

23  
20/1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



VNAM

FALLA LE ORIGEN

ESTUDIO DE PREFORMULACION DE DISPERSIONES SOLIDAS DE  
FUROSEMIDA COMO UNA TECNICA DE MEJORAMIENTO DE SU CINETICA  
DE DISOLUCION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

LUZ MARIA LARA QUEVEDO

DIRECTOR DE TESIS:  
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



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 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.

<b>INDICE</b>	<b>PAG.</b>
<b>OBJETIVOS.</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCCION.</b>	<b>2</b>
<b>I.1. Solubilidad y Solubilización.</b>	<b>2</b>
I.1.1. Factores que influyen sobre la solubilidad acuosa, a nivel molecular.	2
I.1.2. Solubilización.	3
I.1.3. Solubilización por manipulación del estado sólido.	4
I.1.4. Fases sólidas homogéneas.	4
I.1.5. Sólidos no cristalinos.	5
<b>I.2. Dispersiones sólidas: sus fundamentos y aplicaciones.</b>	<b>7</b>
I.2.1. Antecedentes.	7
I.2.2. Definición.	8
I.2.3. Métodos de preparación.	8
I.2.4. Selección de acarreadores.	10
I.2.5. Estructuras fisicoquímicas.	12
I.2.6. Clasificación y mecanismos de incremento de la velocidad de disolución.	13
I.2.7. Métodos de caracterización.	22
I.2.8. Formulación.	26
I.2.9. Estabilidad.	27
I.2.10. Biodisponibilidad.	29
I.2.11. Aplicaciones.	29
I.2.12. Ventajas.	30

1.2.13. Desventajas.	30
1.2.14. Futuro.	31
<b>1.3. Propiedades de las materias primas.</b>	<b>32</b>
1.3.1. Furosemda.	32
1.3.2. Polivinilpirrolidona.	43
1.3.3. Polietilenglicol 6000.	45
1.3.4. Estearato de polioxi-etileno 40.	46

## **II. PARTE EXPERIMENTAL.**

48

11.1. Resumen.	48
11.2. Materiales.	49
11.3. Métodos.	49
11.4. Equipo.	50
11.5. Metodología experimental.	50

## **III. RESULTADOS.**

58

### **DISPERSIONES SOLIDAS DE FUROSEMIDA**

58

III.1. Observaciones importantes durante su preparación.	58
III.2. Fotografías de microscopía óptica de placas de cristalización.	59
III.3. Tamaño de partícula.	61
III.4. Contenido de principio activo.	62
III.5. Caracterización.	63
III.5.1. Perfiles de disolución.	63

III.5.2. Termogramas de calorimetría diferencial de barrido.	70
III.5.3. Espectros de infrarrojo.	79
III.5.4. Micrografías.	87
IV. ANALISIS DE RESULTADOS.	91
V. CONCLUSIONES.	105
VI. ANEXOS.	107
A. Espectros de Ultravioleta.	108
B. Puntos de fusión.	112
C. Tamaño de partícula, de las materias primas.	113
VI. BIBLIOGRAFIA.	114

**INDICE DE FIGURAS.****PAG.**

1. Orden y desorden molecular.	5
2. Diagrama de fases de una mezcla eutéctica simple.	14
3. Diagrama de fases de una solución continua.	16
4. Diagrama de fases de una solución discontinua.	17
5. Diagrama de fases de una solución sólida sustitucional y una solución sólida intersticial.	18
6. Relaciones de volumen entre los estados vítreo, líquido y sólido.	19
7. Disolución y absorción de un principio activo bajo la forma de compuesto o complejo.	20
8. Diagrama esquemático de los efectos de la composición sobre la velocidad de disolución de dispersiones sólidas.	21
9. Relación de fases de precipitación.	29
10. Espectro de absorción de U.V. de una solución etanólica de furosemida.	35
11. Espectro de infrarrojo de furosemida pura.	36
12. Conformación molecular de furosemida en la celda unitaria del cristal.	38
13. Celda unitaria de furosemida.	39
14. Reacciones de degradación fotoquímica de furosemida.	40
15. Montaje de la prueba de disolución.	56
16. Fotografía de la placa de furosemida pura cristalizada de metanol.	59
17. Fotografía de la placa de D.S. F-PVP 65%.	59
18. Fotografía de la placa de D.S. F-PVP 95%.	59
19. Fotografía de la placa de D.S. F-PEG 65%.	60
20. Fotografía de la placa de D.S. F-PEG 95%.	60
21. Fotografía de la placa de D.S. F-Mirj 65%.	60
22. Fotografía de la placa de D.S. F-Mirj 95%.	60
23. Perfiles de disolución de D.S. y M.F. de F-PVP.	63
24. Perfiles de disolución de D.S. y M.F. de F-PEG.	63

25. Perfiles de disolución de D/S! y M.F. de F-Mirj.	64
26. Gráfico de los mejores perfiles de disolución.	64
27. Influencia del contenido de acarreador sobre $K_0$ .	65
28. Influencia del contenido de acarreador sobre $t_{10}$ .	66
29. Influencia del contenido de acarreador sobre $t_{50}$ .	67
30. Influencia del contenido de acarreador sobre $t_{90}$ .	68
31. Termograma de furosemda pura cristalizada de metanol.	70
32. Termograma de PVP K-30.	71
33. Termogramas de D.S. F-PVP 65 a 95%.	72
34. Termograma de PEG 6000	73
35. Termogramas de D.S. PEG 6000 65 a 95%.	74
36. Termograma de Mirj 52.	75
37. Termogramas de D.S. F-Mirj 52 65 a 95%.	76
38. Gráfico de cambio de entalpía en función del contenido de PVP K-30 en D.S.	77
39. Gráfico de cambio de entalpía en función del contenido de PEG 6000 en D.S.	77
40. Diagramas binarios de D.S. F-PVP, F-PEG y F-Mirj.	78
41. Espectro de I.R. de furosemda pura.	80
42. Espectro de I.R. de PVP K-30.	81
43. Espectro de I.R. de D.S. F-PVP 65%.	82
44. Espectro de I.R. de D.S. F-PVP 95%.	82
45. Espectro de I.R. de PEG 6000.	83
46. Espectro de I.R. de D.S. de F-PEG 65%.	84
47. Espectro de I.R. de D.S. de F-PEG 95%.	84
48. Espectro de I.R. de Mirj 52.	85
49. Espectro de I.R. de D.S. F-Mirj 65%.	86
50. Espectro de I.R. de D.S. F-Mirj 95%.	86
51. Micrografía de furosemda micronizada.	87

52. Micrografía de furosemda recristalizada de metanol.	87
53. Micrografía de PVP K-30.	88
54. Micrografía de PEG 6000.	88
55. Micrografía de Mirj 52.	88
56. Micrografía de una M.F. F-PVP 65%.	88
57. Micrografía de D.S. F-PVP 65%.	89
58. Micrografía de D.S. F-PVP 95%.	89
59. Micrografía de D.S. F-PEG 65%.	89
60. Micrografía de D.S. F-PEG 95%.	89
61. Micrografía de D.S. F-Mirj 65%.	90
62. Micrografía de D.S. F-Mirj 95%.	90
63. Espectro U.V. de Furosemda.	108
64. Espectro U.V. de PVP K-30.	109
65. Espectro U.V. de PEG 6000.	110
66. Espectro U.V. de Mirj 52.	111

<b>INDICE DE TABLAS.</b>	<b>PAG.</b>
I. Propiedades tecnológicas de dispersiones sólidas preparadas mediante métodos de cofusión y cosolvenca.	9
II. Materiales acarreadores para dispersiones sólidas.	11
III. Posiciones espectrales de los grupos funcionales de furosemida en el infrarrojo.	36
IV. Tratamientos de dispersiones sólidas y de mezclas físicas de furosemida, de acuerdo a un modelo por bloques al azar con repeticiones.	52
V. Observaciones importantes en la preparación de dispersiones sólidas de furosemida.	58
VI. Tamaño de partícula de los coevaporados.	61
VII. Contenido de principio activo de mezclas físicas y de dispersiones sólidas de furosemida.	62
VIII. Resumen de los parámetros principales de los perfiles de disolución.	69
IX. Posiciones experimentales de las principales bandas de furosemida en el infrarrojo.	79
X. Puntos de fusión de las materias primas, determinadas por termomicroscopía.	112
XI. Tamaño de partícula de las materias primas.	113

## **OBJETIVOS**

- I. DEMOSTRAR QUE MEDIANTE LA TECNOLOGIA DE DISPERSIONES SOLIDAS ES POSIBLE INCREMENTAR LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DEL DIURETICO FUROSEMIDA.**
- II. DETERMINAR DE LOS ACARREADORES HIDROFILICOS PVP K-30, PEG 6000 Y MIRJ 52, CUAL ES EL MAS EFICIENTE Y EL TECNOLOGICAMENTE MAS ADECUADO.**
- III. ANALIZAR EL COMPORTAMIENTO CINETICO DE LA DISOLUCION EN FUNCION DEL CONTENIDO DE ACARREADOR FORMULADO EN CADA CASO.**
- IV. CARACTERIZAR FISICA Y ESTRUCTURALMENTE LAS DISPERSIONES SOLIDAS DE FUROSEMIDA, MEDIANTE LOS METODOS DE ESPECTROFOTOMETRIA DE INFRARROJO, CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y MICROSCOPIA ELECTRONICA.**

# I. INTRODUCCION

## I.1. SOLUBILIDAD Y SOLUBILIZACION. (1)

Existen varias formas de solubilizar un principio activo. No obstante, antes de elegir entre las diversas técnicas de solubilización e investigar cual de ellos será la más efectiva, es necesario considerar las causas por las cuales el fármaco es insoluble y de qué manera pueden hacerse modificaciones para incrementar su solubilidad acuosas. La elección del método depende de la naturaleza del soluto, del grado de solubilización requerido y de una gran variedad de otros factores que se tratarán a continuación.

### I.1.1. Factores que influyen sobre la solubilidad acuosa a nivel molecular. (1-7)

La solubilidad acuosa de un principio activo está gobernada principalmente por:

1. La entropía de mezcla, cuyo incremento favorece la completa miscibilidad de todos los componentes.
2. La diferencia entre la suma de las interacciones principio activo-principio activo (PP) y agua-agua (AA) por una parte, y las interacciones principio activo-agua (P-A) por otra. Esta diferencia se relaciona con el coeficiente de actividad del fármaco en agua y  $\gamma_A$  mediante la siguiente ecuación:

$$RT \ln \gamma_A = PP + AA - 2PA \quad (1)$$

Si

$$PP + AA + PA > 0,$$

como es normalmente el caso para no electrolitos en agua, la mezcla no será completa y el activo tendrá una solubilidad finita. Mientras mayor sea la diferencia entre las interacciones adhesivas y cohesivas, menor será la

solubilidad.

3. Las interacciones adicionales, PP, se deben a la energía de estructura de la red cristalina. Este efecto se mide como la solubilidad ideal de un soluto cristalino  $X_i^c$ , en un solvente perfecto, es decir, un solvente cuyo coeficiente es igual a la unidad.  $X_i^c$  depende del punto de fusión y de otras propiedades termodinámicas.

Matemáticamente, la solubilidad observada  $X_A$ , se relaciona con la solubilidad ideal y el coeficiente de actividad mediante la siguiente ecuación:

$$\log X_A = \log X_i - \log \gamma_A \quad (2)$$

Tanto los efectos de la estructura cristalina, reflejados por  $X_i$ , como las interacciones en solución reflejadas por  $\gamma_A$  pueden contribuir a la insolubilidad. De este modo, ambos factores pueden modificarse para solubilizar un principio activo.

### 1.1.2. Solubilización. <sup>(1)</sup>

El primer paso en la selección de un método de solubilización es determinar ya sea si (PP + AA - 2PA) ó PP, o una combinación de estos parámetros es responsable de la insolubilidad del activo. La manera más fácil de saber si PP es el factor determinante es investigando el punto de fusión. Si p.f. es mayor de 200°C, PP es probablemente un factor significativo en la reducción de la solubilidad, si el p.f. es mayor de 300°C PP es definitivamente el factor más importante. Por otra parte si el principio activo es un líquido, o si funde abajo de los 100°C las interacciones cristalinas no tienen un efecto significativo.

Para líquidos y fármacos de bajos puntos de fusión, las técnicas más fructíferas de solubilización, son aquellas que alteran al solvente en tal forma que decrece PP + A'A' - 2PA', donde A' representa la fase acuosa. Surfactantes, cosolventes y agentes complejantes solubles pueden utilizarse, para disminuir A'A' o para incrementar PA'. En otras palabras,

hacen de la fase acuosa un ambiente más favorable para el fármaco.

Las técnicas anteriores no son por lo general muy eficientes para activos altamente cristalinos. Estos solutos, que tienden a ser insolubles en casi todos los disolventes requieren un mecanismo adicional para aumentar significativamente su solubilidad. Su energía de interacción cristalina deberá vencerse de tal manera que el componente ideal de su solubilidad pueda incrementarse. Esto se acompaña de la alteración de la naturaleza del cristal.

Ocasionalmente no es posible o no es práctico modificar la solubilidad mediante estas técnicas convencionales y se hace necesario alterar químicamente al activo, (formación de sales, profármacos). Esto ofrece la ventaja de retener la actividad del fármaco e incrementar su solubilidad.

### **1.1.3. Solubilización por manipulación del estado sólido. <sup>(1)</sup>**

Muchos compuestos, especialmente moléculas orgánicas complejas que existen en la naturaleza pueden manipularse para existir en más de una forma como sólidos. Algunas de estas formas cristalinas, mientras que otras son estados metaestables en donde el compuesto no es cristalino o está molecularmente disperso. Los científicos farmacéuticos aprovechan las diferencias en las propiedades fisicoquímicas que existen entre los diversos estados sólidos para optimizar la liberación de principios activos. En esta área se dirige el interés en las propiedades termodinámicas y biofarmacéuticas de las modificaciones del estado sólido.

### **1.1.4. Fases Sólidas Homogéneas. <sup>(1)</sup>**

El estado cristalino es el termodinámicamente favorecido para sólidos. Este se caracteriza por un orden tridimensional de moléculas dentro de la red cristalina. Las cuales se arreglan en un patrón que minimiza la energía total del sistema tanto cinética, como potencial. Esto generalmente da por resultado tanto una mínima cantidad de espacio vacío entre las

moléculas como una maximización de contacto intermolecular.

El arreglo "empaque" de un compuesto es función tanto de su forma molecular como de los grupos químicos involucrados en la dirección del enlace molecular; por ejemplo, enlaces de hidrógeno, interacción de transferencia de carga e interacciones dipolo-dipolo.

### 1.1.5. Sólidos no Cristalinos. (1,8,9)

Bajo ciertas condiciones, es posible aislar sólidos en los cuales las moléculas no han tenido tiempo suficiente para organizarse en un patrón tridimensional, por lo que carecen de un orden de largo alcance, aunque exhiben algún orden local de corto alcance. Estos materiales se refieren a vidrios, sólidos no cristalinos, amorfos y vítreos.

La falta de un ordenamiento afecta el patrón de difracción de rayos X de estos materiales. Un patrón de una sustancia cristalina consiste de muchos máximos de difracción muy agudos; en contraste, el patrón para una sustancia no cristalina puede mostrar solamente unos

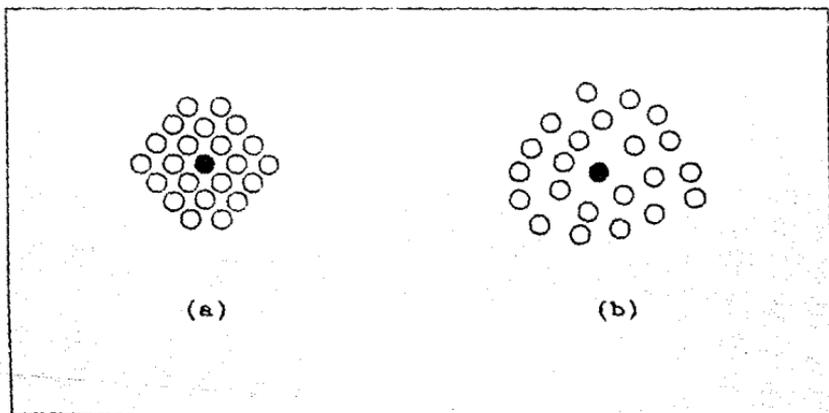


Figura 1. Orden y desorden molecular: (a) orden; (b) desorden. (1)

cuantos picos de difracción difusos a bajos ángulos. Esto indica que solamente un orden de corto alcance está presente en el material. Lo anterior se ilustra esquemáticamente en la figura 1, en donde la figura 1a, representa una sustancia cristalina que exhibe orden de largo alcance, mientras que en la figura 1b carece de este tipo de orden.

El estado no cristalino es termodinámicamente inestable y existe una tendencia para conducir entrópicamente al estado cristalino estable. Sin embargo, dado que el proceso difusional es lento en el estado sólido, es posible, en muchos casos, aislar y hacer uso de estos materiales en formas de dosificación. La energía libre de estos sólidos es mucho más alta que la de sus formas polimórficas correspondientes.

Dado que son inestables su aislamiento no siempre es simple. Pueden utilizarse métodos de precipitación rápida, con lo cual no se da a las moléculas tiempo suficiente para organizarse dentro de un patrón tridimensional estable, templado de fundidos, precipitación a partir de soluciones utilizando mezclas de solventes y liofilización.

Los sólidos no cristalinos derivados por enfriamiento de fundidos se conocen como vidrios. Sus propiedades físicas difieren de acuerdo a la velocidad a la cual se enfría; la densidad y el orden molecular dentro del vidrio dependen del proceso de solidificación.

El comportamiento de fusión de la mayoría de las sustancias amorfas es más bien difuso debido a la falta de cooperación entre las moléculas en el sólido. Ellas funden a temperaturas mucho menores que las formas cristalinas de la misma sustancia. Las temperaturas de sus endotermas se conocen como temperaturas de transición vítrea. Se requiere mucho menos energía para su fusión que la que es necesaria para fundir un cristal.

Aunque existen ejemplos de fármacos que forman sólidos no cristalinos, hay pocos estudios reportados sobre sus propiedades en solución. Esto en parte se debe a su inestabilidad cuando se ponen en contacto con solventes.

En un esfuerzo por obtener una indicación de la máxima solubilidad alcanzable con un sólido amorfo de alta energía, Higuchi y colaboradores<sup>(10)</sup> usaron la determinación del "cloud point". La cual consiste en adicionar una solución del fármaco altamente concentrada en un solvente miscible con agua, a agua midiendo posteriormente la concentración del

compuesto en donde se produce la turbidez. Así, se puede determinar que grado de supersaturación puede tener lugar en agua antes de que la nucleación y el crecimiento de la forma estable tenga lugar. Los autores indican que tal nivel puede alcanzarse con un material no cristalino.

## **1.2. DISPERSIONES SOLIDAS: SUS FUNDAMENTOS Y APLICACIONES.**

### **1.2.1. Antecedentes. <sup>(11)</sup>**

Los principios activos escasamente solubles se caracterizan, con frecuencia, por una baja absorción y una escasa biodisponibilidad. Una manera de incrementar su solubilidad es la reducción del tamaño de partícula, lo cual generalmente es efectivo para fármacos cuya absorción gastrointestinal está cinéticamente limitada por la disolución. Sin embargo, las partículas finas no siempre producen la velocidad de disolución y absorción esperadas. Esto se debe principalmente, a, la posible agregación y aglomeración<sup>(22)</sup> debido al incremento en la energía superficial y a las subsecuentes fuerzas de atracción de Van der Waals entre moléculas débilmente polares, o bien a la adsorción de aire, todo lo cual reduce su área superficial efectiva. Otra desventaja de los polvos finos de activos poco solubles, es su elevada hidrofobicidad como consecuencia de los fenómenos anteriores. La humectación de polvos, es la condición primaria para que ellos se dispersen y disuelvan en fluidos corporales.

Estos problemas requieren de mejores tecnologías en el procesamiento de nuevos sistemas de liberación de fármacos, es por ello que se han desarrollado técnicas como precipitación, liofilización, formación de solvatos, formación de derivados hidrosolubles y dispersiones sólidas. Esta última se introdujo por primera vez por Sekiguchi y Obi en 1961<sup>(12)</sup> y se tratará a continuación en detalle.

## 1.2.2. Definición. (1.11.13-15)

El término dispersiones sólidas o dispersiones en el estado sólido, tal como les llamaron primeramente Mayersohn y Gibaldi en 1966<sup>(16)</sup>, se aplica a aquellos sistemas en los cuales uno o más ingredientes activos están homogéneamente dispersos y distribuidos en forma ultrafina en un acarreador inerte o matriz en el estado sólido, y que se prepara mediante los métodos de cofusión, cosolvenca o mediante una combinación de ambos métodos.

La dispersión de uno o más principios activos en diluentes o sólidos mediante mezcla mecánica tradicional no se incluye en esta categoría; sin embargo los complejos formados "in situ" durante alguno de los procesos anteriores si se considera dentro de la definición. Es importante hacer notar que, a menos que se establezca una clara diferencia entre una dispersión sólida y una mezcla física ordinaria, resulta extremadamente difícil llegar a una definición exacta y satisfactoria debido a la diversidad de sistemas de dispersión sólida existentes y a las de los métodos que se emplean para su caracterización.

## 1.2.3. Métodos de preparación. (11.13.14)

Dos procedimientos básicos se utilizan para preparar dispersiones sólidas: las técnicas de cofusión y cosolvenca.

En la tabla I se describen sus propiedades más importantes.

El proceso de cofusión es técnicamente el más fácil para preparar dispersiones sólidas dado que prevé que el activo y el acarreador sean miscibles en el estado de fusión. Además, con frecuencia puede obtenerse supersaturación de un soluto por enfriamiento rápido del fundido. Bajo estas condiciones la molécula del soluto es arrestada en la matriz del solvente por el proceso de solidificación instantánea.

Mediante el método de cosolvenca puede no alcanzarse una supersaturación del soluto en el sistema sólido, excepto si este presentará alta viscosidad..

Sekikawa<sup>(17)</sup> explicó los mecanismos de formación de dispersiones por remoción de

TABLA I (11)

Propiedades tecnológicas de dispersiones sólidas preparadas mediante los métodos de cofusión y cosolvenca

	Metodo de Cofusión	Método de Cosolvenca
Procedimiento	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fusión de mezcla física principio activo-acarreador.</li> <li>2. Enfriamiento rápido para resolidificación.</li> <li>3. Trituración, pulverización y tamizado del producto resolidificado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disolución de la mezcla física principio activo-acarreador.</li> <li>2. Evaporación del solvente.</li> <li>3. Trituración, pulverización y tamizado del producto sólido.</li> </ol>
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No usa solventes tóxicos.</li> <li>- Simplicidad y economía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pueden utilizarse acarreadores con altos puntos de fusión</li> <li>- Se evita descomposición térmica.</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pueden usarse solamente acarreadores de bajos puntos de fusión.</li> <li>- Posible descomposición térmica o sublimación tanto del activo como del acarreador.</li> <li>- Posible inmiscibilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es necesario el uso de solventes orgánicos.</li> <li>- Alto costo de preparación.</li> <li>- Dificultad en la remoción total del solvente.</li> <li>- Dificultad en la selección de un solvente común.</li> <li>- Dificultad en la reproducción de formas cristalinas</li> </ul>
Acarreadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejemplo: polietilenglicoles (con bajos puntos de fusión).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejemplo: alcoholes alifáticos, azúcares, PVP.</li> </ul>

solventes usando modelos de PVP. Conforme procede la evaporación, la concentración del activo alcanza y excede su solubilidad. La PVP mantiene esta supersaturación, el grado de

la cual continúa incrementándose. Si la concentración de acarreador es lo suficientemente alta la cristalización no tiene lugar y la dispersión final contiene fármaco amorfo. Este mecanismo depende no solo de la composición sino también de las propiedades físicas de la molécula del activo y el método de preparación.

**Método de fusión-solvenca.**- Los problemas tales como inestabilidad térmica e inmiscibilidad conducen al desarrollo del método de fusión-solvenca, el cual es particularmente útil para activos con altos puntos de fusión o que son termolábiles. Se usan pequeñas cantidades de solventes orgánicos para disolver el fármaco, la solución se adiciona al acarreador fundido y la mezcla resultante se evapora a sequedad. Es posible que el solvente seleccionado o el activo disuelto no sean miscibles con el fundido del acarreador.

#### **1.2.4. Selección de Acarreadores. (13,14)**

Muchos materiales se utilizan para la producción de dispersiones sólidas. Algunos de los más frecuentemente empleados se enlistan en la tabla II.

Miralles et. al.<sup>(18)</sup> encontró que la velocidad de disolución puede mejorarse con mezclas de acarreadores. Ejemplos de incluyen: ácido cítrico-ácido succínico, mezclas de azúcares, azúcares-PEG y esteroides-surfactantes.

Un acarreador candidato para dispersiones diseñadas con el fin de incrementar la velocidad de disolución de principios activos, deberá satisfacer los siguientes criterios:

- a).- Ser libremente soluble en agua, con propiedades de disolución intrínseca rápidas.
- b).- No ser tóxico.
- c).- Para que se utilice en el proceso de fusión deberá también:
  - Ser química, física y térmicamente estable.
  - Tener un punto de fusión bajo.
  - No interaccionar químicamente con el principio activo.
  - Idealmente solidificar en un sólido discernible, perceptible y estable en forma rápida

la cual continúa incrementándose. Si la concentración de acarreador es lo suficientemente alta la cristalización no tiene lugar y la dispersión final contiene fármaco amorfo. Este mecanismo depende no solo de la composición sino también de las propiedades físicas de la molécula del activo y el método de preparación.

Método de fusión-solvenca.- Los problemas tales como inestabilidad térmica e inmiscibilidad conducen al desarrollo del método de fusión-solvenca, el cual es particularmente útil para activos con altos puntos de fusión o que son termolábiles. Se usan, se usan pequeñas cantidades de solventes orgánicos para disolver el fármaco, la solución se adiciona al acarreador fundido y la mezcla resultante se evapora a sequedad. Es posible que el solvente seleccionado o el activo disuelto no sean miscibles con el fundido del acarreador.

#### 1.2.4. Selección de Acarreadores. (13.14)

Muchos materiales se utilizan para la producción de dispersiones sólidas. Algunos de los más frecuentemente empleados se enlistan en la tabla II.

Miralles et. al<sup>(18)</sup> encontró que la velocidad de disolución puede mejorarse con mezclas de acarreadores. Ejemplos de incluyen: ácido cítrico-ácido succínico, mezclas de azúcares, azúcares-PEG y esteroides-surfactantes.

Un acarreador candidato para dispersiones diseñadas con el fin de incrementar la velocidad de disolución de principios activos, deberá satisfacer los siguientes criterios:

- a).- Ser libremente soluble en agua, con propiedades de disolución intrínseca rápidas.
- b).- No ser tóxico.
- c).- Para que se utilice en el proceso de fusión deberá también:
  - Ser química, física y térmicamente estable.
  - Tener un punto de fusión bajo.
  - No interaccionar químicamente con el principio activo.
  - Idealmente solidificar en un sólido discernible, perceptible y estable en forma rápida

TABLA II (1415)

Materiales acarreadores para Dispersiones Sólidas

Acidos

Acido citrico, ácido ascórbico,  
ácido succinico, ácido nicotínico.

