

00524
127



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS DE LIBERACION DEL TRIMETOPRIM POR SU
INCORPORACION EN SISTEMAS POLIMERICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
ADRIANA / ORTIZ CASANOVA



MEXICO, D.F.



2003

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

I



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACION

DISCONTINUA

En el presente artículo se analiza la paginación discontinua en los libros de texto de matemáticas de los niveles de primaria y secundaria en España. Se estudia la presencia de saltos de página y se analiza su impacto en la comprensión y el aprendizaje de los contenidos matemáticos. Se concluye que la paginación discontinua puede ser una herramienta útil para facilitar el aprendizaje de los contenidos matemáticos, siempre y cuando se utilice de manera adecuada y se acompañe de una explicación clara de los saltos de página.

Presidenta

Carolina Muñoz Padilla

Vocal

Marta Del Socorro Alpízar Ramos

Secretario

Marta Josefina Bernad Bernad

1er. Suplente

Juan Manuel Pequeño Lambano

2do. Suplente

Francisco García Olivares

*Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Departamento de Farmacia
Facultad de Químico
UNSAE*

Asesor



Dra. Marta Josefina Bernad Bernad

Substante


Adriana Nix Casanova

D e d i c a t o r i a s

A Geney y Manuela, mis padres, que me dieron la vida y valores que poseo.

A toda mi familia que a pesar de no estar juntos sé que siempre estarán ahí.

A Fina por ser la persona más grandiosa que he conocido, en mi vida profesional.

A ti, Marco, que eres mi vida, mi amor, mi ilusión realizada y con quien quiero compartir todos y cada uno de mis días hasta la eternidad.

A g r a d e c i m i e n t o s

A mis padres, Joney y Manuela, que me dieron la oportunidad de desarrollarme tanto personalmente como profesionalmente. Gracias por haber compartido y realizado parte de mi sueño como persona ante el mundo. Y Gracias por todas las cosas que aun nos faltan por vivir juntos. Los quiero y los amo mucho.

A toda mi familia por formar parte de mi vida y de mi formación como persona. Los quiero a todos y cada uno de ustedes de maneras diversas porque los entiendo.

A Marco por estar en los buenos y malos momentos, aunque aun nos hacen falta muchas cosas por vivir juntos, sé que ahí estarás y no me dejaras caer, y de esa misma manera yo estaré contigo. Gracias, por ser mi vida, mi amor, y mi más grande sueño que ahora veo realizado, junto a ti deseo vivir toda mi vida y compartir los mismos sueños para completar todo lo que soy y he querido ser desde siempre. "Sé lo que quiero aquí y ahora, pero sé lo que quiero aún más haya y sobre todo sé que Te Quiero y deseo que mi corazón se pierda junto al tuyo; no me imagino una vida, una historia sin ti; deseo una vida y una historia juntos..."
Te Amo.

A Tima por ser paciente, confiable, amiga, compañera, cómplice... Gracias por tu cariño, apoyo y dedicación; y especialmente gracias por creer y confiar en mí para realizar mis expectativas de vida. Eres una persona como pocas existen (le voy a extrañar mucho). Y Gracias a Jesús por involucrarse conmigo (...gracias por ponerme roja fácilmente, sé que te divierte...). Ambos son personas maravillosas y siempre dan lo mejor de sí mismos a todas las personas que los rodean. Isabel tiene un gran tesoro al tenerlos como padres. Los Quiero y Aprecio mucho.

A la UNAH, especialmente a la Facultad de Química por haberme brindado la oportunidad de ser parte de su historia, aunque sea solo un pedacito de las miles de historias que se forjan en tu Máxima Casa De Estudios.

A la Mtra. Ma. del Socorro Alfizar Ramos por dedicarle su tiempo a la revisión de este trabajo y por ser una persona de la cual aprendí muchas cosas.

A la Mtra. Carolina Muñoz Padilla por dedicar el tiempo necesario a la revisión de este trabajo.

A aquellas personas que en un momento dado aparecieron en mi vida involucrándose conmigo e influyendo en mí para formarme personal y profesionalmente.

Agradecimientos

A todas las persona que estuvieron involucradas en la elaboración de este trabajo.

Posgrado de Química Analítica

Dra. Araceli Peña Álvarez

Mtra. Carmen

Posgrado de Química Inorgánica

Dr. David Plaz

Dra. Martha Elena Losa Torres

Dra. Silvia

Dr. Jesús Gracia Mora

Posgrado de Química Orgánica

Dr. José Manuel Méndez Rivalot

Investigación en Biología Molecular

Mtra. Adriana

De la U.S.A.I

D. Margarita Portilla D. D.F.C.

D. S. Cecilia Salcedo de D.R.H. x de Polvos

D. F.B. Rosa S. del Villar de R.M.N

D. F.B. Oscar Suárez de R.M.N

*A Laboratorios P.A.R.F.A.R. M. S. A. por las facilidades
prestadas para el término de este trabajo.*

Finalmente, Gracias a ti, que consideras que este trabajo es importante.

ABREVIATURAS.

Siglas	Significado
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
CMEC	Carboximetilcelulosa
DPF	Determinación de los Puntos de Fusión
DRXP	Difracción de Rayos X de Polvos
DS	Dispersión Sólida
DS's	Dispersiones Sólidas
EIR	Espectroscopia Infrarroja
EMO	Estudios de Microscopia Óptica
EVD	Estudios de Velocidad de Disolución
FE	Fórmula Empírica
FHPMC	Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
IR	Infrarrojo
MF	Mezcla Física
MF's	Mezclas Físicas
P	Polímero
PEG	Poli(etilenglicol)
PEG's	Poli(etilenglicoles)
PEG6000	Poli(etilenglicol) 6000
PM	Peso Molecular
PM's	Pesos Moleculares
PVA	Polivinilalcohol
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP's	Polivinilpirrolidonas
PVP40	Polivinilpirrolidona 40

PVP-CL	Crospovidona		
PVP-PVA	Copolímero	de	Polivinilpirrolidona-
	Polivinilacetato		
SDS	Dodecil Sulfato de Sodio		
SS	Soluciones Sólidas		
TF	Tecnología Farmacéutica		
TRIMET	Trimetoprim		
UV	Ultravioleta	-	

ÍNDICE.

	Pág.
Jurado asignado	II
Dedicatorias	III
Agradecimientos	IV
Abreviaturas	VII
Índice	IX
1. Resumen	1
2. Introducción	5
3. Antecedentes	8
3.1. Proceso de Disolución	8
3.2. Dispersiones Sólidas	17
3.2.1. Mezclas Eutécticas	17
3.2.2. Soluciones Sólidas	19
3.2.2.1. Soluciones Sólidas Continuas	20
3.2.2.2. Soluciones Sólidas Discontinuas	20
3.2.2.3. Soluciones Sólidas Cristalinas Substitucionales	21
3.2.2.4. Soluciones Sólidas Cristalinas Intersticiales	22
3.2.2.5. Soluciones Sólidas Amorfas o Dispersiones Sólidas	23
3.2.3. Formulación de Dispersiones Sólidas	24
3.2.4. Métodos de Preparación de Dispersiones Sólidas	27
3.2.4.1. Método de Fusión	27
3.2.4.2. Método de Disolución	30
3.2.4.3. Método de Amasado	32
3.2.5. Acarreadores	33

3.2.5.1. Polietilenglicol	33
3.2.5.1.1. Características Generales de PEG	33
3.2.5.1.2. Influencia de la Longitud de la Cadena de PEG's	35
3.2.5.1.3. Influencia de la Relación Fármaco/PEG	37
3.2.5.1.4. Sistemas Fármaco/PEG	38
3.2.5.1.5. Problemas con PEG's	39
3.2.5.2. Polivinilpirrolidona	40
3.2.5.2.1. Características Generales de PVP's	40
3.2.5.2.2. Influencia de la Longitud de la Cadena de PVP's	42
3.2.5.2.3. Influencia de la Relación Fármaco/PVP	43
3.2.5.2.4. Sistemas Fármaco/PVP	44
3.2.5.2.5. Toxicidad de PVP	45
3.2.5.3. Óxido de Polietileno	45
3.2.5.4. PVA, PVP-CL, PVP-PVA	47
3.2.5.5. Derivados de Celulosa	48
3.2.5.5.1. Características Generales ..	48
3.2.5.5.2. Hidroxipropilmetilcelulosa .	49
3.2.5.5.3. Hidroxipropilcelulosa	50
3.2.5.5.4. Carboximetilcelulosa	51
3.2.5.5.5. Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulosa .	51
3.2.5.6. Poliacrilatos y Polimetacrilatos	52

3.2.5.7. Urea	53
3.2.5.8. Azúcares, Polioles y sus Polímeros	54
3.2.5.9. Emulsificantes	55
3.2.5.10. Ácidos Orgánicos y sus Derivados ..	58
3.2.5.11. Otros Acarreadores	59
3.2.6. Caracterización de Dispersiones Sólidas	60
4. Planteamiento del Problema y Objetivos	64
5. Material y Metodología	66
5.1. Material	66
5.2. Metodología	67
5.2.1. Curva de Calibración de Trimetoprim	67
5.2.2. Estudios en Disolución	67
5.2.3. Elaboración de MF's y DS's	68
5.2.3.1. Mezclas Físicas	69
5.2.3.2. Dispersiones Sólidas	69
5.2.4. Caracterización de MF's y DS's	70
5.2.4.1. Espectroscopía Infrarroja	71
5.2.4.2. Difracción de Rayos X de Polvos	71
5.2.4.3. Determinación de Puntos de Fusión ..	72
5.2.4.4. Calorimetría Diferencial de Barrido	73
5.2.4.5. Estudios de Microscopía Óptica	73
5.2.4.6. Estudios de Velocidad de Disolución ..	74
6. Resultados y Discusión	76
6.1. Curva de Calibración de Trimetoprim	76
6.2. Estudios en Disolución	77
6.3. Espectroscopía Infrarroja	83
6.4. Difracción de Rayos X de Polvos	90
6.5. Determinación de Puntos de Fusión	94
6.6. Calorimetría Diferencial de Barrido	97
6.7. Estudios de Microscopía Óptica	100

6.8. Estudios de Velocidad de Disolución	107
7. Conclusiones y Perspectivas	114
8. Bibliografía	120
9. Anexos	136
9.1. Anexo A. Monografía de Trimetoprim	136
9.1.1. Nombre, Fórmula y Peso Molecular	136
9.1.2. Apariencia	136
9.1.3. Propiedades Físicas	136
9.1.3.1. Absorción en el Ultravioleta	136
9.1.3.2. Rotación Óptica	137
9.1.3.3. Punto de Fusión	137
9.1.3.4. Solubilidad	137
9.1.3.5. Constante de Disociación	138
9.1.4. Espectro Antibacteriano	138
9.1.5. Mecanismo de Acción	139
9.1.6. Resistencia Bacteriana	140
9.1.7. Absorción, Destino y Eliminación	140
9.1.8. Efectos Adversos	141
9.1.9. Aplicaciones Terapéuticas	142
9.2. Anexo B. Monografía de PEG	144
9.2.1. Nombres Comerciales	144
9.2.2. Sinónimos	144
9.2.3. Fórmula Estructural, Nombre Químico, Fórmula Empírica y Peso Molecular	144
9.2.4. Categoría Funcional	145
9.2.5. Aplicaciones en Formulación o Tecnología Farmacéutica	145
9.2.6. Descripción	147

9.2.7. Características Físicas	147
9.2.8. Solubilidad	148
9.2.9. Incompatibilidades	148
9.2.10. Toxicidad	148
9.3. Anexo C. Monografía de PVP	150
9.3.1. Nombres Comerciales	150
9.3.2. Sinónimos	150
9.3.3. Fórmula Estructural, Nombre Químico, Fórmula Empírica y Peso Molecular	150
9.3.4. Categoría Funcional	151
9.3.5. Aplicaciones en Formulación o Tecnología Farmacéutica	151
9.3.6. Descripción	151
9.3.7. Características Físicas	152
9.3.8. Solubilidad	152
9.3.9. Incompatibilidades	153
9.3.10. Toxicidad	153

1. RESUMEN.

El Trimetoprim es un fármaco usado como sinérgico de las Sulfamidas, y es empleado tanto en salud humana como animal. Recientemente se ha estudiado su sinergia en pollos y los resultados demuestran que desaparece en los primeros instantes de la administración ya que su velocidad de eliminación es mucho más rápida comparada con la Sulfamida. Conjuntamente a este problema, el medicamento es administrado directamente en un tinaco dispensador de agua y el Trimetoprim se disuelve muy lentamente en comparación con las Sulfamidas, por lo cual el pollo nunca toma la cantidad adecuada de fármaco.

Por otro lado, las dispersiones sólidas describen a una familia de formas farmacéuticas en donde el fármaco es dispersado en una matriz biológicamente inerte, y se ha observado que incrementan la liberación *in vitro* del fármaco comparada con la forma farmacéutica convencional, lo cual repercute en un incremento en la liberación *in vivo* traduciéndose en un aumento de la biodisponibilidad oral. Además, los acarreadores usados, tradicionalmente, son polímeros solubles en agua como Polietilenglicol 6000 (PEG 6000), Polivinilpirrolidona 40 (PVP 40) o empleando materiales de bajo peso molecular, por ejemplo los azúcares.

Para brindar una solución a este problema se desarrolló un trabajo en el cual se elaboró una serie de dispersiones sólidas (comparadas con sus respectivas mezclas físicas), en donde se dispersa el Trimetoprim en una matriz polimérica inerte, como PEG 6000 o PVP 40, para así modificar las características de velocidad de disolución del fármaco. Para determinar la forma del estudio a desarrollar se realizaron experimentos previos los cuales se describen a continuación, definiendo la ruta a seguir.

Inicialmente, se realiza una curva de calibración determinando las bandas de absorción de Trimetoprim, para así poder monitorearlo en su interacción con los polímeros.

A continuación, se realiza un estudio en disolución precisando la interacción entre PEG 6000 con Trimetoprim y PVP 40 con Trimetoprim, siguiendo los cambios en la banda característica de Trimetoprim dada la interacción entre este y los polímeros, usando Espectroscopia UV-Visible. De esta manera, se obtienen las correspondientes tendencias y constantes de equilibrio en la reacción.

Posteriormente se lleva a cabo la formación de las dispersiones sólidas por el método de amasado en una proporción constante de Trimetoprim con respecto a

proporciones variables del polímero en relaciones peso(g)/peso(g): 1 a 2, 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 1 a 10 y 1 a 50; junto con ellas se realizan sus correspondientes mezclas físicas.

Finalmente, tanto las dispersiones sólidas como las mezclas físicas se caracterizan usando Espectroscopía Infrarroja, Difracción de Rayos X de Polvos, Calorimetría Diferencial de Barrido, Determinación de Puntos de Fusión y Estudios de Microscopía Óptica; además de estudiar los cambios en la Velocidad de Disolución del Trimetoprim, por medio de Espectroscopia UV-Visible, en los diferentes preparados comparado con su comportamiento individual. Estableciendo así la influencia de los polímeros en el fármaco de estudio.

Se observó que en los espectros de IR se presentan interacciones entre los polímeros (PEG 6000 o PVP 40) y el fármaco, aunque de manera más evidente en las dispersiones sólidas que en las mezclas físicas. También se determinó que en los casos en los cuales se usó PVP 40 como acarreador se presenta mayor interacción con Trimetoprim que con PEG 6000/Trimetoprim.

De los estudios de DRXP, CDB, DPF y EMO se determina que se ha modificado la cristalinidad de Trimetoprim por haber sido incorporado en los

polímeros, lo cual modifica su punto de fusión semejante o cercano al del tipo de polímero usado. También se tiene que para aquellos casos en los cuales se usó PVP 40 como acarreador se presenta mayor interacción con el Trimetoprim que con PEG 6000/Trimetoprim.

Finalmente, se obtuvo un incremento en la velocidad de disolución de Trimetoprim tanto en dispersiones sólidas como en mezclas físicas, aunque en mayor proporción para aquellas dispersiones en las cuales se emplea PVP 40 como matriz polimérica.

2. INTRODUCCIÓN.

Se sabe que de un grupo formado por muchos fármacos, sintetizados y/o modificados a partir de un fármaco conocido, sólo unos cuantos de ellos tienen una actividad farmacológica específica, lo cual representa un gran costo tanto de recursos humanos como económicos al no poder ser utilizados como principios activos en formulaciones farmacéuticas para uso humano y/o veterinario. Al mismo tiempo, se ha evidenciado que la mayoría de las veces, esa ausencia de actividad farmacológica, es solamente *in vivo*, por lo cual se piensa que se debe a propiedades fisicoquímicas y/o biofarmacéuticas no apropiadas del principio activo.

Por lo anterior, la investigación en Farmacia ha revelado un gran interés en el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas, que a partir del entendimiento de la problemática de cada fármaco, sea capaz de mejorar la solubilidad, velocidad de disolución, liberación, absorción, etc.

Aunado a lo anterior, al desarrollar una nueva forma farmacéutica, o mejorar una ya existente, se pretende que la formulación sea estable y que el principio activo se libere en el sitio, cantidad y tiempo adecuados para poder asegurar que se producirá la respuesta terapéutica deseada, además de no ser tóxicos para el organismo.

Así, el Trimetoprim (figura 1), un fármaco ampliamente usado como sinérgico de las Sulfamidas, y empleado tanto en salud humana como animal presenta este tipo de problemática, por mucho tiempo se han extrapolado los resultados de los estudios de farmacocinética realizados en humanos a cualquier especie animal, pero recientemente se ha comprobado que esto no es cierto dado que la sinergia del Trimetoprim, por ejemplo, en pollos acaba en los primeros instantes de la administración ya que la velocidad de liberación de este es mucho más rápida que la de las Sulfamidas.

Este problema se debe, en parte, a que el medicamento es administrado directamente en un tinaco dispensador de agua y el Trimetoprim se disuelve muy lentamente en comparación con las Sulfamidas, por lo cual el pollo nunca toma la cantidad adecuada de fármaco.

Por otro lado, se tienen registros bibliográficos en donde la formación de dispersiones sólidas, en las cuales se tiene dispersado él o los principios activos en una matriz biológicamente inerte, usualmente polimeros, utilizando diferentes metodologías como la de amasado, fusión o disolución entre otros, suponen un camino eficaz para mejorar las características de solubilidad de cualquier sustancia poco o nada soluble en agua; y al mismo tiempo controlar la liberación de los mismos

incrementando de esta manera, la biodisponibilidad del fármaco.

Conjuntamente, se han realizado estudios toxicológicos de estos polímeros y en general se ha comprobado su inocuidad. Por lo tanto, su uso como coadyuvantes en formulaciones farmacéuticas supone una buena opción a la mejora de las propiedades inadecuadas de algunos fármacos.

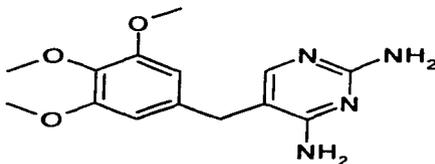


Figura 1. Estructura Química del Trimetoprim.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. ANTECEDENTES.

3.1. PROCESO DE DISOLUCIÓN.

La velocidad de disolución se define como la cantidad de sustancia que se disuelve por unidad de tiempo, en condiciones preestablecidas de temperatura, presión, naturaleza del disolvente y superficie de intercambio sólido-líquido. La disolución es considerada como una forma específica de reacción en la que la transferencia de masa es el resultado neto entre liberación y depósito de moléculas de soluto en la superficie del sólido (5).

Las etapas de la disolución engloban la interacción entre soluto y disolvente (formación de la interfase sólido-líquido y solvatación del sólido) y difusión de los productos de la reacción en el medio de disolución (28). La constante de velocidad de estos dos procesos que sea numéricamente menor, condicionará el proceso de disolución; o lo que es lo mismo, en función de la constante de velocidad será la etapa de interacción o de difusión el elemento condicionante de la disolución.

Por tanto, se deduce que para conseguir la disolución de un soluto en un solvente dado, es condición imprescindible la existencia de una interacción soluto-disolvente. Las sustancias

3. Antecedentes

escasamente solubles en agua, lo son porque la liberación de moléculas desde el soluto y la combinación con las moléculas de agua tiene lugar en una proporción muy pequeña (5).

Al administrar un fármaco por vía oral, el mayor problema que se plantea es su absorción. Ésta consta de tres fases:

- * Disolución del fármaco, es decir, interacción entre fármaco y fluido gástrico o intestinal.
- * Difusión del fármaco hasta alcanzar la barrera gastrointestinal.
- * Transporte a través de esta barrera para alcanzar la sangre.

En el caso de fármacos poco solubles, el paso limitante es el primero por ser él más lento de los tres (5).

Para estimar el comportamiento de disolución en una sustancia en un disolvente determinado, es necesario llevar a cabo su estudio de disolución en condiciones perfectamente establecidas. Es un hecho conocido, que factores ajenos a la naturaleza de soluto y disolvente van a condicionar su proceso de disolución en cuanto a evolución de la concentración de soluto disuelto en el tiempo de disolución (5).

Levy y Hayes (44) en 1960 fueron los primeros en prestar atención a la importancia que

puede tener una velocidad de agitación para obtener resultados de disolución discriminativos y datos correlacionables con los datos *in vivo*. Posteriormente en 1962, Hamlin et. al. (25) obtuvieron un incremento sigmoideal en la velocidad de disolución al aumentar la velocidad de agitación, sugirieron la siguiente relación (ecuación 1):

Ecuación 1.

$$k = aw^b$$

donde:

a y b, son constantes.

w, es la velocidad de agitación.

k, es la constante de velocidad de disolución, derivada desde la ecuación de Noyes-Whitney (ecuación 2):

Ecuación 2.

$$dm/dt = k(C_s - C_t)$$

dm/dt , define la velocidad de disolución.

C_s , es la solubilidad del fármaco.

C_t , es la concentración del fármaco disuelto al tiempo t.

Levich (42) (1962) propuso (Ecuación 3):

Ecuación 3.

$$k = D/h = 0.62 D^{2/3} \eta^{1/6} w^{1/2}$$

donde:

D, es el coeficiente de difusión.

h, es el espesor de la capa de difusión.

η , es la viscosidad cinética.
 w , es la velocidad de agitación.

