN *J. Pharm. Sci*; Vol.59, 937-941
(1970).
- 4.- AKIHIKO HASEGAWA, RIE KANAMURA, HIROSHI NAKAGAWA y ISAO
SUGIMOTO *Chem. Pharm. Bull*; Vol 33, 3429-3435 (1985).
- 5.- K. SEKIGUCHI y N. OBI *Chem. Pharm. Bull*; Vol 9, 866 (1961).
(1333-1337).
- 6.- MARTINDALE, William
The Extra Pharmacopea
Ed. THE PHARMACEUTICAL PRESS
LONDON GREAT BRITAIN 36 ed. 1972
667-669
- 7.- A. N. MARTIN, J. SMARBRICK y A. CAMMARATA
Physical pharmacy
Ed Lea & Febiger
Philadelphia E.U.A. 2a ed. 1969
140-162, 313-317
- 8.- J. M. A ACHE, DEVISSAGUET, A. M. GUYOT - HERMANN
Biofarmacia
Ed. El Manual Moderno
Mex. D.F. 1983
130-150

- 9.- Tesis de licenciatura: *Caracterización de la velocidad de disolución intrínseca de distintos recristalizados de mebendazol.* ALVAREZ NÚÑEZ, Fdo. Antonio Cuautitlán Izcalli. Mex. 1988.
- 10.- Apuntes de la cátedra de Tecnología Farmacéutica I
Tema: Liofilización
Impartida por el Prof. M. en C. Vicente Alonso
U.N.A.M. F.E.S.-C.
- 11.- CARTENSEN J.T.
Solid pharmaceuticals mechanical properties and rate phenomena
Ed. Academic Press 1981
No 2 pag. 219
- 12.- CARTENSEN J.T.
Solid pharmaceuticals mechanical properties and rate phenomena
Ed. Academic Press 1982
No 1 pag. 111-114, 53
- 13.- Ed. Samuel H. Yalkowsky
Drugs and the pharmaceutical science
No. 12 Pp. 159-179 (1981)
- 14.- HALEBLIAN, John y McCURRONE, Walter *J. Pharm Sci*;
Vol. 58, 911-929 (1969).
- 15.- D. ATTWOOD, y A. T. FLORENCE
Superfactant systems: Their Chemistry, Pharmacy and Biology
Ed. Chapman and Hall New York 1983
Pp 11-30.
- 16.- D.W. Bloch, & P.P. Speiser *Pharm. Acta Helv*; Vol. 62,
23-27 (1987).

- 17.- J. W. MCGINITY, P. MAINCEN y H. STEINFINK *J. Phara. Sci*; Vol. 73, 1441-1444 (1984).
- 18.- A.S. Geneidi y H. Hamacher *Phara. Ind*; Vol. 4, 401-404 (1980).
- 19.- Higuchi W.I., Mir. M.A. y Desai S.J. *J. Phara. Sci*; Vol. 54, 1405 (1965).
- 20.- Sutter J. L. y Lau E.P.K.
Analytical profiles of drug substances New York 1975
Ed. Academic Press
Vol 4 pag 431-451
- 21.- THE MERCK INDEX OF CHEMICALS AND DRUGS ED. MERCK & Co, Inc.
1968 PAG. 976
- 22.- THE UNITED STATES PHARMACOPEA
XXI ed. 1985
Ed. Publishing Co., Easton, Filadelfia (E.E.U.U.)
Pp 1241-1243, 981
- 23.- GOODMAN GILMAN, GOODMAN S. & GILMAN ALFRED
Las bases farmacológicas de la terapéutica
Ed. Panamericana Mex. 1980 6a
ed. Pp 794- 797, 896 - 897
- 24.- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
ed. Mexicana 30
Ed. P.L.M. 1984 D.F.
Pp. 8,17,18,25,100,466,573
- 25.- Enciclopedia de Tecnología Química
Dir. Kirke Raymond tomo XIII 1963
Ed. Union tipográfica Hispano Americana.
Pp 23-43

25.- Handbook of chemistry and physics
Ed. Academic Press 1974
Ohio U.S.A.
Pag D-186