Acidos biliares, esteroides y  
compuestos relacionados

Acido cólico  
Acido deoxicólico  
Acido litocolico  
Trihidroxicolano  
Colesterol  
Oleato, palmi-  
tato, acetato y  
estereato de co-  
lesterilo.

Azúcares

Manitol  
Xilitol  
Sorbitol  
Dextrosa  
Sucrosa  
Glucosa  
Galactosa  
Zilitol  
Lactosa  
Fructosa  
Maltosa

Metabolitos

Urea

Agentes tensoactivos

Mirj 51, 52, 59; cetomacrogol 1000, Brij  
35, Renex 650, derivados de Polaxamer,  
monooleato y monolaurato de sorbitan.

Compuestos globulares

Tetraacetato de pentaeritritol  
Pentaeritritol

Polimeros

Poliethylenglicoles, polivinilpirrolidona,  
metilcelulosa, dextranos, alginato de so-  
dio, gelatina, pectina, carboximetilcelu-  
losa sódica, alcohol polivinilico, gomas  
arábiga y de fragacanto.

Acarreadores misceláneos

Hidroxiálquillaxantinas  
Ciclodextrinas  
Acetamida  
Succinamida  
Citrato de sodio  
Hidroquinona

y con completa cristalización, que deberá mantener al fármaco en dispersión cris-  
talina fina.

- Ser miscible con el activo en el estado líquido.

d).- Por otra parte para que se utilice en el proceso de cosolvenca deberá:

- Ser soluble en una variedad de solventes orgánicos.
  - Durante la evaporación ser capaz de pasar a través de un estado vítreo.
  - Ser capaz de retardar la cristalización del fármaco y mantenerlo a ó cerca del estado molecularmente dispersado.
  - Es esencial que coexistencia con el activo.
- e).- Preferentemente incrementar la solubilidad acuosa del fármaco.
- f).- Ser químicamente compatible con el principio activo y no formar compuestos o complejos con grandes constantes de asociación.
- g).- Ser farmacológicamente inerte.

Por otra parte, la elección de la proporción activo-acarreador deberá ser tal que prevenga la descomposición y minimice los cambios con la edad durante el almacenamiento. Otras indicaciones van en el sentido de que este nivel implique una proporción mayor del acarreador, lo cual no es adecuado para dispersiones sólidas con activos de alta dosificación.

### 1.2.5. Estructuras Físicoquímicas. (14)

Las estructuras fisicoquímicas de estas dispersiones tiene un importante papel en el control de la liberación y la disolución. Se han descrito seis estructuras representativas de interacciones entre el acarreador y el activo:

1. Mezclas eutécticas simples.
2. Soluciones sólidas.
3. Soluciones vítreas y suspensiones vítreas.
4. Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino.
5. Formación de compuestos o complejos.
6. Combinaciones

Las interacciones de fase entre activos y acarreadores son con frecuencia difíciles de

cuantificar debido a que las dispersiones pueden ser una combinación de estas interacciones, las cuales dependen de los métodos de preparación y de la edad de la dispersión. En la siguiente sección se tratará brevemente cada uno de estos grupos.

### **1.2.6. Clasificación y mecanismos de incremento de la velocidad de disolución** (11,13-15,19)

Aunque los sistemas de dispersión sólida pueden incluir más de dos componentes, por razones de simplicidad hará referencia a los sistemas binarios. A continuación se tratarán los sistemas de dispersiones sólidas sobre la base de sus principales mecanismos de liberación rápida:

Mezclas eutécticas simples- La mezcla eutéctica simple se prepara generalmente por solidificación rápida del líquido/producto de la fusión de dos componentes que muestran completa miscibilidad líquida y ninguna solubilidad sólida. Estas propiedades se ilustran en un diagrama de fases de la figura 2. Termodinámicamente, tal sistema se identifica como una mezcla íntima de dos componentes cristalinos.

Cuando un eutéctico, (composición E en la figura 2) compuesto de un activo poco soluble se expone al agua o a fluidos gastrointestinales, el acarreador se libera en forma cristalina fina ya que ambos componentes pueden cristalizar simultáneamente en tamaños de partícula muy pequeños. Pueden encontrarse cristales ultrafinos ó coloidales de eutécticos. Además de la reducción del tamaño de partícula los siguientes mecanismos pueden contribuir al mejoramiento de la velocidad de disolución y absorción de un activo dispersado en el eutéctico:

1. Incremento en la solubilidad del activo si la mayoría de sus cristales sólidos son extremadamente pequeños.
2. Efecto de solubilización en el microambiente (capa de difusión) ya que el acarreador se disuelve completamente en corto tiempo.
3. Ausencia de agregación y aglomeración entre cristales finos de activo hidrófobo puro

4. Una excelente humectación y dispersabilidad, gracias a la acción de una matriz hidrosoluble.
5. Obtención de una forma metaestable después de solidificación de la mezcla fundida.

La composición de un eutéctico tiene un efecto significativo sobre el tamaño de partícula ya que a una elevada fracción en peso del activo, una cristalización ultrafina del mismo puede

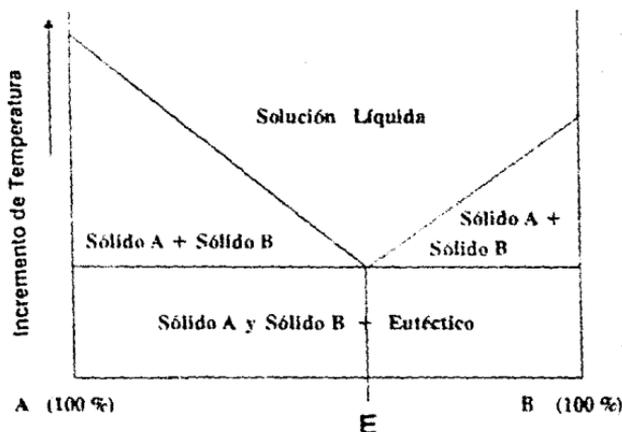


Figura 2. Diagrama de fases de una mezcla eutéctica simple con solubilidad sólida insignificante. <sup>(13)</sup>

no obtenerse. Esto es lógico si uno supone que mientras mayor sea la dilución, más fino será el tamaño del precipitado.

Soluciones sólidas. Una solución sólida, se produce cuando un soluto sólido se disuelve en un solvente sólido. Esto se denomina mezcla de cristales debido a que los dos componentes cristalizan juntos en un sistema homogéneo de una sola fase. En su artículo teórico Goldberg et al.<sup>(14)</sup>, sugirió que una solución sólida de un activo escasamente soluble en un

acarreador rápidamente soluble alcanza mayor velocidad de disolución que una mezcla eutéctica debido a que el tamaño de partícula del activo en la solución sólida se reduce a su estado mínimo, es decir, al tamaño molecular. En otras palabras, la disolución del activo toma lugar en el estado sólido previo a su exposición al medio líquido.

Además de la reducción máxima de tamaño, los factores 1 a 4 discutidos en las mezclas eutécticas simples pueden contribuir a incrementar velocidades de disolución y absorción de activos dispersados en soluciones sólidas. Por otra parte debido a la máxima reducción del tamaño de partícula y al efecto de solubilización del acarreador en el microambiente de la capa de difusión el activo puede llegar a una elevada supersaturación. Obviamente esto es temporal y va a conducir a precipitación si el activo no se absorbe o remueve.

Las soluciones sólidas pueden clasificarse de acuerdo a la extensión de la miscibilidad entre los dos componentes o de acuerdo a su estructura cristalina. En base al primer criterio, se dividen en dos grupos: soluciones sólidas continuas (isomorfas, ilimitadas, completas) y soluciones sólidas discontinuas (limitadas, restringidas, parciales, incompletas). De acuerdo al segundo criterio pueden clasificarse también en dos grupos: soluciones sólidas sustitucionales y soluciones sólidas intersticiales. Las propiedades físicas importantes de cada grupo se revisan brevemente a continuación:

Soluciones sólidas continuas- En este sistema, los dos componentes son solubles en el estado sólido en todas las proporciones. La energía total de la red de la solución sólida continua a varias composiciones es teóricamente mayor que la de los componentes puros A y B, debido a que la fuerza de unión entre ellos en el estado sólido ( $U_{AB}$ ) es mayor que la fuerza de unión entre las mismas especies de moléculas ( $U_{AA}$ ) y ( $U_{BB}$ ), al formar una solución sólida continua arriba de la temperatura de la curva de diferencia de solubilidad, y, como se muestra en la figura 3, es también termodinámicamente estable, con una energía libre más baja que la esperada de la ley de mezcla. La diferencia de miscibilidad puede ocurrir como resultado de una solubilidad limitada en el estado sólido a bajas temperaturas.

Soluciones sólidas discontinuas- En contraste a la solución sólida continua, existe solubilidad limitada de un soluto en un solvente sólido en este grupo de soluciones sólidas.

Esto puede esquematizarse mejor en un diagrama de fases estándar, (Figura 4).

Las regiones de solución sólida en este diagrama se representan como regiones  $\alpha$  y  $\beta$ . Cada componente es capaz de disolver al otro a cierto grado por arriba de la temperatura eutéctica.

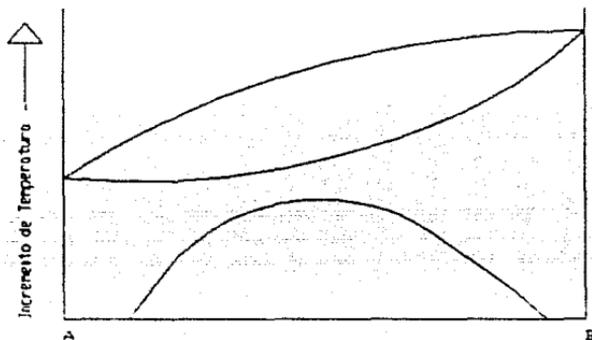


Figura 3. Diagrama de fases típico de una solución continua de un sistema binario A y B. La curva de abajo indica la diferencia de solubilidad a temperaturas más bajas. <sup>(12)</sup>

Sin embargo, conforme la temperatura disminuye, las regiones de solución sólida comienzan a reducirse. La energía libre de una solución sólida limitada estable es también menor que la del solvente puro.

Solución sólida sustitucional. - En este tipo de solución sólida, la molécula del solvente es sustituida por la molécula del soluto en la red cristalina del solvente sólido. Un diagrama esquemático se muestra en la figura 5a. Esta puede formar una solución sólida continua o discontinua. El tamaño y los factores estéricos de la molécula del soluto tienen un papel decisivo en la formación de este tipo de soluciones sólidas. El tamaño de la molécula de soluto y de solvente deberá ser tan parecido como sea posible.

Soluciones sólidas intersticiales. - En este tipo de solución sólida, el soluto (molécula

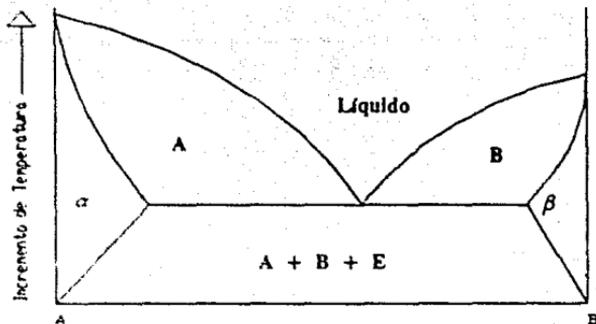


Figura 4 Diagrama de fases típico de una solución discontinua de un sistema binario A y B.  $\alpha$  y  $\beta$  son regiones de formación de solución sólida. E representa el eutéctico formado. <sup>(13)</sup>

huésped) ocupa el espacio intersticial de la red del solvente (hospedador). Un diagrama esquemático se muestra en la figura 5b. Estas forman por lo general una solución sólida discontinua (limitada). El tamaño del soluto es crítico a fin de que pueda darse el acomodamiento en los intersticios

Soluciones vítreas y suspensiones vítreas - Son sistemas en los cuales un soluto se disuelve en un solvente vítreo. Se obtienen generalmente por templado abrupto de un fundido. Se caracteriza por transparencia y fragilidad bajo la temperatura de transición vítrea,  $T_g$ . Con calentamiento, se ablandan progresiva y continuamente sin un punto de fusión preciso. La forma vítreas de compuestos puros puede transformarse al estado cristalino bajo calentamiento. Sus propiedades termodinámicas, y otras tales como volumen específico, calor específico, viscosidad, índice de refracción, compresibilidad y conductividad térmica, muestran cambios críticos alrededor de la temperatura  $T_g$ .

La relación de volumen entre los estados vítreo, líquido y sólido se muestra en la figura 6.

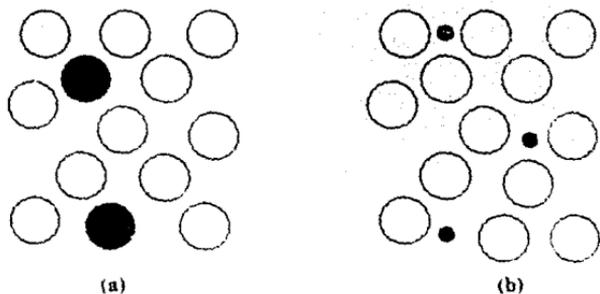


Figura 5. El diagrama (a) muestra la formación de una solución sólida sustitucional, y el diagrama (b) muestra la formación de una solución sólida intersticial. Los círculos oscuros indican átomos o moléculas de soluto, mientras que los círculos blancos indican átomos o moléculas del solvente.

Conforme el líquido se enfría y pasa a través del punto de congelamiento  $T_f$ , este puede, ya sea transformarse en un sólido cristalino con un cambio discontinuo en volumen o puede continuar como un líquido superenfriado abajo de esta temperatura. Muchas sustancias pueden seguir cualquiera de los dos caminos, de acuerdo a las circunstancias. Un líquido superenfriado es viscoso e indistinguible de un sólido ordinario. Si este líquido se enfría rápidamente, ocurre un cambio en la pendiente de la curva volumen-temperatura y la nueva pendiente es aproximadamente la misma que la de la curva correspondiente al cristal. La temperatura a la cual la curva cambia de pendiente se llama temperatura de transición vítrea,  $T_g$ . Abajo de  $T_g$  no se prolonga más la curva de equilibrio, por lo tanto un vidrio o solución vítrea es metaestable.

Se pueden formar vidrios a partir de la sustancia pura en sí misma o cuando está en presencia de otros componentes. Si un activo hidrosoluble forma una solución vítrea con un acarreador hidrosoluble formador de vidrios, entonces el activo disuelto "in situ" se libera rápidamente bajo exposición al medio acuoso.

Existe generalmente una unión química relativamente fuerte entre el soluto y el solvente

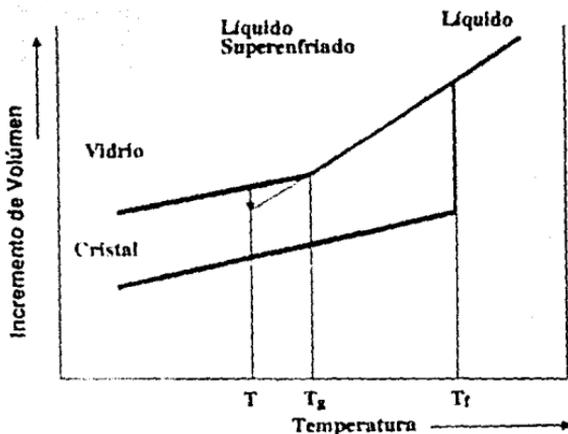


Figura 6. Relaciones de volumen entre los estados vítreo, líquido y sólido. <sup>(13)</sup>

en la solución sólida, mientras que la energía de red en la solución vítrea se espera que sea mucho menor debido a su semejanza con la solución líquida. Similarmente, la disolución de un cristal es por lo general menos rápida que la de un sólido amorfo o vítreo de la misma identidad química. Por lo tanto, la velocidad de disolución de activos en la solución vítrea deberá ser teóricamente mayor que en una solución sólida. Existe otra importante ventaja de las soluciones vítreas sobre las soluciones sólidas: cuando el contenido del soluto excede la solubilidad en ambas soluciones a temperatura ambiente, el tamaño de partícula del soluto es mucho menor en la solución vítrea debido a la dificultad de crecimiento del cristal en el medio viscoso. Una elevada supersaturación del activo en la solución vítrea es también más creíble que tenga lugar si el fundido extremadamente viscoso se enfría rápidamente. El término de "suspensión vítrea" se refiere a una mezcla en la cual un precipitado se resuspende en un solvente vítreo.

Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino: En lugar de formar una mezcla eutéctica simple en la cual tanto el activo como el acarreador cristalizan simultáneamente el

fármaco puede también precipitar como un sólido amorfo en un acarreador cristalino. Dado que el estado amorfo es altamente energético, este debe, bajo todas las condiciones, producir disolución y absorción más rápidas que la forma cristalina ya sea que los cristales se dispersen o no en un acarreador. Un activo con elevadas propiedades de superenfriamiento tiene mayor tendencia a solidificarse como un sólido amorfo en presencia de un acarreador.

Formación de compuestos o complejos. - En sentido estricto la formación de un compuesto o un complejo ( $D_n C_m$ ) entre un activo (D) y un acarreador inerte soluble (C) no debería clasificarse bajo la aplicación de sistemas de dispersión sólida. Sin embargo, debido a su frecuencia durante la preparación de estas, mediante los métodos estándar, se ha hecho provechoso estudiarla.

La disolución y absorción de un activo en la forma de un complejo o de un compuesto se muestran en la figura 7. Es claro que la disponibilidad de un activo depende de su solubilidad, de su constante de disociación, y de la velocidad de absorción intrínseca del complejo. Aunque los polímeros hidrosolubles se consideran acarreadores ideales, la implicación de una posible complejación no debería pasarse por alto. Se cree que en comparación con los activos puros insolubles, las velocidades de disolución y absorción gastrointestinal pueden incrementarse por formación de un complejo soluble con una baja constante de asociación.

Combinaciones y mecanismos misceláneos. - Muy frecuentemente se encuentra que una

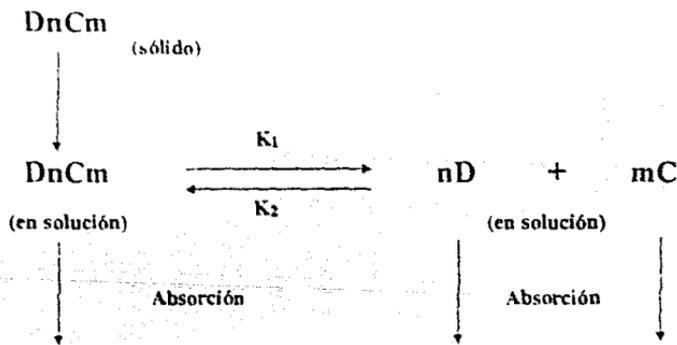


Figura 7. Disolución y absorción de un principio activo bajo la forma de compuesto o complejo. (12)

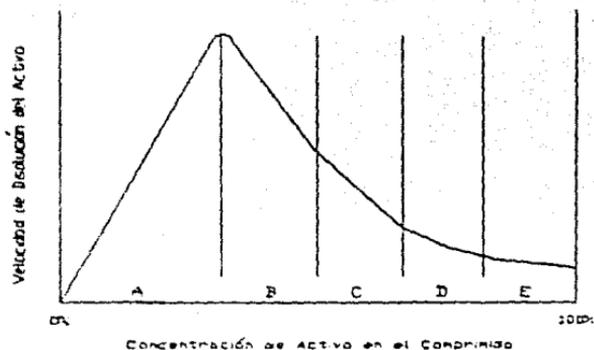


Figura 8. Diagrama esquemático que muestra los efectos de la composición sobre la velocidad de disolución de dispersiones sólidas medida con comprimidos de área superficial constante.<sup>(14)</sup>

dispersión sólida determinada no pertenece a ninguno de los cuatro grupos ya mencionados y que más bien es resultado de una combinación. De allí que, el incremento en las velocidades de disolución y absorción puede deberse a la contribución de diferentes mecanismos<sup>(13)</sup>.

Por otra parte debe destacarse que indudablemente los factores de mayor influencia que controlan la liberación a partir de dispersiones sólidas son su composición y su estructura física.

Aunque muchos factores pueden contribuir a la disolución de dispersiones sólidas, es posible relacionar su composición con las velocidades de disolución obtenidas mediante comprimidos de área superficial constante, (figura 8). El diagrama compuesto con diversos perfiles similares, se divide hipotéticamente en 5 secciones (designadas como A-E) aunque en la práctica las zonas no son discretas.

Es aparente que el acarreador controla la disolución en la sección A y el activo la controla

en la sección E. Las velocidades de disolución en las regiones B,C, y D comienzan a ser más controladas por el activo conforme la concentración del acarreador decrece.

### Región

- (A). Disolución libre, donde la dispersión se disuelve rápidamente produciendo un precipitado fino que se disuelve de inmediato dando un perfil de disolución lineal.
- (B). Disolución impedida, donde si bien, la dispersión se disuelve con rapidez, se genera un exceso de precipitado fino en la superficie y coalesce para formar agregados de esféricos compuestos principalmente de activo, dando un perfil de disolución lineal.
- (C). Disolución estratificada, donde el precipitado fino, más que redisolverse, cubre la superficie de la dispersión. Esto retarda la disolución hasta que esta capa se desprende generando superficies frescas, lo cual conduce a un perfil de disolución errático.
- (D). El desprendimiento de la capa de activo ocurre rápidamente produciendo una superficie rica en fármaco. La velocidad de disolución decrece con el tiempo dando un perfil de disolución bifásico.
- (E). El activo puro controla la velocidad de disolución. Su recristalización da por resultado una velocidad de disolución muy baja la cual se aproxima a la del activo puro.

#### 1.2.7. Métodos de caracterización. (11,13-15)

Actualmente se dispone de muchos métodos que pueden contribuir con información relativa a la naturaleza de un sistema de dispersión sólida. En muchos casos se requiere de

dos o más métodos para estudiarlos completamente. Se expone a continuación una descripción breve, así como sus ventajas y desventajas.

**Análisis térmico.** Este es el método más comúnmente usado para estudiar las interacciones fisicoquímicas de dos o más componentes en un sistema. Existen diversas técnicas que utilizan el principio del cambio de la energía térmica como función de la temperatura. Se tratan a continuación:

• **Método de la curva de enfriamiento.** En este método, las mezclas físicas de varias composiciones se calientan hasta obtener un fundido homogéneo. Se registra entonces la temperatura de la mezcla en función del tiempo, con lo cual puede establecerse el diagrama de una serie de curvas de temperatura-tiempo. El método sufre de muchas desventajas inherentes. Estas son: el tiempo que consume, se requiere una cantidad de muestra relativamente grande y los cambios en las pendientes pueden no detectarse, especialmente si el enfriamiento tiene lugar con rapidez. Además, el método no puede aplicarse a muestras que se descomponen después de la fusión.

• **Método de ablandamiento-fusión.** En este método una mezcla solidificada en un tubo capilar, se calienta gradualmente. Puede utilizarse un dispositivo de agitación para resultados más exactos, ya que esto facilita la obtención de un sistema homogéneo; sin embargo, la agitación solamente afecta al punto de fusión y no al punto de ablandamiento. En la diferenciación entre un sistema eutéctico simple y una solución sólida limitada, el diagnóstico se atribuye a este último. Por lo tanto, el uso de este dispositivo, más complicado, no es necesario para tal propósito.

El principal inconveniente de este método es que depende de la observación subjetiva y por lo tanto no es altamente reproducible. Esto es especialmente serio para la determinación de los puntos de ablandamiento.

• **Método termomicroscópico.** Consiste en el empleo de un microscopio con luz polarizada con una plataforma de calentamiento se utiliza para la construcción de diagramas de fases de sistemas binarios. La mezcla física se coloca en un portaobjetos cubierto con un cubreobjetos sellando con grasa de silicón para prevenir la sublimación. La mezcla se calienta hasta que licúa completamente. Después de enfriamiento, la mezcla se calienta nuevamente a una

velocidad de 4°C/min. Se determina entonces el punto de ablandamiento y el de fusión por observación visual. Las ventajas de este método son que es simple y requiere de una pequeña cantidad de muestra. Sin embargo, sufre de algunas desventajas ya que es frecuentemente subjetivo; se limita a compuestos térmicamente estables y no se obtienen mezclas homogéneas después de resolidificación.

\* D.T.A. (Análisis térmico diferencial), D.S.C. (Calorimetría diferencial de barrido). Son métodos térmicos efectivos para estudiar el equilibrio de fases ya sea de compuestos puros o de mezclas. Los efectos diferenciales, asociados con cambios físicos o químicos, se registran automáticamente como función de la temperatura o del tiempo conforme la sustancia se calienta a una velocidad uniforme. Además del ablandamiento y la fusión, pueden detectarse cuantitativamente transiciones polimórficas, evaporación, sublimación, desolvación y otros tipos de descomposición. Los aparatos que permiten observación directa de las muestras durante el calentamiento se utilizan para facilitar la observación de algunos cambios físicoquímicos.

La mayor ventaja en el empleo de esta técnica es la construcción de diagramas de fase de alta reproducibilidad; permite un mayor intervalo de temperatura y resultados de mayor resolución. Puede utilizarse un tamaño de muestra de menos de 1 mg para mediciones con algunos instrumentos comerciales. Aunque la sensibilidad y exactitud de los termogramas de D.T.A. pueden tener influencia de muchos factores tales de la muestra y velocidad de calentamiento, geometría del dispositivo, y conductividad térmica del contenedor de la muestra y el método de medición de la temperatura de la muestra, estas variables pueden ajustarse para optimizar las características del aparato deseados.

\* Método de fusión de zona. En este método, se efectúa una zona de fusión por calentamiento a través de un lingote cilíndrico de fundido solidificado, a una velocidad de 0.5-0.001 cm/hr (se requiere de un dispositivo de agitación mecánica para el mezclado del líquido en la zona de fusión). Después de que la fusión concluye, la barra se secciona y analiza por su composición química. Con estos datos y la temperatura de congelamiento de las secciones correspondientes puede construirse un diagrama de fases de un sistema binario o de multicomponentes. Este método se limita a compuestos con alta estabilidad térmica y baja

volatilidad. Es especialmente valioso en la determinación de la composición química exacta de un eutéctico y de una mínima solubilidad sólido-sólido a la temperatura eutéctica en forma simple.

• Método de difracción de rayos X <sup>(22)</sup> - En este método la intensidad de la difracción a los rayos X de una muestra se mide como función de los ángulos de difracción.

El método de difracción es una herramienta muy importante y eficiente en el estudio de la naturaleza física de las dispersiones sólidas. Este afecta en forma simple a los componentes cristalinos y amorfos. Se utiliza para estudiar sistemas eutécticos binarios. Pueden también determinarse por este método muchos diagramas de fases de compuestos inorgánicos y metales. Su mayor ventaja es su frecuente incapacidad para diferenciar una precipitación amorfa de una dispersión molecular, a bajas concentraciones de activo en una dispersión. Esto se debe a la desaparición de los picos de difracción del soluto cristalino en ambos sistemas.