La importancia de la velocidad de agitación, radica en que es el factor que va a condicionar la difusión del principio activo, a través del medio.

Todos los autores se encuentran de acuerdo en cuanto a la temperatura a la que debe realizarse el ensayo, esta ha de oscilar lo menos posible alrededor de 37°C (83) ya que se pretende simular las condiciones *in vivo* de un organismo. Pero en algunas ocasiones deberá ajustarse a las condiciones de trabajo, las cuales pretendemos simular; por ejemplo $\approx 25^\circ\text{C}$ para realizar un estudio en donde la temperatura ambiente afecta el proceso de disolución.

La naturaleza del medio de disolución condiciona el proceso de disolución. En un principio es aconsejable utilizar como fluido de disolución el agua, y en etapas más avanzadas del estudio adicionar diferentes elementos a este fluido, tales como soluciones amortiguadoras, con el fin de estudiar la influencia que tiene el pH del medio sobre el proceso de disolución del fármaco (82).

Otros factores que van a modificar el perfil de disolución son la geometría y cantidad de soluto.

La geometría de las partículas en disolución condiciona su superficie, y dado que la liberación de moléculas del soluto hacia el medio se produce a partir de la superficie de las mismas, aquellos factores que la condicionan repercutirán en el perfil de disolución, por ello tiene una gran importancia el tamaño medio de partícula si el soluto a ensayar se adiciona sobre el medio en forma pulverenta (84).

La influencia de este factor sobre la velocidad de disolución viene explicada por la ecuación de Noyes-Whitney (ecuación 4), que describe el proceso de disolución de fármacos al estado sólido:

Ecuación 4.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA(C_s - C_t)}{h}$$

donde:

dm/dt , define la cantidad de fármaco disuelto en la unidad de tiempo.

D, es el coeficiente de difusión a través de una capa estática de líquido.

A, es el área superficial.

C_s , es la solubilidad del fármaco.

C_t , es la concentración del fármaco disuelto al tiempo t.

h, es el espesor de la capa de difusión.

Si aumenta el área superficial aumentará la velocidad de disolución. Por esta razón son muchos los recursos utilizados para disminuir el tamaño de partícula. Sin embargo, la reducción del tamaño de partícula no siempre se traduce en un incremento en la velocidad de disolución, ya que al aumentar la superficie específica se produce un aumento en la energía libre superficial que conlleva al aumento de fuerzas de Van der Waals entre las partículas, sobre todo si se trata de partículas no polares; otro problema con el que nos enfrentamos en estos casos es la adsorción de aire, lo que disminuye la capacidad de humectación; también puede ocurrir con aquellos sólidos con propiedades plásticas que al realizar la molienda se libere energía, y ésto da lugar a la formación de polimorfos que pueden afectar el proceso de disolución (11). Además hay que considerar la mayor facilidad para la oxidación y los problemas de inestabilidad y reológicos debidos a la gran superficie expuesta al medio.

Es tan notoria la importancia del tamaño de la muestra de soluto para disolver que el utilizar una u otra cantidad supone la utilización de una u otra ecuación para explicar la velocidad de disolución. Así cuando la cantidad de soluto adicionada es tal que su total disolución supondría alcanzar concentraciones próximas o superiores a la solubilidad de dicho soluto, la ecuación a emplear corresponde a (ecuación 5):

Ecuación 5.

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DA}{vh} (C_s - C_t)$$

donde:

dc/dt , define la evolución de la concentración de fármaco disuelto frente al tiempo.

k , es la constante de velocidad de disolución.

D , es el coeficiente de difusión.

A , es el área superficial.

v , es el volumen del medio de disolución.

h , es el espesor de la capa de difusión.

C_s , es la solubilidad del fármaco.

C_t , es la concentración del fármaco disuelto al tiempo t .

Por el contrario, si la cantidad de soluto adicionado al medio de disolución permite alcanzar una concentración máxima C_t , muy inferior al parámetro de solubilidad, se dice que se trabaja en condiciones sink, y la ecuación queda reducida a (ecuación 6):

Ecuación 6.

$$\frac{dc}{dt} = k \frac{DA}{vh} C_s$$

Para conocer A , Watanave (84), ideó una serie de ecuaciones basados en los parámetros que se miden en un cristal (ecuación 7 y 8):

Ecuación 7.

$$A_{esp} = 2(ab + bc + ca)$$

Ecuación 8.

$$A = \frac{A_{esp}}{adc\rho}$$

donde:

a, b y c, son parámetros del cristal, en micras.

ρ , es la densidad del principio activo.

A, es el área superficial.

A_{esp} , es la superficie específica.



Figura 2. Parámetros a, b y c de los cristales.

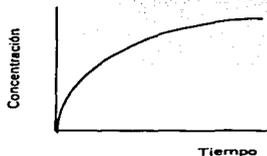


Figura 3. Perfil de disolución en condiciones no sink.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

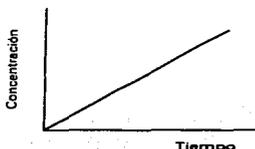


Figura 4. Perfil de disolución en condiciones sink.

Si consideramos una partícula en el seno de un solvente, al avanzar el proceso de su disolución se detecta una modificación en cuanto a su forma y tamaño, la modificación de la forma se debe a que en las partículas cristalinas todas las caras de las partículas no tienen porque tener igual densidad de materia,

Además existen fisuras y huecos que van a afectar a la velocidad de disolución, por ello si consideramos una partícula de forma paralelepípedo, habitualmente durante su disolución no se mantendrá la forma, sino que se verán suavizadas las aristas.

El que una partícula se disuelva de forma homogénea por todas sus caras, recibe el adjetivo de isométrica, es decir que la relación entre superficie y volumen se mantiene constante a lo largo del tiempo de disolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si se mantuviera constante durante el proceso de disolución, la superficie de soluto en contacto con el sólido, así como el volumen, la trayectoria que indica la evolución de la concentración de soluto disuelto frente al tiempo sería una línea recta, cuya pendiente correspondería a la denominada por varios autores velocidad de disolución intrínseca, cuyas unidades son [mg/min/cm²] (51).

3.2. DISPERSIONES SÓLIDAS.

3.2.1. MEZCLAS EUTÉCTICAS.

La revisión de DS's no puede estar completa sin una exploración previa de la definición de mezclas eutécticas las cuales son un medio para mejorar la solubilidad de compuestos de baja solubilidad (41).

Una mezcla eutéctica simple consiste en dos compuestos los cuales son completamente miscibles en el estado líquido pero sólo en una extensión limitada en el estado sólido (Figura 5) (41).

Cuando una mezcla de A y B con composición E es enfriada, A y B cristalizan simultáneamente; sin embargo, cuando otras composiciones son enfriadas, uno de los componentes inicia la cristalización antes que el otro (41).

Las mezclas eutécticas sólidas son usualmente preparadas enfriando rápidamente una co-disolución líquida fundida de los dos compuestos para obtener una MF de cristales muy finos donde se encuentran ambos componentes (41).

Cuando una mezcla con composición E, consiste de un fármaco ligeramente soluble y un acarreador altamente soluble en agua e inerte; los cuales se disuelven en un medio acuoso, el acarreador se disuelve rápidamente, liberando cristales muy finos del fármaco (41).

El aumento en el área superficial del fármaco en la suspensión resultante, genera un aumento en la velocidad de disolución y por lo tanto puede aumentar la biodisponibilidad (41).

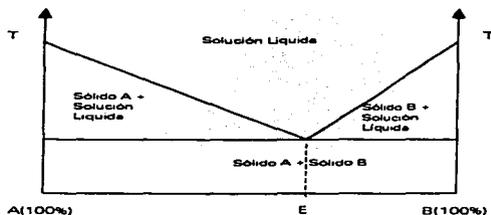


Figura 5. Diagrama de fases para un sistema eutéctico.

3.2.1. SOLUCIONES SÓLIDAS.

Las soluciones sólidas son semejantes a las soluciones líquidas, ya que consisten de una sola fase independientemente del número de componentes. Las soluciones sólidas de un fármaco poco soluble en agua disuelto en un acarreador con una buena solubilidad acuosa son de particular interés para una mejoría en la biodisponibilidad oral. En el caso de soluciones sólidas, el tamaño de partícula del fármaco ha sido reducido hasta su mínimo tamaño, semejante a dimensiones moleculares, y la velocidad de disolución es dependiente de la velocidad de disolución del acarreador. Con una selección juiciosa de un acarreador, la velocidad de disolución del fármaco puede incrementarse en varios órdenes de magnitud (41).

Las soluciones sólidas pueden ser clasificadas de acuerdo a dos métodos. El primero, según la miscibilidad (soluciones sólidas continuas, soluciones sólidas discontinuas) o en el segundo caso, de acuerdo al modo en el cual las moléculas solvatadas son distribuidas en el medio de disolución (soluciones sólidas cristalinas substitucionales, soluciones sólidas cristalinas intersticiales o soluciones sólidas amorfas) (41).

3.2.2.1. SOLUCIONES SÓLIDAS CONTINUAS.

En una solución sólida continua, los componentes son miscibles en todas las proporciones. Teóricamente, se forma un enlace estrecho entre los dos componentes el cual es más fuerte que el enlace entre las moléculas de los componentes individuales (41).

3.2.2.2. SOLUCIONES SÓLIDAS DISCONTINUAS.

En el caso de las soluciones sólidas discontinuas, la solubilidad de cada uno de los componentes en el otro componente es limitada. Un típico diagrama de fases se muestra en la figura 6, α y β muestran las regiones de soluciones sólidas verdaderas. En estas regiones, uno de los componentes sólidos es completamente disuelto en el otro componente sólido. Hay que notar que por debajo de cierta temperatura, la solubilidad de ambos componentes comienza a decrecer. De todos modos, las soluciones sólidas pueden ser utilizadas como una estrategia de forma farmacéutica la cual depende no sólo de las solubilidades de ambos componentes sino que también de la dosis del fármaco (41).

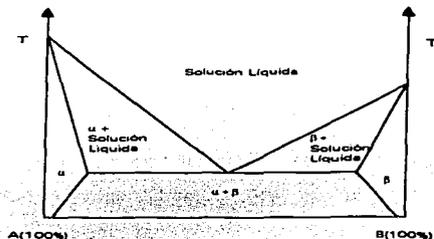


Figura 6. Diagrama de fases para DS's discontinuas.

3.2.2.3. SOLUCIONES SÓLIDAS CRISTALINAS SUBSTITUCIONALES.

Las soluciones sólidas clásicas tienen una estructura cristalina, en la cual las moléculas de soluto pueden ser substituidas por moléculas de solvente en la red cristalina o adaptarse en los intersticios entre las moléculas de solvente. Una solución sólida cristalina substitucional es detallada en la figura 7. Para dar este tipo de soluciones sólidas las moléculas de soluto y disolvente no deben de diferir mas del 15% en tamaño (41).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

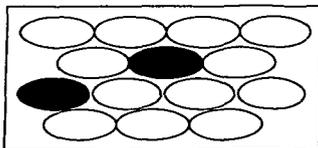


Figura 7. Solución sólida cristalina sustitucional.

3.2.2.4. SOLUCIONES SÓLIDAS CRISTALINAS INTERSTICIALES.

En soluciones sólidas intersticiales, las moléculas disueltas ocupan los espacios intersticiales entre las moléculas de solvente de la red cristalina (Figuras 8 y 9). Para esto las moléculas del soluto deben tener un diámetro no mayor al 0.59 del tamaño de las moléculas de disolvente (41).

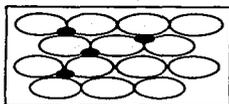


Figura 8. Solución sólida cristalina intersticial.



Figura 9. Solución sólida intersticial de pequeñas moléculas cristalinas entre un polímero.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.2.2.5. SOLUCIONES SÓLIDAS AMORFAS O DISPERSIONES SÓLIDAS.

En las soluciones sólidas amorfas, las moléculas de soluto son dispersadas irregularmente dentro del solvente amorfo, (Figura 10). Pueden usarse acarreadores tales como ácido cítrico, urea, azúcares (sucrosa, dextrosa y galactosa), polímeros orgánicos como son Polivinilpirrolidona (PVP), Polietilenglicol (PEG) y varios derivados de la celulosa los cuales han reportado mejorar las propiedades de disolución de los fármacos (8).

Los polímeros acarreadores son particularmente apropiados para formar soluciones sólidas amorfas como los polímeros mismos que se presentan en forma de una cadena polimérica amorfa (41).



Figura 10. Soluciones sólidas amorfas o DS's.

El término DS se refiere a la dispersión de uno o más principios activos en un acarreador inerte o matriz al estado sólido. En Tecnología Farmacéutica, son

comúnmente usadas para resolver problemas relacionados con una baja solubilidad en agua y baja biodisponibilidad del principio activo, inestabilidad, problemas de dosificación y otros (19).

Se ha reportado que las DS's pueden controlar la velocidad de liberación de fármacos muy solubles en agua (clorhidrato de oxprenolol) combinando etilcelulosa insoluble en agua e HPC muy soluble en agua, ambos tienen diferentes pesos moleculares modificando la velocidad de liberación del fármaco (57). Y se ha encontrado que la velocidad de liberación del fármaco desde las DS's se decreta porque es retenido en las diferentes capas de los polímeros que lo recubren, formando aparentemente una esfera (41).

3.2.3. FORMULACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS.

A principios de los 60's, Sekiguchi, reportó la formulación de mezclas eutécticas que mejoraban la velocidad de liberación y por lo tanto la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Las combinaciones eutécticas como sulfatiazol/urea (62) y cloranfenicol/urea (63) sirven como ejemplo para la preparación de fármacos poco solubles en acarreadores altamente solubles en agua. Ambas preparaciones exhiben rápida liberación y mejoran la biodisponibilidad comparadas con las formulaciones convencionales. Estas características pueden aclararse de la siguiente

manera, después de la disolución de la urea, una fina suspensión de partículas del fármaco es expuesta al medio de disolución (o fluidos Gastrointestinales), y además aumenta la humectabilidad de las partículas del fármaco en la suspensión por presencia del polímero, contribuyendo al aumento en la velocidad de disolución.

Los siguientes en desarrollar la elaboración de DS's fueron Levy (43) y Kanig (35). Posteriormente, Goldbert (20), (21), (22), (23) y Taylor (74) en múltiples trabajos concluyeron que la mejoría en las características de disolución no sólo se debe a la reducción en el tamaño de partícula, lo cual hace que después de que el acarreador ha sido disuelto, el fármaco sea molecularmente dispersado en el medio de disolución, si no que también otra razón para mejorar la velocidad de disolución es que el fármaco no tiene una estructura cristalina en la DS, lo cual hace que la energía normalmente requerida para romper la estructura cristalina del fármaco no es una limitación para la liberación del fármaco desde la DS (41).

Otra manera por la cual las DS's pueden mejorar la disolución es por el aumento en la humectabilidad del fármaco (60). Cuando los acarreadores no tienen actividad sobre la superficie como lo son la urea y el ácido cítrico, pueden mejorar las características de humectabilidad del fármaco. Por supuesto, si los acarreadores tienen actividad en la superficie tales

como; el ácido cólico, las sales biliares, los ésteres de colesterol y la lecitina, mejoran aún más las características de humectabilidad del fármaco (41).

Otro modo por el cual los acarreadores influyen en las propiedades de disolución del fármaco es vía solubilización directa o por efectos de cosolvenca (60). Otros factores que pueden contribuir a incrementar la velocidad de disolución a partir de DS's son la reducción en la agregación y aglomeración de fármacos hidrofóbicos (60) y la obtención de formas poliméricas (60).

Las relaciones entre las características de liberación de las soluciones sólidas y una MF de ambos componentes varia con la combinación fármaco/acarreador. Por ejemplo la velocidad de liberación desde DS's de prednisolona/Cremophore es similar a la velocidad de liberación desde una simple mezcla de ambos componentes (30). Una MF de gliburide/PEG 6000 exhibe mejor solubilidad y se refleja en un aumento de la velocidad de disolución comparada con el fármaco puro (6). La solubilidad de paracetamol en urea es mejor que el paracetamol solo (20). Sin embargo, la solubilidad de sulfatiazol es adversamente afectada por la mezcla en urea. (62). En general, las velocidades de disolución son comparadas contra el fármaco puro, una MF y la solución sólida para así evaluar los beneficios al preparar una solución sólida.

3.2.4. MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS.

La selección del acarreador y el método de preparación presenta una importante influencia en las propiedades resultantes de las DS's (19).

Las DS's pueden ser preparadas por diferentes métodos (60), los cuales son utilizados dependiendo de las características propias del fármaco y del acarreador.

3.2.4.1. MÉTODO DE FUSIÓN.

Sekiguchi y Obi (62)) usaron el método de fusión para preparar mezclas eutécticas simples. Sulfatiazol y urea fueron fundidos juntos, a una temperatura arriba del punto eutéctico posteriormente fueron enfriadas por medio de un baño de hielo. El sólido eutéctico resultante fue pulverizado para reducir el tamaño de partícula. Cuando es sometido a enfriamiento el fármaco es atrapado en la matriz polimérica debido a una sobresaturación del polímero presente en la mezcla. Una dispersión molecular puede alcanzarse dependiendo del grado de sobresaturación y de la velocidad de enfriamiento empleada durante el proceso. En otras palabras, el proceso tiene un efecto en la dispersión resultante y puede ser variada para optimizar el producto.

Un prerequisite para formar soluciones sólidas por el método de fusión, es la miscibilidad del fármaco en el acarreador en su forma molecular. Una limitación para el uso de este método, es la termoestabilidad del fármaco y el acarreador. Si altas temperaturas son requeridas, el fármaco puede descomponerse o evaporarse. Por supuesto, que reacciones oxidativas pueden ser evitadas por procesos realizados en una atmósfera inerte o en condiciones de vacío, mientras que la evaporación puede ser evitada por procedimientos en sistemas cerrados (41).

Debido a estas limitaciones, el método de solventes se vuelve popular en los 70-80's. En recientes años, sin embargo, el método de fusión se ha retomado en una forma variada conocida como fusión-extrusión. La extrusión de polvos pulverizados ha sido ampliamente usada en las ciencias farmacéuticas por muchos años. La fusión-extrusión es un modo muy común en los procesos plásticos en la industria de los polímeros, pero Speiser (15) y Hüttenrath (41) fueron los primeros en adaptar el proceso para usos farmacéuticos. En años recientes, este método ha sido usado para la manufactura de soluciones sólidas. Un esquema de este método se muestra en la figura 11. La mezcla fármaco/acarreador es procesada con un extrusor de tornillo sinfín del mismo tipo usado en la industria de polímeros. La mezcla fármaco/acarreador es simultáneamente fundida, homogeneizada y luego

extruida formando tabletas, gránulos, laminas, barras o polvos. Una ventaja del método, es que la mezcla fármaco/acarreador esta sólo sujeta a elevadas temperaturas por 1 minuto, lo cual aumenta las probabilidades de ser usado para fármacos termolábiles.

Otra alternativa para aquellos fármacos que son termolábiles es por calentamiento-giro-fusión. Donde, el fármaco y el acarreador son fundidos en un tiempo extremadamente corto en un mezclador a alta velocidad y, en el mismo aparato, se dispersa aire o gas inerte en una torre de enfriamiento (41).

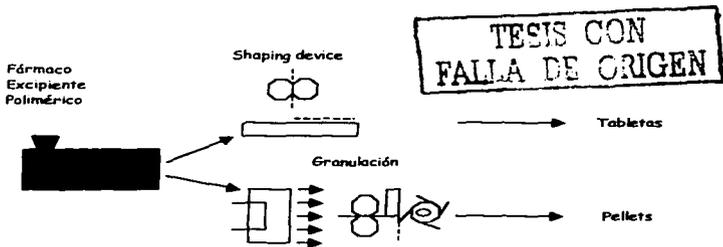


Figura 11. Esquema de un extrusor de tornillo sin fin.

Es evidente que el método de fusión influye en el comportamiento de las DS's, como en el caso de las realizadas con diazepam y PEG 6000 (60). Las relaciones con mayores porcentajes de acarreador tienen una velocidad de disolución, la cual se ve

incrementada en los primeros 5 minutos de los perfiles de disolución. Ésta rápida liberación es atribuida a la presencia del fármaco en un estado muy fino de subdivisión. Esto es principalmente debido a la reducción significativa del tamaño de partícula del fármaco, agregado al efecto de solubilización y humectabilidad debida al acarreador.

Se sabe que la temperatura de solidificación juega una importante influencia sobre la velocidad de disolución de las DS's. Sin embargo, se tiene poca información sobre los efectos de la temperatura de cristalización sobre la microestructura de las DS's obtenida (19)). La velocidad de solidificación juega un papel importante en el control de la velocidad de disolución del producto obtenido. Un tiempo de cristalización corto, produce la formación de pequeños cristales aumentando así la velocidad de disolución; mientras que un tiempo de cristalización largo favorece la formación de cristales muy grandes con velocidades de disolución bajas (19).

3.2.4.2. MÉTODO DE DISOLUCIÓN.

Tachibani y Nakumara (71) fueron los primeros en disolver tanto el fármaco como el acarreador en un solvente común y evaporar el solvente por medio de vacío y así producir soluciones sólidas. Ellos desarrollaron una solución sólida de β -caroteno, altamente lipofílico, en un acarreador muy soluble en

agua, Polivinilpirrolidona (PVP). El método de evaporación fué tomado desde Mayersohn y Gibaldi (46). Para la disolución de griseofulvina y PVP en cloroformo, y la posterior evaporación del solvente, hasta alcanzar una DS. La velocidad de liberación desde la DS fue 11 veces mayor que cuando se empleó el fármaco micronizado, dependiendo de la relación entre el fármaco y el acarreador. Bates (4) introduce el término co-precipitación para describir a las DS's que han sido realizadas por el método de evaporación de solventes. Simonelli (66) usa el término co-precipitación más correctamente para describir una DS de sulfatiazol y PVP que ha sido precipitada desde una solución de cloruro de sodio en adición de ácido clorhídrico. Las DS's que son realizadas por el método de evaporación de solventes deben ser realmente llamados co-evaporados en lugar de co-precipitados.