• Método Microscópico - La microscopía se utiliza para estudiar el polimorfismo y la morfología de las dispersiones sólidas. Las partículas finas en un vidrio pueden detectarse fácilmente mediante el microscopio con luz polarizada. La elevada resolución del microscopio electrónico por otra parte, permite estudiar partículas finamente dispersadas, su aplicación, se limita, sin embargo, a compuestos químicos con elevados números atómicos.

• Método espectroscópico - La espectroscopía de absorción en el visible se utiliza para estudiar sistemas de dispersión con bajas concentraciones de compuestos coloridos como los carotenos. Por otra parte, la espectroscopía de infrarrojo se utiliza ampliamente para la detección de bandas de los componentes que permiten establecer la existencia o no de interacción química importante entre ellos; también se utiliza para estudiar soluciones sólidas.

• Método de velocidad de disolución - Este método fué propuesto por Allen y Kwan en 1969<sup>(23)</sup> para el estudio del grado de cristalinidad en el equilibrio sólido-sólido bajo condiciones estándar, especialmente en regiones de temperatura abajo del equilibrio sólido-líquido. El método involucra la comparación de velocidades de disolución in vitro mediante comprimidos de área superficial constante, de dispersiones moleculares con mezclas físicas

de la misma composición química. La técnica es simple en funcionamiento, excepto que en algunos sistemas binarios la superficie del comprimido puede no permanecer constante. La disolución casi instantánea de los sistemas de dispersión hace difícil su comparación cuantitativa con la disolución de las mezclas físicas.

La aplicación de este método requiere: (a) que la velocidad de disolución observada sea proporcional al área superficial. (b) Una diferencia razonablemente grande entre la velocidad de disolución de la mezcla física y la solución sólida correspondiente y (c) el uso de la misma forma polimórfica del activo tanto en el comprimido de la mezcla física como en el de la dispersión sólida.

Deberá asumirse además que la distribución del tamaño de partícula (puede ser tan pequeño como el tamaño subcoloidal) de una solución sólida o de una solución vítrea no afecta la velocidad de disolución. Tal suposición necesita probarse experimentalmente.

\* Método termodinámico.- Pueden construirse los diagramas de eutécticos y de soluciones sólidas sobre la base de algunos parámetros termodinámicos. Puede determinarse calores de fusión, entropías y presiones parciales a varias composiciones.

\* Dialisis dinámica.- Es uno de los métodos utilizados para caracterizar la formación de soluciones altamente supersaturadas después de la disolución de dispersiones sólidas.

### 1.2.8. Formulación. (14)

Al final, las dispersiones sólidas requieren de formulación en formas de dosificación, ya sea p. ej. tabletas o cápsulas. En el primer caso, las técnicas de granulación húmeda no son aceptables, dado que los fluidos acuosos podrían romper la dispersión, destruyendo sus características de liberación rápida. Con frecuencia las dispersiones sólidas son viscosas y no manejables, pero cuando se pulverizan fácilmente pueden utilizarse la compresión directa simple, la doble compresión, o las técnicas de encapsulación. La encapsulación se facilita con diluentes, por ejemplo lactosa. Similarmente, la compresión directa con o sin adyuvantes.

A la fecha, las únicas dispersiones sólidas comercialmente disponibles son nabilona en

PVP (Cesamet-Lilly) y griseofulvina en PEG (Gris-PEG = Sandoz-Wande). La formulación de la segunda; está patentada y se denomina ultramicronizado, no obstante estudios de absorción en el hombre indican que las tabletas de griseofulvina dispersada forman un aglomerado parecido a una pasta cuando se tratan con 1 ml de agua, lo cual, si se produce en el tracto gastrointestinal, podría disminuir la absorción del principio activo.

### 1.2.9. Estabilidad <sup>(13)</sup>

Las dispersiones sólidas son sistemas altamente energéticos. De allí que existe el riesgo de problemas de inestabilidad.

- *Efectos de envejecimiento en mezclas eutécticas simples.*- Es bien conocido que las partículas dispersadas en una fase tienden a aglomerarse o a agruparse con el envejecimiento debido a que la energía interfásica del sistema disminuye por la reducción concomitante en el área interfásica. El fenómeno de agrupamiento de partículas se ha estudiado extensamente tanto en forma teórica como experimental. Este se da en sistemas eutécticos con o sin formación de solución sólida. La aglomeración se incrementa con el tiempo y la temperatura. Por otra parte las diferentes formas polimórficas en la dispersión sólida pueden también tener diferente estabilidad química.

- *Efectos de envejecimiento en soluciones sólidas.*- El efecto de envejecimiento de mayor importancia es la precipitación de soluciones sólidas supersaturadas con los subsecuentes cambios de las propiedades fisicoquímicas.

La precipitación (también llamada descomposición o demezclado) de una solución sólida ocurre cuando la concentración de soluto excede su solubilidad de equilibrio. La solubilidad en una solución sólida continua o discontinua disminuye con la disminución de la temperatura. Cuando una solución sólida a elevada temperatura se enfría a temperatura ambiente, se obtiene generalmente una solución sólida metaestable. El soluto en exceso es obligado a precipitar con el objeto de reducir la energía libre total de la mezcla al mínimo.

Las relaciones de fase en la precipitación se muestran esquemáticamente en la figura 9, en

la cual la fase  $\alpha$  supersaturada se transforma en la fase  $\alpha$  saturada y fase sólida  $\beta$ . La fase  $\beta$  puede ser un soluto cristalino puro, B, o una solución sólida saturada del otro componente, A, en el componente B.

El almacenamiento de las preparaciones durante un largo período de tiempo a una temperatura dada puede causar también la pérdida de su dureza. Este efecto se conoce como sobrevejecimiento. Sus implicaciones sobre todos los criterios de funcionamiento (tales como disolución, desintegración y compresión) de dispersiones farmacéuticas sólidas debe investigarse todavía. Por otra parte la precipitación es consecuencia de corrosión inter-

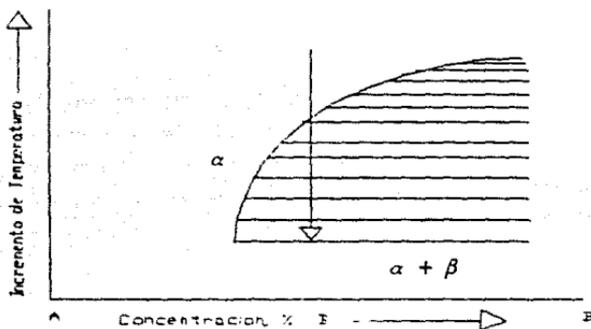


Figura 9. Relación de fase de precipitación. La fase sólida  $\beta$  precipita de la solución sólida  $\alpha$ , con enfriamiento (flecha).<sup>(12)</sup>

granular con cambios en las propiedades eléctricas, resistencia al calor y densidad específica.

- *Efectos de envejecimiento sobre soluciones vítreas.*- Dado que una solución vítrea es metaestable, puede sufrir transformación con el envejecimiento, dando una forma más estable. Esto puede tener lugar con rapidez o en forma extremadamente lenta. Se ha encontrado que el desarrollo de partículas amorfas limita esta velocidad por el proceso de difusión. Su radio promedio es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de formación.

- *Efectos de envejecimiento de formas polimórficas metaestables en dispersiones sólidas.* - El estado amorfo y las formas cristalinas metaestables de un activo en dispersiones sólidas están sujetos también a cambios en el tiempo. La importancia de este aspecto deducirse de la marcada diferencia en las características de disolución y absorción entre varias formas polimórficas. Las formas metaestables pueden variar de extremadamente estables a extremadamente inestables.

### **I.2.10. Biodisponibilidad. (11)**

En muchos casos se mejora la biodisponibilidad de preparaciones con dispersiones sólidas. Sekiguchi y Obi reportan grandes mejoramientos en este renglón<sup>(11)</sup>. Corrigan et. al encontraron un mejoramiento de la biodisponibilidad de hidrocortizida utilizando una dispersión sólida<sup>(23)</sup>. Stevens y Padfield<sup>(24)</sup>, en cambio, no observaron mejoramiento alguno en dispersiones de ácido salicílico y PVP. Esto demuestra que las dispersiones sólidas no siempre son el sistema de elección para mejorar biodisponibilidad. Los mejoramientos en este aspecto particular no son predecibles y deberán probarse para cada caso individual.

### **I.2.11. Aplicaciones. (13)**

Además del mejoramiento en la absorción la técnica de dispersiones sólidas tiene numerosas aplicaciones farmacéuticas que aún deben explorarse. Esta técnica puede utilizarse para obtener una distribución homogénea de una pequeña cantidad de principio activo en el estado sólido, para estabilizar principios activos inestables, para dispensar líquidos o compuestos gaseosos, para formular una dosis primaria de liberación rápida en una forma de dosificación de liberación sostenida y para formular regímenes de acción sostenida o prolongada de principios activos solubles por uso de acarreadores escasamente solubles o insolubles. Hay sistemas en los cuales el fármaco se distribuye sobre la superficie de un acarreador hidrosoluble para incrementar la disolución, tales sistemas se denotan

como dispersiones sólidas de superficie.

### 1.2.12 Ventajas. (14)

Muchas de las ventajas que se les atribuyen derivan de sus velocidades de disolución rápidas; producen un incremento en las velocidades de absorción y en su extensión, esto sugiere que la dosificación de activos en dispersiones sólidas podría disminuirse. Por otra parte, el incremento en la disolución y la rapidez de absorción asociada puede reducir la proporción de activo metabolizado presistemicamente. Otra ventaja es la especificidad del principio activo y el acarreador ya que algunos polimeros pueden proteger ciertos activos, hacerlos más manejables o prevenir problemas de biodisponibilidad debidos a polimorfismo.

### 1.2.13. Desventajas. (14)

Dado que muchas Dispersiones contienen activos amorfos o molecularmente dispersos, son susceptibles de cambios durante el almacenamiento.

La cristalización se relaciona con el grado de supersaturación, la temperatura de almacenamiento y la presencia de agentes de nucleación. Esta reduce la velocidad de disolución, la cual depende a su vez del incremento en el tamaño del cristal.

Así como las soluciones sólidas son sensibles a la temperatura, debido a que los acarreadores empleados son generalmente hidrosolubles e higroscópicos son también muy sensibles a la humedad, lo cual induce cambios en la cristalización, dando por resultado la disminución en la velocidad de disolución de muchas dispersiones. Las dispersiones sólidas, tienden a absorber más humedad que las mezclas físicas de composición similar.

Conforme endurecen las dispersiones, pueden también tornarse quebradizas durante el almacenamiento.

Por otra parte, si bien la reducción del tamaño de partícula y el método de preparación

disminuyen la agregación y aglomeración de activos hidrófobos, debido a que la disolución de las dispersiones dependen de la proporción activo-acarreador, la agregación puede ser aparente a ciertas composiciones.

Las dispersiones sólidas pueden exacerbar interacciones entre activos y acarreadores con excipientes. La incorporación de grandes niveles de acarreado no se da sin problemas.

Otros problemas, incluyen la viscosidad y la descomposición durante la preparación (ver métodos de preparación) y los problemas de formulación (ver formulación). Por otra parte, la administración de dispersiones sólidas sin la correspondiente reducción de la dosis puede dar por resultado una alta incidencia de efectos secundarios.

#### 1.2.14 Futuro. <sup>(14)</sup>

Las dispersiones sólidas poseen un gran potencial para incrementar las velocidades de disolución y la biodisponibilidad de fármacos cuya absorción está limitada por su solubilidad o por la velocidad de disolución. La técnica es por lo tanto, inadecuada para fármacos que son activamente absorbidos.

Las ventajas de mantenimiento de un activo en forma biodisponible, y la reducción de la dosis incrementan el interés en las dispersiones sólidas. Adicionalmente, su uso en el diseño de una liberación sostenida o controlada se ha estudiado poco y constituye un campo que se espera sea completamente investigado en la próxima década.

### **1.3. PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS.**

#### **1.3.1. Furosemida.**

Monografía.

##### **1.3.1.1. Historia <sup>(25)</sup>**

La furosemida es un derivado del ácido monosulfamiloantranílico que tiene mayor eficacia diurética que la clorotiazida cuando se usa a dosis terapéuticas máximas. La droga se desarrolló como diurético por la Farbwerke Hoechst AG en Alemania y se usó por primera vez clínicamente por Kleinfelder en 1963.

##### **1.3.1.2. Descripción.**

###### **Información General <sup>(26)</sup>**

La furosemida es un diurético potente y de acción rápida, que ejerce efectos inhibitorios sobre la reabsorción de electrolitos en el asa proximal de Henle. Incrementando la excreción de sodio, potasio, cloro (iones) y agua se utiliza en el tratamiento de insuficiencia renal aguda, edema e hipertensión.

###### **- Nomenclatura <sup>(27-31)</sup>**

###### **- Nombres Químicos**

- (a) ácido 5-(Aminosulfonil)-4-cloro-2 [(2-furanilmetil)amino] benzoico.
- (b) ácido 4-cloro-N-(2-furimetil)-5-sulfamiloantranílico.
- (c) ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamiloantranílico.

- Nombres Genéricos.

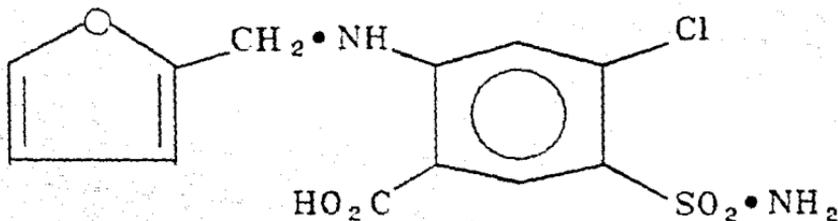
- (a) Furosemida
- (b) Fursemida
- (c) Frusemida

- Nombres Comerciales

LB-502; Aisemide, Aluzine, Beronald, Desdemin, Diural, Dryptal, Errolon, Eutersin, Frusemin, Frusid, Fulsix, Fuluvamide, Furesis, Furosemide "Mita", Furosedon, Hydrarapid, Katlex, Lasilix, Lasix Hoechst, Lowpstron, Macasirool, Nicorol, Profemin, Rosemide, Transit, Trofurit, Urosemide, Urex, Frusex.

- Fórmula y Peso Molecular <sup>(27-31)</sup>

- Fórmula Estructural



- Fórmula Molecular o empírica.



## - Peso Molecular

330.7

## - Composición Elemental

C: 43.57 %	O: 24.19 %
H: 3.35 %	S: 9.70 %
Cl: 10.72 %	N: 8.47 %

## Apariencia, Color, Olor

Polvo cristalino blanco, casi blanco o ligeramente amarillo, inodoro. Como materia prima debe contener no menos de 98.5 % y no más del equivalente a 101.0 % de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , calculado en base seca

### 1.3.1.3. Propiedades <sup>(27-31)</sup>

#### Propiedades Fisicoquímicas

#### Punto de Fusión

206°C<sup>(27,29)</sup>; 210°C<sup>(30)</sup>; 220°C (análisis térmico diferencial), con descomposición<sup>(32)</sup>.

#### Solubilidad <sup>(27-31)</sup>

Prácticamente insoluble en agua; escasamente soluble en cloroformo; soluble en 75 partes de etanol (96%) y 850 partes de éter; soluble en acetona, metanol, dimetilformamida y en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos con un pH arriba de 8.0.

pKa (27-31)

3.9

## Propiedades Espectrales

### Espectro Ultravioleta <sup>(26-33)</sup>

En el intervalo de 220 a 400 nm, una solución en hidróxido de sodio 0.1 M al 0.0005 % peso/volumen exhibe tres máximos: a 228 nm, 271 nm y 333 nm.

En el intervalo de 200 a 400 nm, soluciones etanólicas, de concentraciones de 2.5 a 25 g/ml exhiben tres máximos: a 225 nm, 273 nm y 326 nm con los siguientes valores de  $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ : 1013.50, 693.00 y 156.17 respectivamente.

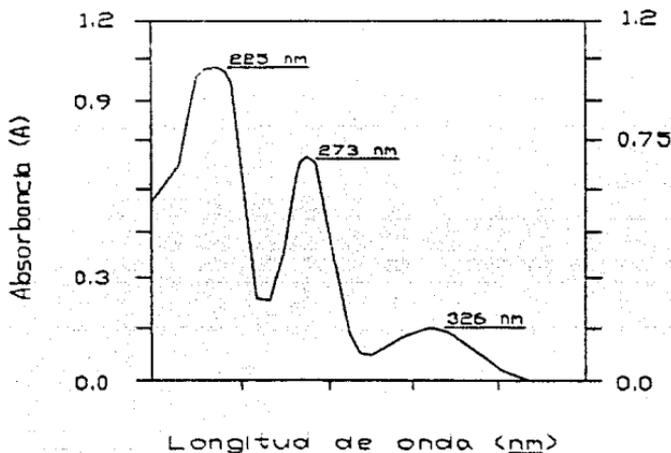


Figura 10. Espectro de absorción U.V. de una solución etanólica de Furosemida de concentración = 10  $\mu\text{g}$  (microgramos)/ml. <sup>(32-34)</sup>

## - Espectro de Infrarrojo <sup>(32-34)</sup>

Los estudios de espectrofotometría de infrarrojo mediante el método de pastilla de Brumuro de Potasio utilizando un espectrofotómetro PERKIN ELMER PE681, aportan los resultados que aparecen en la table III.

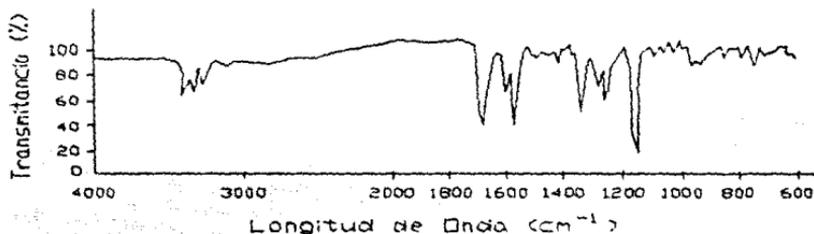


Figura 11. Espectro de Infrarrojo de furosemida obtenido mediante el método de pastilla de KBr. <sup>(32)</sup>

Tabla III <sup>(32)</sup>

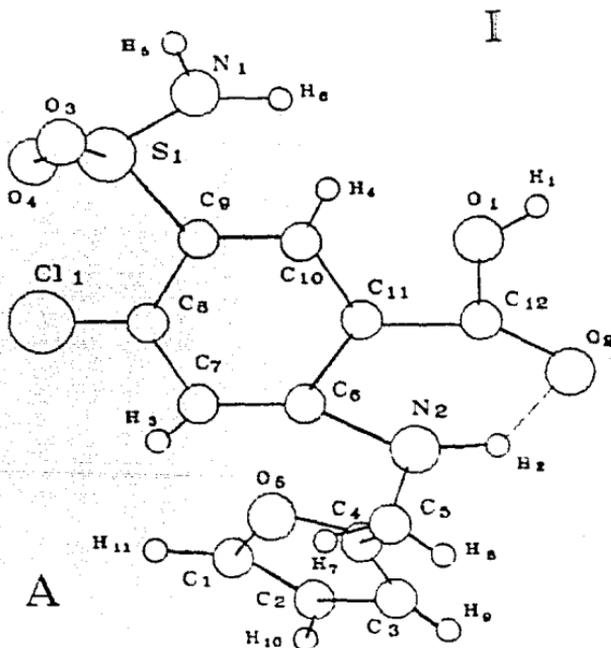
Posiciones espectrales de los principales grupos funcionales de una muestra de furosemida pura estándar

	Longitud de onda (cm <sup>-1</sup> )							
	N-H	N-H	N-H	C=O	N-H	N-H	S=O	S=O
	(S) <sup>a</sup>	(S) <sup>b</sup>	(S) <sup>a</sup>		(B)	(B)	(ASY)	(SYM)
Furosemida	3,402	3,354	3,283	1,675	1,595	1,567	1,326	1,146

ASY = estiramiento asimétrico de S=O; SYM = estiramiento simétrico; B = vibración bending de N-H; S = vibración de estiramiento de N-H; a = vibración de N-H de sulfonamida; b = vibración de N-H de amina secundaria.

## - Propiedades de la Estructura Cristalina <sup>(34)</sup>

La estructura cristalina de la furosemina es triclnica, con  $a = 10.467$ ,  $b = 15.801$  y  $c = 9.584$  y  $\alpha = 71.87$ ,  $\beta = 115.04$  y  $\gamma = 108.48$  grados. Cada celda unitaria contiene cuatro molculas ( $z = 4$ ), dos de las cuales difieren ligeramente, (conformaciones de nominadas Forma I y II), (ver figura 12) esta diferencia se debe al ngulo de torsin del anillo de furano:  $C(4)-C(5)-N(2)-C(6) = 83.5$  grados (conformero I) y  $C(4')-C(5')-N(2')-C(6') = 62.9$  grados (conformero II). Cada molcula posee un enlace de hidrgeno intramolecular entre la amina secundaria y el grupo carbonilo adyacente con distancias de  $N-H \cdots O$  de  $2.72 \text{ \AA}$  [involucrando  $H(2) \cdots O(2)$ ] del conformero I (enlaces B y C, figura 13) y  $2.73$  [involucrando  $H(2') \cdots O(2')$ ] para el conformero II (enlaces A y D de la figura 13).



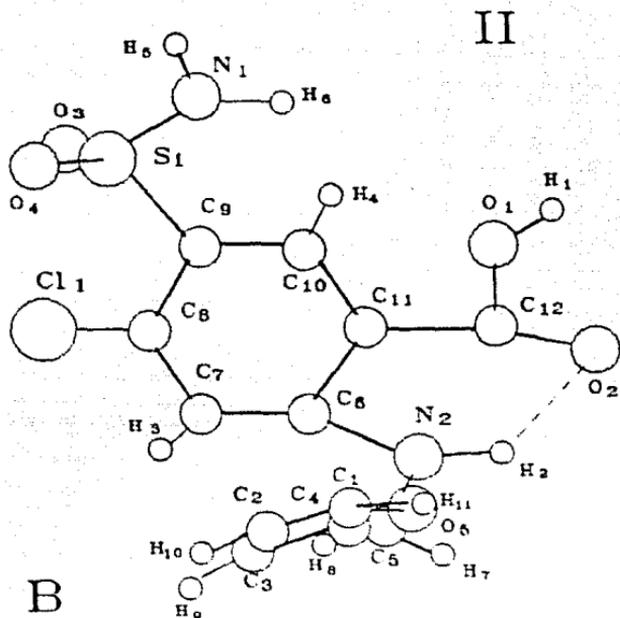


Figura 12. Conformación molecular de furoseמידa en la celda unitaria del cristal. Conformaciones I y II (A y B, respectivamente) difieren en el ángulo de torsión del anillo furano. Las líneas punteadas representan enlaces de hidrógeno. <sup>(34)</sup>

Los grupos sulfonamida interactúan para formar grupos en serie de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Esto ocurre entre moléculas simétricamente relacionadas (p.ej. interacciones I-I) dando distancias N-H...O de 3.03 [involucrando H(5)...O(3), donde la barra superior indica la estructura enantiomérica simétricamente relacionada, y esto se muestra en la figura 13 (enlaces E y F). Los enlaces de hidrógeno intermoleculares también se dan entre los grupos sulfonamida de moléculas no relacionadas simétricamente (ej. interacciones I-II) dando distancias N-H...O de 3.05 [involucrando H(4)...O(4'), enlaces G y H en la figura 13. Estos enlaces de hidrógeno intermoleculares se reflejan en el punto de fusión relativamente alto de la furoseמידa que es de 209°C. El enlace intramolecular de la amina secundaria es

consistente con la vibración de estiramiento de la amina en el espectro de infrarrojo asignada a  $3354\text{ cm}^{-1}$  y del grupo carbonilo a  $1675\text{ cm}^{-1}$ .

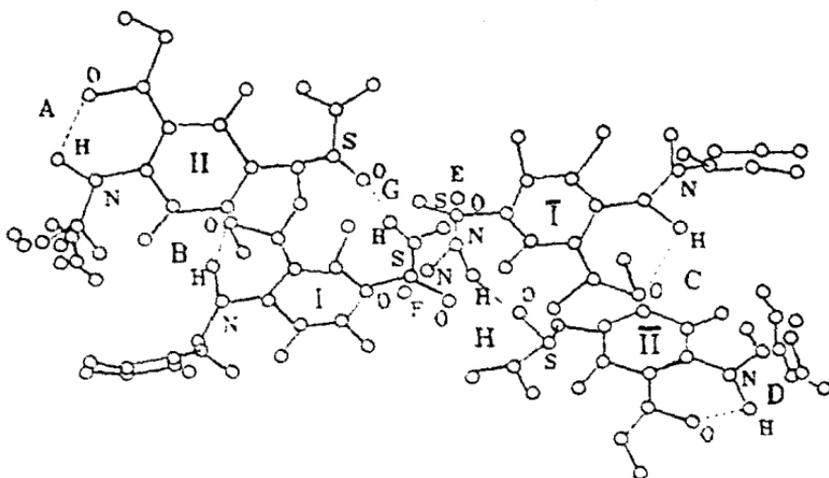


Figura 1A. Celda de furosemina mostrando cuatro moléculas (I,  $\bar{I}$ , II y  $\bar{II}$ , donde la barra superior representa la estructura simétricamente relacionada), los enlaces de hidrógeno intramoleculares (A-D) y enlaces de hidrógeno intermoleculares entre grupos sulfonamida (E-H). Clave: N = nitrógeno, S = azufre, O = oxígeno, H = hidrógeno.<sup>(50)</sup>

Los análisis en el estado sólido de cristales de furosemina que se producen mediante el método de evaporación de solventes define una nueva forma cristalina (furosemina II) resultado de una recristalización de metanol o etanol de furosemina I. La presencia de agua impide la formación de furosemina II de mezclas de metanol y etanol-agua. Las consecuencias fisicoquímicas del cambio en la forma cristalina de furosemina I a furosemina II incluyen un 63% de incremento en la solubilidad al equilibrio y un 58% de incremento en la velocidad de disolución.

### 1.3.1.4. Estabilidad (35-37)

La furosemda es muy inestable a pH ácido y muy estable en soluciones acuosas en medio básico (pH de al menos 8.5; se ha utilizado solución amortiguadora de fosfatos). Los azúcares parecen tener un efecto adverso sobre su estabilidad. El alcohol, por otra parte, tiene un efecto estabilizante (10-20% v/v). La vida media de la forma de dosificación puede extenderse por más de un año por adición de un exceso de aproximadamente 5% de furosemda. Hidrocloruro de cisteína, EDTA y sulfito de sodio no son eficaces para mejorar la estabilidad del activo en solución acuosa. Clorobutanol y metabisulfito de sodio tienen efectos adversos, probablemente debido al hecho de que disminuyen el pH de la solución. El valor de pH parece ser el único factor crítico para la estabilidad de furosemda. Las soluciones amortiguadoras que contienen propilenglicol son muy estables a 24 y 50°C por 170 días.

La degradación fotoquímica de furosemda consiste en hidrólisis y en un proceso de oxidación fotoquímica. Las reacciones se muestran en la figura 14.