Un prerrequisito para la realización de una DS por el método de solventes, es que tanto el fármaco como el acarreador sean suficientemente solubles en el mismo solvente. El solvente puede ser removido por una gran variedad de métodos. Las temperaturas usadas para la evaporación de solventes usualmente se encuentran en un rango de 23-65°C. Los solventes pueden ser eliminados por liofilización o por spray-drying (secado por aspersión). Estos métodos pueden ser usados para eliminar solventes orgánicos en condiciones con pequeñas variaciones y evitar cambios drásticos al desarrollar el producto. Otro de los puntos

importantes a considerar es la evaporación total del solvente y el tipo de solvente usado, ya que este debe ser atóxico (41).

Con el descubrimiento del método de solventes, muchos de los problemas asociados con el método de fusión fueron resueltos. Por ejemplo, es posible formar DS's de sustancia termolábiles. Y en otros casos, algunos polímeros no pueden usarse en el método de fusión por su alto punto de fusión como es el caso de la PVP y por lo tanto no pueden ser considerados como posibles acarreadores. Como resultado, por muchos años el método de solventes es el método de elección para sistemas de base polimérica (41).

3.2.4.3. MÉTODO DE AMASADO.

Este método consiste en mezclar una pequeña cantidad de disolvente con el polímero hasta conseguir una masa en la cual se facilite la incorporación del fármaco en estudio.

El concepto de amasado en la preparación de DS's no es muy común, aparece principalmente en la formación de complejos de inclusión con CD's. No obstante, analizando en que consisten este tipo de compuestos se observa que realmente se están formando dispersiones o disoluciones al estado sólido. Así como lo de muestra Tasic en 1996, trabajando acetaminofen con β -CD y otros polímeros comprobando que esta metodología muestra ciertas ventajas sobre

las demás. (47), (52), (53). También se han trabajado casos en donde se emplea HP- β -CD incluyendo carbamazepina como fármaco (50). Posteriormente Chutimaworapan retoma el concepto de amasado en la formación de DS's con Nifedipina y PEG 4000 ó 6000 consiguiendo un aumento de solubilidad y velocidad de disolución con respecto al fármaco solo. (10). Este mismo autor compara el efecto de diferentes métodos de proceso sobre la velocidad de disolución de este mismo fármaco concluyendo así que el mejor es el método de fusión (9). Sin embargo actualmente Babu y colaboradores demostraron que el método de amasado era el más adecuado en la preparación de DS's (3).

3.2.5. ACARREADORES.

3.2.5.1. POLIETILENGLICOL.

3.2.5.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PEG.

Los PEG's son una serie de polímeros sintéticos solubles en agua obtenida por condensación catalítica de óxido de etileno y agua. Estos polímeros han tenido un amplio uso en la industria farmacéutica. Junto a otros acarreadores, han sido propuestos para la elaboración de DS's dadas sus propiedades de disolución, baja toxicidad y bajo costo (19).

Los polietilenglicoles (PEG's) son polímeros de óxido de etileno con un peso molecular entre 200-300,000. Para realizar DS's los PEG's con pesos moleculares de 1,500-20,000 son los más comúnmente

usados. Conforme el peso molecular de PEG's aumenta la viscosidad también lo hace. A pesos moleculares por arriba de 600 los PEG's son fluidos, entre 800-1,500 tienen una consistencia semejante a la vaselina (semisólidos), desde 2,000 a 6,000 son cerosos y desde los 20,000 a valores de peso molecular mayores son sólidos. Sus solubilidades en agua son generalmente buenas, pero decrecen conforme aumenta el peso molecular. Una particular ventaja de los PEG's para la formación de DS's es que tienen muy buena solubilidad en solventes orgánicos. Los puntos de fusión de los PEG's se encuentran alrededor de los 65°C (por ejemplo PEG 1,000 30-40°C, PEG 4,000 50-58°C y PEG 20,000 60-63°C) estos al ser muy bajos resultan ventajosos para la formación de DS's por el método de fusión. Una característica adicional de los PEG's es su habilidad para solubilizar y mejorar la humectabilidad de ciertos compuestos. De esta forma la velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua, pueda ser mejorada por formulaciones de DS's (41).

El Polietilenglicol 6000 (PEG 6000) ha sido ampliamente usado como acarreador, dada su alta solubilidad en agua, para fármacos de baja solubilidad en agua y ha mostrado que puede incrementar la velocidad de disolución de varios fármacos (2), (60), (81).

3.2.5.1.2. INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LA CADENA DE MOLÉCULAS DE PEG.

El peso molecular de PEG es un factor adicional que influye grandemente en la formación de DS's (86).

Los PEG's con peso molecular entre 4000-6000 son los más frecuentemente usados para la manufactura de DS's, porque en este rango la solubilidad en agua es muy elevada; además de que los puntos de fusión se encuentran alrededor de los 50°C. Si un PEG de bajo peso molecular es usado, el producto obtenido sería de consistencia pegajosa por lo cual sería difícil formular una forma farmacéutica sólida aceptable. Los PEG's con altos pesos moleculares pueden ser usados ocasionalmente, dado su punto de fusión elevado (41).

La importancia de los acarreadores se ilustra con un estudio de 14 fármacos diferentes formulados en DS's con PEG 6000 (14). En este estudio Dubois y Ford muestran que cuando el fármaco está presente en relaciones menores al acarreador (<2% en el caso de fenilbutazona, y arriba del 15% en el caso de paracetamol), la velocidad de liberación es dependiente sólo del acarreador y no de las propiedades del fármaco. Resultados similares se presentan con indometacina. Además, algunos estudios indican que la velocidad de liberación es inversamente proporcional a la longitud de la cadena de PEG (18). Resultados

3. Antecedentes

similares fueron obtenidos con etopóxido (64) y griseofulvina (8). Sin embargo, otros estudios revelan características contrarias. Por ejemplo, la liberación de gliburide desde DS's en PEG 6000 es más rápida que en el caso de DS's con PEG 4000 (6). Algunas de las posibles razones por las cuales se presenta mejor liberación del fármaco desde PEG 6000, son que probablemente este disuelve más el fármaco que el PEG 4000, obteniendo un gran porcentaje del fármaco en forma disuelta.

Un estudio comprensivo de DS's fenilbutazona/PEG indican que la liberación es dependiente del peso molecular de PEG (18). Cuando el porcentaje de fármaco usado es bajo (0.5-2%), la liberación se presenta de la siguiente manera de acuerdo a los diferentes pesos de PEG: 1500 > 4000 > 6000 > 20,000; a porcentajes de 3 y 4% son, 1500 > 4000 > 20,000 > 6000 y a 5% son, 20,000 > 4000 > 1500 > 6000. El orden de liberación puede estar claramente relacionado con la cristalinidad de las DS's, los autores concluyen que la liberación es dependiente de la extensión en la cual la dispersión molecular es dispersada. Por otro lado, resultados contradictorios fueron obtenidos con DS's formadas con cloranfenicol/PEG para los cuales el orden de liberación de acuerdo a los pesos moleculares de PEG se dan 6000 > 4000 > 12,000 > 20,000 (36). Y en otros casos el PM de PEG no ejerce influencia en la velocidad de liberación del fármaco. Por ejemplo, Mura (49) muestra

que una dispersión al 10% de naproxeno en PEG 4000, 6000 y 20,000 exhiben liberaciones similares.

En otros estudios realizados con zolpiden (80), un agente hipnótico usado para el tratamiento del insomnio, se prepararon las DS's con PEG 4000 y PEG 6000 para incrementar la solubilidad acuosa del fármaco. En ambos casos se mostró un considerable incremento en la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco. Los resultados evidencian que el tamaño del polímero no influye en este caso en particular.

3.2.5.1.3. INFLUENCIA DE LA RELACIÓN FÁRMACO/PEG.

La relación entre el fármaco y el acarreador, en las DS's, influye en la elaboración de las mismas. Si el porcentaje del fármaco es muy bajo, este forma pequeños cristales entre la dispersión mejorando la dispersión. Por otro lado, si el porcentaje del acarreador es muy alto, modifica la cristalinidad del fármaco y por lo tanto incrementa enormemente la solubilidad y la velocidad de liberación del fármaco (41).

Lin y Cham (45) muestran que la liberación de naproxeno a partir de DS's elaboradas con PEG 6000 es más rápida cuando se ha usado al 5 ó 10% que cuando se usa al 20, 30 ó 50% del fármaco en las relaciones. Estos resultados pueden ser explicados basándose en

los Difractogramas de Rayos X de polvos, los cuales indican que las dispersiones con bajas relaciones de naproxeno son amorfas mientras que los de altas concentraciones mantienen su estructura cristalina.

En los estudios realizados por Rabasco et. al. (60), se demuestra que al realizar las DS's de diazepam con PEG 6000 e incrementar la proporción de acarreador resulta en un incremento en la velocidad de disolución. Este incremento es marcadamente más grande para los productos realizados por el método de fusión comparados con los co-precipitados y las MF's.

3.2.5.1.4. SISTEMAS FÁRMACO/PEG.

Griseofulvina es probablemente el sistema más estudiado con respecto a las DS's en PEG's. Chiou y Riegelman (8) realizaron estudios en los que se incrementa la velocidad de liberación desde DS's con PEG 4000, 6000 y 20,000.

Un incremento en la velocidad de liberación desde DS's con PEG 4000 ha sido observada para muchos fármacos incluyendo oxazepam (19), piroxicam (16), zolpidem (80) y gliburide (6). En algunos casos, los datos in vivo han verificado la importancia del incremento en la velocidad de liberación para la biodisponibilidad del fármaco en cuestión.

También se han realizado varios estudios con PEG's de alto peso molecular. Perng (58) registra que incrementa hasta en 10 veces la velocidad de liberación de un fármaco experimental inhibidor de la 5-lipooxigenasa con PEG 8000 usando el método de fusión.

La adición de PEG 4000 a sistemas con oxazepam formando DS's, incrementa la velocidad de disolución del fármaco (19). El incremento en MF's es atribuido a los efectos de solubilización locales, producidas por el polímero en la capa de difusión alrededor de las partículas de fármaco. El incremento en la velocidad de disolución del fármaco en las DS's se debe probablemente al incremento en el área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución. Este incremento es causado por la disminución del tamaño de partícula de oxazepam en la DS. Otros factores como la humectabilidad y la reducción de la agregación, también contribuyen en el incremento de la velocidad de disolución. Pero resulta difícil separar estas contribuciones (41).

3.2.5.1.5. PROBLEMAS CON PEG's.

En general, existe una toxicidad baja asociada a los PEG's por lo cual resultan ser aprobados como excipientes. Los PEG's con bajos pesos moleculares, tienden a mostrar una ligera toxicidad y los de elevados

pesos moleculares muestran muy poca o nula toxicidad (41). En suma, un gran número de fármacos son compatibles con los PEG's. En muy pocos casos se ha observado que el PEG confiere problemas de estabilidad durante la manufactura por el método de fusión. Una reducción en la longitud de la cadena de PEG se ha observado en combinaciones con disulfiran, furosemida, clorotiazide y clorpropamida (14), generando dificultades en la formulación de las DS's dentro de formas farmacéuticas. Si la dispersión es muy suave será difícil, sino imposible formular una forma farmacéutica. Esto comúnmente ocurre cuando el peso molecular del PEG usado es muy bajo o si el fármaco tiene un efecto plastificante para el PEG.

3.2.5.2. POLIVINILPIRROLIDONA.

3.2.5.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PVP's.

La polimerización de vinilpirrolidona forma la Polivinilpirrolidona (PVP) de pesos moleculares de 2500 a 3,000,000. estos pueden ser clasificados de acuerdo al valor de K , el cual es calculado usando una ecuación denominada ecuación de Fikentscher's. La tabla 1 provee una revisión de la relación entre los valores de K y el peso molecular promedio de PVP (41).

La temperatura de transición vítrea de una determinada PVP es dependiente no sólo del peso molecular, si no que también se considera el contenido de la mezcla. En general, la temperatura de transición

vítrea (T_g) es alta. Por esta razón las PVP's tienen una limitada aplicación para la preparación de DS's por el método de fusión. Debido a su buena solubilidad en una amplia variedad de solventes orgánicos, estos son particularmente usados para la preparación de DS's por el método de disolución. Análogamente a los PEG's, las PVP's tienen una buena solubilidad en agua y en muchos casos pueden mejorar la humectabilidad de los compuestos. Mejorando también la velocidad de disolución, como se ha demostrado para el caso del ácido flufenámico (29).

La PVP ha demostrado que inhibe o retarda la cristalización de fármacos, formando DS's amorfas con un incremento en la velocidad de disolución y solubilidad del fármaco (73).

Tabla 1. Valores de K de PVP y sus correspondientes pesos moleculares.

Valor de K	Peso molecular aproximado
12	2500
15	8000
17	10.000
25	30.000
30	50.000
60	400.000
90	1.000.000
120	3.000.000

3.2.5.2.2. INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LA CADENA DE MOLÉCULAS DE PVP's.

La longitud de la cadena de PVP influye sobre la velocidad de disolución del fármaco dispersado en la DS. La solubilidad acuosa de las PVP's se ve reducida con el incremento de la longitud de cadena y por lo tanto la desventaja de las PVP's con elevados pesos moleculares es su gran viscosidad en solución a altas concentraciones. Estudios con co-evaporados de cloranfenicol y PVP revelan que la velocidad de disolución se ve reducida cuando son usadas PVP's de alto peso molecular como acarreadores (36). Similarmente, la disolución lenta de indometacina desde PVP K90 comparada con PVP K12 es atribuida a la alta viscosidad generada por PVP K90 (27). Otros fármacos para los cuales se conoce que disminuyen su liberación cuando son incorporados en PVP's de alto peso molecular incluyen sulfatiazol (66) y fenitoina (31). En general, la dependencia de la velocidad de liberación debida al peso molecular es más clara con DS's realizadas con PVP que con PEG.

Tantishaiyakul et. al. (72), realizaron DS's de piroxicam con PVP K17 y PVP K90; al revisar los estudios de velocidad de disolución encontraron valores equivalentes de velocidad de liberación para ambos casos; pero en el caso particular de PVP K90 encontraron que el mecanismo de disolución de las

DS's es predominantemente por difusión controlada debido a la alta viscosidad de este polímero, además, el valor de velocidad de disolución se ve incrementado en 17 veces más que cuando es usado el fármaco solo.

3.2.5.2.3. INFLUENCIA DE LA RELACIÓN FÁRMACO/PVP.

Similarmente a PEG, las DS's preparadas con una mayor proporción de PVP tienden a exhibir una mejor solubilidad y velocidad de liberación del fármaco, más que con cantidades mayores del mismo. Para albendazol, por ejemplo, se ha demostrado que al incrementar el porcentaje de PVP en la dispersión, incrementa la velocidad de liberación (79). Doherty y York (13) estudiaron las características de liberación de dispersiones con furosemida/PVP en función de las características de cristalinidad de la preparación. En donde a mayores porcentajes de fármaco (50%) se presenta mayor cristalinidad y a bajos porcentajes la estructura es principalmente amorfa, mientras que en algunos casos se presentan sistemas bifásicos en los cuales se disuelve rápidamente la parte amorfa y la cristalina lo hace lentamente.

La velocidad de disolución de DS's de piroxicam-PVP (86) es dependiente de la concentración de fármaco en la relación piroxicam-PVP. Esta incrementa con el aumento en las cantidades de PVP y van decreciendo conforme se tienen mayores

concentraciones de PVP en las relaciones estudiadas. Se sugiere que es debido a la formación de una capa muy concentrada de polímero alrededor del fármaco lo cual impide que este migre al medio de disolución retardando así la velocidad de disolución. Las DS's con PVP en relación 1:4 (fármaco:PVP) incrementan en 38 veces la solubilidad del fármaco solo.

3.2.5.2.4. SISTEMAS FÁRMACO/PVP.

La mayoría de los estudios de DS's con PVP reportados en la literatura emplean a aquellas con pesos moleculares entre 2500-50,000 (K12-K30). Como en el caso de PEG's, griseofulvina ha sido uno de los más ampliamente usados para estudio. La primera DS de griseofulvina en PVP fue reportada en 1966 por Mayersöhn y Gibaldi (46). Mejoras en la disolución de los compuestos evaluados desde las DS's preparadas con PVP K17 han sido reportados para sulfatiazol (66), hidrocortizida (12) y piroxicam (72). Para una serie de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES's) incluyendo ácido mefenámico, azopropazona, glafenina y flotafenina, estos co-evaporados preparados con PVP K25 muestran que mejora la liberación y biodisponibilidad del fármaco, más que cuando son preparados con PEG 6000 (61).

En los sistemas de piroxicam-PVP (73), se observó un incremento en la velocidad de disolución de las MF's, debido a la modificación de la tensión superficial;

dada la presencia de la PVP en el medio, resultando en una mejora de la humectación de la parte hidrofóbica del fármaco. En las DS's se vió también incrementada, pero en este caso a parte de la humectabilidad del fármaco provocado por la presencia de PVP, también se ve influenciado por la interacción formada entre piroxicam y PVP a través de la posible formación de puentes de hidrógeno.

3.2.5.2.5. TOXICIDAD DE PVP.

La primera aplicación encontrada para PVP's surgió en 1940 como extensores de plasma. Este papel disminuyó cuando surgieron los dextrans. Sin embargo, es ampliamente usado como excipiente en el sector farmacéutico (41).

Cuando ha sido usado para administración oral no se han reportado efectos tóxicos, ya que a pesar de tener pesos moleculares muy elevados pueden ser absorbidos por el Tracto Gastrointestinal. Sin embargo, se han reportado efectos colaterales cuando se administran por inyección intramuscular formando granulomas (41).

3.2.5.3. ÓXIDO DE POLIETILENO.

El óxido de polietileno es un tipo de resina lineal soluble en agua, la cual ha sido usada en el campo de ingeniería agrícola, alimenticia, dental y farmacéutica

por sus características de solubilidad acuosa, tendencia a formar geles y baja toxicidad (57).

En un estudio realizado por Tetsuya Oseki et. al. (57), se determinó que la velocidad de liberación de flurbiprofeno (FP) incrementó cuando fué incorporado en sistemas de DS's con PEO comparadas con sistemas en donde se uso FP pulverizado solamente. Esta velocidad se vió incrementada al aumentar los porcentajes de PEO en las relaciones estudiadas, debido a la formación de muchos puentes de hidrógeno entre el grupo carboxilo del fármaco y los grupos hidroxilo de la superficie del polímero, al aumentar la cantidad de éste.

También se han realizado estudios en donde se emplea PEO para liberación controlada (76), (77), (78), (85); acompañado de seis grados diferentes de Carbopol® (CP) en el cual se incluye fenacetina como fármaco, utilizando la técnica de DS's. Estos sistemas producen diferentes grados de entrecruzamiento entre el fármaco y los polímeros, y por tanto confieren diferentes velocidades de liberación dependiendo del grado del Carbopol® usado. Una velocidad de liberación menor se observa cuando es usado CP910 y CP917P, lo cual refleja un entrecruzamiento menor e intermedio respectivamente. De los resultados se deduce que la liberación de la fenacetina puede ser controlada por medio de la variación en la concentración de PEO-CP, además de la variación en el grado del CP.

**3.2.5.4. POLIVINILALCOHOL (PVA), CROSPROVIDONA
(PVP-CL), COPOLÍMERO
POLIVINILPIRROLIDONA -
POLIVINILACETATO (PVP-PVA).**

Los tres polímeros pertenecen al grupo de los polivinilos. Mientras PVA y PVP-PVA son solubles en agua, la crospovidona se hincha cuando tiene contacto con el agua. Cuando las DS's de nifedipina fueron preparadas con mezclas de acarreadores consistiendo de nicotinamida y PVP, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o PVA en una relación fármaco/nicotinamida/polímero 1:3:1, las preparadas con PVA se disolvieron 20 veces más que cuando el fármaco se encontraba solo (70). Sin embargo, los otros acarreadores, HPMC y PVP, rindieron buenos resultados. El uso del copolímero PVA/PVP como acarreador en DS's ha mostrado incrementos en la velocidad de liberación de fármacos. Moneghini (48) reporta que en el caso de atenolol, muy elevados contenidos de PVA/PVP pueden reducir la velocidad de liberación del fármaco. Esta observación puede ser atribuida a la alta viscosidad lo cual limita la difusión a través de la capa formada por el polímero.

Resultados similares fueron reportados con co-evaporados efectuados con PVA/PVP de carbamazepina. En este caso la relación óptima es 1:4 y cuando la

proporción de acarreador esta por abajo o por arriba de esta relación no hay cambios dramáticos. A pesar de que crospovidona no se disuelve en agua, también puede ser usado como acarreador para incrementar la velocidad de liberación. Por ejemplo, una relación 1:2 de furosemida/crospovidona incrementa la velocidad de liberación por un factor de 5.8 (65) en comparación con las MF's y el fármaco solo.

3.2.5.5. DERIVADOS DE CELULOSA.

3.2.5.5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Las celulosas son polisacáridos naturales obtenidas de las plantas. Tienen pesos moleculares elevados, forman cadenas en las cuales las unidades de sacáridos son unidas por enlaces β -1,4-glucósidos. Para la alquilación apropiada, la celulosa puede ser derivada a la forma metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y muchas otras celulosas semi-sintéticas. Cada unidad de glucosa tiene tres grupos hidroxilo y estos son sustituidos para formar los derivados. Una posibilidad para la derivación es la esterificación de la celulosa para formar compuestos como son ftalato de acetato de celulosa (FAC) e ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) (41).

3.2.5.5.2. HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.

Las HPMC's son mezclas de ésteres de celulosa, en las cuales 16.5-30% de los grupos hidroxilo son metilados y 4-32% son derivados de grupos hidroxipropilos. Por ejemplo, el tipo 2910 tiene un contenido promedio de grupos metoxi de 29% y 10% de grupos hidroxipropilos. Los pesos moleculares de HPMC's se encuentran en un rango de 10,000 a 1,500,000 y son solubles en agua y en mezclas de etanol/diclorometano y metanol/diclorometano (41).

Estudios con albendazol, una base poco soluble con biodisponibilidad incompleta, esta puede ser mejorada con la preparación de DS's con HPMC (40). Esto ha demostrado que el HPMC tiene la habilidad de inhibir la recrystalización del albendazol y esto mejora las características de liberación. Otros fármacos que exhiben rápida liberación desde DS's preparadas con HPMC incluyen a ácidos poco solubles en agua, nilvadipina (54) y benidipina (68).

Se tiene que para fármacos como la nilvadipina (NiD), los cuales son poco solubles en agua, es posible incrementar su velocidad de disolución y su solubilidad aparente por la elaboración de DS's con polímeros hidrofílicos, como la HPMC. Kazuto Okimoto et. al. (37), realizaron estudios con este fármaco e incrementaron su velocidad de disolución en 2.5 veces más que

cuando se estudia el fármaco solo; lo cual se debe a una modificación en la estructura cristalina dada su dispersión en el polímero.

3.2.5.5.3. HIDROXIPROPILCELULOSA.

Exhibe buena solubilidad en un rango de solventes, incluyendo agua (a 40°C), etanol, metanol y cloroformo. El PM promedio de las HPC's se encuentran en rangos de 37,000 (tipo SSL) a 1,150,000 (Tipo H) (41).

Estudios realizados con DS's compuestas de flurbiprofeno (FP), un fármaco ligeramente soluble en agua y HPC, han reportado que tiene efectos sobre las características de liberación del fármaco de acuerdo a las relaciones estudiadas provocadas por el peso molecular de este (57).

Yukinao Coda et. al. (87), realizaron un estudio en donde se formaron películas de DS's preparadas con clorhidrato de lidocaína (CDL), un fármaco altamente soluble en agua, y etilcelulosa (EC), insoluble en agua y HPC, altamente soluble en agua. Los perfiles de liberación de CDL desde las películas de DS's a diferentes composiciones demuestran que se obtiene un mejor control de la liberación cuando se emplean proporciones iguales de los polímeros (5EC:5HPC) y ésta se ve incrementada conforme se disminuyen las cantidades de polímero. Se refiere también que existe

una interacción por medio de puentes de hidrógeno entre el fármaco y los polímeros.

3.2.5.5.4. CARBOXIMETILETILCELULOSA.

También pertenece a los éteres de celulosa, pero a diferencia de muchos otros presenta resistencia a la disolución bajo condiciones gástricas (en un medio ácido). Este se disuelve fácilmente a valores de pH alrededor de 5-6, y a pH's menores depende del grado de CMEC. También se disuelven fácilmente en acetona, isopropanol 70%, etanol 60% y mezclas 1:1 de diclorometano/etanol. DS's amorfas de nifedipina y espironolactona muestran un enorme incremento en la velocidad de disolución a valores de pH de 6.8 (26).

3.2.5.5.5. FTALATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.

Son ésteres de celulosa que son empleados para recubrimientos entéricos. Dependiendo del grado, estos se disuelven a pH 5 (HP50) o pH 5.5 (HP55). Su solubilidad en compuestos orgánicos es también dependiente del tipo. Sus rangos de peso molecular van desde 20,000-2,000,000. La velocidad de disolución de griseofulvina a pH 6.8 puede ser incrementada por incorporación en co-evaporados con FHPMC. En este caso se muestra que la griseofulvina presente en la dispersión se encuentra amorfa (26).

3.2.5.6. POLIACRILATOS Y POLIMETACRILATOS.

Son sustancias producidas por la polimerización de ácidos acrílicos y metacrílicos, y derivados de estos polímeros como son las esteramidas y nitrilos. En la industria farmacéutica son muy usados como recubrimientos para modificar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Comúnmente se refiere a este grupo como Eudragit®. Entre los Eudragit®; el Eudragit® E es usado para mejorar la velocidad de liberación en soluciones amortiguadoras de pH 5 y superiores, para el caso Eudragit® L puede ser usado cuando se desea evitar la liberación del fármaco en el estómago. Cuando benidipina fue formulada en un coevaporado con Eudragit® E, la velocidad de disolución fue mucho más alta que cuando se empleaba el fármaco solo (68). Por otro lado, Eudragit® L ha sido frecuentemente usado para aumentar la disolución de griseofulvina y espirolactona a valores de pH de 6.8 (26).

En otros casos al ser comparados con polímeros convencionales tenemos que; Jae-Young Jung et. al. (34), realizaron estudios con itraconazol, un agente antifúngico de amplio espectro, aumentando su solubilidad y velocidad de disolución en agua por medio de la formación de DS's con AEA® (copolímero de metacrilato aminoalquílico) y Eudragit® E 100,

polímeros dependientes del pH presente en el medio. Se obtuvo un incremento de 141.4-146.9 veces en la velocidad de disolución comparada con el itraconazol solo, sobrepasando aún los resultados obtenidos con polímeros independientes del pH (PEG 20,000, PVP, Poloxamero® 188 y HPMC)

3.2.5.7. UREA.

Urea es el producto final del metabolismo de proteínas en humanos, tiene un ligero efecto diurético y es considerablemente no tóxico. Es soluble en agua y exhibe buena solubilidad en muchos solventes orgánicos comunes. En uno de los primeros estudios de biodisponibilidad de DS's, muestran que la absorción de sulfatiazol es mejorada cuando se dan mezclas eutécticas con urea al ser administradas a conejos (82). Similarmente, Goldberg (23) reportó incrementos en la velocidad de liberación de cloranfenicol cuando se empleaba como acarreador a la urea.

A pesar de que la urea no es comúnmente usada en estos días como un acarreador, estudios recientes demuestran que la velocidad de liberación de ofloxacina que es poco soluble en agua puede incrementarse hasta 3 veces a partir de la formación de co-evaporados en los cuales se emplea a la urea como un acarreador (55). En este estudio también se emplea el manitol como acarreador y la velocidad de disolución fue marcadamente incrementada al emplear urea

aumentando la concentración de esta; pero la concentración de manitol no presenta efectos en la disolución del fármaco. Pese a que los estudios realizados confirman que no se presenta interacción entre la ofloxacina y la urea se determinó que al incrementar la concentración de urea respecto a la concentración de fármaco en las DS's, hay una modificación de la cristalinidad del fármaco haciéndolo amorfo, es decir, alterando el estado sólido de OFX (55).

En otros estudios se ha reportado un incremento del doble en la velocidad de liberación de fenitoína al ser incorporado en DS's con urea, mientras que los resultados con PEG 6000 han sido poco eficientes (31).

3.2.5.8. AZUCARES, POLIOLES Y SUS POLÍMEROS.

A pesar de que los azúcares y compuestos relacionados son muy solubles en agua y no tóxicos, son poco empleados como acarreadores para el desarrollo de DS's. El punto de fusión de muchos azúcares es elevado, por lo que para la preparación de DS's a partir del método de fusión resulta una problemática y su solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos es muy baja, marcando una dificultad para la preparación de co-evaporados. A pesar de ello se han reportado estudios en donde se emplean los

azúcares y sus derivados. Manitol, el cual tiene un punto de fusión de 165-168°C y descompone arriba de 250°C, puede ser empleado en algunos casos para preparar DS's por el método de fusión. Incrementos en las características de liberación han sido reportados para dispersiones de sorbitol con fármacos, incluyendo nitrofurantoina (1) prednisolona (30), ofloxacina (55) y ácido ursodeoxicólico (56). En muchos de los casos otros acarreadores producen mejores resultados. Interesantemente, nitrofurantoina muestra mejor liberación desde dispersiones con sorbitol que con manitol (los dos azúcares son isómeros) (1). También, una dispersión de prednisolona en sorbitol libera el fármaco más rápidamente que con otros acarreadores evaluados, incluyendo PEG, PVP, urea y manitol (30).

Quitosan, un derivado de los polisacáridos es formado por diacetilación en la posición N, el cual también es empleado como acarreador en DS's. Tanto quitosan como su sal, glutamato de quitosan, han mejorado la liberación de nifedipina de 2 a 3 veces más que cuando se encuentra el fármaco solamente (59).

3.2.5.9. EMULSIFICANTES.

Las interacciones entre polímeros neutros y tensoactivos iónicos en soluciones acuosas y la solubilización de polímeros en sistemas micelares han sido investigadas ampliamente por muchos años (86).

En el estado sólido, como en soluciones acuosas, la adición de tensoactivos puede ser usado para mejorar las características de solubilidad de fármacos insolubles en agua. Las DS's pueden ser consideradas como un caso extremo de soluciones poliméricas concentradas y pueden encontrarse similitudes entre el estado líquido o sólido. Sjökvist et. al., (86) muestra que la adición de tensoactivos como el DSS (dodecil sulfato de sodio) a DS's de griseofulvina en PEG 3000 crea Soluciones Sólidas de el fármaco en el polímero. En este caso el incremento en la solubilidad es debido a la solubilización de una parte del fármaco hidrofóbico en las micelas del tensoactivo.

La interacción entre el acarreador y el agregado fármaco-tensoactivo es crucial para la formación de soluciones sólidas. Los tensoactivos con iones del Li^- , tienen un gran impacto en el enlace del polímero con los agregados de fármaco-tensoactivo, formando una estructura más cristalina con diferentes puntos de fusión. Los iones pueden actuar formando un anillo entre las cadenas de polímero y los agregados de fármaco-tensoactivo (86); la distancia entre los iones y la parte electronegativa del polímero resulta muy importante. El ion Li^- puede crear un anillo más estrecho, el cual brinda un enlace químico más débil entre el polímero y los agregados de fármaco-tensoactivo.

Los PM's de los polímeros, como por ejemplo de PEG, son factores adicionales que influyen en la formación de SS. Wulff y Alden (86), encontraron que al usar PEG 6000 con DSS se incrementa la cantidad incorporada de griseofulvina comparada con PEG 3000 y PEG 20000 adicionados con DSS.

Las características de liberación de algunos fármacos pueden mejorarse cuando se usan agentes emulsificantes, los cuales no necesariamente son tensoactivos. Dos mecanismos son posibles aquí: mejorar las características de humectabilidad y solubilización del fármaco. Debido a sus problemas de toxicidad potencial, como son por ejemplo el daño a la superficie de mucosas, estos son usados comúnmente acompañados de otros acarreadores. Por ejemplo la liberación de naproxeno desde DS's con PEG 4000, 6000 y 20.000 pueden incrementarse al adicionar lauril sulfato de sodio (LSS) o Tween®80 al sistema (49). La inclusión de tensoactivos de dodecilsulfato alcalino en sistemas acarreadores puede convertir las DS's a SS, como ya ha sido mencionado.

Las sales biliares y sus derivados son tensoactivos naturales, los cuales son importantes para la emulsificación de grasas y aceites en la dieta. Como con otros tensoactivos, estos pueden incrementar la humectabilidad y solubilidad de muchas sustancias lipofílicas, resultando en un incremento en la velocidad

de liberación. Stoll (67) demuestra la habilidad tanto de las sales biliares como de ácido cólico, ácido deoxicólico y ácido litocólico para mejorar no sólo la liberación sino también los efectos sedantes de reserpina cuando se elaboran co-evaporados. Likewise, muestra que la liberación de hidrocortisona puede ser incrementada por la formulación de DS's con colesterol y varios ésteres de colesterol (39).

3.2.5.10. ÁCIDOS ORGÁNICOS Y SUS DERIVADOS.

Ácidos orgánicos como el ácido succínico y el ácido cítrico han sido también usados como acarreadores en DS's, originalmente usados para incrementar la solubilidad de griseofulvina (8), (22). Preparaciones de nifedipina con nicotinamida, la amida del ácido nicotínico, exhiben alrededor de 6 veces un incremento en la velocidad de disolución comparada con el comportamiento individual del fármaco pero los mejores resultados son obtenidos con PEG 6000 como acarreador (69). Al combinar nicotinamida con un acarreador polimérico como HPMC o PVP, la liberación de nifedipina puede incrementarse grandemente (70). Los mejores resultados se han obtenido, hasta en 20 veces más, cuando se realizaron DS's de nifedipina/nicotinamida/HPMC en relación 1:3:1.

Bogdanova et. al. (7), realizaron un estudio con una serie de sistema binarios con indometacina (IND) y

nicotinamida y así revisar las interacciones fisicoquímicas entre ellas. Los estudios muestran que la formación de complejos de diferentes estequiometrías puede tener lugar en el estado sólido y en solución. La nicotinamida es conocida como un agente hidrotrópico usado para incrementar la solubilidad acuosa de algunos fármacos. Su efecto hidrotrópico es debido a la habilidad para destruir la estructura del agua y/o para formar complejos con ciertos fármacos por medio de enlaces hidrógeno. Como un resultado de la transformación física de IND es el aumento de la velocidad de disolución. Las interacciones entre ellas son dependientes de la concentración en las proporciones estudiadas.

3.2.5.11. OTROS ACARREADORES.

Otras sustancias han sido evaluadas como acarreadores para DS's. Un producto de la hidrólisis enzimática del colágeno, Gelita® Collagel (PM 18300), soluble en agua ampliamente usado como coadyuvante farmacéutico, particularmente para formulación de tabletas (32). Se ha reportado que mejora la velocidad de liberación de oxazepan cuando se elaboran las DS's (33).

Renata Jachowicz et. al. (32), usaron tabletas de oxazepan con sistemas de DS's a diferentes relaciones de Gelita® Collagel como acarreador adicionadas con lactosa; para realizar estudios de disolución en donde

la velocidad de disolución se ve incrementada independientemente de la concentración usada de fármaco, acarreador y lactosa cuando se compara con sus correspondientes MF's y el fármaco solo.

Teruko et. al. (75), estudiaron las características de disolución de dl- α -tocoferol (VE) a partir de DS's con albúmina de huevo en presencia o ausencia de ácidos grasos saturados. La velocidad de disolución del fármaco se vio incrementada al aumentar las concentraciones de albúmina incrementando hasta en 300 veces dicha velocidad comparada con el fármaco solo, esto se debe al aumento en la humectabilidad provocada por la complejación con albúmina.

Además, la degradación de VE es inhibida en presencia de la albúmina de huevo. La adición de ácidos grasos a DS's de VE-albúmina de huevo tienen diferentes efectos en la velocidad de disolución, debido a la presencia de ambos, se tiene que el ácido mirístico mejora la velocidad de disolución mientras que el ácido cáprico la disminuye. Esto se relaciona con la repetición de átomos de carbono en la cadena.

3.2.6. CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS.

Los métodos usados para la caracterización de las DS's se enlistan en la tabla 2, de ellos los métodos más importantes son los termoanalíticos, Difracción de

Rayos X de Polvos, Espectroscopia Infrarroja y Medición de la Velocidad de Liberación del fármaco. En resumen, para caracterizar las DS's, estos métodos pueden ser usados para diferenciar entre una Solución Sólida (fármaco molecularmente disperso); una DS (en la cual se encuentra al fármaco como partículas dispersadas); y una MF de fármaco y acarreador. Debido a la composición compleja de estas preparaciones, es difícil delimitar entre sistemas con dispersión de moléculas o partículas ya que los métodos analíticos pueden proporcionar resultados dispares. Los resultados obtenidos serán usados para criterios de diferenciación entre las Soluciones Sólidas y las DS's (41).

Los métodos termoanalíticos incluyen todo el examen de las características del sistema en función de la temperatura. De ellos, la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) es el método más empleado. La CDB establece de manera cuantitativa la detección de todos los procesos en los cuales la energía es requerida o producida (por ejemplo, transformaciones de fase endotérmica o exotérmica). Modificaciones en los picos de fusión de CDB de las DS's indican que el fármaco esta presente en mayor cantidad en su forma amorfa que en su forma cristalina (41).

Para la difracción de rayos X (DRXP) se aplica una radiación de rayos X a la muestra, de manera que las interferencias con la banda son detectadas. El ángulo al cual la interferencia de las bandas puede ser detectada

depende de la longitud de onda aplicada y de la geometría de la muestra con respecto a la periodicidad en la estructura. La cristalinidad en la muestra es reflejada por una característica en la región de huella digital en el patrón de difracción. De esta manera es posible diferenciar entre DS's, en las cuales el fármaco es amorfo, de las Soluciones Sólidas, en la cuales estará ligeramente presente la forma cristalina (41).

Cambios o pérdida de la estructura cristalina provocan cambios entre los enlaces de grupos funcionales los cuales pueden ser detectados por espectroscopia infrarroja. Pero no todos los picos en el espectro de IR son sensibles a los cambios en la estructura cristalina, pero es posible diferenciar entre aquellos que si son sensibles a los cambios y los que no lo son (41).

Los experimentos de velocidad de liberación no pueden ser la base para determinar la formación de DS's; sin embargo, al emplearse junto a datos fisicoquímicos, proveen fuerte evidencia para la formación de dispersiones moleculares. Cuando el objetivo de realizar DS's es mejorar las características de disolución del fármaco en cuestión, los resultados de experimentos en la velocidad de liberación son obviamente de prima importancia para asegurar el hecho (41).

La comparación en los resultados realizados con el fármaco puro y las MF del fármaco en contacto con el acarreador, pueden ayudar a indicar los mecanismos por los cuales el acarreador mejora la disolución (41).

Tabla 2. Métodos para la caracterización de DS's.

Prueba de Disolución.

Métodos Termoanalíticos: termoanálisis diferencial y microscopia de calor.

Análisis calorimétrico de la solución o entalpía de fusión para el cálculo del cambio de entropía.

Difracción de rayos X

Métodos espectroscópicos: espectroscopia infrarroja.

Métodos microscópicos incluyendo microscopia de polarización y microscopia electrónica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.

Diversos estudios realizados para determinar la sinergia de Trimetoprim en pollos, demuestran que es eliminado en los primeros instantes de la administración, ya que su velocidad de eliminación es mucho más rápida comparada con la Sulfamida. Conjuntamente el medicamento se administra directamente en un tinaco dispensador de agua, disolviéndose muy lentamente en comparación con las Sulfamidas, por lo tanto el pollo nunca toma la cantidad adecuada de fármaco (Trimetoprim).

Debido a esta problemática y considerando que las DS's pueden ser un camino eficaz para mejorar las características de solubilidad de algunas sustancias poco o nada solubles en agua; y al mismo tiempo controlar la liberación de los mismos incrementando de esta manera la biodisponibilidad del fármaco, se proponen los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL.

- △ Mejorar las características de solubilidad del Trimetoprim por su incorporación en DS's.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- ✧ Conocer la interacción en disolución entre el principio activo (Trimetoprim) y los polímeros empleados (PEG 6000 y PVP 40).
- ✧ Formar DS's entre los polímeros y el Trimetoprim, por el método de amasado.
- ✧ Caracterizar las mezclas formadas (MF's y DS's), por IR, DRX's, CDB, DPF y EMO.
- ✧ Realizar los estudios de velocidad de disolución para asegurar el comportamiento de liberación del fármaco.

5. MATERIAL Y METODOLOGÍA.

5.1. MATERIAL.

Trimetoprim (un antibacteriano, con peso molecular de 290.32 g/mol y una solubilidad en agua de 0.4mg/ml a 37°C), proporcionado por Laboratorios Tornel, fue usado como objeto principal de estudio para este trabajo.

Polietilenglicol 6000 (PEG 6000, con peso molecular promedio de 6000 g/mol y una alta solubilidad en agua; con una densidad de 1.15-1.21 g/cm³ a 25°C; marca Chemika), fue usado para realizar las MF's y DS's con Trimetoprim estudiadas en este trabajo.

Polivinilpirrolidona 40 (PVP 40 con peso molecular promedio de 40.000 g/mol y una buena solubilidad en agua; con una densidad de 1.180 g/cm³; marca Sigma Chemical Company), fue usado para realizar las MF's y DS's con Trimetoprim estudiadas en este trabajo.

Ambos polímeros se utilizan comúnmente en los estudios de DS's, de diversos fármacos; y han generado resultados satisfactorios, al incrementar la velocidad de disolución de los mismos. Por esta razón, se eligieron para realizar el estudio de los efectos en la velocidad de disolución de Trimetoprim.

5.2. METODOLOGÍA.

5.2.1. CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRIMETOPRIM.

Al comenzar este trabajo se efectuó un estudio en disolución de Trimetoprim. Se elaboró una curva de calibración a diferentes concentraciones en un intervalo que va desde 1×10^{-5} hasta 1×10^{-3} en concentraciones molares, siendo esta última la de mayor concentración y, por tanto, la solución matriz; de ésta manera se formalizó una ecuación, en la cual se pueden calcular las concentraciones del fármaco para los estudios descritos más adelante. Los valores fueron registrados en agua a una longitud de onda de 280.1nm. Las mediciones fueron realizadas con un Espectrofotómetro de UV-Visible marca Ocean Optics S-2000 usando el método de Espectroscopía Directa para las determinaciones y cálculos realizados en los estudios iniciales en disolución.

5.2.2. ESTUDIOS EN DISOLUCIÓN.

Se prosiguió con un estudio en disolución en donde se mezcló al fármaco (Trimetoprim) con los polímeros seleccionados para efectuar las DS's del estudio. Primero se realizaron con Polietilenglicol (PEG 6000) en concentraciones molares que van desde 1×10^{-4} hasta 1×10^{-2} y posteriormente con Polivinilpirrolidona (PVP 40) en concentraciones de 1×10^{-5} hasta 1×10^{-3}

también molares; manteniendo una concentración constante de Trimetoprim ($4 \times 10^{-5} M$), para ambos casos. De ésta manera se obtuvieron las respectivas tendencias de cada interacción, entre el fármaco y el polímero, y las constantes de equilibrio en la reacción, al formarse el complejo Trimetoprim-Polímero; estos resultados describen el comportamiento del Trimetoprim en presencia de los polímeros. Los datos fueron monitoreados registrando los cambios en la banda característica de Trimetoprim, determinada en las curvas de calibración, dada la interacción entre ellos. Los estudios se realizaron en agua registrando los valores a una longitud de onda de 280.1nm; usando un equipo de Espectroscopia UV-Visible, marca Ocean Optics S-2000 por el método de Espectroscopía Directa para las determinaciones y cálculos realizados.

5.2.3. ELABORACIÓN DE MEZCLAS FÍSICAS Y DISPERSIONES SÓLIDAS.

Posteriormente se llevó a cabo la formación de las DS's por el método de amasado; en proporciones peso (gramos de Trimetoprim) / peso (gramos de Polímero): 1 a 2, 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 1 a 10 y 1 a 50; relaciones en las cuales se mantuvo constante el Trimetoprim frente a cantidades variables de polímero. Junto con ellas se realizaron sus correspondientes MF's a las mismas proporciones.