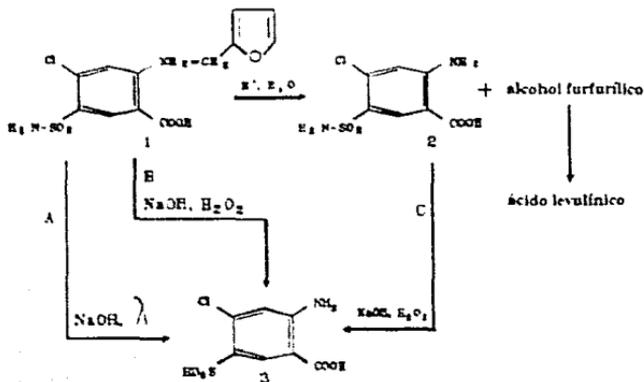


Figura 14. Reacción de degradación fotoquímica de furosemda. (37)

1 Furosemida, ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico

2 Ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico, producto del tratamiento de furosemida en ácido acético glacial y agua con calentamiento a reflujo durante 2 horas (hidrólisis ácida).

3 Ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico producto de:

A: Fotólisis de furosemida en solución de hidróxido de sodio irradiadas con luz durante 14 días.

B: Tratamiento con peróxido de hidrógeno en medio alcalino.

C: Oxidación de ac. 4-cloro-5-sulfamoilantranílico a ácido 4-cloro-5-sulfamoilantranílico por tratamiento del primero, en solución de hidróxido de sodio, con peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente en la obscuridad durante 2 días.

Las soluciones de furosemida son estables a la luz difusa del día cuando menos 48 horas<sup>(65)</sup>.

### **I.3.1.5. Categoría Terapéutica (14,29-31,38-41)**

Diurético, antihipertensivo, antihipercalecémico útil en el tratamiento de edemas.

#### **- Intervalo de dosis usual (31,39-41)**

Diurético oral: 20 a 120 mg diarios

Antihipertensivo oral: 40 a 80 mg diarios.

Antihipercalecémico oral: Hasta 120 mg diarios.

Prescripción usual límite para adultos: hasta 600 miligramos diarios.

Diurético intramuscular o intravenoso: 20 a 40 mg como dosis inicial.

Antihipertensivo por vía intravenosa: 40 a 80 mg función renal normal.

100 a 200 mg insuficiencia renal aguda.

Antihipercaleémico vía intramuscular o intravenosa: 80 a 100 mgs. en casos severos.

Prescripción usual límite para adultos: hasta 6 g. diarios administrados por infusión I.V. lenta en insuficiencia renal aguda.

### Formas farmacéuticas disponibles. (31)

Formas farmacéuticas orales: comprimidos y solución oral.

Formas farmacéuticas parentales: inyectables, vía intramuscular o intravenosa.

#### **I.3.1.6. Farmacocinética básica. (31,38-43)**

- Absorción: Aproximadamente se absorbe del 60 al 70% por dosis oral. Esta se reduce hasta el 43% en pacientes con enfermedad renal.
- Unión a proteínas: Muy elevada (91-97%), casi totalmente a albúmina.
- Metabolismo: Hepático.
- Vida media: Existen amplias variaciones entre los individuos:
  - Normal: de 0.5 a 1 hr.
  - Anúrico: de 75 a 155 minutos
  - Pacientes con insuficiencia renal y hepática hasta de 11 a 20 horas.
- Comienzo de la acción: Vía oral de 30 a 60 minutos; Vía I.V., 5 minutos.
- Tiempo de efecto diurético máximo: vía oral; de 1 a 2 horas, vía I.V.: de 0.333 a 1 hr.
- Efecto antihipertensivo máximo se produce hasta varios días después del inicio de tratamiento.
- Duración de acción diurética: vía oral, 6 a 8 horas; vía I.V., 2 horas.
- Eliminación: Renal (88%), biliar (12%); no dializable.

### **1.3.1.7. Biodisponibilidad (43-46)**

Se ha reportado una biodisponibilidad absoluta de: 61% en solución oral, menor al 70% en solución intravenosa y de 66% en forma de tabletas. Estos resultados se obtuvieron mediante datos urinarios.

### **1.3.1.8. Precauciones, efectos secundarios y efectos adversos.<sup>(31)</sup>**

**Precauciones:** Los pacientes que no toleran las sulfamidas (incluyendo los diuréticos tiazídicos) pueden no tolerar tampoco la furosemida. Esta atraviesa produciendo un aumento en la incidencia de hidronefrosis en el feto, además se excreta en leche materna.

**Efectos secundarios y efectos adversos:** Si existe hipercalcemia, la administración de furosemida puede producir nefrocalcinosis o nefralitiasis.

Tendencia a la producción de hiperglucemia y ototoxicidad. Mareo o sensación de mareo al levantarse desde una posición sedente o yacente (hipotensión ortostática como resultado de diuresis masiva, es el efecto secundario más frecuente), visión borrosa, diarrea, dolor de cabeza, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, pérdida de apetito, calambres o dolor de estómago, son efectos menos frecuentes, además de sequedad de boca, aumento de sed, náuseas o vómitos, cansancio o debilidad y pulso débil como consecuencia de desequilibrios electrolíticos.

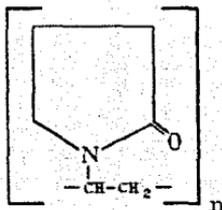
### **1.3.2. Polivinilpirrolidona (1,14,27-29,47-49)**

Povidona: polímero de 1-Etbenil-2-pirrolidiona; polímero de 1-vinil-2-pirrolidiona, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno]; polividona; P.V.P., Kolidon, Plasdone; sus soluciones son conocidas como Haemodyn.

Se produce comercialmente como una serie de productos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 10,000 a 700,000. Calidades: varios pesos moleculares: 10,000; 40,000; 160,000; 360,000.

Fórmula Molecular:  $(C_6H_9NO)_n$ .

Fórmula estructural:



**Propiedades:** sólido de color amarillo pálido o blanco, amorfo, disponible a granel en solución acuosa. Soluble en agua, dando una solución coloidal. También soluble en alcohol y cloroformo. Prácticamente insoluble en éter. Al 3.5% en solución desarrolla una presión osmótica de aproximadamente 400 ml de agua. Compatible con gran cantidad de resinas hidrofílicas e hidrofóbicas. Higroscópico, no tóxico, p.e. 1.23-1.29.

**Usos:** es un agente formador de complejos, desintoxicante de productos químicos, coloide protector, agente clarificante.

Su punto de fusión, arriba de 275°C con descomposición, lo hace adecuado sólo para preparación de dispersiones sólidas mediante la técnica de cosolvenia. Se utilizan los pesos moleculares de 10,000 a 700,000. Favorece la formación de soluciones sólidas intersticiales (puede disolver muchos activos). Temperatura de transición vítrea (glass transition): 175°C. La disolución del polímero procede vía humectación e hidratación con hinchamiento.

Influencia del peso molecular de PVP sobre D.S.: Generalmente conforme se incrementa el peso molecular de PVP decrece la velocidad de disolución del activo liberado (esto se explica por incremento de viscosidad con el P.M.).

Retarda la cristalización de muchos activos. No obstante el envejecimiento se acelera al aumentar el peso molecular del polímero. Su grado de solubilización es muy alto. Las

elevadas solubilidades alcanzadas (6 a 10 veces la original), se mantienen en solución por largos periodos de tiempo.

### 1.3.3. Polietilenglicol (1,14,27,29,47,50)

$\alpha$ -Hidro-w-hidroxi-poli (oxi-1,2-etaneidil), macrogol; PEG, Carbowax, poliglicol, polioxietileno, poliglicol o glicol de poliéter.

Polímeros líquidos y sólidos de fórmula general  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , donde  $n$  es mayor o igual a 4, también  $HOCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2OH$ . En general cada PEG se identifica con un número que corresponde a su peso molecular promedio, ya que sus propiedades varían en función de este.

Propiedades: líquidos claros, viscosos o sólidos blancos cerosos que se disuelven en agua formando soluciones transparentes. Solubles en muchos disolventes orgánicos, la mayor parte soluble en alcoholes. Muy solubles en hidrocarburos aromáticos. Muy poco solubles en hidrocarburos alifáticos. Inertes a muchos agentes químicos. No se hidrolizan ni se deterioran con el almacenamiento, tienen baja presión de vapor. Combustibles de baja toxicidad. No favorecen el desarrollo de hongos.

Usos: es un agente plastificante, ablandador, humectante, lubricante, ligante y tiene acción disolvente sobre algunos plásticos.

En general su densidad y viscosidad se incrementan con el peso molecular.

PEG 6000. Valor promedio de  $n$  entre 158 y 204, rango de peso molecular 7,000-9,000. Polvo u hojuelas de color blanco cremoso;  $d_{25}^{25}$  1.21.  $T_g$  (intervalo) =  $56^{\circ}$ - $63^{\circ}C$ , viscosidad ( $210^{\circ}F$ ): 470-900 centistokes. LD 50 oral en ratas 50 g/Kg.

El tamaño molecular del polímero favorece la formación de soluciones sólidas intersticiales. Retarda la cristalización de los fármacos y favorece el superenfriamiento.

Su elevada viscosidad puede favorecer la precipitación lenta de productos metaestables. Su punto de fusión menor de  $65^{\circ}C$  favorece su empleo en el método de cofusión para

preparación de D.S.

Se disuelve en una variedad de solventes orgánicos y por lo tanto puede emplearse también en el método de cosolencia, ya que da soluciones viscosas que retardan la cristalización.

Favorece la solubilidad acuosa de muchos fármacos probablemente por complejación débil y reestructuración del arreglo de las moléculas.

Algunas veces se presentan problemas de inestabilidad y de formación de complejos poco solubles en agua, sin embargo es un excelente acarreador porque no es absorbible.

Efecto del peso molecular de PEG sobre D.S.: La velocidad de disolución del polímero puro disminuye con el incremento de su peso molecular. Para algunos activos el efecto anterior se cumple en sus dispersiones sólidas, mientras que para otros la velocidad de su disolución decrece con la disminución del peso molecular del PEG. En general hay mejoramiento de la velocidad de disolución con el incremento del porcentaje de acarreador.

Es un polímero altamente cristalino por naturaleza.

#### 1.3.4. Estearato de polioxietileno 40. (14,27,50)

Estearato de polioxil 40, monoestearato de polietilenglicol 400, monoestearato de polioxietileno 40, estearato de polietilenglicol, Mirj 52, Mirj 52 S, P40 S.

Pertenece a un grupo de surfactantes no iónicos preparados comercialmente por esterificación de ácidos grasos con óxido de etileno o con polietilenglicol con una variedad de propiedades de acuerdo al cambio del segmento hidrofóbico del ácido graso y/o al grado de polimerización del segmento hidrofílico de polioxietileno. En particular el estearato de polioxil 40 es una mezcla de mono y diestearatos de polioxietilendiéoles mixtos con los correspondientes glicoles libres o de ésteres de ácidos grasos o de ésteres de polioxietileno.

El monoestearato puede representarse como  $H(OCH_2CH_2)_nOCOC_{17}H_{35}$ . El número promedio de unidades de oxietileno es 40 aproximadamente (n).

Propiedades: sólido céreo, color ante claro o amarillo a 25°C, casi inodoro o con ligero

olor a grasa:  $T_g$  (intervalo) = 30-45°C; punto de fusión, 39°C aproximadamente, soluble en agua, metanol, etanol ete y acetona, insoluble en aceite mineral, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz (aceites vegetales). Gravedad específica a 25°C 1.1 aproximadamente; HLB: 16.9. Clasificación: Emulsificante no iónico.

Usos: es un agente emulsificante y tensoactivo, humectante y solubilizante.

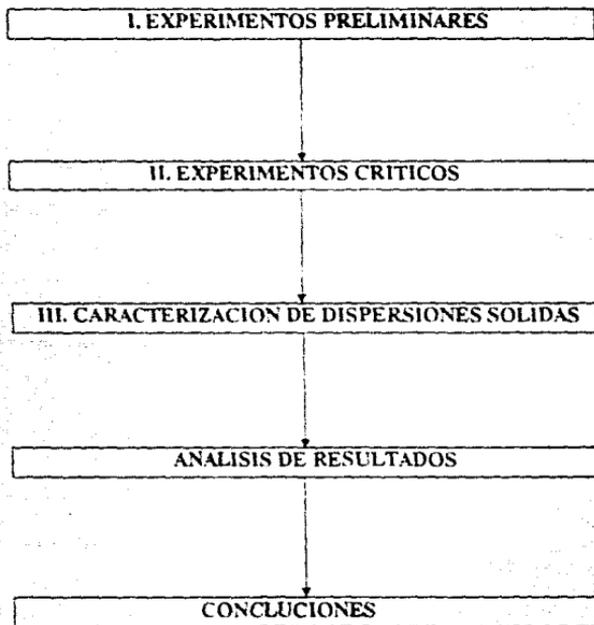
### **Agentes activos de superficie. (14)**

Ofrecen mejor mojado. P40 S causa menos daño intestinal que PEG 2000. Las cadenas de polioxietileno dan alta solubilidad acuosa y en otros solventes. Su naturaleza polimérica puede retardar la cristalización de activos produciendo coevaporados que contienen fármaco dispersado cerca del nivel molecular. Tienen bajos puntos de fusión, por lo tanto son adecuados para su uso en el método de fusión.

Inconveniente: la solubilidad puede reducirse por posible atrapamiento de fármacos dentro de miscelas, disminuyendo con ello la biodisponibilidad. Estearato de polioxietileno 40 (P40 S), Mirj 52, 51, 59. Poloxamers y Mirjs son los más usados. La velocidad de enfriamiento no parece afectar el tamaño de partícula del fármaco liberado. Mecanismo: solubilización miscelar.

## II. PARTE EXPERIMENTAL

### II.1. RESUMEN



## II.2. MATERIALES

Furosemida estándar; pureza: 100,08%; generosamente donada por laboratorios Hoechst de México, S.A.

Furosemida pura micronizada, USP (Pureza: 98.87% (26)) generosamente donada por laboratorios Hoechst de México, S.A.

Polivinilpirrolidona (PVP K-30) grado USP; proveedor: Droguería Cosmopolita S.A. de C.V.

Polietilenglicol (PEG 6000) grado USP; proveedor: Droguería Cosmopolita S.A. de C.V.

Estearato de polioxiétileno 40 (Mirj 52) grado farmacéutico, generosamente donado por Canamex & ICI de México S.A. de C.V.

Metanol absoluto, grado analítico; proveedor: Laboratorio Merck de México, S.A.

Fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) grado USP (pureza: 98.8% (29)); proveedor: Droguería Cosmopolita S.A. de C.V.

Hidróxido de sodio (NaOH), lentejas; proveedor: Droguería Cosmopolita S.A. de C.V.

Agua Destilada.

## II.3. METODOS

1. Espectrofotometría de Ultravioleta.
2. Termomicroscopía.
3. Conteo microscópico de partículas.
4. Coevaporación y mezclado.

5. Microscopía óptica.
6. Calorimetría diferencial de barrido.
7. Espectrofotometría de infrarrojo.
8. Velocidad de disolución.
9. Microscopía electrónica.

## **II.4. EQUIPO**

1. Espectrofotómetro de U.V.-visible Bausch & Lomb spectronic 21.
2. Termomicroscopio (Aparato de Nalge-Axclrod) Sybron-Termolyne.
3. Microscopio óptico Kyowa Rossbach, México.
4. Microscopio Olympus Estereoscópico, tipo LSG equipado con cámara fotográfica.
5. Analizador térmico diferencial.
6. Espectrofotómetro de infrarrojo SP3-200 P.Y.E. UNICAM.
7. Disolutor de 6 paletas de fabricación nacional por BG aparatos de laboratorio.
8. Microscopio electrónico JEOL JMS 25 SH.
9. Potenciómetro Corning Modelo 7.
10. Balanza analítica Souter Feinwaage Typ 123.
11. Tableteadora rotatoria CHUANG YOUNG Co., LTD. Modelo CY-RT-11.

## **II.5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL**

### **II.5.1. Experimentos preliminares.**

Se realizaron a las materias primas para apoyar los experimentos principales del presente

trabajo. No obstante, dado que no forman parte de los objetivos del mismo, se presentan al final, en la sección de anexos. Dichos experimentos incluyen:

11.5.1.1. Barrido espectrofotométrico en u.v. (Ver anexo A).

11.5.1.2. Determinación de puntos de fusión por termomicroscopía. (Ver anexo B).

11.5.1.3. Determinación del tamaño de partícula. (Ver anexo C).

## 11.5.2. Experimentos críticos.

### 11.5.2.1. Preparación de dispersiones sólidas y de mezclas físicas de furosemda (51-64,66,67).

Las dispersiones sólidas de furosemda constituyen el objeto de estudio del presente trabajo. Las mezclas físicas, por otra parte, tienen el papel de testigos tanto en la investigación de los efectos del acarreador hidrofílico y del método de preparación sobre la velocidad de disolución del principio activo como en los métodos de caracterización de las dispersiones sólidas.

En la tabla IV se muestran los tratamientos de dispersiones sólidas y mezclas físicas de acuerdo a un modelo por bloques al azar con repeticiones.

Procedimiento: Las mezclas físicas se preparan mediante mezcla mecánica tradicional en bolsas de polietileno, con las cantidades de furosemda y acarreador necesarias en cada caso, para constituir lotes únicos de 6 g con la composición indicada. El tiempo de mezclado fue de 10 minutos. A este método se le llama también de excipientes asociados.

Las dispersiones sólidas, por otra parte, se preparan disolviendo mezclas físicas, previamente elavotadas de acuerdo a la composición indicada en la tabla IV en las cantidades mínimas de metanol absoluto grado análisis necesarios para disolver la totalidad del polvo, con agitación constante y moderada. Las soluciones resultantes se colocan en cristalizadores,

permitiendo la evaporación libre del disolvente a temperatura ambiente. Se utilizaron cámaras de vidrio para proteger contra el polvo los cristalizadores.

### II.5.2.2. Microscopía óptica de las placas de cristalización.

Mediante este método se observa el aspecto característico de las placas de cristalización de los coevaporados. Al mismo tiempo, se buscan formaciones cristalinas propias del diurético.

Tabla IV

Tratamientos dispersiones sólidas y mezclas físicas de furosemida de acuerdo a un modelo por bloques al azar con repeticiones.

Tratamientos % de furosemida	Bloques Tipo de Acarreador			% de Furosemida
	PVP K-30	PEG 6000	Mirj 52	
65	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	35
75	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>	25
85	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	15
95	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>	T <sub>12</sub>	5
Método de Mezclado.	No. de lotes de dispersión sólida = 12			
	No. de lotes de mezcla física = 12			

Procedimiento: Se coloca el cristizador en la platina del microscopio estereoscópico de diseño especial para ello, y se examina la totalidad de la superficie del cristalizado. Las observaciones se hicieron a diferentes aumentos dependiendo de la muestra.

### **II.5.2.3. Determinación del tamaño de partícula de dispersiones sólidas. (68)**

Esta determinación se hace con el objeto de tener un control sobre el tamaño de partícula de las dispersiones sólidas, y aproximarlos al de los demás elementos de comparación, (acarreadores, principio activo puro, y mezclas físicas), evitando en lo posible diferencias que pudieran influir en el comportamiento de disolución.

Procedimiento: Se efectuó mediante el método de conteo microscópico conocido<sup>(68)</sup>, utilizando aceite mineral como agente suspensor de la muestra, así como un hemocitómetro y un microscopio óptico convencional. Cada conteo se realizó por triplicado.

### **II.5.2.4. Ensayos de contenido de principio activo de dispersiones sólidas y mezclas físicas. (26)**

Estos ensayos se efectúan para investigar si el activo fue afectado durante la preparación de las dispersiones sólidas, además de conocer el contenido exacto que de furosemida se tiene en cada uno de los lotes.

Procedimiento: Se realizó espectrofotométricamente, preparando soluciones de una concentración final de 10 g/ml, en solución de fosfatos de pH =  $5.8 \pm 0.05$ , las cuales se leen a 272 nm, obteniendo mediante interpolación con la curva de calibración previamente construida<sup>(26)</sup> el contenido de furosemida. Cada ensayo se efectuó por triplicado.

## **II.5.3. Caracterización de dispersiones sólidas.**

### **II.5.3.1. Disolución**

### II.5.3.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) (19,32,51,52,55,62,64,69-75)

Mediante calorimetría se analiza el tipo de dispersión formada, las posibles interacciones del acarreador con el fármaco y la entalpía requerida para el cambio de estado.

**Procedimiento:** Los termogramas correspondientes se obtienen utilizando un analizador térmico, calibrado con indio metálico. Las muestras de 4-15 mg se analizaron a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, una sola vez.

### II.5.3.3. Espectrofotometría de infrarrojo (32,34,59,64,75, 80,81,90,93,96-98)

Con este método se investigan posibles interacciones moleculares entre furosemda y PVP, PEG y Mirj 52.

**Procedimiento:** En el caso de furosemda, materias primas y dispersiones sólidas con PVP K-30 y PEG 6000, la muestra a analizar se preparó mediante el método de pastilla<sup>(96)</sup> por compresión de una mezcla con bromuro de potasio, sustancia "invisible" al infrarrojo. En el caso de dispersiones sólidas de Mirj 52, por otra parte, las muestras se prepararon mediante el método de película<sup>(96)</sup> disolviendo el polvo en pequeñas cantidades de tetracloruro de carbono y formando una película de la solución en el espacio que limita a dos celdas rectangulares y planas de cloruro de sodio, sobrepuestas. El barrido en todos los casos se realizó en el intervalo de 4000 a 600 cm<sup>-1</sup>.

### II.5.3.3.1. Estudios de disolución (29,30,51-59,62-64,65-67,69- 71,74-76,80-87,89-91,93-95,99-119,121-125)

Con estos estudios se analizan la influencia del acarreador, de la composición y del método de mezclado, sobre los parámetros más importantes del perfil de disolución.

**Procedimiento:** Previamente a los estudios de disolución se demostró, mediante una prueba de t de student con 95% de confianza para el intercepto, que no hay diferencia significativa entre curvas estándar con diferentes cantidades de acarreador y por lo tanto no hay interferencia de los acarreadores con el método de cuantificación espectrofotométrico en U.V. a 272nm (Ver también anexo A).

Los estudios de disolución se llevaron a cabo bajo condiciones "sink" (\*) y de acuerdo a lo siguiente:

Muestra: comprimidos con un contenido aproximado de activo de 40 mg, cuyos pesos son los siguientes:

Contenido de Furosemida (%)	Peso del comprimido (mg)
5	800.0 *
15	266,7
25	160.0 **
35	114,3 **
100	40.0 **

\* El peso del comprimido tuvo que reducirse a la mitad y con ello el contenido de activo

\*\* Se utilizó un soporte de cera de abeja para compresión directa de esta cantidad

**Medio de disolución:** Solución amortiguadora de fosfatos de pH = 5.8  $\pm$  0.05 (no deaerado).

**Volumen de medio de disolución:** 600 ml.

**Temperatura del medio:** 37°C  $\pm$  0.5°C.

**Velocidad de agitación:** 50 r.p.m  $\pm$  1 r.p.m.

Cada lote se ensayó por triplicado, (3 comprimidos por lote), y siguiendo un orden al azar.

\* Solubilidad de furosemida en solución amortiguada de fosfatos de pH = 5.8  $\pm$  0.05 a 37°C  $\pm$  1°C: 2.2461 g/l x de 6 determinaciones. Equilibrio a 72 horas, en matraces protegidos contra la luz, con agitación a 100 r.p.m. (No se tienen referencias de solubilidad en este medio).

La figura 15 esquematiza el montaje de esta prueba.

#### II.5.3.4. Microscopia electrónica (79,80,106,107,109,118,120)

Mediante esta técnica puede conocer físicamente de manera precisa, la forma microscópica característica de los cristales del principio activo estudiado, así como la de los acarreadores empleados, con el objeto de poder identificarlos e investigar el estado en que se encuentran cuando ya se han mezclado para formar dispersiones sólidas.

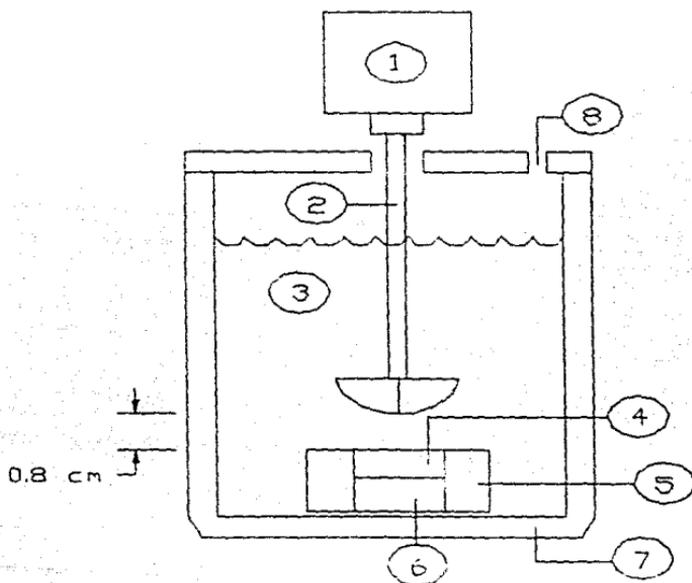


Figura 15. Montaje de la prueba de disolución. 1) Motor sincronizador a 50 r.p.m.  $\pm$  1 r.p.m.; 2) Agitador de paleta; 3) solución amortiguadora de fosfatos de  $\text{pH} = 5,8 \pm 0,05$  (medio de disolución), a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; 4) Comprimido; 5) Matriz de acrílico; 6) Cera de abeja; 7) Baño de agua con termostato; 8) Orificio toma de muestra.

**Procedimiento:** Una pequeña muestra del polvo se adhiere a la superficie de un portamuestras cilíndrico, de bronce, mediante cinta adhesiva con doble cara de pegamento, dejando un espacio para colocar un poco de pintura de plata. El portamuestras así preparado se introduce en un recubridor de película Fintecoat Ion Sputter JFC-1100 para aplicar un baño fino de oro, con lo cual la muestra queda lista para examinarse al microscopio electrónico.

### III. RESULTADOS

#### DISPERSIONES SOLIDAS DE FUROSEMIDA.

##### III.1. Observaciones importantes durante su preparación.

Tabla V

Observaciones importantes durante la preparación de dispersiones sólidas de furosemida

Lote	% de Acarreador	Volumen de metanol consumido (ml)	Tpa. aproximado de evaporación *	Observaciones
Furosemida Pura	0 (5g)	100	5 Días	Solución transparente. La solución es relativamente fácil.
D.S. F-PVP K-30	65 a 95	40	24 Horas	Solución transparente; la disolución del lote es muy fácil y rápida.
D.S. F-PEG 6000	65 a 95	200	6 Días	Se forma una solución blanca, lechosa, que después se torna nacarada y finalmente transparente. Disolución fácil.
D.S. F-Mirj 52	65 a 95	300	6 - 8 Días	Se forma una solución transparente pero con una aparente turbidez (*) que se atribuye a las propiedades del agente tensoactivo. No se forma espuma. Disolución fácil.

\* Este tiempo indica el de sequedad total ( Punto de ebullición de metanol 64.7°C) (27)

(\*) Esta no desaparece aún con mayor volumen de metanol

D.S. = Dispersiones sólidas. F = Furosemida

### III.2. Fotografías de microscopía óptica de las placas de cristalización.

Las siguientes fotografías muestran la apariencia final de los cristales de furosemda y de sus coevaporados cuando se encuentran aún en forma de placa, aproximadamente un mes después de iniciada su preparación.



Figura 16. Aspecto de la placa de furosemda pura recristalizada de metanol a temperatura ambiente. Aumento: 6.3 X.



Figura 17. Aspecto de la placa de D.S.  
1-PVP 85%. Aumento: 40 X.



Figura 18. Aspecto de la placa de D.S.  
F-PVP 95%. Aumento: 10 X.



Figura 19. Aspecto de la placa de D.S.  
F-PEG 65%. Aumento: 25 X.



Figura 20. Aspecto de la placa de D.S.  
F-PEG 95%. Aumento: 40 X.



Figura 21. Aspecto de la placa de D.S.  
F-Mirj 85%. Aumento: 10 X.



Figura 22. Aspecto de la placa de D.S.  
F-Mirj 95%. Aumento: 10 X.

Una vez examinados, los coevaporados se recuperan y trituran, obteniéndose polvos de diferentes características.

### III.3. Tamaño de partícula.

Tabla VI

Tamaño de partícula final de los coevaporados.

Lote	dvs* [ $\mu\text{m}$ (micrometros) /malla]
D.S. F-PVP K-30 65%	61.28 $\mu\text{m}$
D.S. F-PVP K-30 75%	60.00 $\mu\text{m}$
D.S. F-PVP K-30 85%	50.95 $\mu\text{m}$
D.S. F-PVP K-30 95%	53.70 $\mu\text{m}$
D.S. F-PEG 6000 65 a 95%	Malla 100 (175 $\mu\text{m}$ )**
D.S. F-Mirj 52 65 a 95%	No pudo triturarse. Se obtuvo una masa altamente viscosa y suave que no endurece aún con refrigeración.

\* dvs: diámetro medio volumen superficie

\*\* Apertura de malla

### III.4. Contenido de principio activo

Tabla VII

Contenido de principio activo de mezclas físicas y dispersiones sólidas de furosemida

LOTE		Contenido de furosemida (%)	
		MEZCLA FISICA	DISPERSION SOLIDA
F-PVP K-30	65 %	98.19	94.27
	75 %	98.59	94.56
	85 %	98.40	94.11
	95 %	98.90	94.08
F-PEG 6000	65 %	98.28	97.58
	75 %	98.04	96.70
	85 %	98.31	96.86
	95 %	99.53	97.28
F-Mirj 52	65 %	98.61	100.06
	75 %	100.69	100.66
	85 %	99.28	99.72
	95 %	98.19	98.13

### III.5. CARACTERIZACION.

#### III.5.1. Perfiles de disolución.

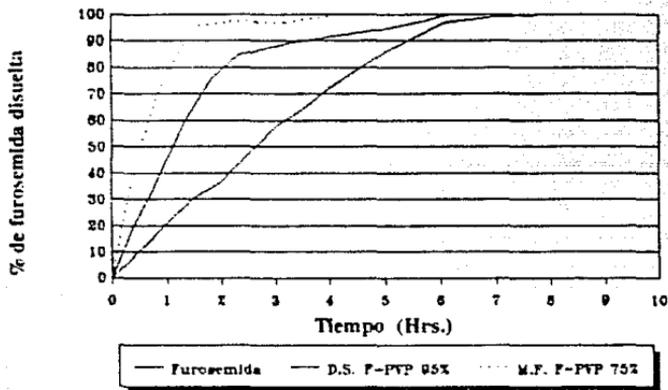


Figura 23. Perfiles de disolución de D.S. y M.F. de F-PVP K-30.

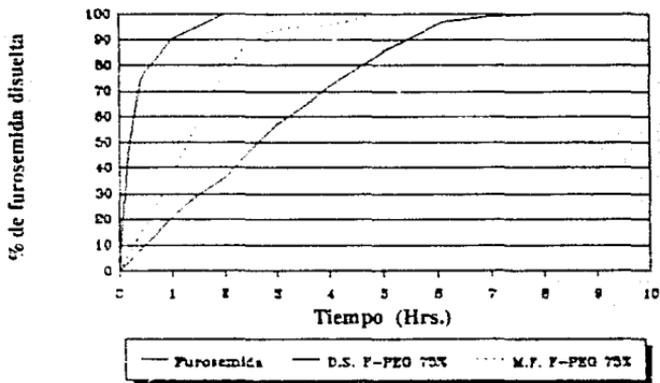


Figura 24. Perfiles de disolución de D.S. y M.F. de F-PEG 6000.

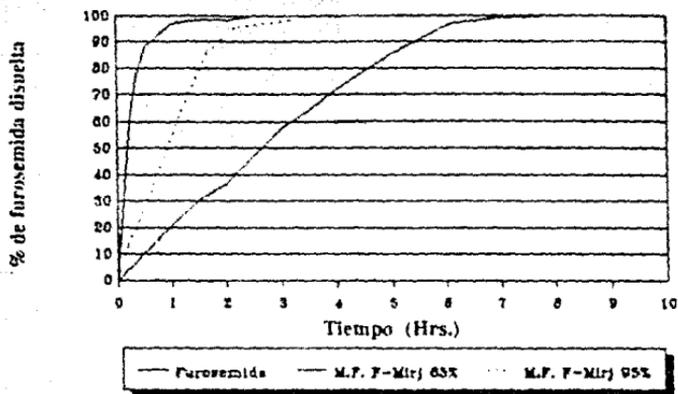


Figura 25. Perfiles de disolución de D.S. y M.F. de F-Mirj 52

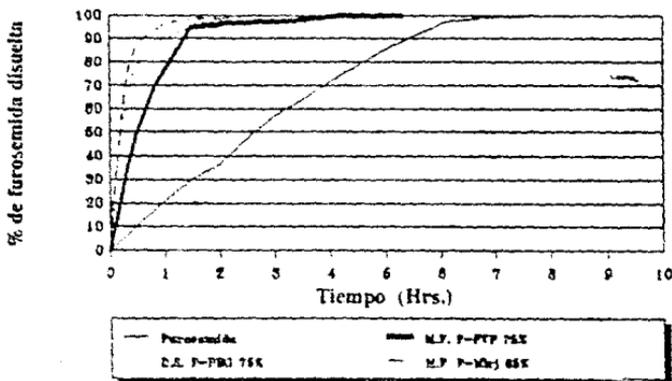


Figura 26. Gráfico de los mejores perfiles de disolución.

$K_o$  (mg/hr)

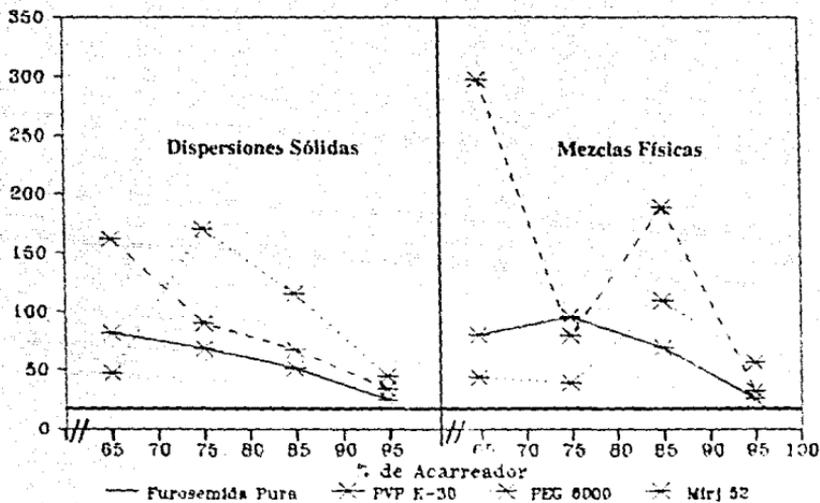


Figura 27. Gráfico que muestra la influencia del contenido de acarreador sobre  $K_o$  en dispersiones sólidas y en mezclas físicas de furosemida. (Se grafican los totales de los tratamientos).

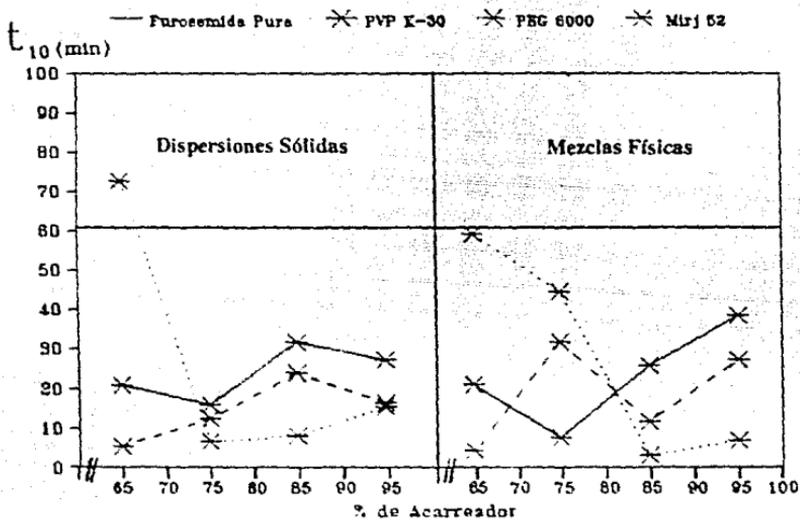


Figura 26. Gráfico que muestra la influencia del contenido de acarreador sobre  $t_{10}$  (tiempo de disolución del 10% del contenido de activo) en D.S. y M.F. de furosemida. (Se graficaron los totales de los tratamientos).

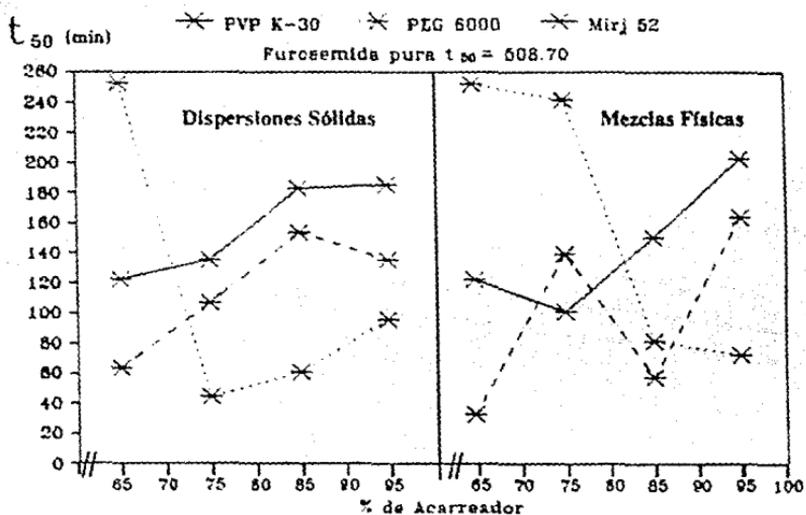


Figura 29. Gráfico que muestra la influencia del contenido de acarreador sobre  $t_{50}$  (tiempo de disolución del 50% del contenido de activo) en D.S. y M.F. de furosemida. (Se grafican los totales de los tratamientos).

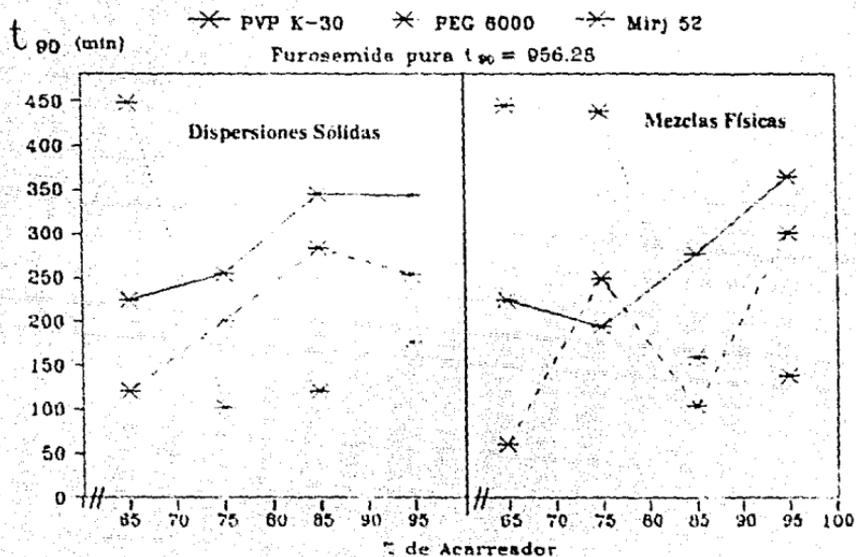


Figura 30 Gráfico que muestra la influencia del contenido de acarreador sobre  $t_{90}$  (tiempo de disolución del 90% del contenido de activo) en D.S. y M.F. de furosemida. (Se grafican los totales de los tratamientos).

Tabla VIII

## Resumen de los parámetros principales de los perfiles de disolución

No. Cota Composición (%)	r <sup>2</sup>	k <sub>s</sub> (mg/min)	t <sub>1/2</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (min)	VR	
1 Furosemida micronizada	0	0.924	0.11	17.48	101.68	545.68	---
2 Furosemida cristalizada	0	0.9935	0.11	20.34	169.55	318.76	1.0
3	95	0.9970	0.14	12.76	67.33	121.93	1.3
4 Mezclas Físicas	85	0.9983	0.75	8.58	50.31	92.07	3.5
5 Furosemida - PVP K-30	75	0.9903	(0.53)	(2.57)	(33.71)	(64.85)	4.8
6	65	0.9954	0.48	6.98	40.80	74.63	4.1
7	95	0.9992	0.13	9.07	61.81	114.55	1.2
8 Dispersiones Sólidas	85	0.9935	0.25	10.52	61.32	115.08	2.4
9 Furosemida - PVP K-30	75	0.9919	0.38	5.27	45.18	84.99	3.5
10	65	0.9966	(0.45)	(6.99)	(40.93)	(74.95)	4.1
11	95	0.9995	0.12	2.33	24.29	46.27	2.9
12 Mezclas Físicas	85	0.9936	(0.61)	(1.01)	(27.23)	(51.45)	5.6
13 Furosemida - PEG 6000	75	0.9952	0.22	14.85	80.50	146.14	2.9
14	65	0.9947	0.28	19.79	84.10	149.41	2.3
15	95	0.9953	0.24	5.14	32.00	58.88	2.4
16 Dispersiones Sólidas	85	0.9831	0.84	2.74	20.34	40.55	3.8
17 Furosemida - PEG 8000	75	0.9919	(0.94)	(2.18)	(15.03)	(34.28)	8.5
18	65	0.9911	0.26	24.19	84.32	149.43	2.4
19	95	0.9970	0.16	9.05	54.74	106.45	1.6
20 Mezclas Físicas	85	0.9983	1.04	3.85	19.31	34.77	4.5
21 Furosemida - Mij 52	75	0.9913	0.44	10.55	46.64	83.03	4.0
22	65	0.9954	(1.65)	(1.42)	(33.76)	(26.58)	15.0
23	95	0.9967	0.19	3.19	45.14	84.79	1.7
24 Dispersiones Sólidas	85	0.9865	0.37	9.02	51.21	94.54	1.4
25 Furosemida - Mij 52	75	0.9919	0.50	4.19	35.68	67.17	4.5
26	65	0.9966	(0.90)	(1.87)	(21.00)	(40.15)	6.2

<sup>a</sup> (% de aceleración)

VR = Velocidad relativa: V<sub>s</sub>/V<sub>furosemida</sub>

### III.5.2. Termogramas de calorimetría diferencial de barrido.

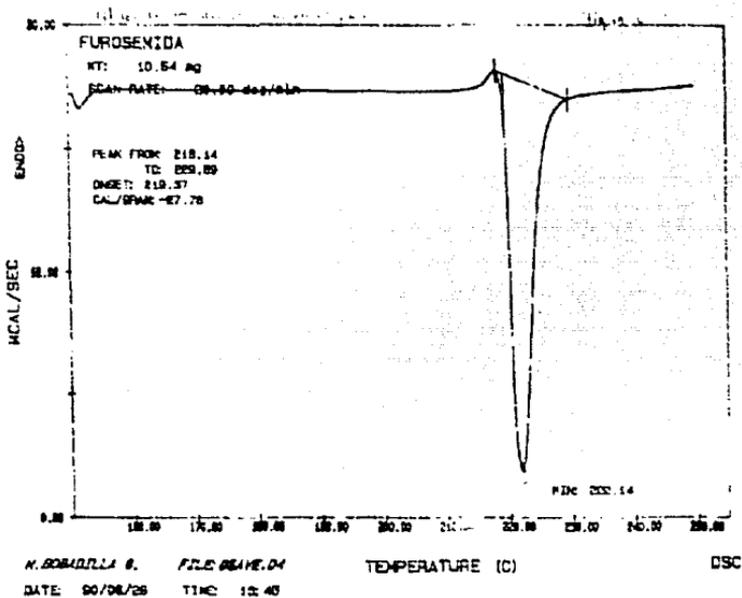


Figura 31. Termograma de furosemida pura recrystalizada de metanol absoluto.

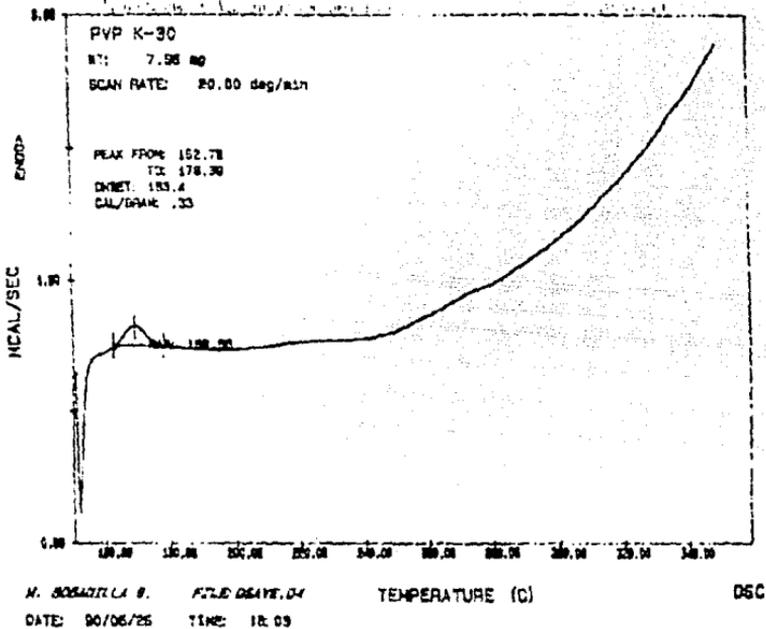


Figura 32. Termograma de PVP K-30 puro.

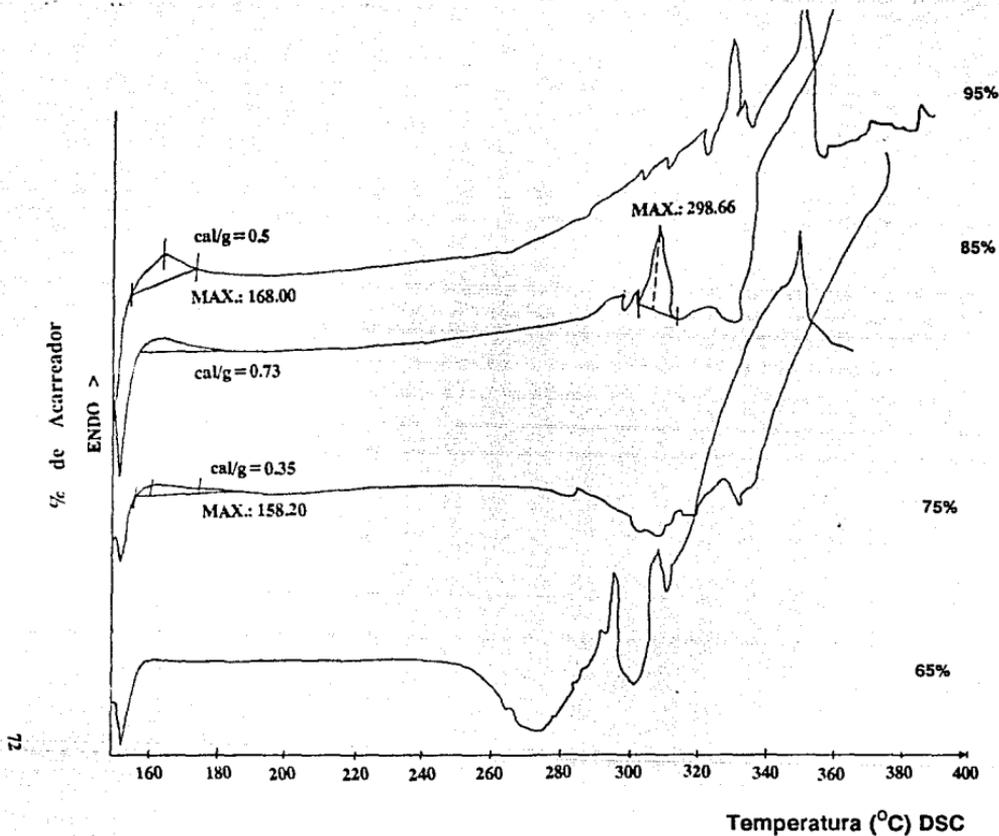
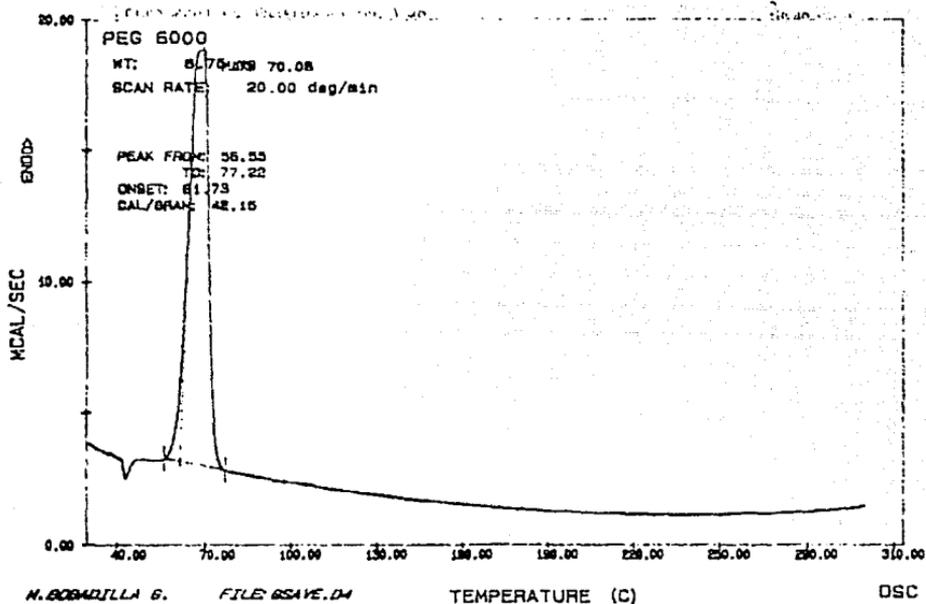


Figura 33. Termograma de D.S. F-PVP K-30 65 a 95%



N. BORDABILLA G. FILE 05AVE.D4

DATE: 90/07/27 TIME: 15:45

73

Figura 34. Termograma de PEG 6000 puro.

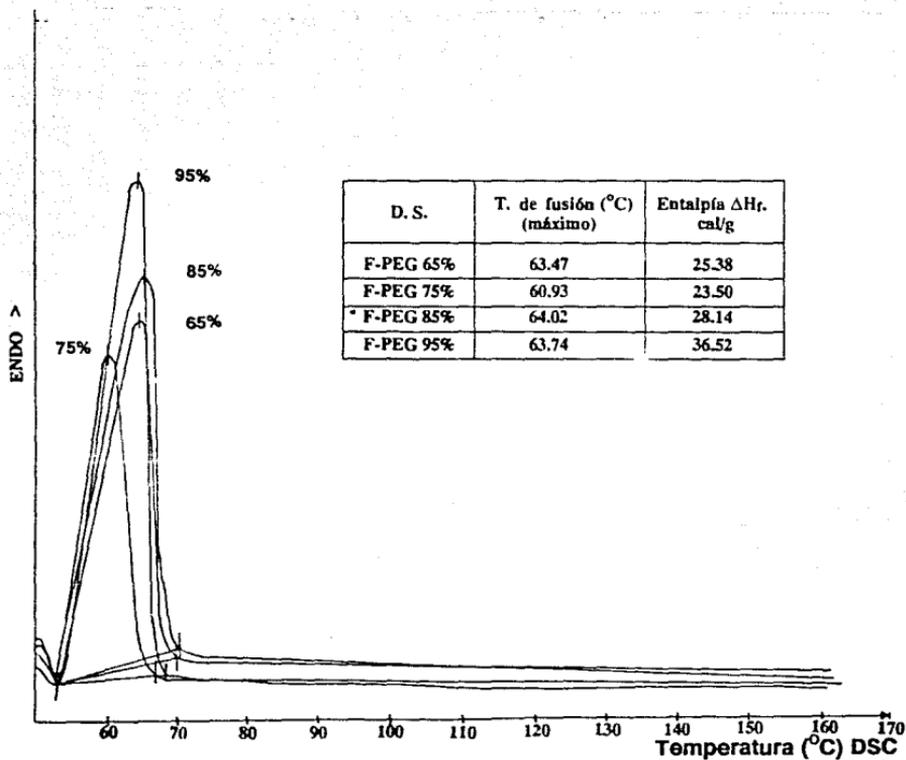


Figura 35. Termograma de D.S. F-PEG 6000 65 a 95%

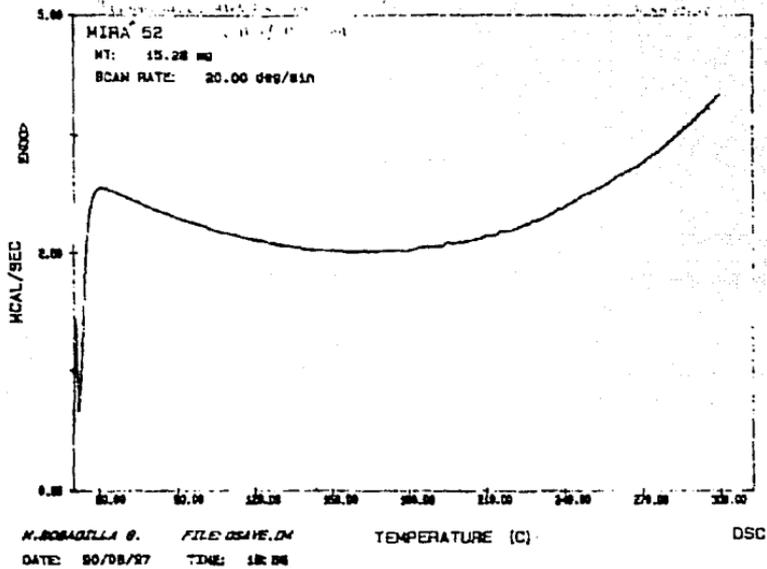


Figura 36. Termograma de Mirj 52 puro.