5.2.3.1. MEZCLAS FÍSICAS.

1. Se pesaron por separado las cantidades requeridas de Trimetoprim y Polímero (PEG 6000 o PVP 40) de acuerdo a las relaciones antes mencionadas, para 2 gramos totales de muestra.
2. Se adicionó el Polímero (PEG 6000 o PVP 40) en un contenedor (frasco).
3. Se incorporó la cantidad pesada de Trimetoprim.
4. Se mezcló durante 5 minutos.
5. Se pesó la cantidad obtenida de cada MF.

5.2.3.2. DISPERSIONES SÓLIDAS.

1. Se pesaron por separado las cantidades requeridas de Trimetoprim y polímero (PEG 6000 o PVP 40) de acuerdo a las relaciones arriba establecidas, para 2 gramos totales de muestra.
2. Se adicionó el polímero (PEG 6000 o PVP 40) en un mortero.
3. Se agregó agua hasta formar una pasta en la cual pudiera ser incorporado el fármaco de estudio

(Trimetoprim), con ayuda del pistilo. Siempre midiendo el volumen de agua agregada.

4. Se incorporó la cantidad pesada de Trimetoprim.

5. Se mezcló durante 5 minutos.

6. Se secaron las muestras por medio de una estufa a 40°C durante 24 horas.

7. Se obtuvieron las muestras por raspado del mortero.

8. Se pesó la cantidad obtenida de cada DS.

5.2.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MEZCLAS FÍSICAS Y DISPERSIONES SÓLIDAS.

Tanto las MF's, DS's, polímeros (PEG 6000 o PVP 40) como el fármaco (Trimetoprim) se caracterizaron usando EIR, DRXP, CDB, DPF y EMO; además de estudiar los cambios en la Velocidad de Disolución de Trimetoprim, por medio de Espectroscopia UV-visible, en los diferentes preparados comparado con su comportamiento individual. Determinando así la influencia de los polímeros en el fármaco de estudio.

5.2.4.1. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.

Las DS's, MF's, polímeros (PEG 6000 o PVP 40) y fármaco (Trimetoprim) se caracterizaron con EIR usando un espectrofotómetro de Infrarrojo marca Bruker Vector 22 (115V/60Hz) acoplado con un programa de computadora llamado Opus, con la finalidad de determinar la incorporación del Trimetoprim en el polímero; basándose en los cambios de los espectros originales del fármaco y los polímeros. Se realizó el siguiente procedimiento:

1. Se pesaron 0.0020g de cada una de las muestras.
2. Se aforaron con Bromuro de Potasio (KBr) hasta 0.0200g
3. Se colocaron en un portamuestras, en polvo, y se leyeron en el equipo de Espectroscopia Infrarroja tomando como blanco al Bromuro de Potasio.

5.2.4.2. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS.

Las DS's, MF's, polímeros (PEG 6000 o PVP 40) y fármaco (Trimetoprim) se analizaron con DRXP con la finalidad de conocer su estructura cristalina y evaluar las interacciones provocadas por los polímeros a través de la modificación en la misma de las muestras analizadas y comparada con el patrón de difracción de Trimetoprim.

Los patrones de DRXP fueron medidos con un Difractómetro de Rayos X marca Siemens D-5000. las condiciones de operación fueron las siguientes: blanco de cobre (radiación $K\alpha$ de Cu, $\lambda=1.5406\text{\AA}$), filtro de Niquel, y a una velocidad de barrido de $2\theta=4^\circ/\text{min}$. Acoplado a un programa de computadora, Diffrac AT V. 3.3.

5.2.4.3. DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE FUSIÓN.

La determinación del punto de fusión se realizó para obtener un perfil de comportamiento de Trimetoprim con respecto a los polímeros en los que fue incorporado, observando los cambios producidos por estos a través de modificaciones en dichos puntos de fusión.

Se colocó una porción cristalina de cada MF y DS, así como de los productos solos (Trimetoprim, PEG 6000 y PVP 40), sobre un cubreobjetos en un Fischer acoplado con un termómetro de 10 a 300°C , observando por medio de una lupa adaptada al aparato. Se tomaron las temperaturas de fusión al momento de fundirse por completo la muestra analizada.

5.2.4.4. CALORIMETRÍA DEFERENCIAL DE BARRIDO.

El método de análisis térmico (CDB) fue empleado para el estudio de las propiedades térmicas de Trimetoprim y sus correspondientes MF y DS con PEG6000 y PVP40. Los termogramas de CDB fueron obtenidos usando un Termoanalizador marca Mettler-Toledo 821^o usando paneles de aluminio de 40 μ L con orificio. El aparato fue calibrado por tres métodos; ASTM (calibrado de temperatura), Flujo-calor y Tau Lag (calibración total). Los pesos de las muestras fueron de 1-3mg. Estas fueron analizadas de 45-300°C, usando atmósfera de Nitrógeno. Acoplado a un programa de computadora, Star.

5.2.4.5. ESTUDIOS DE MICROSCOPIA ÓPTICA.

El estudio de microscopia fue empleado para el estudio físico de la estructura cristalina de las muestras obtenidas y establecer las diferencias entre ellas.

Se colocó una porción cristalina de cada MF y DS, así como de los productos solos (Trimetoprim, PEG 6000 y PVP 40), sobre un portaobjetos cubierto por medio de un cubreobjetos el cual se fijó sobre la muestra. Se observaron a través de un microscopio

Zeiss. Todas las muestras fueron analizadas en objetivo de 10x.

5.2.4.6. . ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Tanto a las MF's, DS's como al fármaco solo (Trimetoprim) se les realizó un estudio de velocidad de disolución, en donde se determinó la cantidad disuelta de fármaco a diferentes tiempos. De esta manera se determina una constante de velocidad. A continuación se describe el procedimiento realizado:

Se adicionaron 2mL de agua en una celda de cuarzo de 1cm².

Se colocó una cantidad en gramos equivalente a 0.0001g de Trimetoprim de cada muestra.

Se mantuvo una agitación constante, por medio de una parrilla de agitación.

Se monitorearon las bandas de Trimetoprim, de acuerdo a la longitud de onda determinada en las curvas de calibración en agua (280.1nm). Para ello se uso un equipo de Espectroscopia UV-Visible marca Ocean Optics S-2000.

Deteniendo las cinéticas cuando ya no se observaba cambio en la gráfica de absorbancia frente a tiempo, o sea, hasta la formación de una meseta.

La finalidad del estudio es determinar el efecto del polímero (PEG 6000 o PVP 40) en la velocidad de disolución del Trimetoprim cuando es comparado con éste, en un medio en el cual se encuentra solo.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

6.1. CURVA DE CALIBRACIÓN DE TRIMETOPRIM.

Se realizaron las curvas de calibración de Trimetoprim por triplicado; el gráfico correspondiente al promedio de las mediciones en agua a 280.1nm se muestra en la figura 12.

La ecuación (Ecuación 9) representa la forma en la cual se expresan los valores obtenidos de las curvas de calibración:

Ecuación 9.

$$Y = A(\text{error}) + B(\text{error})X$$

donde Y es la Absorbancia, A es la ordenada al origen, B es el coeficiente de extinción molar representado como la pendiente de la recta y X es la concentración expresada como molaridad. Los valores que se presentan entre paréntesis representan los valores del error.

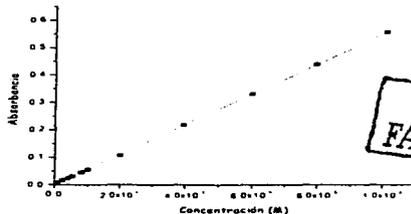


Figura 12. Curva de Calibración promedio de Trimetoprim en agua a 280.1nm.

Al realizar el promedio de los tres experimentos realizados para Trimetoprim se obtuvo la siguiente ecuación:

Ecuación 10.

$$Y = 0.0023(\pm 0.0042) + 5503.5713(\pm 94.3672)X$$

Se despejó la variable X que representa la concentración en términos de molaridad, resultando la siguiente ecuación final:

Ecuación 11.

$$X = \frac{(Y - 0.0023(\pm 0.0042))}{(5503.5713(\pm 94.3672))}$$

donde Y es el valor de absorbancia, el cual es un valor conocido y obtenido de los experimentos realizados.

6.2. ESTUDIOS EN DISOLUCIÓN (ESPECTROSCOPIA DIRECTA).

En los estudios en disolución se mezcló al fármaco (Trimetoprim) con Polietilenglicol (PEG 6000) y también con Polivinilpirrolidona (PVP 40), por separado en las concentraciones molares descritas en la metodología. Se siguió su comportamiento en el máximo de absorción, 280.1nm, en agua. Se obtuvo el siguiente gráfico (Figura 13) para Polietilenglicol (PEG 6000).

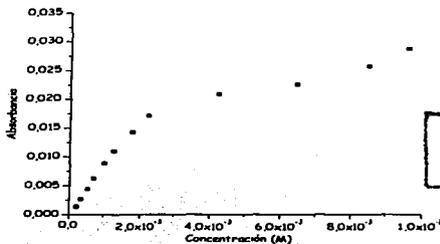


Figura 13. Curva de estudios en disolución de Trimetoprim con PEG 6000 en agua a 280.1 nm

Para el caso de los estudios en disolución de Trimetoprim y Polivinilpirrolidona (PVP 40) se obtuvo la siguiente gráfica mostrada en la figura 14 en agua a 280.1 nm.

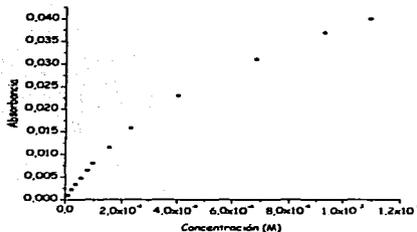


Figura 14. Curva de estudios en disolución de Trimetoprim con PVP 40 en agua a 280.1 nm

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

b. Resultados y Discusión

Ambas gráficas fueron ajustadas a un modelo matemático descrito en otros estudios llamado Espectroscopia Directa y el cual se ajusta de manera adecuada a éstas. El modelo matemático expresado en términos generales se muestra a continuación:



Del equilibrio anterior podemos establecer la siguiente expresión (Ecuación 12) en términos de K , la cual representa la constante de estabilidad de la formación del complejo Polímero-Trimetoprim.

Ecuación 12.

$$K_{\text{estabilidad}} = \frac{[\text{Polímero Trimetoprim}]}{[\text{Polímero}] [\text{Trimetoprim}]}$$

También conocemos la determinación de la Absorbancia (Ecuación 13) de acuerdo a lo establecido por Lamber-Beer:

Ecuación 13.

$$A_{\text{Trimetoprim}} = \epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_0$$

y también podemos definir el valor de Absorbancia Total de Trimetoprim (Ecuación 14):

Ecuación 14.

$$A_{\text{Total}} = A_{\text{Trimetoprim libre}} + A_{\text{Polímero-Trimetoprim}}$$

Sustituyendo la ecuación 13 en la 14 y expresándola en términos de las Absorbancias de Trimetoprim en su forma libre y el Trimetoprim que se

encuentra en forma de complejo podemos establecer que:
Ecuación 15.

$$A_{\text{Total}} = \epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} + \epsilon_{\text{Polimero-Trimetoprim}} [\text{Polimero-Trimetoprim}]$$

Si de la Ecuación 12 despejamos la concentración de complejo formado ([Polimero-Trimetoprim]) nos queda la siguiente expresión (Ecuación 16) y si esta la sustituimos en la ecuación 15 obtenemos lo siguiente en términos de Absorbancia total:

Ecuación 16.

$$[\text{Polimero-Trimetoprim}] = K_{\text{estabilidad}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} [\text{Polimero}]$$

Ecuación 17.

$$A_{\text{Total}} = \epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} + \epsilon_{\text{Polimero-Trimetoprim}} K_{\text{estabilidad}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} [\text{Polimero}]$$

Si consideramos que:

Ecuación 18.

$$\Delta A = A_{\text{Total}} - A_{\text{Trimetoprimo}}$$

Sustituyendo la ecuación 13 y 17 en la 18 obtenemos una expresión (Ecuación 19) en términos de delta de absorbancia:

Ecuación 19.

$$\Delta A = \epsilon_{\text{Polimero-Trimetoprim}} K_{\text{estabilidad}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} [\text{Polimero}] - \epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}}$$

Para establecer la concentración total de Trimetoprim sabemos que (Ecuación 20):

Ecuación 20.

$$[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} = [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} + [\text{Polímero - Trimetoprim}]$$

y de la ecuación 16 sabemos el equivalente de la concentración de Polímero-Trimetoprim y sustituimos en la ecuación 20, podemos establecer una expresión en donde sólo se tengan parámetros conocidos:

Ecuación 21.

$$[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} = [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} + K_{\text{estabilidad}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} [\text{Polímero}]$$

y en la ecuación 21 factorizamos los términos, tenemos que:

Ecuación 22.

$$[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} = [\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} (1 + K_{\text{estabilidad}} [\text{Polímero}])$$

En la ecuación 22 podemos despejar el valor de la concentración de Trimetoprim libre:

Ecuación 23.

$$[\text{Trimetoprim}]_{\text{libre}} = \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}} [\text{Polímero}]}$$

Para obtener una ecuación en términos de valores de concentración totales de Trimetoprim que es un valor conocido de la experimentación realizada de la ecuación 21 sustituimos el valor de concentración de Trimetoprim libre en función de la

concentración de Trimetoprim total especificado en la ecuación 23.

Ecuación 24.

$$\Delta A = \epsilon_{\text{Trimetoprim}} \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})} + \epsilon_{\text{Polímero Trimetoprim}} K_{\text{estabilidad}} \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})} (\text{Polímero}) - \epsilon_{\text{Trimetoprim}} \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})}$$

Factorizando la anterior ecuación y resolviendo la ecuación tenemos que:

Ecuación 25.

$$\Delta A = \frac{\epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})} + \frac{\epsilon_{\text{Polímero Trimetoprim}} K_{\text{estabilidad}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} (\text{Polímero})}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})} - \frac{\epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}}}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})} - \frac{\epsilon_{\text{Trimetoprim}} [\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} K_{\text{estabilidad}} (\text{Polímero})}{1 + K_{\text{estabilidad}}(\text{Polímero})}$$

Ecuación 26.

$$\Delta A = \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} K_{\text{estabilidad}} (\text{Polímero}) [\epsilon_{\text{Polímero Trimetoprim}} - \epsilon_{\text{Trimetoprim}}]}{1 + K_{\text{estabilidad}} (\text{Polímero})}$$

Ecuación 27.

$$\Delta A = \frac{[\text{Trimetoprim}]_{\text{Total}} K_{\text{estabilidad}} (\text{Polímero}) (\Delta \epsilon)}{1 + K_{\text{estabilidad}} (\text{Polímero})}$$

Aplicando la ecuación final obtenida en los párrafos anteriores, tenemos que para el caso de los estudios en disolución tanto para Trimetoprim/PEG 6000 como para Trimetoprim/PVP 40, se obtienen los siguientes valores de K (constante de interacción). Mostrados en la tabla siguiente.

Tabla 3. Valores de la constante de interacción (K) y el valor de $\Delta\epsilon$.

	K	Error	$\Delta\epsilon$	Error
PEG	338,34911	16,48030	888,27530	17,71690
PVP	1328,37414	11,32100	1667,20136	7,47797

De manera que a raíz de los resultados obtenidos podemos definir que la interacción con la PVP 40 es mayor que con el PEG 6000 cuando se encuentra junto con el Trimetoprim en solución. Lo cual es también observado en la figura 14, en donde se aprecia que la modificación de la absorción de Trimetoprim se ve bastante influenciada por la presencia de PVP 40 en el medio de disolución. Por lo tanto, esto nos da una guía para decir que los mejores resultados se pueden obtener con PVP 40, dado el valor de la K ,

6.3. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.

La espectroscopia IR fue empleada para estudiar las posibles interacciones en el estado sólido entre el fármaco y los polímeros tanto en las MF's como en las DS's al ser comparados con los espectros de Trimetoprim, PEG 6000 y PVP 40 en su forma individual.

Al revisar las bandas de absorción del espectro de Trimetoprim, en las figuras 15 a 18 (en todos los casos se presenta dicho espectro), tenemos que las bandas

características del mismo se presentan de la siguiente manera (tabla 4):

Tabla 4. Bandas Características del espectro de IR para Trimetoprim.

Longitud de onda (λ)= cm^{-1}	Debido a:
3450	Anillo aromático unido a grupo amino
3030	Carbonos aromáticos
2850	Anillo aromático unido a un grupo metoxi
1700	Confirmación de aromáticos
1640	Grupos amino ^{*1}
1450	Dobles ligaduras del anillo aromático
1225	Hidrógenos del anillo aromático
1100	Confirmación de enlaces C—O
900	Confirmación de grupos amino ^{*1}

*1. En las piridinas el heteroátomo (N) se toma en cuenta como un sustituyente del anillo aromático

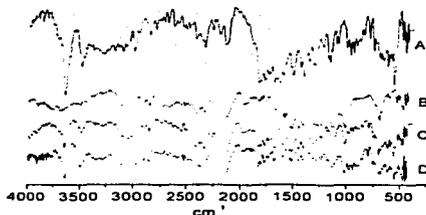


Figura 15. Espectro de Infrarrojo para (a) Trimetoprim, (b) PEG6000, (c) MF 1 a 2 y (d) DS 1 a 2

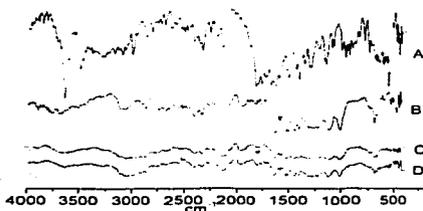


Figura 16. Espectro de Infrarrojo para (a) Trimetoprim, (b) PEG6000, (c) MF 1 a 50 y (d) DS 1 a 50.

Para el caso del espectro de absorción (figuras 15 y 16) de PEG 6000 tenemos que las bandas características son (tabla 5):

Tabla 5. Bandas Características del espectro de IR para PEG 6000.

Longitud de onda (λ) [cm^{-1}]	Debido a:
3600	Hidrógenos
3400	Grupos hidroxilo en moléculas poliméricas
1470	Uniones $-\text{CH}_2-$
1250	Confirmación de grupos hidroxilo
742	Uniones $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$
725	Uniones $-(\text{CH}_2)_n-$ lineales

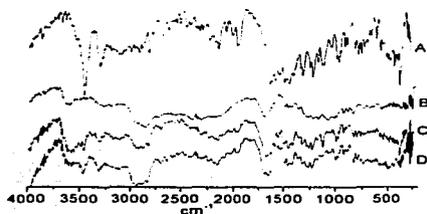


Figura 17. Espectro de Infrarrojo para (a) Trimetoprim, (b) PVP40, (c) MF 1 a 2 y (d) DS 1 a 2.

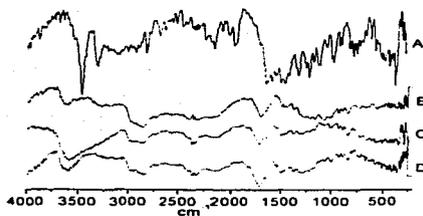
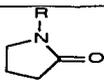


Figura 18. Espectro de Infrarrojo para (a) Trimetoprim, (b) PVP40, (c) MF 1 a 50 y (d) DS 1 a 50.

Finalmente en el caso particular de las bandas de absorción de PVP 40 (figuras 17 y 18) tenemos que:

Tabla 6. Bandas Características del espectro de IR para PVP 40.

Longitud de onda (λ [= cm^{-1}])	Debido a:
2890	Grupos -CH-
1690	Grupos 
1472	Grupos -CH ₂ -

Analizando los espectros de absorción para MF's y DS's en proporciones 1 a 2 de Trimetoprim con PEG 6000, tenemos que (tabla 7):

Tabla 7. Análisis de bandas en los espectros de IR para MF's y DS's de PEG 6000 y PVP 40 en relaciones 1 a 2 y 1 a 50.

Longitud de onda (λ [= cm^{-1}])	Observaciones							
	PEG 6000				PVP 40			
	MF's		DS's		MF's		DS's	
	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50
3450 Anillo aromático unido a grupo amino								
3030 Carbonos aromáticos			No se ven las bandas					

Continuación Tabla 7.

Longitud de onda (λ [cm ⁻¹])	Observaciones							
	PEG 6000				PVP 40			
	MF's		DS's		MF's		DS's	
	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50	1 a 2	1 a 50
1700 Confirmación de aromáticos					Poco definido		Poco definido	
1640 Grupos amino**								
1450 Dobles ligaduras del anillo aromático								
1225 Hidrógenos del anillo aromático								
1100 Confirmación de enlaces C—O								
900 Confirmación de grupos amino**								

** En las piridinas al heteroátomo (N) se toma en cuenta como un sustituyente del anillo aromático

Del análisis de los espectros tenemos que en las DS's 1 a 2 existe interacción por ambos lados de la molécula de Trimetoprim tanto para PEG 6000 y PVP 40, pero se tiene una mejor interacción con el anillo aromático que tiene los grupos amino, lo cual es demostrado por las bandas en esta zona (caracterización de los grupos amino) que se ven modificadas y casi no se observan. En el caso de las MF's en esta misma proporción, la interacción es menor debido al método realizado para la obtención de la muestra.

En las relaciones 1 a 50 tanto para MF's y DS's se observa que la mayor parte de las bandas características de Trimetoprim no están presentes en los espectros. Esto supone que en ambos casos existe una gran interacción y esto puede llevar a pensar que el método de amasado no mejora las características del fármaco comparado con el método realizado para MF's. En este caso es necesario considerar que este estudio se ha realizado por reflectancia difusa y por lo tanto la gran cantidad adicionada de PEG 6000 presente en el medio no deja visualizar correctamente los cambios buscados.

En las relaciones 1 a 50 tanto para MF's y DS's con PVP 40 se observa que se presenta lo mismo que en el caso de PEG 6000 pero con la diferencia de que con este polímero (PVP 40) se aprecia más la diferencia.

Este método por si solo no nos confirma la formación de nuevos compuestos pero lo que si se puede apreciar es que existe una considerable interacción entre el fármaco y los

polímeros. Además al ser complementado con los siguientes estudios nos confirma las interacciones entre estos y el fármaco.

6.4. DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS.

Los Difractogramas de Rayos X de Polvos para Trimetoprim, PEG 6000, MF y DS en relaciones 1 a 4 se muestran en la figura 19 respectivamente. Mientras que en la figura 20 se muestran los difractogramas para Trimetoprim, PEG 6000, MF y DS en relaciones 1 a 50.

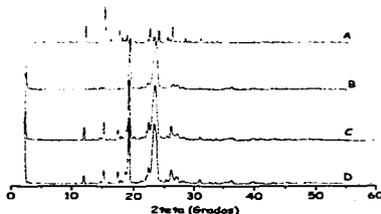


Figura 19. Difractogramas de Rayos X de polvos para (a) Trimetoprim, (b) PEG 6000, (c) MF 1 a 4 y (d) DS 1 a 4.

La presencia de numerosos picos en los difractogramas de Rayos X de polvos, indica que el Trimetoprim es un material cristalino con picos característicos que aparecen a un ángulo de difracción a 20 a 12, 15 y 26. PEG 6000 también exhibe un patrón de difracción característico, con algunas señales similares a las del Trimetoprim. Lo cual supone una cristalinidad parcial de este polímero. Tiene bandas características en un ángulo de difracción de 20 a 19 y 23.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

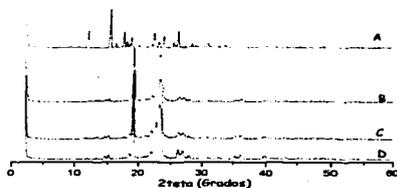


Figura 20. Difractogramas de Rayos X de polvos para (a) Trimetoprim, (b) PEG 6000, (c) MF 1 a 50 y (d) DS 1 a 50.

Los picos de DRX de Trimetoprim en su forma cristalina aún son apreciables en la MF 1 a 4, pero en el caso de la MF 1 a 50 las señales más características se reducen apreciablemente. Lo cual nos dice que las propiedades de cristalinidad del fármaco se ven alteradas por la presencia del polímero. Evidentemente las otras relaciones estudiadas presentan un comportamiento intermedio entre ambas relaciones.

Para el caso de las DS's en estos difractogramas encontramos que existe semejanza con el comportamiento de las MF's, sólo que en este caso la reducción de las señales características de Trimetoprim aún es más perceptible. De esta forma podemos decir, que la cristalinidad del fármaco se ve un tanto más alterada para el caso de las DS's que con las MF's, lo cual probablemente se deba a la formación de una nueva especie resultado de las interacciones entre el PEG y el fármaco.

Los Difractogramas de Rayos X de Polvos para Trimetoprim, PVP 40, MF y DS en relaciones 1 a 4 se muestran en la figura 21 respectivamente. Mientras que en la figura 22 se muestran los difractogramas para Trimetoprim, PVP 40, MF y DS en relaciones 1 a 50.

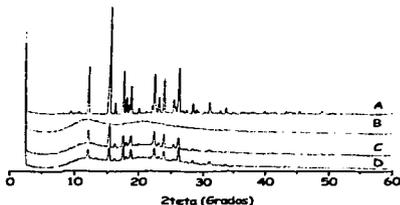


Figura 21. Difractogramas de Rayos X de polvos para (a) Trimetoprim, (b) PVP 40, (c) MF 1 a 4 y (d) DS 1 a 4.

Las características en los picos de Trimetoprim son las mismas que en el caso anterior. Pero el difractograma de la PVP 40 muestra ausencia de señales bien definidas a un determinado valor de ángulo de difracción de 2θ , lo cual nos refiere una estructura completamente amorfa.

En este caso en particular se observa que la MF en relación 1 a 4 todavía presenta señales las cuales son atribuibles al fármaco en su forma cristalina pero en el caso de la MF 1 a 50 estas señales son menos visibles.

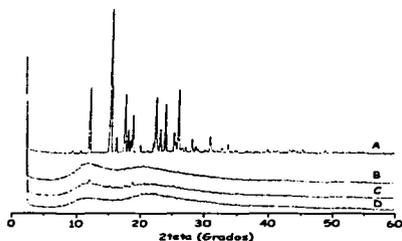


Figura 22. Difractogramas de Rayos X de polvos para (a) Trimetoprim, (b) PVP 40, (c) MF 1 a 50 y (d) DS 1 a 50.

Al revisar los difractogramas de las DS's observamos que en relaciones bajas 1 a 4 aún se aprecian los picos de Trimetoprim, en menor proporción que en el caso de la MF en la misma proporción; pero al aumentar la cantidad del polímero (relación 1 a 50) notamos la ausencia de picos de difracción del Trimetoprim, lo cual indica la presencia de Trimetoprim en forma amorfa o bien que las señales producidas por el Trimetoprim son tapadas por las de PVP 40.

En ambos casos este comportamiento puede estar asociado con el impedimento de que las moléculas de fármaco se puedan asociar para formar núcleos cristalinos; impidiendo así, el crecimiento del cristal. Esto es, la interacción entre fármaco y polímero puede ser un factor importante para inhibir la cristalización del fármaco. Aunque es más evidente en el caso de las DS's con PVP 40 que con PEG 6000.

También podemos decir, que cierto tipo de enlaces, como los puentes de Hidrógeno, interactúan entre el fármaco y los polímeros, lo cual inhibe la recristalización del fármaco y causa la precipitación de este en su forma amorfa. Este efecto inhibitorio esta asociado con el peso molecular de los polímeros y la proporción de los mismos en las relaciones estudiadas. Es decir, mientras más grande sea la molécula del polímero con el cual se forman las DS's es más probable que exista una mayor proporción de fármaco en su forma amorfa. Lo mismo puede presentarse cuando se incrementa la cantidad, en peso, del polímero con respecto a la cantidad de fármaco, en la relación fármaco-polímero.

6.5. DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE FUSIÓN .

En la figura 23 se muestran los valores de la determinación de los puntos de fusión estudiada para Trimetoprim, PEG 6000, MF's y DS's en todas sus relaciones referidas en este trabajo. Se observa que el punto de fusión del fármaco es muy elevado mientras que el punto de fusión para PEG 6000 es muy pequeño, de tal manera que se observan modificaciones en los valores de punto de fusión para MF's y DS's pero la diferencia entre estas últimas es muy pequeña, lo cual nos dice que existe una interacción entre el fármaco y el polímero al realizar la DS por amasado.

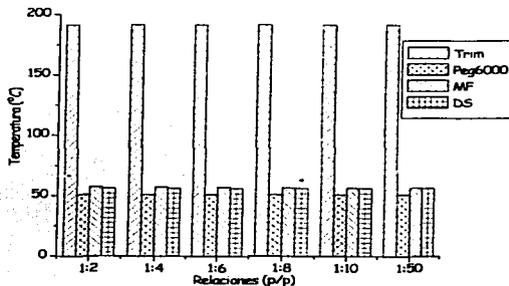


Figura 23. Gráfico que describe las diferencias en los valores de puntos de fusión obtenidos para Trimetoprim, PEG 6000, MF's y DS's en todas sus relaciones.

En la figura 24 se muestran los valores de la determinación de los puntos de fusión estudiada para Trimetoprim, PVP 40, MF y DS en todas sus relaciones referidas en este trabajo. Se observa que el punto de fusión para PVP 40 es muy elevado, de tal manera que se observan modificaciones en los valores de punto de fusión para MF's y DS's pero la diferencia entre estas últimas es considerable, lo cual manifiesta una interacción considerable con este polímero que con PEG 6000.

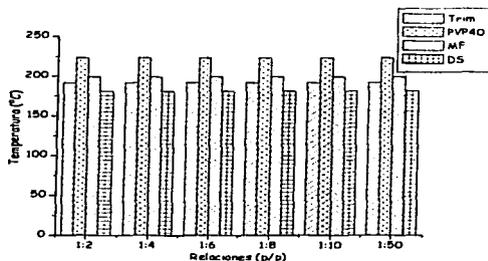


Figura 24. Gráfico que describe las diferencias en los valores de puntos de fusión obtenidos para Trimetoprim, PVP 40, MF's y DS's en todas sus relaciones.

Pero en estos casos no podemos dar una respuesta segura de las interacciones, ya que se realizó con un equipo en el cual se determinó el punto de fusión con ayuda de una lupa, la cual tenía poca resolución, de manera que la determinación de este parámetro sólo nos sirve como guía para seguir con los estudios en los cuales se determinan propiamente la presencia o ausencia de interacciones en el estado sólido de los compuestos estudiados.

De esto podemos decir, que la presencia de PEG 6000 y PVP 40 modifica el punto de fusión de Trimetoprim, disminuyéndolo; lo cual corrobora los estudios realizados en disolución, dado que en este caso se veía modificada la absorbancia de Trimetoprim en

presencia de los polímeros de tal manera que la PVP 40 modificaba en mayor grado la absorbancia que el PEG 6000, en este caso también podemos apreciar lo mismo y por tanto la PVP 40 presenta una interacción con el Trimetoprim en mayor grado que con PEG 6000.

6.6. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Los Termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido de Trimetoprim, PEG 6000, MF's y DS's en relación 1 a 4 y 1 a 50 se muestran en las figuras 25 y 26 respectivamente. En donde Trimetoprim tiene una endoterma de fusión simple a 201.21°C y para PEG 6000 se presenta a 62.93°C. las cuales corresponden, respectivamente a los puntos de fusión para estos.

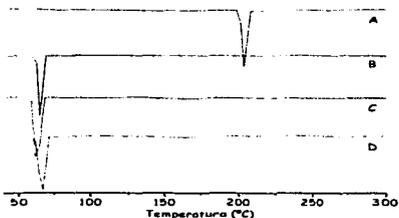
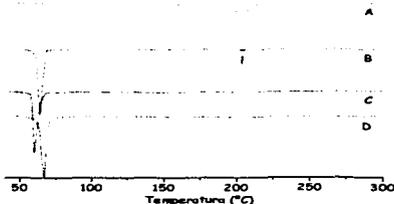


Figura 25.
Termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido para (a) Trimetoprim, (b) PEG 6000, (c) MF 1 a 4 y (d) DS 1 a 4.

Figura 26.
Termograma de
Calorimetría
Diferencial de
Barrido para (a)
Trimetoprim, (b) PEG
6000, (c) MF 1 a 50
y (d) DS 1 a 50.



Las mezclas binarias de Trimetoprim/PEG 6000 preparadas como MF's y DS's por amasado, exhiben las mismas dos transiciones endotérmicas, independientemente de la concentración de polímero usada, correspondientes a la fusión del polímero (transición de temperatura menor, alrededor de 64°C) y la del fármaco (transición de temperatura mayor, alrededor de 161°C). Estas similitudes sugieren la ausencia de interacciones químicas entre ambas especies. Sin embargo, se alteran mutuamente los puntos de fusión debido a la presencia del otro componente. También se observa que la fusión de Trimetoprim puede ser observada en las MF's de Trimetoprim/PEG 6000 de manera más predominantemente a bajas proporciones del polímero, que a altas concentraciones de este. Aunque, probablemente, a mayores concentraciones de polímero estas no logran apreciarse bien definidas debido a que la escala usada no permite una buena apreciación de este

Fenómeno, como es el caso de las relaciones a menor concentración de PEG 6000.

Los Termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido de Trimetoprim, PVP 40, MF y DS en relación 1 a 4 y 1 a 50 se muestran en las figuras 27 y 28 respectivamente.

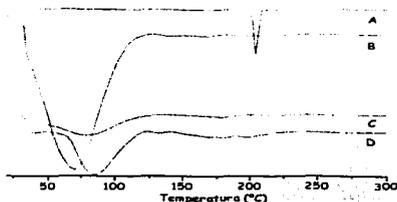


Figura 27.
Termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido para (a) Trimetoprim, (b) PVP 40, (c) MF 1 a 4 y (d) DS 1 a 4.

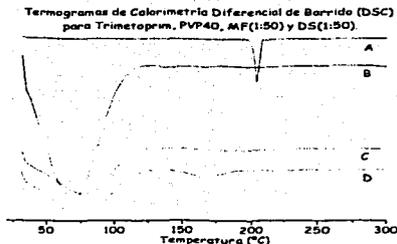


Figura 28. Termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido para (a) Trimetoprim, (b) PVP 40, (c) MF 1 a 50 y (d) DS 1 a 50.

En donde también se presenta una endoterma de fusión simple, para Trimetoprim, a 201.21°C y para PVP 40 se presenta un valor de Tg (temperatura de transición vítrea) a 72.73°C.

Los Termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido, para estas mezclas binarias, también muestran el pico de fusión del fármaco (transición de temperatura mayor, alrededor de 170°C) y a la Tg de la PVP 40 (transición de temperatura menor, alrededor de 77°C) en todas las relaciones la endoterma del fármaco es apreciable. Lo cual nos dice que no existe la formación de una nueva especie como tal, pero que dada la presencia del polímero el punto de fusión de Trimetoprim se ve modificado tanto en MF's como en DS's; siendo más característico en este último caso.

6.7.. ESTUDIOS DE MICROSCOPIA.

Las fotomicrografías mostradas en la figura 29 representan a los compuestos en su forma independiente usados para este estudio; PEG 6000, PVP 40 y Trimetoprim, respectivamente. Se observa que en el caso de PEG 6000 y Trimetoprim las estructuras presentan una forma más cristalina que para el caso de la PVP 40, en donde apreciamos que tiene una forma que semeja a pequeñas gotas, lo cual nos habla de que es un compuesto amorfo, además de ser también visto en los difractogramas de DRXP por la ausencia de picos definidos de absorción y en los Termogramas de CDB por la presencia de un valor de Tg muy bajo.

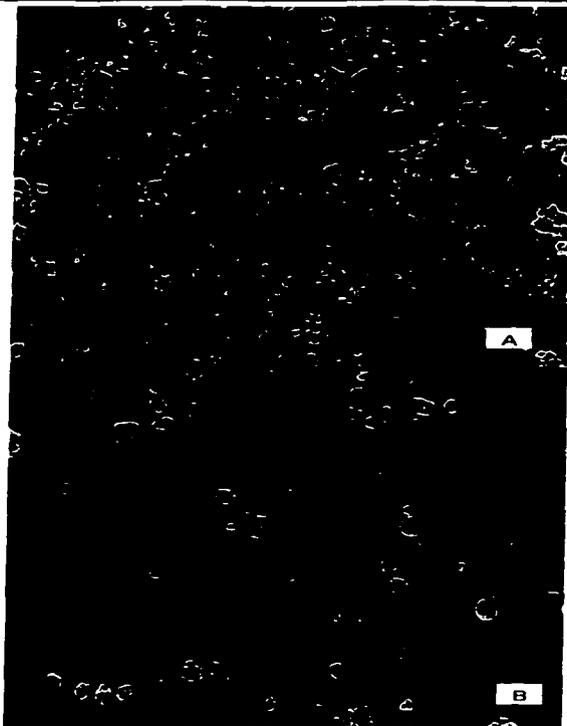
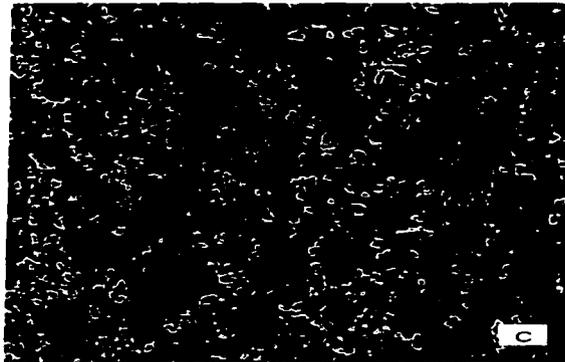


Figura 29. Las fotos corresponden a los polímeros y fármaco empleados para el estudio (A) PEG 6000, (B) PVP 40 y (C) Trimetoprim.

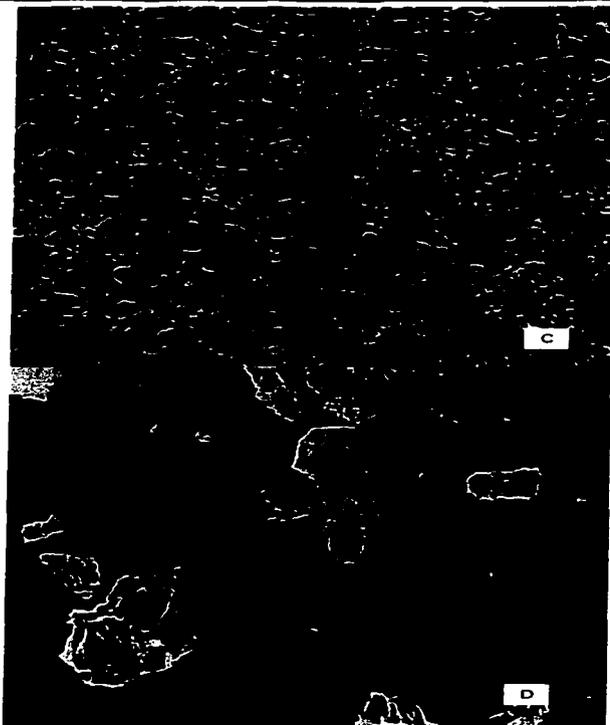


Continuación Figura 29. Las fotos corresponden a los polímeros y fármaco empleados para el estudio (A) PEG 6000, (B) PVP 40 y (C) Trimetoprim.

En la figura 30 se muestran las MF's y DS's en relaciones 1 a 4 y 1 a 50 para los sistemas binarios de Trimetoprim/PEG 6000, en ellas se tiene que en las MF's, para ambos casos, se llega a distinguir a los dos polvos por separado (Trimetoprim y PEG 6000), pero en el caso de las DS's se aprecia que el fármaco se incluyó en la matriz polimérica de tal manera que se aprecian como pequeños destellos en la capa de polímero formada debidos a la forma cristalina del Trimetoprim, lo cual al aumentar la cantidad de polímero provoca que este sea "solubilizado en la matriz" de tal manera que ya no se logren apreciar tan nitidamente los reflejos ocasionados por la forma cristalina del fármaco.



Figura 30. Las fotos corresponden a (A) MF 1 a 4 Trimetoprim/PEG 6000. (B) DS 1 a 4 Trimetoprim/PEG 6000. (C) MF 1 a 50 Trimetoprim/PEG 6000 y (D) DS 1 a 50 Trimetoprim/PEG 6000.



Continuación Figura 30. Las fotos corresponden a (A) MF 1 a 4 Trimetoprim/PEG 6000, (B) DS 1 a 4 Trimetoprim/PEG 6000, (C) MF 1 a 50 Trimetoprim/PEG 6000 y (D) DS 1 a 50 Trimetoprim/PEG 6000.

En la figura 31 se tienen las fotomicrografías referentes a las MF's y DS's en relaciones 1 a 4 y 1 a 50 para los sistemas binarios de Trimetoprim/PVP 40. En este caso, se distinguen con mayor facilidad, en las MF's, los cristales de Trimetoprim y los de la PVP 40 los cuales tienen semejanza a gotas muy pequeñas, mientras que el fármaco presenta una forma cristalina definida. Para las DS's tenemos que, en la relación 1 a 4 se aprecian pequeños cristales que destellan muy bien dispersos en la matriz, mientras que en el caso de la relación 1 a 50 ya no se ven los cristales, se observa una sola matriz de tal manera que el fármaco se ha "disuelto" en la matriz polimérica incorporándose en ella, esto confirma que al aumentar la relación de polímero hay aumento en la incorporación del fármaco lo cual lleva a pensar que los resultados de las pruebas anteriores se confirman debido a la incorporación del fármaco en la PVP 40.



Figura 31. Las fotos corresponden a (A) MF 1 a 4 Trimetoprim/PVP 40, (B) DS 1 a 4 Trimetoprim/ PVP 40, (C) MF 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40 y (D) DS 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40.



Continuación Figura 31. Las fotos corresponden a (A) MF 1 a 4 Trimetoprim/PVP 40, (B) DS 1 a 4 Trimetoprim/ PVP 40, (C) MF 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40 y (D) DS 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40.



Continuación Figura 31. Las fotos corresponden a (A) MF 1 a 4 Trimetoprim/PVP 40, (B) DS 1 a 4 Trimetoprim/ PVP 40, (C) MF 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40 y (D) DS 1 a 50 Trimetoprim/ PVP 40.

6.8. ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Los estudios de cinéticas de disolución, fueron seguidos por medio de la determinación de las concentraciones de Trimetoprim disuelto en función del tiempo, determinando las constantes por medio de un modelo matemático apropiado para este tipo de cinéticas.

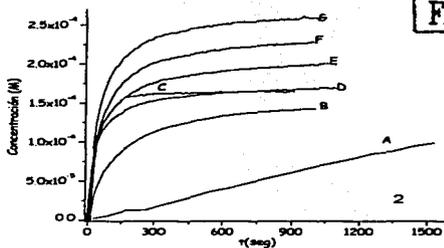
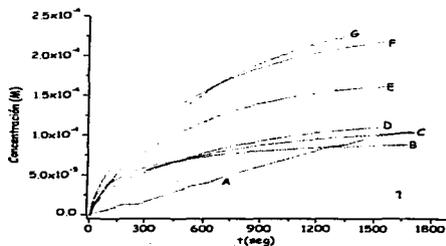
$$[\text{Trimetoprim}] = k_{dis}/k_{pp} \times 1 - e^{-k_{pp} \times t}$$

Donde k_{dis} es la constante de disolución k_{pp} es la constante de precipitación y t es el tiempo.

Es evidente que la velocidad de disolución de Trimetoprim es muy lenta (figura 31 y 32). Además durante los experimentos de disolución (cinéticas de disolución), se notó que tanto en las MF's como en las DS's se presentaba una incorporación, del fármaco, al medio de disolución inmediata; pero en el caso del fármaco puro este permanecía más tiempo en la superficie de la disolución, requiriendo más tiempo para su incorporación. De forma que tanto en las MF's como en las DS's se presenta un cambio en las características del medio de disolución, resultando en una incorporación más fácil del fármaco.