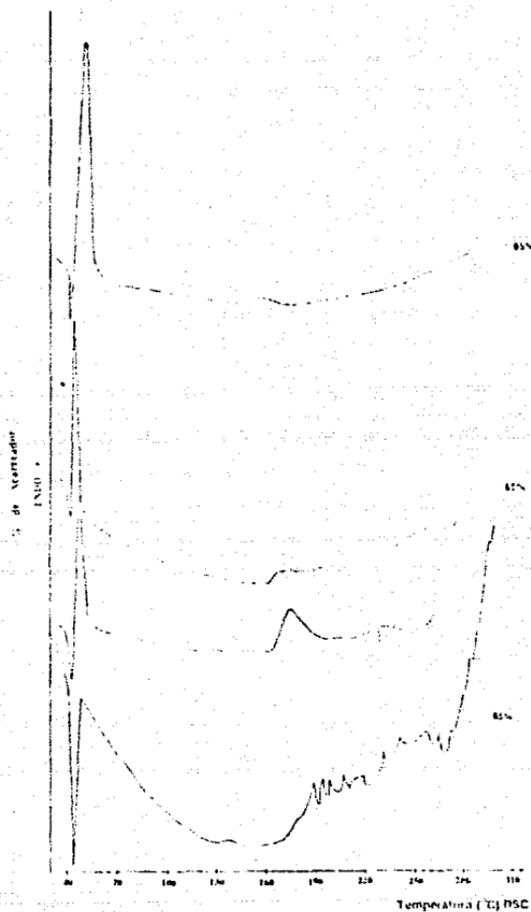


Figura 37. Termograma de D.S. F-Mirj 52 65 a 95%

$\Delta H_f$	
% de PVP K-30	Entalpia (cal/g)
65	—
75	0.35
85	0.73
95	0.50
100	0.33

$\Delta H_f$	
% de PEG 6000	Entalpia (cal/g)
65	25.38
75	23.50
85	28.14
95	36.52
100	42.15

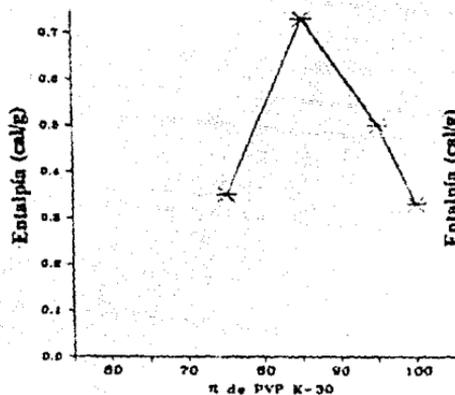


Figura 38. Gráfico de la variación de la entalpia de fusión en función del contenido de PVP K-30.

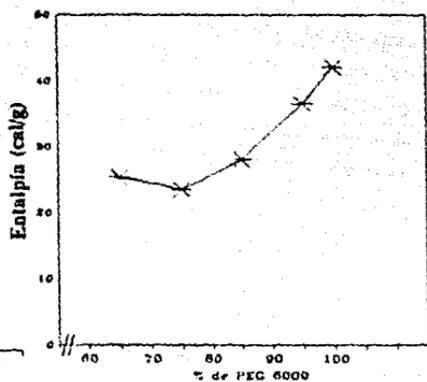


Figura 39. Gráfico de la variación de la entalpia de fusión en función del contenido de PEG 6000.

% de Furosemda	% de Acarreador	PVP (T°C)	PEG (T°C)	Mirj (T°C)
100	0	222.14	222.14	222.14
35	65	≈ 157.00	63.47	40.00
25	75	159.20	60.93	43.00
15	85	≈ 162.00	64.02	44.00
5	95	166.00	63.74	≈ 52.00
0	100	169.56	70.08	≈ 53.00

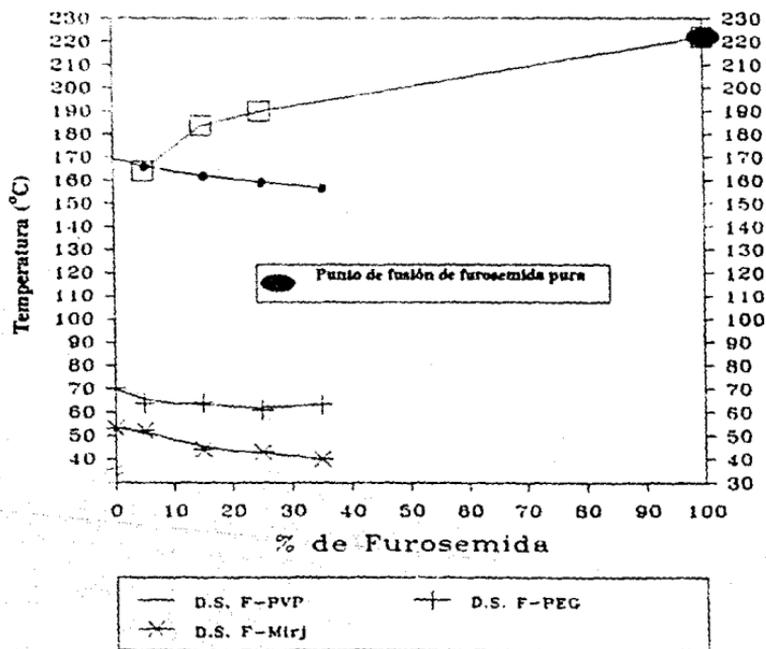


Figura 40. Diagramas binarios de D.S. F-PVP K-30, F-PEG 6000 y Mirj 52.

### III.5.3 Espectros de Infrarrojo.

SIS NO DEBE  
 SER USADO EN LA BIBLIOTECA

Tabla IX

Posiciones experimentales de las principales bandas de furosemida en el infrarrojo

MUESTRA	Longitud de Onda (cm <sup>-1</sup> )							
	N - H (S) <sup>a</sup>	N - H (S) <sup>b</sup>	N - H (S) <sup>a</sup>	C = O	N - H (B)	N - H (B)	S = O (Asimétrico)	S = O (Simétrico)
Furosemida <sup>(32)</sup>	3402	3354	3288	1675	1545	1567	1326	1146
Experimental *	3400	3350	3280	1670	1595	1570	1325	1140
De metanol <sup>(32)</sup>	No aparece	3351	3257	1673	1592	1565	1342	1174
Experimental	3370	3320	3260	1660	1580	1560	1310	1130
De 95:5 Metanol : agua <sup>(32)</sup> **	3403	3355	3289	1676	1597	1567	1328	1147

S=O: estiramiento simétrico y asimétrico; B: vibración (Bendigo) de N-H; S= vibración de estiramiento de N-H de sulfonamida; b: vibración de N-H de amina secundaria.

\* Furosemida estándar y micronizada.

\*\* Furosemida cristalizada.

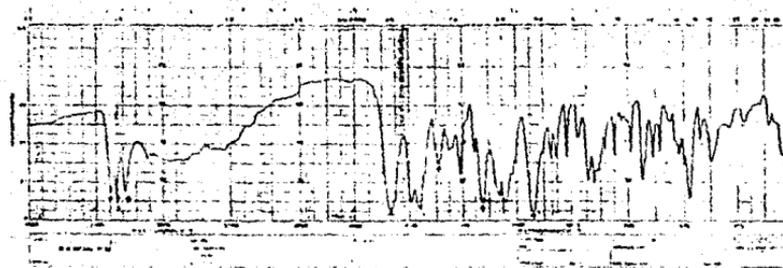


Figura 41. Espectro de infrarrojo de furosemida pura (estándar y micronizada).

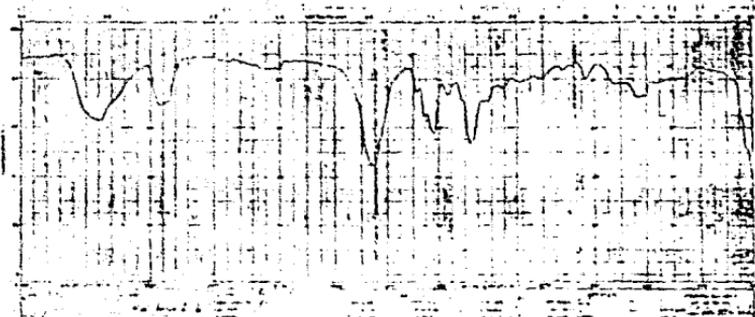


Figura 42. Espectro de Infrarrojo de PVP K-30 puro.

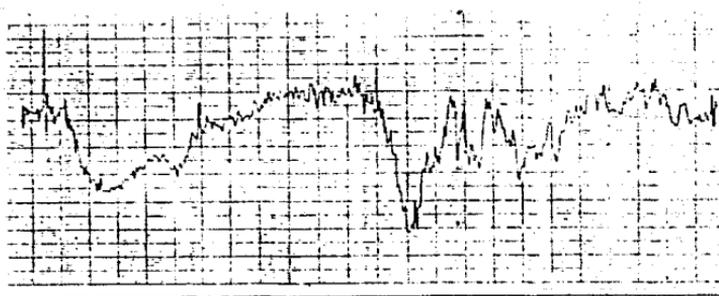


Figura 43. Espectro de infrarrojo de D.S. F-PVP K-30 65%

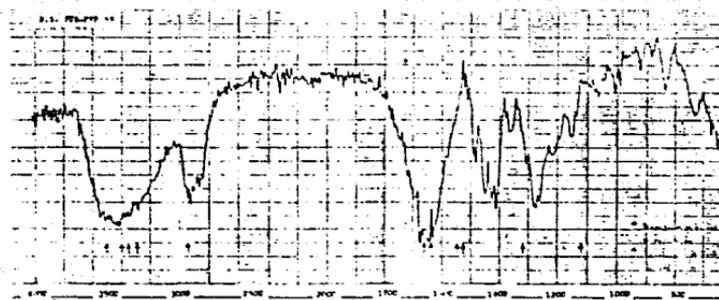


Figura 44. Espectro de infrarrojo de D.S. F-PVP K-30 95%

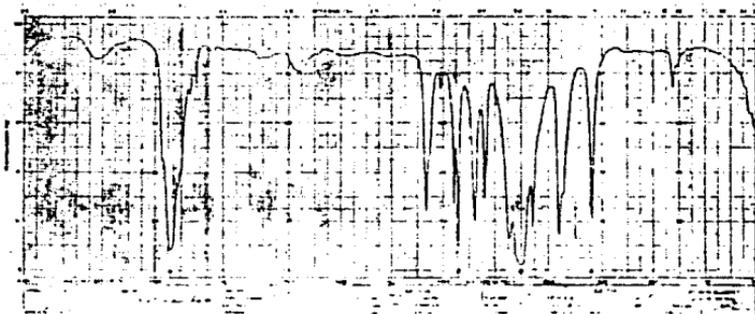


Figura 45. Espectro de Infrarrojo de PEG 6000 puro.

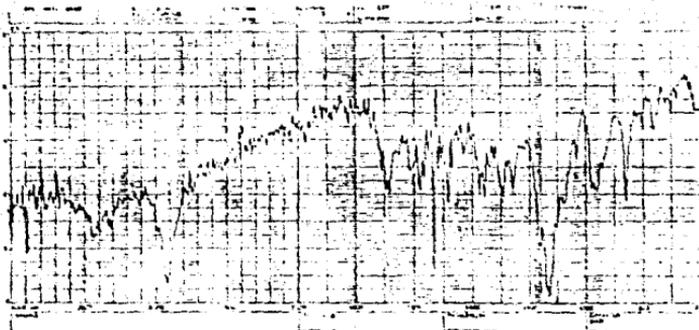


Figura 46. Espectro de Infrarrojo de D.S. de F-PEG 6000 65%

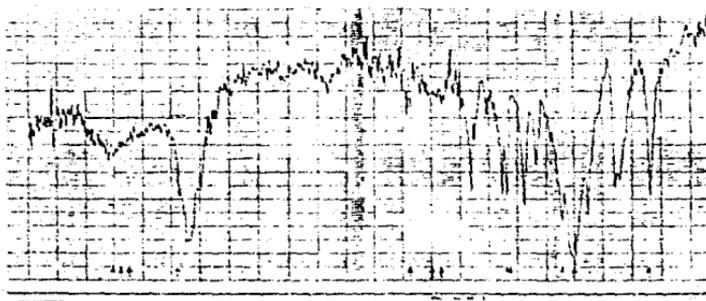


Figura 47. Espectro de Infrarrojo de D.S. de F-PEG 6000 95%

DR. S. F. LONN 300 PPM PASTILLAS 9/02/20 RPM

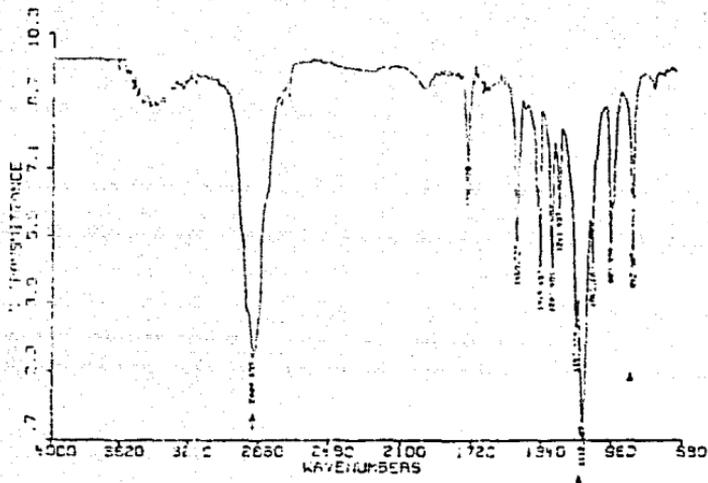


Figura 48. Espectro de Infrarrojo de Mif 52 puro

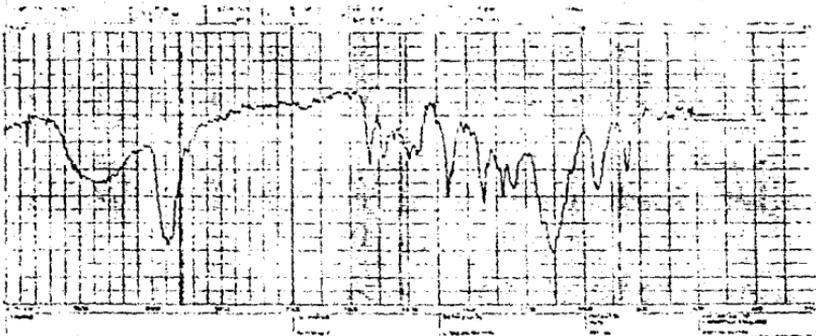


Figura 49. Espectro de infrarrojo de D.S. de F-Mlrj 52 65%

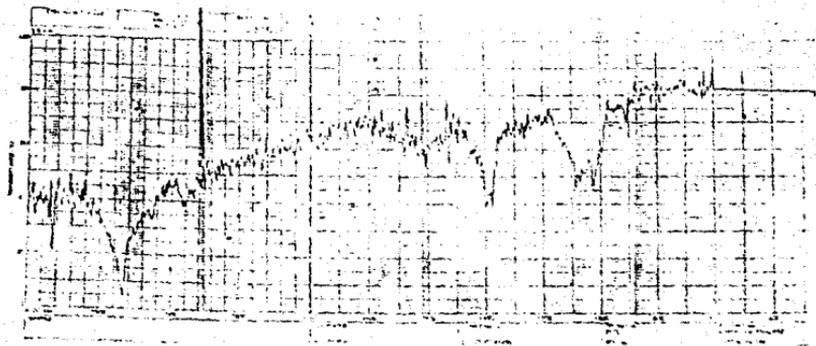


Figura 50. Espectro de infrarrojo de D.S. de F-Mlrj 52 95%

### III.5.4. Micrografías.



Figura 51. Fucosídido puro en forma micronizada. 100 aumentos.



Figura 52. Micrografía de fucosídido puro cristalizada de metanol absoluto. 100 Aumentos.



Figura 53. Micrografía de PVP K-30 puro.  
450 aumentos.



Figura 54. Micrografía de PEG 600 puro.  
450 aumentos.



Figura 55. Micrografía de Mirj 52 puro.  
70 aumentos.



Figura 56. Micrografía de una mezcla física  
de PVP K-30 65%. 2000  
aumentos.



Figura 57. Micrografía de D.S. F-PVP K-30  
65%. 1000 aumentos.



Figura 58. Micrografía de D.S. F-PVP 95%.  
700 aumentos.



Figura 59. Micrografía de D.S. F-PIG 6000  
67%. 2000 aumentos.



Figura 60. Micrografía de D.S. F-PEG 6000  
95%. 450 aumentos.



Figura 61. Micrografía de D.S. F-Mirj 52  
65%. 450 aumentos.



Figura 62. Micrografía de D.S. F-Mirj 52  
95%. 3000 aumentos.

## IV. ANALISIS DE RESULTADOS

### DISPERSIONES SOLIDAS DE FUROSEMIDA

#### OBSERVACIONES IMPORTANTES DURANTE SU PREPARACION Y CARACTERISTICAS GENERALES.

- Existen tres factores fundamentales en la preparación de Dispersiones sólidas mediante el método de cosolencia.

1. Volúmen de disolvente. Es importante que sea el mínimo necesario, sin embargo, el volúmen que se requiere para un lote de 6 gramos de dispersión sólida de PEG 6000 y Mirj 52 se considera excesivo. Tabla V.

2. Velocidad de cristalización. Este es un factor que puede controlarse adecuadamente a temperatura y presión determinadas, dado que es deseable que la cristalización ocurra con rapidez. Aunque en este caso se efectuó en forma relativamente lenta, es interesante resaltar que las dispersiones sólidas de F-PVP K-30 cristalizan a veces más rápido en comparación con los demás lotes.

3. Características de las materias primas. Estas influyen directamente sobre los factores anteriores: la solubilidad de las materias primas y la viscosidad de sus soluciones condiciona la velocidad de cristalización. PVP K-30 es el acarreador más soluble en metanol y sus soluciones tienen aparentemente mayor viscosidad.

Todo lo anterior tiene un efecto significativo sobre las características finales de los coevaporados, sobre todo en relación al estado en que encuentra el principio activo dentro de la dispersión y la dificultad de la eliminación total del disolvente. Esto último incrementa la posibilidad de formación de solvatos.

- A diferencia de las dispersiones sólidas, el mezclado físico de furosemida con cada acarreador, no presenta mayores inconvenientes, mostrándose un comportamiento y propiedades muy semejantes entre los diferentes lotes, un control adecuado del tamaño de partícula de los componentes es suficiente para lograr un mezclado homogéneo. El aspecto final de las mezclas físicas es básicamente el mismo.

- En el caso especial de los coevaporados, se presentan diferentes estructuras características del acarreador y en algunos casos incluso de la composición del sistema:

El habito cristalino de furosemida se presenta en forma triclicca y cúbica (figura 16). Estos cristales de gran tamaño contrastan con los vidrios de color amarillo claro de dispersión sólida F-PVP (figuras 17 y 18), en las cuales no se identifican cristales del principio activo. En el caso de dispersión sólida F-PEG 65% se produce un coevaporado de aspecto fino y uniforme de color blanco, (figura 19), con pequeños núcleos de aglomerados amorfos, a mayor contenido de acarreador (95%, figura 20). Por otra parte, en dispersión sólida F-Mirj 52 con 35% de furosemida (65% de acarreador) se distinguen claramente cristales del diurético aún a simple vista (figura 21). Estos no se presentan, aparentemente, cuando el contenido de acarreador es de 95% (figura 22).

- Hay claras diferencias entre las propiedades físicas de las dispersiones sólidas, las cuales solo se hacen notar una vez que se recupera el coevaporado:

Las dispersiones sólidas F-PVP K-30 se trituran con mucha facilidad dando lugar a un polvo cristalino con propiedades de flujo y compresibilidad mejores en relación a las mezclas físicas de la misma composición. En contraste, las dispersiones sólidas F-PEG 6000 no se trituran con facilidad. El polvo resultante tiende a formar aglomerados y sus propiedades de flujo y compactación no son adecuados para compresión directa. Las dispersiones sólidas F-Mirj 52, por otra parte constituyen una pasta suave, altamente viscosa y de color ámbar cuyo tono aparentemente se intensifica con el tiempo.

- Dado lo anterior, no es factible un control adecuado del tamaño de partícula de estas dispersiones sólidas, no obstante que se requiere su aproximación al de los demás elementos de comparación (furosemida pura y mezclas físicas). Ver tabla VI y anexo C.

- Es interesante hacer notar, por otra parte, que se da una disminución de aproximadamente el 4% en el contenido de principio activo de dispersión sólida F-PVP K-30 con respecto al contenido en las mezclas físicas correspondientes (tabla VII). En el caso de dispersión sólida F-PEG 6000 la disminución es de aproximadamente 1.5%, mientras que en el caso de Mirj 52 aparentemente no existe diferencia. Esto sugiere que se dan diferentes grados de interacción entre furosemida y los acarreadores como consecuencia del proceso

de coevaporación.

### ESTUDIOS DE DISOLUCION.

- Se presenta un comportamiento muy semejante en la disolución de furosemida micronizada y furosemida cristalizada de metanol (figura 25). La constante de velocidad aparente (tabla VIII) es prácticamente la misma, así como el  $t_{10}$ , no obstante que el  $t_{50}$  y el  $t_{90}$  difieren en aproximadamente 21 y 27 minutos en la región media final del perfil de disolución, respectivamente. Esto sugiere que el proceso de coevaporación no afecta a la forma cristalina de furosemida en favor del desarrollo de su forma de su forma polimórfica II, de la que se se esperaba una cinética de dilución mayor hasta en un 50%<sup>(32)</sup> con respecto a furosemida micronizada.

- En relación a dispersión sólida y mezcla física de furosemida (figuras 23 a 26 y tabla VIII), los lotes que dan mayores velocidades de dilución y menores tiempos de dilución del 10, 50 y 90% del contenido de activo son:

M.F. F-PVP K-30 75%    M.F. F-PEG 6000 85%    M.F. F-Mirj 52 65%

D.S. F-PVP K-30 65%    D.S. F-PEG 6000 75%    D.S. F-Mirj 52 65%

Comparando los resultados en forma global, la mayor velocidad de disolución se obtuvo en una mezcla física de furosemida Mirj 52 con 65% de acarreador.

- No obstante que existen diferencias granulométricas entre los lotes estudiados, se sostiene el argumento de que la variación del tamaño de partícula de una sustancia que es altamente hidrofílica, como es el caso de los acarreadores PVP K-30, PEG 6000 y Mirj 52, no afecta su disolución en forma importante mientras esta situación no sea demasiada grande. Lo contrario ocurre en el caso de polvos poco solubles, para los cuales pequeñas diferencias de tamaño pueden tener influencia importante sobre su disolución<sup>(128)</sup>. Dado esto, en el presente trabajo se ha considerado fundamental el tamaño de partícula de furosemida, el cual se mantuvo constante en todos las mezclas físicas. No obstante el efecto de las diferencias en el tamaño de partícula sobre la disolución debe comprobarse aún para este caso particular.

- Los comprimidos de todos los lotes tienen en general desintegración muy rápida. En aproximadamente el 50% de los casos esta ocurre antes de la disolución del 75% del

contenido de activo, la cual dificulta los estudios bajo estricta área superficial constante.

- Las tendencias entre dispersiones sólidas y las mezclas correspondientes son muy semejantes entre sí. En todos los casos se da un incremento sustancial en la constante de disolución aparente en relación con furosemida pura (figura 27), así también una disminución importante en los valores de  $t_{10}$ ,  $t_{50}$  y  $t_{90}$  (figuras 28 a 30). no obstante a excepción de las dispersiones sólidas de PEG 6000, las mezclas físicas de PVP K-30 y Mirj 52 tienen mayor velocidad de disolución que las dispersiones sólidas correspondientes, aunque no con una diferencia importante en la mayoría de los casos; por otra parte en aproximadamente el 58% de los lotes los menores tiempos de disolución del 10, 50 y 90% del contenido de principio activo, se obtiene con mezclas físicas.

- Este comportamiento, que no es acorde con lo esperado, ya que teóricamente las dispersiones sólidas deberían dar la mejor cinética de disolución, se atribuye a los siguientes factores:

- 1.- Efectos de envejecimiento
- 2.- Interacciones furosemida-acarreador.

El primer factor, no puede demostrarse con los datos que se reportan en la presente investigación. el segundo factor, se discute posteriormente.

- En aproximadamente el 70% de los casos, mediante la técnica de dispersiones sólidas se logra el máximo incremento en el valor de  $K_0$  con cantidades acarreador menores en comparación con el mezclado físico para el que se requiere mayor cantidad de acarreador (10% más) para el mismo propósito.

- El acarreador que tiene mejores características de disolución es el tensoactivo Mirj 52, con lo cual se obtiene un incremento en la velocidad de disolución de 15 veces con respecto a furosemida pura cuando se formula en un 65% en forma de mezcla física. El acarreador más efectivo en segundo lugar es el PEG 6000, por medio del cual se obtiene una mejoría de 8 a 9 veces cuando se formula en la forma de dispersión sólida, mientras que con el polímero PVP K-30 se obtiene una mejoría de hasta 5 veces en la velocidad de disolución cuando se formula en un 75% en forma de una mezcla física.

- Se obtuvo en general una mejoría en la cinética de disolución conforme disminuye el contenido de acarreador, pero hasta cierto límite, después del cual se da una disminución (figuras 27 a 30).

- Realizando un análisis factorial por polinomios ortogonales para conocer el comportamiento geométrico de estas curvas se tiene lo siguiente:

Gráfico de PVP K-30, comportamiento lineal.

Gráfico de PEG 6000, comportamiento cuadrático con componente lineal.

Gráfico de Mirj 52, comportamiento cúbico probable.

- Por último mediante un análisis de variancia para un diseño experimental de bloques al azar, los cuales se consideran replicaciones ocultas, tomando como factores el tipo de acarreador y el porcentaje de acarreador, se determinó que no existe una diferencia significativa debido al acarreador y a la variación en el contenido del mismo, sino que se debe a la combinación de ambos factores; lo mismo ocurre tanto para  $t_{10}$  como para 150 y 190 con la única diferencia de que esta interacción es menos importante al final de la disolución (190). Por otra parte, se encontró una diferencia significativa entre las constantes de velocidad al variar los factores mencionados en forma individual, no siendo significativa en este caso la influencia combinada de ambos factores.

#### CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

- El termograma de furosemda pura (figura 31) muestra dos eventos térmicos: un endoterma de fusión, de 214°C a 219.5°C aproximadamente, con un máximo de 218.14°C, acompañado por un exoterma de gradación de 218.14 °C a 229.69°C, con un máximo de 222.14°C. No se registra el endoterma localizado en un intervalo de temperatura de 136°C a 139°C (el análisis inicia a 150°C), el cual es útil en la identificación del polimorfo furosemda II ya que no aparece en recristalizados de metanol absoluto cuando este polimorfo está presente(80). Por otra parte, la temperatura de fusión (218.14°C) es más alto que la obtenida por termomicroscopía (210-212°C; ver anexo B).