En la figura 31 se ilustran los perfiles de disolución de Trimetoprim puro, sus MF's y las DS's con PEG 6000 en todas sus relaciones, respectivamente. Las velocidades de disolución fueron mayores para las DS's que para las MF's y el Trimetoprim solo. El incremento observado en las cinéticas de disolución de las MF's, probablemente es debido a la modificación del medio de disolución por la presencia del polímero, ya que este se disuelve primero, facilitando la incorporación del fármaco en el agua.

El incremento en las velocidades de disolución de las DS's puede ser debido a muchos factores, entre ellos, la disminución del tamaño de partícula del fármaco, la forma específica del fármaco en las DS's (fármaco amorfo); incremento en la humectabilidad del fármaco debido a la presencia del polímero modificando la estructura del agua y evitando la agregación de este. Además de presentar interacciones, por medio de la posible formación de puentes de hidrógeno, lo cual favorece la inclusión del fármaco en el medio de disolución.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

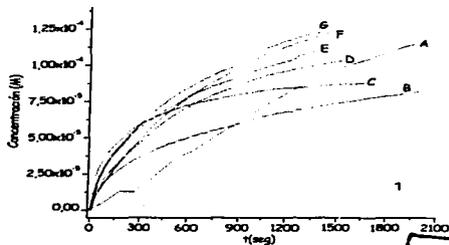
Figura 31. Gráficos de cinéticas de disolución para (1) MF's y (2) DS's incorporadas con PEG 6000 en el siguiente orden (A) Trimetoprim, (B) Relación 1 a 2, (C) Relación 1 a 4, (D) Relación 1 a 6, (E) Relación 1 a 8, (F) Relación 1 a 10, (G) Relación 1 a 10.

En la figura 32 se ilustran los perfiles de disolución de Trimetoprim puro, sus MF's y las DS's con PVP 40 en todas sus relaciones, respectivamente. Se tiene que las velocidades de disolución fueron mayores para los casos en los cuales se estudiaron las DS's con PVP 40, que para el caso de estudio de las MF's y el Trimetoprim solo. El incremento observado en las cinéticas de disolución de las MF's, probablemente se deba a modificaciones en su estructura dada la presencia del polímero, y por tanto haciendo más fácil la incorporación del fármaco en ella.

Las velocidades de disolución de las DS's se ven incrementadas debido a muchos factores, ya antes mencionados en la discusión de los resultados para DS's con PEG 6000.

La diferencia entre estos estudios radica en que; los casos en donde fue usado PVP 40 como matriz polimérica para la dispersión, ofrecen mejores resultados que con PEG 6000; lo cual lleva a considerar que el fármaco interacciona de mejor forma con la PVP 40, incrementando su velocidad de disolución considerablemente.

A este caso, le incluimos que la pérdida de la cristalinidad (observada en los estudios de DRXP, DPF y CDB), la reducción del tamaño de partícula, la "inclusión" del fármaco en la matriz observada en los EMO; provocan un incremento en la humectabilidad, y por tanto pueden ser considerados como factores que influyen en el control de la velocidad de disolución para este tipo de DS's.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

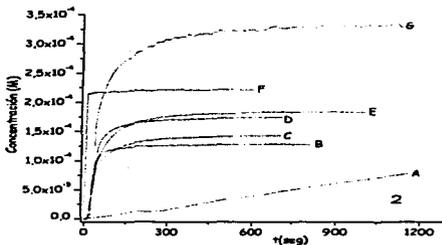


Figura 32. Gráficos de cinéticas de disolución para (1) MF's y (2) DS's incorporadas con PVP 40 en el siguiente orden (A) Trimetoprim, (B) Relación 1 a 2, (C) Relación 1 a 4, (D) Relación 1 a 6, (E) Relación 1 a 8, (F) Relación 1 a 10, (G) Relación 1 a 10.

Las constantes de velocidad de disolución fueron calculadas de acuerdo a un modelo matemático apropiado para cinéticas de primer orden y los valores para MF's y DS's de los sistemas binarios Trimetoprim/PEG 6000 y Trimetoprim/PVP 40, se listan en la Tabla 8 y tabla 9, respectivamente. En ellas podemos ver que conforme se aumenta la cantidad de polímero se incrementa el valor de la constante, tanto para MF's como para DS's, viéndose más marcadamente para el caso de las DS's que para las MF's. Dicho comportamiento se debe a lo ya discutido anteriormente en las gráficas y corrobora la información de los otros estudios en los cuales se observa la existencia de interacciones entre los polímeros.

El valor máximo de la constante se obtiene a una relación de 1 a 50 para las DS's de PVP 40. Lo cual nos confirma que la interacción con este polímero es mejor que con el PEG 6000.

Tabla 8. Valores de las constantes de velocidad de disolución ($k_{dis}=[M \cdot s^{-1}]$) obtenidas en agua para las MF's y las DS's efectuadas con PEG 6000.

PEG 6000			
Trimetoprim	0.0093 e-5	Trimetoprim	0.0093 e-5
MF12	138 e-5	DS12	634 e-5
MF14	173 e-5	DS14	1106 e-5
MF16	187 e-5	DS16	1209 e-5
MF18	188 e-5	DS18	1244 e-5
MF110	239 e-5	DS110	1677 e-5
MF150	419 e-5	DS150	2394 e-5

Tabla 9. Valores de las constantes de velocidad de disolución ($k_{dis} = [M \cdot s^{-1}]$) obtenidas en agua para las MF's y las DS's efectuadas con PVP 40.

PVP 40			
Trimetoprim	0.0093 e-5	Trimetoprim	0.0093 e-5
MF12	150 e-5	DS12	1308 e-5
MF14	202 e-5	DS14	1452 e-5
MF16	208 e-5	DS16	1739 e-5
MF18	213 e-5	DS18	1960 e-5
MF110	247 e-5	DS110	2231 e-5
MF150	419 e-5	DS150	36296 e-5

La diferencia en los valores de la constante de disolución para las MF's preparadas con PEG 6000 o con PVP 40 son mínimas ya que los valores son muy cercanos entre ellos; pero la diferencia entre las constantes de disolución para DS's de PEG 6000 o PVP 40 son muy grandes mostrando valores mejores para el caso de la PVP 40 que para el caso de PEG 6000.

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

CONCLUSIONES.

- * Se estableció la presencia de una interacción entre el fármaco (Trimetoprim) y los polímeros en estudio (PEG6000 y PVP40), de acuerdo a lo obtenido a partir de los estudios en disolución. De manera que para el caso de las mezclas entre Trimetoprim y PVP40 se obtuvo una mejor interacción dado el valor de la constante (K).
- * Al término de este trabajo se obtuvieron las DS's para los sistemas Trimetoprim/PEG6000 y Trimetoprim/PVP40 en las relaciones 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10 y 1:50; mostrado por los resultados obtenidos a partir de las pruebas realizadas en este trabajo.
- * En los sistemas de DS, para ambos casos (con PEG6000 y PVP40), probablemente existan interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno entre el fármaco y los acarreadores, lo cual es demostrado por los estudios de EIR.
- * Los Difractogramas de Rayos X de polvos indican que el Trimetoprim se vuelve amorfo conforme se aumentan las concentraciones de PEG6000 o PVP40, lo cual modifica la velocidad de disolución del fármaco. En el caso particular de los sistemas con PVP40, se obtuvo una mejor referencia del cambio en la cristalinidad de Trimetoprim.

- * La ausencia del punto de fusión de Trimetoprim determinado con un equipo Fischer-Johnson y por Calorimetría Diferencial de Barrido, fue observada en mayor grado en las DS's que en las MF's, como se esperaba; obteniendo mejores resultados para el sistema Trimetoprim/PVP40 en sus diferentes relaciones.
- * De acuerdo a las microfotografías tomadas, se ha observado que el Trimetoprim se incorpora más fácilmente, aparentemente siendo miscible al estado molecular, con PVP40 que con PEG6000.
- * En este trabajo se ha demostrado que tanto las DS's como las MF's para las relaciones de Trimetoprim/PEG6000 o Trimetoprim/PVP40; muestran un considerable incremento en la velocidad de disolución. Las DS's manifiestan una elevada velocidad de disolución comparada con las MF's y el fármaco en forma individual. Debido a la interacción tan estrecha que se ha formado entre el polímero y el fármaco, de manera que ambos se solubilizan al mismo tiempo en el medio de disolución. De igual manera las MF's presentan una mejor velocidad de disolución comparadas con el fármaco puro, posiblemente causado por el aumento en la humectabilidad del fármaco, debido a modificaciones del medio de disolución, modificando su estructura permitiendo la

incorporación del soluto en el medio de disolución. Tanto en las DS's como en las MF's, se incluyen factores que favorecen la velocidad de disolución:

- ✧ Reducción del tamaño de partícula
 - ✧ Prevención de la agregación de las partículas (dispersabilidad del Trimetoprim).
- * Los resultados máximos fueron obtenidos para las DS's de los sistemas Trimetoprim/PVP40 en relación 1:50 la cual muestra una constante de velocidad varias veces mayor comparada con el fármaco solo.
- * Los resultados conjuntos de estos estudios indican que el PEG6000 es menos adecuado para la preparación de DS's con Trimetoprim que la PVP40, dado que se obtiene una mezcla más heterogénea en la cual aun se diferencia el Trimetoprim del PEG6000, que para el caso de la PVP40 en la cual podríamos decir que se obtienen Disoluciones Sólidas, lo cual aumenta la constante de velocidad de disolución del Trimetoprim.

PERSPECTIVAS.

Existen fármacos que aunque cuentan con una actividad farmacológica específica, su actividad *in vivo* es muy baja, debido a características fisicoquímicas de la molécula no apropiadas, esto genera gastos económicos y humanos; por lo que la TF se ha enfocado en estudiar nuevas formas de liberación para equiparar dichas características y así generar la actividad deseada. Tal es el caso del desarrollo de DS's.

La experiencia con las DS's en los últimos años, indica que ofrecen ser un recurso muy prometedor para modificar los parámetros de velocidad de liberación; y por lo tanto la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua. Así, las DS's presentan; para la industria farmacéutica, tanto humana como veterinaria, una posibilidad muy amplia para mejorar las formulaciones de ciertos fármacos.

También considerando que:

- * El incremento en el número de fármacos desarrollados a partir de los ya conocidos o de nueva síntesis, candidatos para ejercer efectos terapéuticos, que presentan nula o escasa solubilidad en agua, crea un problema en su empleo en humanos y/o animales.

- ✦ Las DS's tienen la ventaja de que para la elaboración de éstas nuevas formas de liberación, utilizan gran variedad de acarreadores, los cuales son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica como excipientes, de bajo costo y con estudios de toxicidad completos.
- ✦ La facilidad de combinar éstos acarreadores para la obtención de resultados óptimos, de acuerdo a las características de velocidad de liberación requerida. Esto ofrece un amplio rango de posibilidades de formulación.
- ✦ La disponibilidad de una amplísima variedad de polímeros desde los poco solubles hasta los muy solubles presenta tremendo potencial en el área de formas de dosificación para liberación controlada.
- ✦ El aumento en la solubilidad y velocidad de liberación, que puede llegar a ser de varios ordenes de magnitud, comparada con el comportamiento individual del fármaco, puede aumentar potencialmente la biodisponibilidad y las grandes dosis que requerían ser administradas se verían disminuidas, lo que representa una ventaja económica y de manipulación de la dosificación.

Los próximos estudios se deberán encaminar al proceso para elaborar las DS's a escala industrial, haciendo hincapié en la estabilidad física de la dispersión, la cantidad de acarreador necesario para obtener el incremento requerido en la velocidad de liberación; y sobre todo en la predicción del comportamiento de la dispersión durante su almacenamiento y procesamiento. Aunado a esto es importante realizar estudios para la elaboración de las formas farmacéuticas, en donde se incluyan las DS's y profundizar en los estudios *in vitro* relacionándolos con los estudios *in vivo*, a partir de los resultados obtenidos, para ambas situaciones.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ali AA and Gorashi AS. Absorption and dissolution of nitrofurantoin in different experimental formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 19: 297-306, 1984.
2. Arias MJ, Moyano JR, and Ginés JM. Study by DSC and HSM of the oxazepam-PEG6000 and oxazepam-D-manitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Termochimica Acta* 321: 33-41, 1998.
3. Babu GV, Prasad CD, and Murthy KV. Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. *Int J Pharm* 234: 1-17, 2002.
4. Bates TR. Dissolution characteristics of reserpine-polyvinylpyrrolidone co-precipitates. *Journal Pharmaceutical Pharmacology* 21: 710-712, 1969.
5. Bernad Bernad MJ. *Optimización del proceso de disolución de griseofulvina por su incorporación en dispersiones sólidas*. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid, 1992.

6. Betageri GV and Makarla KR. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *International Journal of Pharmaceutics* 126: 155-160, 1995.
 7. Bogdanova S, Sidzha kova D, Karaivanova V, and Georgieva S. Aspects of the interactions between indomethacin and nicotinamide in solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics* 163: 1-10, 1998.
 8. Chiou WL and Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. *Journal Pharmarmaceutical Science* 58: 1505-1510, 1969.
 9. Chutimaworapan S, Ritthidej GC, Yonemochi E, Oguchi T, and Yamamoto K. Effect of water soluble carriers on the dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 26: 1141-1150, 2000.
 10. Chutimaworapan S, Ritthidej GC, Yonemochi E, Oguchi T, and Yamamoto K. Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of nifedipine solid dispersions. *Drug Dev Ind Pharm* 26: 1141-1150, 2000.
 11. Cleverly DJ and Williams LD. *Chemical Industry* 49, 1959.
-

12. Corrigan OI, Timoney RF, and Whelan MJ. The influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution and bioavailability of hydrochlorothiazide. *Journal Pharmaceutical of Pharmacology* 28: 703-706, 1976.
13. Doherty C and York P. The in vitro pH dissolution dependence and in vivo bioavailability of furosemide-PVP solid dispersions. *Journal Pharmaceutical Pharmacology* 41: 73-78, 1989.
14. Dubois JL and Ford JL. Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersion. *Journal Pharmaceutical Pharmacology* 37: 494-495, 1985.
15. El-Egakey AM, Soliva M, and Speiser P. Hot extruded dosage forms. *Pharmaceutical Acta Helvetica* 46: 31-52, 1971.
16. Fernández M, Margarit MV, Rodríguez IC, and Cerezo A. Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol-4000. *International Journal of Pharmaceutics* 98: 29-35, 1993.
17. Florey K, Atwater NW, Bodin JI, Brewer GA, Fosan SA, Kho BT, Michaelis AF, Papariello gJ, and Senkowski BZ. *Analytical profiles of drug substances*. New York, San Francisco, London, 1978.

18. Ford JL, Stewart AF, and Dubois JL. The properties of solid dispersions of indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol. *International Journal of Pharmaceutics* 28: 11-22, 1986.

19. Ginés JM, Arias MJ, Moyano JR, and Sánchez-Soto PJ. Thermal investigation of crystallization of polyethylene glycols in solid dispersions containing oxazepam. *International Journal of Pharmaceutics* 143: 247-253, 1996.

20. Goldberg AH, Gibaldi M, and Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures: II - experimental evaluation of a eutectic mixture; urea-acetaminophen system. *Journal Pharmaceutical Science* 55: 482-487, 1966.

21. Goldberg AH, Gibaldi M, and Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I - theoretical considerations and discussions of the literature. *Journal Pharmaceutical Science* 54: 1145-1148, 1965.

-
22. Goldberg AH, Gibaldi M, and Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectics mixtures III - experimental evaluations of griseofulvin-succinic acid solid solutions. *Journal Pharmaceutical Science* 55: 487-492, 1966.
23. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL, and Mayersohn M. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures IV - chloranphenicol-urea system. *Journal Pharmaceutical Science* 55: 581-583, 1966.
24. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, and Taylor P. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 1992.
25. Hamlin WE, Nelson E, Ballard BE, and Wagner JG. Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates increased intensity of agitation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 51: 432-435, 1962.
26. Hasegawa A, Kawamura R, Nakagawa H, and Sigimoto I. Physical properties of solid dispersions of poorly water-soluble drugs with enteric coating agents. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 33: 3429-3435, 1985.
27. Hilton JE and Summers MP. The effect of wetting agents on the dissolution of indomethacin solid dispersion systems. *International Journal of Pharmaceutics* 31: 157-164, 1986.
-

28. Ismail S, Shawky S, and Hafez E. A new approach for enhancing the dissolution rate of phenacetin. *Drug Delivery and Industry Pharmaceutics* 13: 2147-2158, 1987.

29. Itai S, Nemoto M, Kouchiwa S, Murayama H, and Nagai T. Influence of wetting factors on the dissolution behavior of flufenamic acid. *Chemical Pharmaceutics Bulletin* 33: 5464-5473, 1985.

30. Jachowicz R. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. I. Prednisolone. *International Journal of Pharmaceutics* 35: 1-5, 1987.

31. Jachowicz R. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. II. Phenytoin. *International Journal of Pharmaceutics* 35: 7-12, 1987.

32. Jachowicz R and Nürnberg E. Enhanced release of oxazepam from tablets containing solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics* 159: 149-158, 1997.

33. Jachowicz R, Nürnberg E, and Hoppe R. Solid dispersions of oxazepam. *International Journal of Pharmaceutics* 99: 321-325, 1993.

34. Jung J-Y, Sun Dong Y, San-Heon L, Kye-Hyun K, Doo-Sun Y, and Kyu-Hyun L. Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. *International Journal of Pharmaceutics* 187: 209-218, 1999.
35. Kanig JL. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *Journal Pharmaceutical Science* 53: 188-192, 1964.
36. Kassem AA, Zaki SA, Mursi NM, and Tayel SA. Chloranphenicol solid dispersion system. I. *Pharmaceutical Industry* 41: 390-393, 1979.
37. Kazuto O, Masatoshi M, Rinta I, Mituru Y, Nurio O, and Tasuku N. Dissolution mechanism and rate of solid dispersions particles of nilvadipine with hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal Pharmaceutics* 159: 85-93, 1997.
38. Kibbe AH. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Washington, D. C., London, 2000.
39. Kim KH and Jarowski CJ. Surface tension lowering and dissolution rate of hydrocortisone from solid solutions of selected n-acyl esters of cholesterol. *Journal Pharmaceutical Science* 66: 1536-1540, 1977.

40. Kohri N, Yamayoshi Y, Xin H, Iseki K, Sato N, Todo S, and Miyazaki K. Improving the oral bioavailability of albendazole in rabbits by the solid dispersion technique. *Journal Pharmaceutical of Pharmacology* 1999: 159-164, 1999.
41. Leuner C and Dressman J. Review article: Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50: 47-60, 2000.
42. Levich S. *Physicochemical Hydrodynamics*, 1962.
43. Levy G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *American Journal Pharmaceutics* 135: 78-92, 1963.
44. Levy G and Hayes B. *New Enginry Journal Medicine* 262: 1053, 1960.
45. Lin CW and Cham TM. Effect of particle size on the available surface area of nifedipine from nifedipine-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutical* 127: 261-272, 1996.
46. Mayersohn M and Gibaldi M. New mwthod of solid-state dispersion for increasing dissolution rates. *Journal Pharmaceutical Science* 55: 1323-1324, 1966.

-
47. Milic-Askrabic J, Rajic DS, Tasic L, Djuric S, Kasa P, and PintyeHodi K. Etodolac and solid dispersion with beta-cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 23: 1123-1129, 1997.
48. Moneghini M, Carcano A, Zingone G, and Perissuti B. Studies in dissolution enhancement of atenolol Part I. *International Journal of Pharmaceutics* 175: 177-183, 1998.
49. Mura P, Faucci MT, Manderioli A, Bramanti G, and Parrini P. Thermal behavior and dissolution properties of naproxen from binary and ternary solid dispersions. *Drug Delivery Industry Pharmaceutical* 25: 257-264, 1999.
50. Nagarsenker MS and Bhave VM. Kneaded solid dispersion of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and carbamazepine: complexation and in vitro dissolution profile. *Pharm Pharmacol Comm* 4: 335-338, 1998.
51. Nicklasson M, Brodin A, and Sundelof LO. Determination of true dissolution rate parameters from rotating disc experiments. *International Journal of Pharmaceutics* 18: 87, 1983.
52. Milic-Askrabic J, Rajic DS, Tasic L, Djuric S, Pintye-Hodi K, and et al. Etodolac and solid dispersion with beta-cyclodextrin. *Drug Dev Ind Pharm* 23: 1123-1129, 1997.
-

53. Tasic LM and Pintye-Hodi K. Certain rheological behavior of paracetamol solid dispersion powders. *Boll Chim Farm* 135: 401-408, 1996.

54. Okimoto K, M. M. Ibuki R, Yasumura M, Ohnishi N, and Nakai T. Dissolution mechanism and rate of solid dispersion particles of nilvadipine with hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics* 159: 85-93, 1997.

55. Okonogi S, Oguchi T, Yonemochi E, Puttipipatkachorn S, and Yamamoto K. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics* 156: 175-180, 1997.

56. Okonogi S, Yonemochi E, Oguchi T, Puttipipatkachorn S, and Yamamoto K. Enhanced dissolution of ursodeoxycholic acid from the solid dispersion. *Drug Delivery Industry Pharmaceutical* 23: 1115-1121, 1997.

57. Oseki T, Yuasa H, and Kanaya Y. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IX. Difference in the release of flurbiprofen from solid dispersions with poly(ethylene oxide) and hydroxypropylcellulose and the interaction between medicine and polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 155: 209-217, 1997.

58. Perng C-Y, Keraney AS, Patcl K, Palepu NR, and Zuber G. Investigation of formulation approaches to improve the dissolution of SB-210661, a poorly water soluble 5-lipoxygenase inhibitor. *International Journal of Pharmaceutics* 176: 31-38, 1998.
59. Portero A, Remoñán-López C, and Vila-Jato JL. Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics* 175: 75-84, 1998.
60. Rabasco AM, Ginés JM, Fernández-Arévalo M, and Holgado MA. Dissolution rate of diazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics* 67: 201-205, 1991.
61. Ramadan EM, Abd El-Gawad AH, and Nouh AT. Bioavailability and erosive activity of solid dispersions of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmaceutical Industry* 49: 508-513, 1987.
62. Sekiguchi K and Obi N. Studies of absorption of eutectics mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 9: 866-872, 1961.