- En el termograma de PVP K-30 (figura 32), se manifiesta un evento endotérmico de 162.78 a 178.39°C, con un máximo de 169.56°C, que se considera corresponde a la transición

vítrea, tg, la cual se presenta a  $1750\text{C}^{(27)}$ . Cabe hacer notar que este endoterma no aparece en termogramas de DSC propiamente reportados<sup>(51,75,94)</sup>. El proceso endoetérmico posterior corresponde a la reacción de degradación que es consecuencia del proceso de fusión que se da entre  $260$  a  $280^{\circ}\text{C}$ .

- En ninguno de los termogramas que corresponden a dispersiones sólidas F-PVP, se manifiesta el endoterma de fusión característico del principio activo, (figura 33), mientras que la transición del polímero, tg, alrededor de  $1600\text{C}$ , se presenta hasta una composición de  $75\%$  de acarreador, (en el termograma de D.S. F-PVP  $65\%$  no hay transición). Lo anterior sugiere que una concentración de  $35\%$  de furosemida, una interacción específica entre el activo y el acarreador da lugar a un solo compuesto (en forma de complejo) o de una solución vítrea; el exoterma que se sitúa alrededor de los  $300^{\circ}\text{C}$  en la figura 35a apoya esta afirmación ya que se considera se debe a un proceso de reacción o transformación: Los eventos que se presentan después de los  $280^{\circ}\text{C}$  se deben a descomposición y probablemente a desolvación. Por otra parte, la desaparición del endoterma de fusión y del exoterma de descomposición de furosemida indica que toda esta ha interactuado con el polímero, la cual excluye la presencia de activo cristalino en la dispersión<sup>(51)</sup>. Es posible que se tenga una solución vítrea de furosemida en PVP K-30.

- El termograma de PEG 6000 (figura 34) muestra un endoterma de fusión de  $56.55^{\circ}\text{C}$  a  $77.22^{\circ}\text{C}$ , con un máximo de  $70.08^{\circ}\text{C}$ , en contraste con datos previamente reportados:  $64^{\circ}\text{C}$ <sup>(78)</sup> y  $60.2^{\circ}\text{C}$ <sup>(82,83)</sup>. El punto de fusión del polímero perfectamente cristalino, con cadenas lineales es de  $75 \pm 3^{\circ}\text{C}$ <sup>(78)</sup>, lo que hace pensar en predominancia de configuración lineal en la materia prima. El pequeño endoterma a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $T_a$ , se debe a un estudio inicial de fusión<sup>(78)</sup>. Por otra parte, el calor de fusión reportado para PEG 6000, de  $47.2 \pm 1 \text{ cal/g}$ <sup>(93)</sup> es muy cercano al encontrado experimentalmente:  $42.15 \text{ cal/g}$ . Nuevamente, la temperatura de fusión es más alta que la registrada mediante el método termomicroscópico ( $58-60^{\circ}\text{C}$ , ver anexo B).

- En los termogramas correspondientes a dispersiones sólidas F-PEG 6000 se presentan endotermas de fusión del polímero bien definidos (figura 35). El corrimiento en el punto de fusión, con una disminución clara en D.S. con  $75\%$  de PEG 6000 se debe a la presencia de

furosemida que en este caso hace el papel de impureza por el componente que se encuentra en menor proporción. Por otra parte, la depresión en el  $\Delta H$  de fusión de PEG 6000 se da por efecto de un sistema inestable. Dado que no se tiene información en la región de fusión del principio activo no puede hablarse, de momento, de interacciones Furosemida-i -g 6000.

- Por último, en el termograma correspondiente a Mirj 52 (figura 36) se presenta solo un endoterma remanente del proceso de fusión o probablemente un  $I_g^{(27)}$ , posteriormente hay un endoterma de degradación, (aproximadamente a 45°C y 60°C, respectivamente). El endoterma de fusión, que se esperaba alrededor de 39°C<sup>(27)</sup>, no se detecta dado que el análisis inicia a 50°C.

- En los termogramas de D.S. F-mirj 52 (figura 37) con 75% a 95% de acarreador se manifiestan claramente dos eventos térmicos: un endoterma aproximadamente a 50°C que se considera es resultado de la fusión de Mirj 52 o un remanente de la misma, después de un lag de temperatura (figura 37b) y un endoterma de aproximadamente 190°C que se atribuye al proceso de fusión de furosemida. En este último se da un corrimiento en el punto de fusión de 190°C (D.S. F-Mirj 52 95%). También hay una depresión en el  $\Delta H$  de fusión de furosemida conforme se incrementa el contenido de acarreador de 75 a 95%. A diferencia de los termogramas anteriores, es el de D.S. F-Mirj 52 65%, no se detectan los eventos endotérmicos del acarreador y el principio activo; esto sugiere que a esta proporción ocurre una interacción química específica o bien, el activo se ha disuelto en el acarreador formando una solución sólida. Los eventos que se presentan de 160°C a 280°C se deben a descomposición de la dispersión sólida, probablemente posterior a un proceso de recristalización del activo.

- Por otra parte, las declaraciones relativas a la formación de complejos pueden asociarse y basarse en cambios en la entalpía<sup>(119)</sup>. Según teorías propuestas por algunos autores<sup>(81)</sup>, el incremento de acarreador disminuye el incremento de entalpía de fusión del principio activo; esta disminución de  $\Delta H$  es indicativa de la elevada actividad termodinámica. Por lo tanto, conforme se incrementa el contenido de acarreador disminuye la estabilidad termodinámica y se incrementa la solubilidad acuosa del activo, todo lo cual está relacionado con el estado amorfo del diurético dentro de la dispersión sólida, con su incrementada energía libre en relación a su forma cristalina.

- En D.S. F-PVP (figura 38) se da un incremento en la entalpía con un 5% de contenido de activo hasta un 15%, seguido de una disminución notable con 25% de furosemda (75% de acarreador). Desafortunadamente los datos no son suficientes para llegar a una conclusión definitiva. En este existe mayor posibilidad de formación de un complejo, dado que las entalpías graficadas proceden de endotermas que no corresponden a ninguno de los componentes.

- Conforme disminuye el contenido de PEG 6000 (figura 39), disminuye la entalpía de fusión hasta un contenido de 75% de acarreador, después de la cual ocurre un ligero incremento. Esto hace poco probable la formación de un complejo, ya que teóricamente se espera una disminución de la entalpía conforme el contenido de acarreador aumenta, dado que este deprime la actividad termodinámica del activo. No obstante, el polímero posee también propiedades cristalinas y es susceptible de ser energéticamente deprimido. Este fenómeno puede ser más bien resultado de la combinación de la influencia de ambos componentes.

- Es interesante la tendencia a la disminución del punto de fusión (figura 40) de los tres acarreadores al incrementarse el contenido de furosemda. Desafortunadamente no se cuenta con datos suficientes, por lo cual los diagramas quedan incompletos. La formación de un eutéctico parece más evidente en el caso de D.S. F-PEG 6000, con un 75% de acarreador.

- Lo anterior coincide con los estudios de disolución, ya que para D.S. F-PVP 65% y F-PEG 75% se encontró justamente la mayor velocidad de disolución. Estos sistemas presentaron los valores de entalpía mínimos y las menores temperaturas de fusión, lo que habla del estado energético mayor de estos lotes en comparación con D.S. de otras composiciones.

#### ESPECTROFOTOMETRÍA DE INFRARROJO.

- El espectro de infrarrojo de furosemda (figura 41) es acorde con el reportado por Doherty y York<sup>(32)</sup> y Clark<sup>(33)</sup>. Si la posición de las principales bandas en este aspecto se compara con las de furosemda cristalizada de metanol (experimentalmente) y a su vez, estos se comparan con las de un recrystalizado de metanol: agua 95:5 Tabla IX, se comprobará que el espectro del recrystalizado de metanol experimental es prácticamente idéntico al de

furosemda no tratada (figura 41). Por otra parte, un corrimiento general de 10 a 20  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro del recristalizado experimental sugiere que no existen diferencias sustanciales que apoyen un cambio en la forma cristalina de furosemda, y que por tanto se tiene la forma I del activo<sup>(32,59,80)</sup>, la cual se debe a intervención de agua posiblemente procedente del polímero o atmosférica, ya que se sabe que un 5% de agua inhibe el paso de la forma I a la forma II<sup>(32)</sup>. Esta última se obtiene al recristalizar de metanol o etanol absolutos, siendo una característica sobresaliente de este producto la ausencia de la banda de vibración N-H del grupo sulfonamida a 3400  $\text{cm}^{-1}$  (tabla IX).

- Por otra parte, el polímero PVP (figura 42) muestra una banda amplia a 3500  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponden al estiramiento O-H del agua absorbida<sup>(34,75)</sup>. La banda a 2940  $\text{cm}^{-1}$ , se debe al estiramiento C-H de la porción alifática de la molécula. Una banda intensa aparece a 1660  $\text{cm}^{-1}$  como resultado del estiramiento C-O en la amida cíclica. Estos resultados son acordes con lo reportado<sup>(34,75)</sup>.

- En todos los casos, los espectros de dispersiones sólidas de furosemda con PVP exhiben las características del componente principal (PVP), (figuras 43,44). Los espectros de dispersiones sólidas con 75 y 85% de PVP tienen características intermedias entre los espectros con 65 y 95% de acarreador. Las bandas principales de furosemda quedan enmascaradas a estas concentraciones; estas se presentan a un nivel mayor al 40% de contenido del activo<sup>(39)</sup>. Comparando los espectros de las figuras 43 y 44 se encuentra que no existen desplazamientos importantes de las bandas principales a altas y bajas frecuencias, pero sí se aprecia una disminución de las intensidades correspondientes al incrementarse el contenido de principio activo, sobre todo en el caso de las bandas a 3500  $\text{cm}^{-1}$  y 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

- En el caso de furosemda, los grupos más afectados son los de amina secundaria y el grupo sulfonamida, en las regiones, de 3200 a 3400  $\text{cm}^{-1}$  y 1100 a 1600  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Se sabe que esto es resultado de una interacción mediante enlaces puente de hidrógeno<sup>(34)</sup> entre el principio activo y PVP, fundamentalmente a través del grupo carbonilo de la molécula de PVP y preferentemente el grupo N-H de sulfonamida de la molécula de furosemda (recuérdese que el grupo de amina secundaria se encuentra menos disponible por estar formando enlaces intramoleculares con el grupo carbonilo adyacente de la estructura (figura 12)).

- En relación al espectro de PEG 6000 (figura 45), la banda que se localiza a aproximadamente  $840\text{ cm}^{-1}$  se asigna a las vibraciones en el grupo terminal  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , mientras que la que se encuentra a  $1100\text{ cm}^{-1}$  corresponde a un híbrido del estiramiento C-O y oscilación de  $\text{CH}_2$ . Otra banda resultante de la oscilación de  $\text{CH}_2$  se encuentra a  $1340\text{ cm}^{-1}$ (93). La última de las bandas importantes se localiza a  $2880\text{ cm}^{-1}$  y corresponde al estiramiento C-H. La banda amplia localizada a aproximadamente  $3450\text{ cm}^{-1}$  corresponde al alargamiento O-H proveniente de la humedad absorbida o trozos de metanol.

- Nuevamente, en todos los casos, los espectros de dispersiones sólidas de furosemida y PEG 6000 presentan las características del componente principal (PEG). Las bandas de furosemida quedan enmascaradas a estas proporciones de acarreador (65 a 95%).

- No existen desplazamientos importantes a altas o bajas frecuencias (figuras 46 y 47), en cambio si se da una disminución, aunque poco apreciable de la intensidad de las bandas en las regiones de  $1100\text{ cm}^{-1}$  y  $2880\text{ cm}^{-1}$  y una disminución muy marcada de la intensidad de las bandas que se encuentran a  $840$  y  $1340\text{ cm}^{-1}$ . Esto sugiere que el grupo terminal  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  y/o el grupo C-O están implicados en una posible interacción del acarreador con el diurético, ya que también se afecta la asignación correspondiente al estiramiento C-O ( $1100\text{ cm}^{-1}$ ). Dicha interacción probablemente sea mediante enlaces de puente de hidrógeno entre el ó los grupos antes mencionados y el grupo sulfonamida de la furosemida. Esta afirmación, sin embargo, aún debe comprobarse mediante otros métodos, tales como la espectrometría de resonancia magnética nuclear, que es una técnica específica de análisis a través del átomo de hidrógeno.

- El Mirj 52 no es más que un monoestearato de polietilenglicol, de allí que las bandas características del tensoactivo sean muy semejantes a las de PEG 6000 en cuanto a posición, forma e intensidad relativa (figura 48). Las asignaciones espectrales de las bandas son: vibraciones del grupo terminal  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $842\text{ cm}^{-1}$ ; estiramiento C-O y oscilación de  $\text{CH}_2$ ,  $1112\text{ cm}^{-1}$ ; oscilación de  $\text{CH}_2$ ,  $1343\text{ cm}^{-1}$  y estiramiento C-H,  $2888\text{ cm}^{-1}$ . Si se comparan una a una las bandas de este aspecto, con las del espectro de PEG 6000 (figura 45), podrá notarse una diferencia importante: la banda que se encuentra a  $1736\text{ cm}^{-1}$ , la cual corresponde al grupo carbonilo del éster. La presencia de humedad se hace notar nuevamente

en la banda que se localiza aproximadamente a  $3500\text{ cm}^{-1}$ .

- En los aspectos de D.S. F-Mirj 75% y de D.S. F-Mirj 52 95% (figura 50) no aparecen muchas de las bandas que en las D.S. F-Mirj 65% (figura 49) y D.S. F-Mirj 85%, si se observan, no se sabe con seguridad si los espectros antes mencionados sean resultado de la naturaleza de la muestra o de las condiciones en que se obtuvieron, esto dificulta su interpolación, sin embargo, llaman la atención la banda que se encuentra entre  $3300$  y  $3400\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la región en que se localizan las vibraciones de los grupos amino de la furosemida y la que se encuentra a  $1100\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde al estiramiento C-O y oscilación de  $\text{CH}_2$  de la molécula de Mirj 52.

- Si se comparan los espectros de las figuras 49 y 50, se encuentran las bandas de Mirj 52 en forma predominante, y que la región de  $1500$  a  $1700\text{ cm}^{-1}$  aparecen bandas que no existen en el espectro del acarreador, y que probablemente corresponden a las oscilaciones N-H y al grupo C=O de la molécula de furosemida. Esto puede comprobarse si se compara este espectro con el de la figura 41. Por otra parte, el espectro de D.S. F-Mirj 65% exhibe características muy similares al espectro de D.S. F-Mirj 85%, pero la intensidad de sus bandas ha disminuido en forma notable.

- Por último, comparando la banda del grupo éster con la de estiramiento C-O,  $1738$  y  $1100\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, puede notarse que la segunda banda es la más afectada, (la disminución de su intensidad es mayor, mientras que la banda a  $1738\text{ cm}^{-1}$  permanece prácticamente igual). Esto sugiere que, si existe una interacción, que puede ser mediante enlaces de puente de hidrógeno, esto se da prioritariamente con el grupo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  terminal y no con el grupo éster.

En resumen, mediante los estudios de espectrofotometría de infrarrojo se ha confirmado la existencia de interacción entre el principio activo furosemida y los acarreadores en la siguiente forma:

Grupo carbonilo de PVP K-30	—	Grupo sulfonamida de furosemida
Grupo terminal $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ de PEG 6000	—	Grupo sulfonamida de furosemida
Grupo terminal $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ en forma prioritaria y probablemente grupo éster de Mirj 52.	—	Grupo sulfonamida de furosemida

La naturaleza química de estos grupos sugiere que puede tratarse de una interacción a través de enlaces de puente de hidrógeno, tal como ocurre en la estructura cristalina de furosemida.

Por otra parte, se identificó a la forma I de Furosemida en el cristalizado de metanol del diurético puro. Esto indica que las condiciones de cristalización no fueron las óptimas para el desarrollo del polimorfo II. De esta manera, se descarta la posibilidad de mejoramiento en este renglón como consecuencia de la creación de una forma polimórfica.

Los resultados anteriores son acordes con los de calorimetría diferencial de barrido.

#### ESTUDIOS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA.

- La forma alargada, tridimensional de las partículas de furosemida micronizada (micrografía de la figura 51), en donde alternan pequeños y grandes cristales, como el mostrado al centro, contrasta con los grupos y los hexágonos, planares y tridimensionales, de gran tamaño característicos de la forma I de furosemida<sup>(81)</sup>, la cual se obtiene por recristalización con metanol absoluto (figura 52).

- De la misma manera, los acarreadores presentan una morfología específica: en el caso de PVP K-30 se presentan esferas, en ocasiones perfectamente redondos y en otros colapsados, posiblemente a consecuencia del proceso de trituración, (figura 52), las cuales se diferencian claramente de las partículas irregulares, porosas y de diversos tamaños del polímero PEG 6000, no obstante que sus partículas son más regulares (figura 55).

- Lo anterior facilita la diferenciación de los componentes cuando constituye una mezcla física. Como ejemplo se tiene el aspecto de una mezcla física de F-PVP 65% (figura 56), en donde se aprecian cristales grandes y pequeños de furosemida micronizada cubriendo una esfera de PVP de manera más o menos uniforme. Este recubrimiento del polímero por el activo, se manifiesta también con los acarreadores de PEG 6000 y Mirj 52, lo que da una idea de posibles interacciones en el estado sólido de los componentes al mezclarse, lo cual se cree que puede favorecerse aún más cuando el polímero es poroso. En mezclas físicas de furosemida con PEG 6000 y Mirj 52 pueden encontrarse cristales del principio activo dentro de los pequeños poros de los polímeros.

- En contraste, por coevaporación se favorece en tal forma al contacto entre activo y acarreador, que la morfología de la dispersión sólida resultante es en esencia distinta a la de los componentes individuales (figuras 57 a 62) en todos los casos.

- Cuando se examinan D.S. F-PVP con 25% de activo (95 a 65% de acarreador), se encuentra que no existe, en estos sistemas furosemida cristalina (figuras 57 y 58) aún cuando se utiliza gran aumento. En su lugar se forman vidrios de gran tamaño en los que el activo está disperso en forma ultrafina.

- En D.S. F-PEG con 5% de furosemida, por otra parte, tampoco se encuentran cristales. No obstante, cuando el contenido de activo se incrementa hasta 35% (65% de acarreador), se identifican cristales como el de la figura 59, inmerso en un conjunto de partículas de dispersión. Comparando esta micrografía con la de la figura 60 se comprueba que a esta concentración de fármaco (65%) no se impide la cristalización de manera tan eficiente, aunque debe considerarse, por otra parte, que la edad de los lotes al momento de tomar las fotografías es de aproximadamente 4 meses, lo cual no excluye el posible desarrollo cristalino por envejecimiento.

- En D.S. F-Mirj 52 95% (figura 62), se presentan grandes y pequeños cristales alargados. Esto sugiere que el tensoactivo retarda el crecimiento cristalino pero no lo impide: estos cristales se parecen mucho a los de furosemida micronizada, el grado de cristalinidad no es el de furosemida cristalina (figura 52), y el tamaño de los cristales en la D.S. es muy pequeño en comparación con los de furosemida cristalina. No obstante, el tamaño del cristal se incrementa con el contenido de furosemida.

- En D.S. F-Mirj 52 65% se presentan grandes formaciones cristallinas rodeadas por el acarreador, estas son mayores que en las dispersiones anteriores, (figura 61). Esto es lógico si se toma en cuenta el menor contenido de acarreador en esta formulación.

- Todo lo anterior indica que existen diferencias en la capacidad de los acarreadores para impedir el crecimiento cristalino. El orden de efectividad en este sólido es:

**PVP K-30 > PEG 6000 > Mirj 52.**

- Estos resultados son acordes con los estudios de disolución. Cuando menos en el caso

de PVP y PEG, se encontraron mejoramientos sustanciales en la cinética de disolución en aquellos casos en que no se presentan cristales del diurético. La máxima velocidad alcanzada por las dispersiones de PEG (D.S. F-PEG 75%) coincide con la preparación límite en la cual no se encuentran cristales, ya que estos aparecen con un contenido de acarreador del 65%.

## V. CONCLUSIONES.

1. La cinética de disolución se incrementa mediante la técnica de solubilización vía dispersiones sólidas, por coevaporación con los acarreadores hidrofílicos PVP K-30, PEG 6000 y Mirj 52, en un promedio de 1.2 a 8.5 veces con respecto a la disolución del principio activo puro en forma micronizada.
2. Mediante el método de excipientes asociados (mezclado físico), es factible mejorar la velocidad de disolución del fármaco en un promedio de 1.3 a 15 veces, por combinación con los acarreadores mencionados.
3. Los cambios favorables en el comportamiento de disolución dependen en grado significativo de los siguientes factores:
  - a). Tipo de acarreador empleado.
  - b). Composición del sistema.
  - c). Método de mezclado.
4. En aproximadamente el 20.8 % de los lotes, la disolución de mezclas físicas es más rápida que la de las dispersiones sólidas correspondientes. Esta diferencia no es significativa en la mayoría de los casos y se atribuye principalmente a dos factores:
  - a). Interacción química furosemida-acarreador, y
  - b). Efectos de envejecimiento, en dispersiones sólidas.
5. La influencia favorable de los acarreadores, en el caso de las mezclas físicas, se debe a la acción dispersante y solubilizante propia de estos métodos.
6. El acarreador PVP K-30 posee las propiedades tecnológicas más adecuadas para la preparación de dispersiones sólidas de furosemida mediante el método de cosolencia. El agente tensoactivo Mirj 52, por otra parte, es el de mayor eficiencia en el incremento de la cinética de disolución del diurético. El PEG 6000 se comporta de manera intermedia en ambos aspectos.
7. Existe un límite de contenido de acarreador con el que se logra el mejoramiento máximo

en la velocidad de disolución, después del cual ésta decrece, y, en ocasiones, con un comportamiento irregular. Las dispersiones sólidas a base de PVP muestran el comportamiento más regular. Esto deberá tomarse en cuenta si se desea preparar una serie de coevaporados con cierto grado de seguridad en la predicción de la tendencia esperada.

8. Desde el punto de vista físico y estructural, los coevaporados constituyen sistemas de dispersión ultrafina de furosemda dentro del acarreador, exentos de aglomerados de partículas, en los que el principal activo ha perdido sus propiedades de estructura cristalina por acción de un acarreador capaz de mantenerlo en un estado amorfo de alta energía (en grado variable dependiendo del acarreador empleado) y cuyos componentes son indistinguibles en una mezcla sólida que parece haber dado lugar a una aleación gracias a la cual se ha mejorado la "utilidad" específica del componente primario (furosemda), sin alterarlo. Esto muy probablemente ocurre mediante intracción química débil a través de enlaces de puente de hidrógeno, cuya influencia sobre las propiedades de disolución de estas preparaciones aún deberá comprobarse.

Como un medio para mejorar la velocidad de disolución, la técnica de **Dispersiones Sólidas** tiene un elevado potencial de aplicación a una amplia variedad de principios activos poco solubles para los cuales otros métodos han fracasado. La técnica en principio es sencilla y, por lo general, se obtienen resultados favorables, sin embargo es necesario optimizarla aún tecnológicamente, sobre todo si se piensa en una aplicación a nivel industrial.

---

## VI. ANEXOS

---

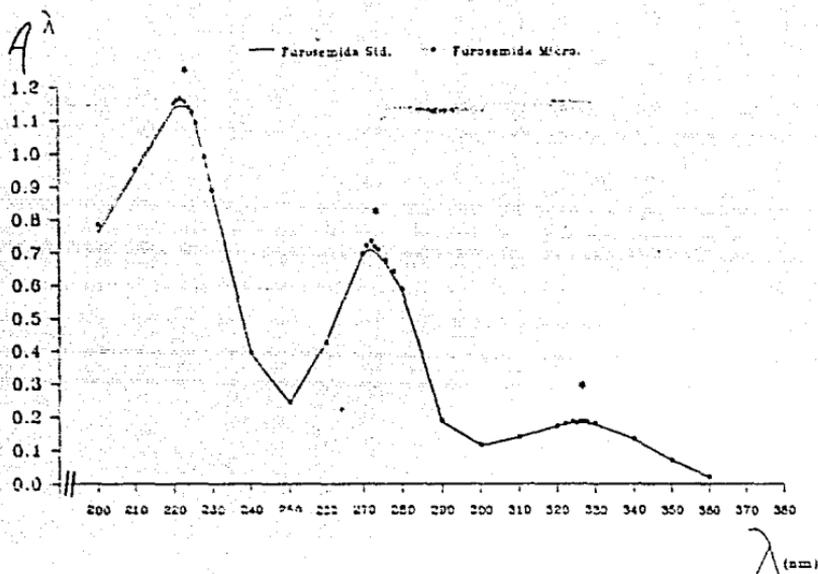


Figura 63. Espectro de U.V. de furosemida en solución amortiguadora de fosfatos de  $\text{pH} = 5.8 \pm 0.05$ . Concentración =  $10 \mu\text{g/ml}$ .

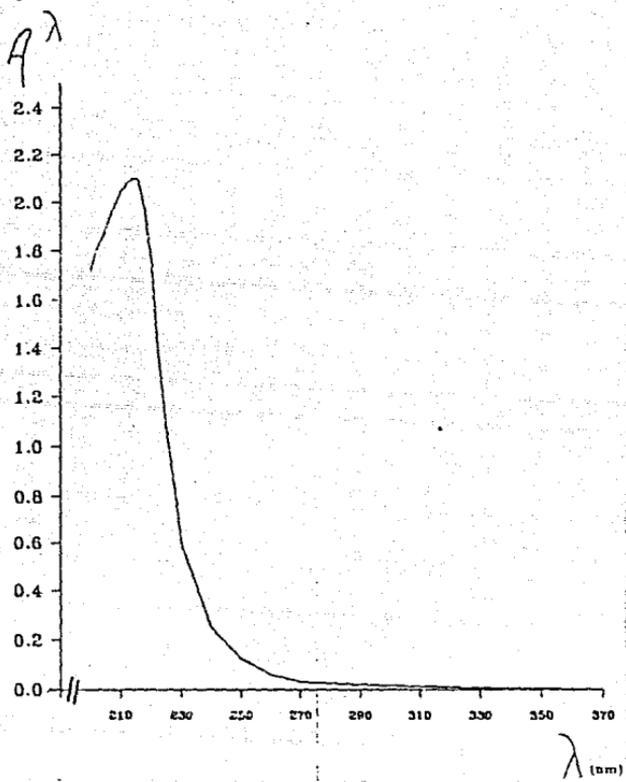


Figura 64. Espectro U.V. de PVP K-30 en solución amortiguadora de fosfatos de pH= 5.8 ± 0.05.  
Concentración= 4.08 µg/mL.

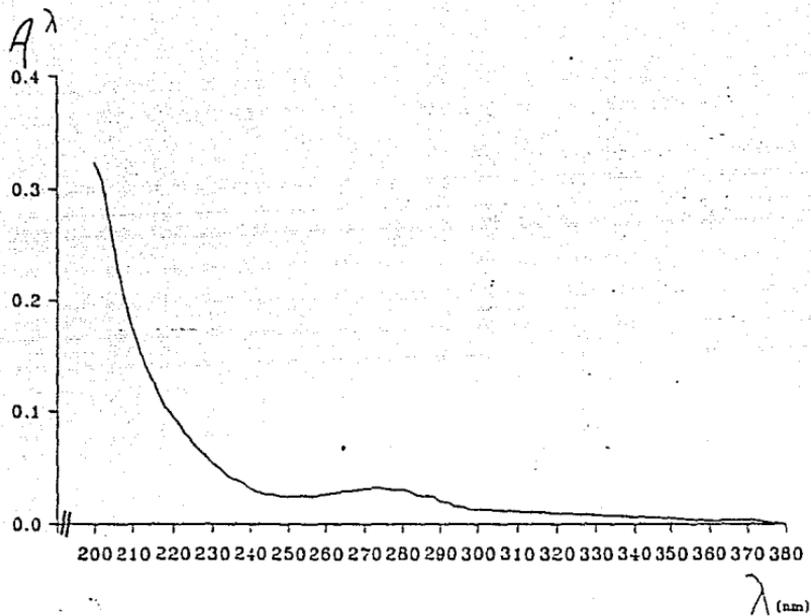


Figura 65. Espectro de U.V. de PEG 6000 en solución amortiguadora de fosfatos de pH =  $5.8 \pm 0.05$ . Concentración =  $2.89 \mu\text{g/ml}$ .

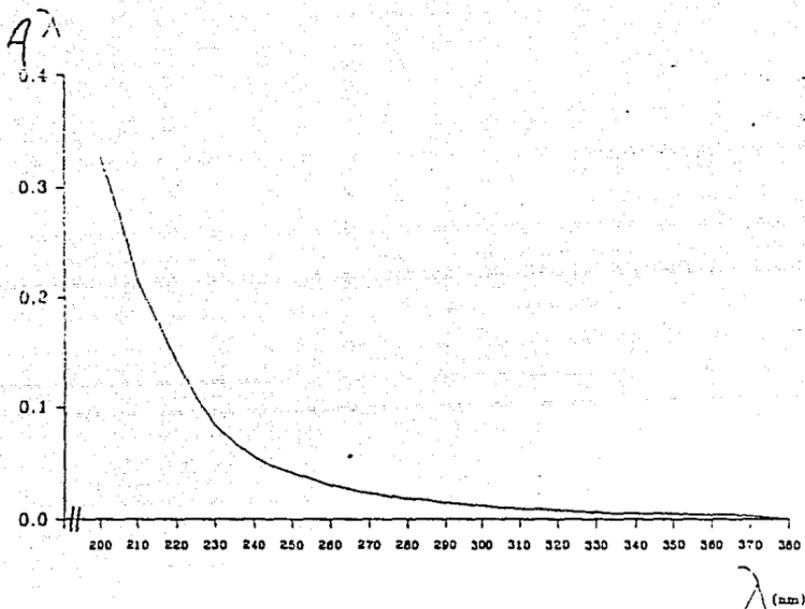


Figura 66. Espectro de U.V. de Mirj 52 en solución amortiguadora de fosfatos de  $\text{pH} = 5.8 \pm 0.05$ . Concentración =  $2.50 \mu\text{g/ml}$ .

**Tabla X**  
**Puntos de fusión de las materias primas**

	Pureza	Punto de Fusión	Punto de fusión
Materia prima	(% de calidad)	reportado	experimental*
Furosemida estándar	108.08 est.	(27) 206°C	210-212°C **
Furosemida micronizada	98.90 USP	(27) 210°C	210-212°C **
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	USP	(27) > 275°C	270-272°C **
Polietilenglicol (PEG 6000)	USP	(27) < 65°C	58-60°C
Esterato de polioxietileno 40 (mirj52)	Farmacéutica	(27) ≈ 39°C	39-41°C

\* Cada dato es el promedio de las tres determinaciones.

\*\* Con descomposición.

est. = estándar.

### C. Tamaño de Partícula. (68)

Tabla XI  
Tamaño de partícula de las materias primas

Materia Prima	dvs* ( $\mu\text{m}$ ) (micrometros)
Furosemda micronizada	25.65
PVP K-30	103.98
PEG 6000	46.58
Mirj 52	76.57

dvs\*: Diámetro medio volumen superficie  
Cada dato representa el promedio de 6 conteos

## VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Yalkowsky H., Samuel. Techniques of solubilization of Drugs. Marcel Dekker Inc. N.Y., U.S.A.. 1981. p.p. 1-90, 135-183.
2. Yalkowsky H., Samuel; Valvan: C., Shri. Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. J. Pharm. Sci. 1980, 69 (8). p.p. 912-922.
3. Hidebrand, H.J.; Scott, R.L. Regular solutions. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ., U.S.A. 1962. p.p. 1-35.
4. Ramette, W.R. Equilibrio y análisis químico. Fondo Educativo Interamericano, México, D.F. 1983. p.p. 85-116.
5. Bard, J.A. Equilibrio químico. Harper & Row Publishers Inc., Madrid, España. 1970. p.p. 109-120.
6. Huheey, E.J. Química inorgánica: principio de estructura y reactividad. Narla, México. 1981. p.p. 55-119.
7. Castellan, W.G. Fisicoquímica. Fondo Educativo Interamericano. México. 1976. p.p. 193-203, 322-342, 621-647.
8. Carstensen, Thur. J. Solid Pharmaceutics mechanical properties and rate phenomena. Academic Press, N.Y. U.S.A. 1980. p.p. 1-33, 218-244.
9. León López, E.G. Física de los cristales. Limusa, México, D.F. 1984. p.p. 9-14.
10. Higuchi, W.I.; Lau, P.K.; Higuchi, T. Polimorfismo and drug availability. Solubility relationships methhyldprednisolone system. J. Pharm. Sci. 1963, 52 (2). p.p. 150-152.
11. Bloch, D.W.; Speiser, P.P. Solid dispersions: Fundamentals and examples. Pharm. Acta Heiv. 1987, 62 (1). p.p. 23-57.
12. Sekiguchi, K.; Obi, N. Chem. Pharm. Bull. 1961, 9. p.p. 866.
13. Chiou, W.L.; Reicyelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersions systems. J. Pharm. Sci. 1971, 60 (9). p.p. 1281-1302.

14. Ford, J.L. The current status of solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1936, 61 (3). p.p. 69-88.
15. Kreuter, Jörg. Solid dispersions and solid solutions. *Topics in pharm. Sci.* 1983. p.p. 359-370.
16. Mayersohn, M. Gibaldi, M. New method of solid state dispersion for increasing dissolution rates (letter). *J. Pharm. Sci.* 1966. p.p. 1323-1324.
17. Sekikowa, H.; Nakano, M. Inhibitory effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallization of drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26 (1). p.p. 118-126.
18. Miralle, M.J.; Mc Grinity, J.W. Combined water-soluble carriers for coprecipitates of tolbutamide. *J. Pharm. Sci.* 1982., 71 (3). p.p. 302-304.
19. Goldberg, H.A.; Gibaldi, M. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I: Theoretical considerations and discussion of the literature. *J. Pharm. Sci.* 1965, 54 (8). p.p. 1145-1148.
20. Sheil W. John. X-ray and crystallographic applications in pharmaceutical research IV. Modified procedures for molecular weight determinations. *J. Pharm. Sci.* 1963, 52 (2). p.p. 153-159.
21. Allen, D.J.; Kwan, K.C. Determination of the degree of crystallinity in solid-solid equilibria. *J. Pharm. Sci.* 1969, 58 (10). p.p. 1190-1193.
22. Niestand N.; Everett. Powders: particle-particle interactions. *J. Pharm. Sci.* 1966, 55 (12). p.p. 1325-1344.
23. Corrigan O.I.; Timoney R.F. The influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution and bioavailability of hydrochlorothiazide. *J. Pharm. Pharmacol.* 1976, 28. p.p. 703-706.
24. Stevans, L.A.; Podfield, J.M. 1st. Int. Confer. Pharm. Technol., Paris, Proc.V. p.p. 135-141.
25. Drill. *Farmacología médica*. 2a. ed. La prensa médica mexicana, México, D.F. 1978. p.p. 882-978.

26. Moustafa, A.A.; Abdel-Moety, E.M. Identification and quantification of furosemide in raw materials and in tablets. II. *Farmaco-Ed. Pr.* 1987, 42 (2), p.p. 51-57.
27. The Merck index. 10a. ed. Merck & Co. Inc. 1983, p.p. 4189.
28. *Drugs of Today*, 1987, 23 (12), p.p. 669-670.
29. U.S. Pharmacopoeia National Formulary. USP XXI. Washington, D.C. U.S.A. 1984.
30. British pharmacopoeia. Vol. I. y II. United Kingdom. 1988.
31. USP DI. Información de medicamentos. Tomo I. Ministro de sanidad y consumo. Madrid, España. 1989.
32. Doherty, C.; York, P. Furosemide crystal forms; Solid state and physicochemical analyses. *Int. J. Pharm.* 1988, 47, p.p. 141-155.
33. Clarke's. Isolation and identification of drugs. 2a. ed. The Pharmaceutical press, London, Great Britain. 1986, p.p. 634,635.
34. Doherty, C.; York, P. Evidence for solid and liquid state interactions in a furosemide-polyvinilpirrolidone solid dispersion. *J. Pharm. Sci.* 1987, 76 (9), p.p. 731-737.
35. Shah, K.A.; Gupta, V.D.; Stewart, K.R.. Effect of pH, Chlorobutanol, cysteine hydrochloride, ethylene-diaminetetraacetic acid, propylene glycol, sodium metabisulfite and sodium sulfite on furosemide stability in aqueous solutions. *J. Pharm. Sci.* 1980, 69 (5), p.p. 594-596.
36. Ghanekar, A.G.; Gupta, V.D. Stability of furosemide in aqueous systems. *J. Pharm. Sci.* 1978, 67 (6), p.p. 808-816.
37. Rowbotham, P.C.; Stanford, J.B. Some aspects of photochemical degradation of furosemide. *Pharm. Acta Helv.* 1976, 51 (10), p.p. 304-307.
38. Hropot, M. New and investigational diuretics. *Drugs of today*, 1988, 24 (3), p.p. 193-210.
39. Goodman, S. Louis; Gilman, Alfred. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. Interamericana, Mexico. 1978, p.p. 685-709.
40. Litter, Manuel. Tratado de Farmacología experimental y clínica. 6a. ed. El ateneo, Buenos Aires, Argentina. 1983, p.p. 828-870.

41. Valdecasas, García, F. *Farmacología experimental*. 7a.ed. Librería Espaxs, Barcelona, España. 1978. p.p. 339-353.
42. Niazi, Zarfsrez. *Textbook of Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Appleton Century Crafts, New York, U.S.A., 1979. p.p. 21,101,129,146,156,229.
43. Waller, E.S.; Hamilton, S.F. Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *J. Pharm. Sci.* 1982, 71(10). p.p. 1105-1108.
44. Kingsford, H.; Eggers, N.J. An in-vivo-in-vitro correlation for the bioavailability of frusemide tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984, 36: 536-538.
45. Straughn, B.A.; Wood, C.G. Bioavailability of seven furosemide tablets in man. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 1986. Vol. 7. p.p. 113-120.
46. Parsons, D.L. Furosemide binding by Human albumin: comparison of two methods of fluorescence quenching analysis. *J. Pharm. Sci.* 1983, 72 (5). p.p. 542-545.
47. *Hand Book of pharmaceutical excipients*. American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain. U.S.A. 1986.
48. Rubinstein, H.M. Viscosity, vapour pressure and electronmicroscope studies of aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone (Communication). *J. Pharm. Pharmacol.* 1975, 27. p.p. 776,777.
49. Hilton, E.J.; Summers, H.P. The effect of polyvinylpyrrolidones on intestinal ulceration caused by indomethacin. *Int. J. Pharm.* 1986, 32. p.p. 13-19.
50. Hamburger, R.; Azav, E. Autoxidation of polyethylenic non-ionic surfactants and polyethylene glycols. *Pharm. Acta. Helv.* 1975, 50 (1/2). p.p. 10-17.
51. Naji, M.; Najib, M. Characteristics of the in vitro release of ibuprofen from polyvinylpyrrolidone solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 1986, 32. p.p. 229-236.
52. Mura, P.; Liguori, A. Solid dispersions of ibuprofen in urea: effects of urea on dissolution. *Il. Farmaco ed. pr.* 1956, 41 (12). p.p. 377-387.
53. Oth, P.M.; Moes, J.A. In vitro release studies of naproxen from non-aqueous suspensions using naproxen polyvinylpyrrolidone coevaporate. *Acta Pharm. Technol.* 1987,

33 (3), p.p. 131-135.

54. Hilton, E.J.; Summers, H.P. A comparison between in vivo serum levels and in vitro dissolution of indo,ethacin-polymer dispersions systems. *Int. J. Pharm.* 1986, 33, p.p. 219-224.
55. Rogers, A.J.; Anderson, J.A. Physical Charecteristics and dissolution profiles of ketoprofen-urea solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1982, 57 (10-11), p.p. 276-281.
56. Hilton, E.J.; Summers, P.M. The effect of wetting agents on the dissolution of indomethacin solid dispersion system. *Int. J. Pharm.* 1986, 31, p.p. 157-164.
57. Singla, K.A.; Vijan, T. Dissolution of sulphamethoxazole from polyethylene glycols and polyvinil pyrrolidone solid dispersions. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1990, 161 (5), p.p. 875-882.
58. Doherty, C.; York, P. Mechanics of dissolution of furosemide/PVP solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 1987, 34, p.p. 197-205.
59. Ossama, A.; Zeinab, A.; El-Gholmy. Optimization of furosemide tablets, Part 2: Polymorphism of furosemide. *Acta Pharm. Technol.* 1989, 35, p.p. 25-29.
60. Doherty, C.; York, P. Factors involved in quantitative X-ray analysis of solid dispersions. *J. Pharm. Pharmac.* 1985, (Suppl.), 37, 57p.
61. Doherty, C.; York, P. Bioavailability of X-ray amorphous and semi-crystalline furosemide-PVP solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, (Suppl.), 38, 48p.
62. Alonso, M. J.; Maincent, P. A. Comparative biopharmaceutical study of fresh and ageing tolbutamide-polyethyleneglycols solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 1988, 42, p.p. 27-33.
63. Sekikawa, H.; Fukuda, M. Dissolution behavior and gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion systems of dicumarol-polyvinylpyrrolidone and dicumarol  $\beta$ -cyclodextrin. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31 (4), p.p. 1350-1356.
64. Dragnet-Brughmans, M.; Azibi, M. Solubilité et vitesse de dissolution du méprabamate: des cas significatifs. *J. Pharm. Belg.* 1979, 34 (5), 267-271.

65. Yahya, A. M.; Mc. Elnay, J.C. Photodegration of furesemide during storage in burette administration sets. *Int. J. Pharm.* 1986, 31 p.p. 65-68.
66. Jachowicz, Renata. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. *Y.Pretnisolane. Int. J. Pharm.* 1987, 35 p.p. 1-5.
67. Corrigan, O. I.; Timoney, R. F. The influence polyvinylpyrrolidone on the dissolution properties of hydroflumethyazide. *J. Pham. Pharmac.* 1975, 27. p.p. 759-764.
68. Carstensen, T., Jens. *Pharmaceutics of solids and solid dosage forms.* John Wiley & Sons, N.Y., U.S.A., 1976. p.p. 225-228.
69. Chenutob Cl; Chaumell, C. J. Dispersions solides: Rôle du protocole de fabrication sur leurs caractéristiques physico chimiques et étude du bicillysment. *Pharm. Acta. Helv.* 1987, 62 (4). p.p. 121-128.
70. Henry, S.; Legendre, B. Dispersions solides: Étude de confondus a base de diasépan et de poly-oxéthylène-glicol 4000. *Pharm. Acta. Helv.* 1983, 58 (1). p.p. 9-13.
71. Goldverg, H., Arthur; Gibaldi, Milo. Increasing dissolution rates and gastrointestinal avesorption of drugs via solid solutions and eutectic textures. *YV. Chloramphnicol-urea system. J. Pham. Sci.* 1966, 55 (6). p.p. 581-583.
72. Nicklasson, M.; Brodin, A. The relation ship between intrincine dissolution rates and solubilities in the water-ethanol binary solvent system. *Int. J. Pharm.* 1984, 18. p.p. 149-156.
73. Gibaldi, M.; Fieldman, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. *J. Pharm. Sci.* 1967, 56 (10). p.p. 1238-1242.
74. Mura, P.; Ligouri, A. Phase equilibria crystallinty and dissolution rates of ibuprofen-polyethyleneglycol-2000 solid dispersions. II. *Pharmaco Ed. Pr.* 1987, 42 (6). p.p. 157-164.
75. Najib, N.M.; El-Hinnawi, M. A. Physicochemical characterization of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. *Int. J. Pharm.* 1988, 45. p.p. 139-144.

76. Mura, P.; Liguori, A. preparation and dissolution characteristics of solid dispersions of ibuprofen in various polyethylen glycols. II. *Pharmaco Ed. Pr.* 1987, 42 (6). p.p. 149-156.
77. Baverh., Henry, Cristian D., *Gary Instrumental analysis.* Ailin and Bacon Inc. N.Y. U.S.A., 1978. cap 17.
78. Ford L., James. The use of thermal analysis in the study of solid dispersions. *Drug rev. Ind. Pharm.* 1987, 13 (9-11). p.p. 1741-1777.
79. Rastogi, R.P.; Bassi, P.S. Mechanism of eutectic crystallization. *The Journal of physical chemistry.* 1964, 69 (9). pp. 2398-2406.
80. Matsuda, Y.; Tatsumi, E. Physicochemical characterization of furosemide modifications. *Int. J. Pharm.* 1990, 60. pp. 11-26.
81. Najib, N. M.; Suleiman, M. S. Characterization of a diflunizal polyethylene glycol solid dispersion system. *Int. J. Pharm.* 1989, 51. pp. 225-232.
82. Ford, L., James. The influence of polyethylene glycol molecular weight variation on the properties of glutethinide-polyethylene glycol solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1984, 59 (9). pp. 280-288.
83. Kim, H. K. Frank, J. M. Application of differential scanning calorimetry to the study of solid drug dispersions. *J. Pharm. Sci.* 1985, 74 (3). pp. 283-289.
84. Chiou, W. L.; Niazi, S. Phase diagram and dissolution-rate studies on sulfathiazole-urea solid dispersions. 1971, 60 (9). pp. 1533-1537.
85. Bloch, W.D.; Elegakey, A. M. Solid dispersion of chlorothalidone in urea phase diagram and dissolution characteristics. *Pharm. Acta Helv.* 1982, 57 (8). pp. 231-235.
86. Goldberg, H. A.; Gibaldi, Milo. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures III. Experimental evaluation of griseofulvin-succinic acid solid solution. *J. Pharm. Sci.* 1966, 55 (5). pp. 487-492.
87. Duchêne, D.; Debruères, B. improvement of drugs stability by cyclodextrins inclusion complexation. *S.T.P. Pharma.* 1985, 1 (1). pp. 37-43.

88. Theeuwes, F.; Hussain, A. Quantitative analytical method for determination of drugs dispersed in polymers using differential scanning calorimetry. *J. Pharm. Sci.* 1974, 63 (3), pp. 427-429.
89. Goldberg, H. A.; Gabaldi, M. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. Experimental evaluation of a eutectic mixture: urea-acetaminophen system. *Pharm. Acta Helv.* 1986, 55 (5), pp. 482-486.
90. Draguet-Brughmans, M.; Lefebvre, C. Etude physique de dispersions solides de laurylsulfate-de papavérine dans le polyoxyéthylène glycol 4000. *Pharm. Acta Helv.* 1984, 59 (11), pp. 310-315.
91. Ford, L. J.; Rubinstein, H. M. Phase equilibria and dissolution rates of indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1978, 53 (11), pp. 327-332.
92. Collet, H. J.; Flood, L. B. Some factors influencing dissolution from salicylic acid-urea solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.* 1976, 28, pp. 305-308.
93. Ford, L. J.; Stewart, F. A. The properties of solid dispersion of indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol. *Int. J. Pharm.* 1986, 28, pp. 11-22.
94. Takahashi, Y.; Tsukuda, T. Preparation of solid dispersion systems of disopyramide with polyvinylpyrrolidone and  $\gamma$ -cyclodextrin. *Chem. Pharm.* 1986, 28, pp. 11-22.
95. Serajuddin, M. T. Abu; Sheen, Tai-Chang. Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* 1988, 77 (5), pp. 414-417.
96. Silverstein, M. R.; Clayton, B.; Morrill, C. T. Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos. Diana, México, 1980, pp. 85-130.
97. El-Hinnawi, M. A.; Najib, N.M. Ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. Proton nuclear magnetic resonance and infrared studies. *Int. J. Pharm.* 1987, 37, p.p. 175-177.
98. Abdallah, O.Y.; Ghaly, G.M. Solid dispersion of two crystal forms of oxyphenbutazone. *S.T.P. Pharma.* 1986, 2 (13), p.p. 122-125.

99. Jachowicz, Renata. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion system II. Phenytoin. *Int. J. Pharm.* 1987, 35, p.p. 7-12.
100. Ford, L.J.; Rubinstein, H.M. The effect of composition and ageing on the dissolution rates of chlorpropamide-urea solid dispersions. *J. Pharmacol.* 1977, 29, p.p. 688-694.
101. Chiou, W.L. Pharmaceutical applications of solid dispersion system: X-ray diffraction and aqueous solubility studies on griseofulvin-polyethylene glycol 6000 systems. *J. Pharm. Sci.* 1977, 66 (7), p.p. 989-991.
102. Hasegawa, A.; Kawamura, R. Physical properties of solid dispersions of poorly water-soluble drugs with enteric coating agents. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33 (8), p.p. 3429-3435.
103. Takeuchi, H.; Handa, T. Spherical solid dispersions containing amorphous talbutamide embedded in enteric coating polymers or colloidal silica prepared by spray-drying technique. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35 (9), p.p. 3800-3806.
104. El-Sayed, A.A.; Badawi, A.A. Effect of solvent used in the preparation of solid dispersions and microcapsules on the dissolution of drugs. *Pharm. Acta Helv.* 1982, 57 (2), p.p. 61-64.
105. Nozawa, Yosuo; Mizumoto, T.; Takao. Increases in dissolution rate of nifedipine by root mixing with polyvinylpyrrolidone. *Pharm. Acta Helv.* 1986, 61 (12), p.p. 337-340.
106. Ford, L.J. The preparation and properties of tablets containing indomethacin and polyethyleneglycol 6000. *Pharm. Acta Helv.* 1983, 58 (4), p.p. 101-108.
107. Ford, L.J.; Rubinstein, H.M. Ageing of indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersion. *Pharm. Acta Helv.* 1983, 58 (4), p.p. 353-358.
108. Draguet-Brughmans, M.; Greef, de P. Dispersions solides du mébendazole dans l'urée et le PEG. *Pharm. Acta Helv.* 1985, 60 (8), p.p. 238-241.
109. Stökvist, E.; Nytröm, C. Physicochemical aspects of drug release VI. Drug dissolution rate from solid particulate dispersions and the importance of carrier and drug particle properties. *Int. J. Pharm.* 1988, 47, p.p. 51-66.

110. Wood, H.J.; Syarto, J.E. Improved holder for intrinsic dissolution rate studies. *J. Pharm. Sci.* 1965, 51. p.p. 1068.
111. Ford, L.J.; Rubinstein, H.M. Formulation and ageing of tablets prepared from indomethacin/polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1980, 55 (1). p.p. 1-7.
112. Lathia, C.D.; Banakar, U.V. Advances in dissolution technology: design, pros and cons. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1986, 12 (1 & 2). p.p. 71-105.
113. Hir, le A. Les methodes de controlate de dissolution in vitro IV. Colloque Pharmaceutique International de Montpellier (S.T.P.) 1972.
114. Cid, E. Cinetiqué de dissolution de medicaments. *Revie francaise de la pharmacie biochimie.* 1972, 5 (20). p.p. 29-39.
115. Jung C. Helgi. Factores que afectan la disolución de tabletas. (apuntes).
116. Jung C. Helgi. Factores que afectan la disolución de medicamentos. (apuntes).
117. Jung, H.; Espinoza, C.; Abunds, O. Desarrollo de un método para estudios de disolución intrínseca. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas.* 1990, 20 (5). p.p. 18-24.
118. takeuchi, N.; Espinoza, C.; Abundis, O. Desarrollo para un método para estudios de disolución intrínseca. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas.* 1990, 20 (5). p.p. 18-24.
119. Sushama, R. D.; Loyd, V. A. Effervecent solid dispersions of prednisone, griseofulvin and primidone. *Drug Dev. Ind. pharm.* 1989, 15 (50). p.p. 671-689.
120. E. Hall, Cecil. Microscopía electrónica. Urma, Bilbao, España. 1970. p.p. 159-228.
121. El-Banna, H. M.; El-Gholmy, Z. A. Phase diagram and dissolution-rate studies on hydrochlorotiazide-urea solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 1980, 55 (9). p.p. 244-248.
122. Fujii, M.; Terai, H. The properties of solid dispersions of indomethacin, ketapofren and flurbiprofen in phasphatidylcholine. *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36 (6). p.p. 2186-2192.
123. Chiou, W. L.; Riegelman, S. Oral absorption of griseofulvin in gogs: increased absoption via solid dispersion in polythylene glycol 6000. *J. Pharm. Sci.* 1970, 59 (7). p.p. 937-942.

124. Vila-Jato L., José; Blanco, José; Alonso, José M. The effect of the molecular weight of polyethylene glycol on the bioavailability of paracetamol-polyethylene glycol solid dispersions. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38. p.p. 126-128.
125. Améliorer la dissolution des principes actifs pourquoi? comment?. *S.T.P. Pharma.* 1985, 1 (4). p.p. 288-295.
126. Wells I., James. Pharmaceutical preformulation: The Physicochemical properties of drug substances. John Wiley & Sons. N.Y., U.S.A. 1988, p.p. 21-85, 86-102, 192-208.
127. Shriner L., Ralph. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. Limusa, México, 1985. p.p. 44-46.
128. Lachman, Leon; Lieberman A., Nerbert. The Theory and practice of industrial pharmacy. 3a. Ed. Lead Febiger, Phil., U.S.A. 1986. p.p. 3-20, 171-345.
129. Martin, Alfred; Swarbrick, James. Physical Pharmacy. Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 3a. Ed. lead Febiger, Phil., U.S.A. 1983. p.p. 41-186, 272-351, 399-444.
130. Lachman, Leon; Lieberman, A. Pharmaceutical dosage forms I. Tablets. Marcel Dekker Inc. N.Y., U.S.A. 1980. p.p. 1-186.
131. Aiache, J. M.; Devissaguet, J. Ph. Biofarmacia 2a. Ed. El Manual Moderno, México, 1982. p.p. 1-32, 35-51, 127-156, 163-188, 191-344.
132. Popovych, Orest. Nonaqueous solution chemistry. John Wiley & Sons, N.Y., U.S.A. 1981. p.p. 6-30, 44-53.
133. Oslte, Bernard. Estadística aplicada. Limusa, México, 1988. p.p. 104-105, 275-306.