63. Sekiguchi K, Obi N, and Ueda Y. Studies on absorption of eutectic mixtures. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. *Chemical pharmaceutical Bulletin* 12: 134-144, 1964.

64. Shah JC, Chen JR, and Chow D. Preformulation study of etoposide. 2. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutical* 113: 103-111, 1995.

65. Shin S, Oh I, Lee Y, Choi H, and Choi J. Enhanced dissolution of furosemide by co precipitating or cogrinding with crospovidone. *International Journal of Pharmaceutical* 175: 122-127, 1998.

66. Simonelli AP, Metha SC, and Higuchi WI. Dissolutions rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulphathiazole coprecipitates. *Journal Pharmaceutical Science* 58: 538-549, 1969.

67. Stoll RT, Bates TR, Nieforth KA, and Swarbrick J. Some physical factors affecting the enhanced blepharototic activity of orally administered reserpine-cholanic acid coprecipitates. *Journal Pharmaceutical Science* 58: 1457-1459, 1969.

68. Suzuki H, Miyamoto N, Masada T, Hayakawa E, and Ito K. Solid dispersions of benidipine hydrochloride. I. Preparations using different solvent systems and dissolution properties. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 44: 364-371, 1996.
69. Suzuki H and Sunada H. Comparison of nicotinamide, ethylurea and polyethylene glycol as carriers for nifedipine solid dispersion systems. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 45: 1688-1693, 1997.
70. Suzuki H and Sunada H. Influence of water-soluble polymers on the dissolution of nifedipine solid dispersions with combined carriers. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 46: 1998, 1998.
71. Tachibana T and Nakamura A. A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of beta-carotene by polyvinylpyrrolidone. *Kolloid-Z. Polymers* 203: 130-133, 1965.
72. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, and Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics* 181: 143-151, 1999.

73. Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, and Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K30. *International Journal of Pharmaceutics* 143: 59-66, 1996.

74. Taylor LS and Zografi G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharmaceutical Research* 14: 1691-1698, 1997.

75. Teruko I, Katsuhiko N, Mohammed S, Hitoshi M, Toshio S, and Masaki O. Mutual effect of egg albumin and fatty acids on bioavailability of dl- α -tocopherol. *International Journal of Pharmaceutics* 155: 45-52, 1997.

76. Tetsuya O, Hiroshi Y, and Yoshio K. Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethyleneoxide)-Carbopol interpolymer complex with various cross-linking degrees of Carbopol. *Journal of Controlled Release* 63: 287-295, 2000.

77. Tetsuya O, Hiroshi Y, and Kanaya Y. Note. Control of medicine release from solid dispersion through poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interaction. *International Journal of Pharmaceutics* 165: 239-244, 1998.

78. Tetsuya O, Hiroshi Y, and Yoshio K. Mechanism of medicine release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex and pH effect on medicine release. *International Journal of Pharmaceutics* 171: 123-132, 1998.
79. Torrado S, Torrado S, Torrado JJ, and Cadorniga R. Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics* 140: 247-250, 1996.
80. Trapani G, Franco M, Latrofa A, Pantaleo MR, Provenzano MR, Sanna E, Maciocco E, and Liso G. Physicochemical characterization and in vivo properties of zolpidem in solid dispersions with polyethylene glycol 4000 and 6000. *International Journal of Pharmaceutics* 184: 121-130, 1999.
81. Van den Mooter G, Augustijns P, Blaton N, and Kiriget R. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVPK30. *International Journal of Pharmaceutics* 164: 67-80, 1998.
82. Verkataran S and Rogers JA. Physical characteristics and dissolution profiles of ketoprofen-urea solid-dispersions. *Pharmaceutical Acta Helvética* 57: 276-281, 1983.

83. Vila-Jato JL, Banco J, and Alonso MJ. Las dispersiones sólidas: Interés Biofarmacéutico (Parte I). *Farmacia Clínica* 1, 1983.
84. Watanabe A. Crystal habits and dissolution behaviour of aspirin. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 30: 2958-2963, 1982.
85. Wulff M and Aldén M. Solid state studies of drug-cyclodextrin inclusion complexes in PEG6000 prepared by a new method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 8: 1999.
86. Wulff M, Aldén M, and Craig DQM. An investigation into the critical surfactant concentration for solid solubility of hydrofobic drug in different polyethylene glycols. *International Journal of Pharmaceutics* 142: 189-198, 1996.
87. Yukinao K, Hitoshi K, Yasuyuki B, Hiroshi Y, Tetsuya O, Yoshio K, and Etsuro S. Controlled release of lidocaine hydrochloride from bucal mucosa-adhesive films with solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics* 157: 147-155, 1997.

9. ANEXOS.

9.1. ANEXO A. MONOGRAFÍA DE TRIMETOPRIM.

9.1.1. NOMBRE, FÓRMULA Y PESO MOLECULAR (17).

Trimetoprim es 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)-pirimidina. Con fórmula estructural (Figura 33):

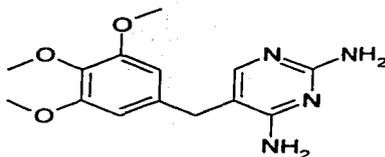


Figura 33. Estructura Química de Trimetoprim.

Con fórmula condensada: $C_{14}H_{18}N_4O_3$,
y peso molecular de: 290.32g/mol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.1.2. APARIENCIA (17).

Polvo de color blanco o amarillo palo, inodoro y cristalino.

9.1.3. PROPIEDADES FÍSICAS (17).

9.1.3.1. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA.

La absorción de Trimetoprim exhibe un máximo a 287 ± 2 nm ($\epsilon = 7.4 \times 10^3$, absorbitividad = 25.5) y un mínimo a 257nm

aproximadamente. La solución es preparada disolviendo 100mg de Trimetoprim con 25ml de etanol, diluyendo a 100ml con NaOH al 0.4%; posteriormente se realizaron diluciones hasta obtener una concentración de 0.02mg/ml.

9.1.3.2. ROTACIÓN ÓPTICA.

Trimetoprim no presenta actividad óptica.

9.1.3.3. PUNTO DE FUSIÓN.

Trimetoprim funde aproximadamente a 201°C.

9.1.3.4. SOLUBILIDAD.

Los datos de solubilidad para Trimetoprim a 25°C se presentan en la siguiente tabla. (Tabla 10).

Tabla 10. Solubilidad de Trimetoprim.

Solvente	Solubilidad (g/100mL)
Benceno	0.002
Éter de petróleo	0.02
Agua	0.04
Isopropanol	0.12
Acetona	0.35
Etanol al 95%	0.81
Metanol	1.21
Cloroformo	1.82
Alcohol bencílico	7.29

9.1.3.5. CONSTANTE DE DISOCIACIÓN.

Debido a su baja solubilidad en agua, las soluciones fueron preparadas con una mezcla de etanol-agua a varias concentraciones y titulado con solución de hidróxido de sodio. El pKa aparente fue graficado contra las concentraciones de etanol resultando una línea recta en donde el punto de intercepción con el eje y es el valor de pKa en agua. Siendo el pKa encontrado en agua de 6.6.

9.1.4. ESPECTRO ANTIBACTERIANO (24).

El espectro antibacteriano de Trimetoprim es semejante al del Sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos G(-) y G(+) son sensibles al Trimetoprim, pero puede surgir resistencia cuando se utilizan en forma independiente.

Chlamydia diphtheriae y *N. meningitidis* son sensibles a la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol. Aunque casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* son sensibles, ha habido un incremento inquietante en el número de casos de resistencia. Se sabe que de 50 a 95% de las cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, el grupo viridans de estreptococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*; especies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. pseudomallei*, *Serratia* y especies de *Alcaligenes* son inhibidas por el fármaco. También muestran sensibilidad algunas especies de *Klebsiella*.

Brucella abortus, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* y *N. asteroides*.

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina a pesar de que también lo son al Trimetoprim o al Sulfametoxazol por separado, pueden ser sensibles a ambos en combinación.

La interacción sinérgica entre los componentes del preparado se advierte en caso de microorganismos resistentes a una sulfonamida, o con resistencia a ella y resistencia moderada al Trimetoprim. Sin embargo, se produce un grado máximo de sinergia cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes.

9.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN (24).

La actividad antibacteriana de la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol es consecuencia de su acción en dos fases de la vía enzimática en la síntesis del ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el Trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato.

El Trimetoprim es un bloqueador altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa de microorganismos inferiores.

9.1.6. RESISTENCIA BACTERIANA (24).

Los microorganismos resistentes al Trimetoprim pueden surgir por mutación. La resistencia por parte de las bacterias G(-) suele ser explicada por la presencia de un plásmido que codifica alteraciones en la dihidrofolato reductasa.

-

9.1.7. ABSORCIÓN, DESTINO Y ELIMINACIÓN (24).

Después de ingerir una sola dosis del preparado en combinación, el Trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el Sulfametoxazol. La administración concomitante de ambos al parecer torna lenta la absorción del Sulfametoxazol. Por lo común, en término de dos horas se alcanzan cifras máximas de Trimetoprim en sangre en casi todos los enfermos, en tanto que las de Sulfametoxazol se producen unas cuatro horas después de una sola dosis oral. Las vidas medias de Trimetoprim y de Sulfametoxazol son de 11 y 10 h, respectivamente, de manera aproximada. (Comenta que es en humanos y que pasa en pollos)

El Trimetoprim se distribuye y concentra rápidamente en tejidos y, en promedio, 40% de él queda ligado a proteínas plasmáticas en presencia de Sulfametoxazol. El volumen de distribución del primero es casi 9 veces mayor que el de Sulfametoxazol. Aproximadamente 60% del Trimetoprim

administrado y 25-50% del Sulfametoxazol se excretan en la orina en término de 24 h.

9.1.8. EFECTOS ADVERSOS (24).

Los efectos adversos relacionados con la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol se muestran en la siguiente tabla (Tabla 11).

Tabla 11. Efectos adversos relativos a Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Efectos adversos	Afectan a:
Megaloblastosis, Leucopenia, Trombocitopenia Anemia (Aplásica, Hemolítica y Macrofítica), Trastornos de Coagulación, Granulocitopenia, Agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y Sulfahemoglobinemia.	Personas con deficiencia de folato.
Dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica.	Son infrecuentes y afectan mas bien a personas de edad avanzada.
Náusea, Vómito, Diarrea Glositis y Estomatitis.	Reacciones gastrointestinales más habituales.

Continuación Tabla 11. Efectos adversos relativos a Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Efectos adversos	Afectan a:
Cefalea, Depresión y alucinaciones.	Reacciones del sistema nervioso central, producidas por sulfonamidas.
Perturbación permanente de la función renal.	En personas con nefropatía.
Disminución en la depuración de creatinina.	En individuos con función renal normal.
Toxicidad hematológica.	Personas que han recibido un aloinjerto renal.

9.1.9. APLICACIONES TERAPÉUTICAS (24).

Las aplicaciones terapéuticas relacionadas con la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol se resumen en la siguiente tabla (Tabla 12):

Tabla 12. Aplicaciones terapéuticas relativos a Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Infecciones:	Descripción:
De vías urinarias.	Tratamiento de infecciones no complicadas suele ser muy eficaz, incluso si existe resistencia a las sulfonamidas solas. Eficacia especial en infecciones crónicas y recurrentes de vías urinarias. Es posible eliminar a <i>Enterobacteriaceae</i> que rodean al orificio uretral o disminuir su número en grado extraordinario,

Continuación Tabla 12. Aplicaciones terapéuticas relativos a
Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Infecciones:	Descripción:
De vías respiratorias.	<p>aminorando las posibilidades de una reinfección ascendente. Eficaz para combatir la prostatitis bacteriana.</p> <p>Eficaz en exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, disminución de fiebre, purulencia, volumen de esputo y flemas. No debe usarse para tratar la faringitis por <i>Streptococos</i>, pero es eficaz en otitis media aguda en niños y sinusitis maxilar superior aguda en adultos causadas por cepas sensibles de <i>H. influenzae</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p>
De tubo digestivo.	<p>Eficaz para combatir la <i>Shigelosis</i>. Fármaco de 2da elección contra la tifoidea. Eficaz en el tratamiento de portadores de <i>Salmonella</i>. La diarrea aguda por cepas sensibles de <i>E. Coli</i> enteropatógena puede evitarse o tratarse con la combinación o con el Trimetoprim solo.</p>
Por <i>Pneumocystis carinii</i> .	<p>Eficaz contra infección grave en pacientes con SIDA. Es útil para evitar la neumonía en los enfermos de SIDA.</p>
Diversas.	<p>Las nocardiosis han sido tratadas con buenos resultados. Tratamiento alternativo de la brucelosis.</p>

9.2. ANEXO B. MONOGRAFÍA DE POLIETILENGLICOL.**9.2.1. NOMBRES COMERCIALES (38).**

Macrogol, Macrogel, Macrogolum.

9.2.2. SINÓNIMOS (38).

Breox PEG, Carbowax, Hodag PEG, Lutrol E, PEG,
polioxietilenglicol.

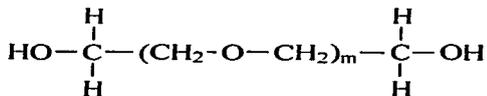
9.2.3. FÓRMULA ESTRUCTURAL, NOMBRE QUÍMICO, FÓRMULA EMPÍRICA Y PESO MOLECULAR (38).

Figura 34. Fórmula química de la estructura base de los polímeros de PEG.

Polietilenglicol o α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanenedil), con fórmula empírica $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, donde m representa el número promedio de grupos oxietilenos. Aunque alternativamente puede expresarse la fórmula general $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, donde n es el valor de $(m+1)$, de la fórmula anterior. Con un peso molecular promedio $\cong 6000$ para el caso particular de PEG 6000.

9.2.4. CATEGORÍA FUNCIONAL (38).

Usado como un agente para base de ungüentos y supositorios, lubricante para cápsulas y tabletas, plasticida, solvente.

9.2.5. APLICACIONES EN FORMULACIÓN O TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA (38).

Polietilenglicol es ampliamente usado en una variedad de formulaciones farmacéuticas, incluyendo preparaciones parenterales, tópicas, oftálmicas, orales y rectales.

Es de carácter estable y esencialmente hidrofílico. No es capaz de penetrar la piel, por tanto, no la irrita; al ser soluble en agua facilita su eliminación de la piel, de esta forma es usado como base de ungüentos.

Mezclas de Polietilenglicol pueden ser usadas como bases de supositorios, las cuales tienen ventajas sobre las grasas; los puntos de fusión son elevados de manera que son más estables en zonas calurosas, la estabilidad física durante el almacenamiento es mejor y son miscibles con los fluidos rectales. También confieren algunas desventajas, entre ellas; su estructura química lo hace más reactivo que las grasas, se requiere de cuidados durante el proceso para evitar un colapsamiento en los supositorios, la velocidad de liberación de fármacos solubles en agua disminuye con

el incremento del peso molecular de Polietilenglicol, tienden a ser más irritantes que las grasas sobre la mucosa..

Las soluciones acuosas de PEG pueden ser usadas como agentes suspensores o para ajustar la viscosidad y consistencia de otros vehículos suspensores.

Cuando es usado junto son otros emulsificantes puede actuar como estabilizador de emulsiones.

Es usado para granulación, como un termoplástico, se realiza una mezcla de los constituyentes al 10-15% w/w de PEG 6000, se calienta (70-75°C) y es enfriado posteriormente. Obteniendo tiempos de desintegración más prolongados.

Puede ser usado para incrementar la solubilidad acuosa o mejorar las características de disolución de compuestos poco solubles elaborando dispersiones sólidas con el Polietilenglicol apropiado, para el fármaco.

Se usa como plastificante en productos de microencapsulación para evitar la ruptura de la película recubridora cuando las microcápsulas son usada para comprimirlas dentro de las tabletas.

Polietilenglicoles con pesos moleculares ≥ 6000 pueden ser usados como lubricantes, particularmente para tabletas solubles.

Se han usado en la preparación de hidrogeles, los cuales son agentes para liberación controlada.

9.2.6. DESCRIPCIÓN (38).

En el estado sólido (pesos moleculares de PEG >1000) son blancos y tienen consistencia de pasta u hojuelas. Con un olor ligeramente dulce.

9.2.7. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS (38).

Las características físicas de Polietilenglicol se resumen en la siguiente tabla (Tabla 13).

Tabla 13. Propiedades físicas de Polietilenglicol.

Propiedad	Valor (unidades)
pH (al 5% w/v)	4.5-7.5
Densidad a 25°C	1.15-1.21 g/cm ³
Punto de fusión (PEG 6000)	55-63°C
Viscosidad a 25°C	580 mm ² /s (cSt)
Viscosidad 98.9 °C ± 0.3°C	250-390 mm ² /s (cSt)
Tensión superficial (solución acuosa al 10% w/v)	55 mN/m (55 dinas/cm)

9.2.8. Solubilidad (38).

Son fácilmente solubles en agua, acetona, metanol, etanol, diclorometano. Ligeramente solubles en hidrocarburos alifáticos y éter. Es insoluble en grasas y aceites minerales.

9.2.9. INCOMPATIBILIDADES (38).

La reactividad de PEG es atribuida, principalmente, a los grupos hidroxilo terminales, los cuales pueden ser esterificado o esterificados. Puede exhibir actividad oxidativa debido a la presencia de impurezas de peróxido o de productos secundarios formados por autooxidación. Pueden ser incompatibles con algunos colorantes. La actividad antibacterial de ciertos antibióticos, particularmente penicilina y bacitracina, es reducida al usar bases de PEG. La eficacia de los conservadores, como los parabenos puede ser también modificada debido a forma complejos con PEG.

9.2.9. TOXICIDAD (38).

Generalmente es no tóxico y no irritante. Sin embargo, han sido reportadas reacciones adversas además de una toxicidad baja; la toxicidad aparece conforme aumenta el peso molecular de PEG. La administración tópica puede provocar enrojecimiento especialmente cuando es aplicado sobre las mucosas.

Reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y reacciones alérgicas ligeras, se han presentado al ser aplicado tópicamente. Sin embargo, los efectos adversos más serios que se han reportado son hiperosmolaridad, acidosis metabólica, y falla renal seguida por el uso tópico. Puede provocar efectos laxantes por una administración oral continua.

LD₅₀ (en cerdos de guinea, por vía oral): 50 g/kg.

LD₆₀ (en ratas, por vía intraperitoneal): 6.8 g/kg.

LD₅₀ (en ratas, por vía oral): 50 g/kg.

9.3. ANEXO C. MONOGRAFÍA DE
POLIVINILPIRROLIDONA.

9.3.1. NOMBRES COMERCIALES (38).

Povidona, Polividonum.

9.3.2. SINÓNIMOS (38).

Kollidon, *Plasdon*, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno],
povidona, PVP, polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona.

9.3.3. FÓRMULA ESTRUCTURAL, NOMBRE QUÍMICO,
FÓRMULA EMPÍRICA Y PESO MOLECULAR (38).

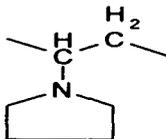


Figura 35. Estructura química de la base de los polímeros de PVP.

Polivinilpirrolidona u Homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, con fórmula empírica $(C_6H_9NO)_n$, donde n equivale al número de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidinona, con pesos moleculares promedio en un rango entre 2500-3 000 000.

9.3.4. CATEGORÍA FUNCIONAL (38).

Usado como agente desintegrante, auxiliar en la disolución, suspensor, cubierta de tabletas.

9.3.5. APLICACIONES EN FORMULACIÓN O TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA (38).

La Povidona es usada en una variedad de formulaciones farmacéuticas, principalmente en formas sólidas. Durante el tableado, se usa en solución como recubrimiento de granulados. También puede agregarse en forma seca y al momento de realizar el granulado adicionar agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas.

Es usada como desintegrante y ha mostrado capacidad de aumentar la disolución de fármacos poco solubles en agua a partir de formas sólidas. Además, la solubilidad de un cierto número de fármacos poco solubles en agua ha sido incrementada al mezclarlos con Povidona. Tiene usos adicionales como agente suspensor, estabilizante o viscosante en soluciones o suspensiones.

9.3.6. DESCRIPCIÓN (38).

La Povidona es un polvo fino, de color blanco a ligeramente crema, sin olor o con un ligero olor casi imperceptible, altamente higroscópico.

9.3.7. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS (38).

Las características físicas de la Povidona se resumen en la siguiente tabla (Tabla 14).

Tabla 14. Propiedades físicas de Polivinilpirrolidona.

Propiedad	Valor (unidades)
pH (al 5% w/v)	3.0-7.0
Densidad	1.180 g/cm ³
Punto de fusión	> 150°C
Viscosidad dinámica en solución acuosa al 5% a 20°C.	1.3-700 mPas
Viscosidad dinámica en solución de etanol al 10% a 25°C.	1.4-53 mPas
Viscosidad dinámica en solución de propan-2-ol al 10% a 25°C.	2.7-90 mPas

9.3.8. SOLUBILIDAD (38).

Altamente soluble en ácidos, cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua. En agua la concentración de la solución está limitada por la viscosidad resultante de la misma, la cual es dependiente del tipo de Povidona usada. Prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceites minerales.

9.3.9. INCOMPATIBILIDADES (38).

La Povidona es incompatible con un amplio rango de sales inorgánicas y resinas naturales y sintéticas. Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital y tanina. La eficacia de algunos conservadores, como el timerosal, pueden ser adversamente afectados por la formación de complejos con Povidona.

9.3.10. TOXICIDAD (38).

Cuando es consumido en formas farmacéuticas orales, la Povidona no es tóxica y tampoco es absorbida por el tracto gastrointestinal o mucosas. No tiene efectos irritantes en la piel ni es causante de sensibilización. Informes de reacciones adversas a Povidona principalmente se refieren a la formación de granulomas subcutáneos en el sitio de aplicación de inyecciones intramusculares formuladas con ésta. También existe evidencia de que puede acumularse en los órganos del cuerpo después de la inyección intramuscular.

LD₅₀ (en ratones, por vía intraperitoneal): 12g/kg

LD₅₀(en ratones, por vía intravenosa): >11 g/kg

LD₅₀ (en ratas, por vía oral): 8.25 g/kg