

00524
149



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DEL DISOLVENTE EN LA FORMACION DE
COMPLEJOS DE INCLUSION ENTRE CICLODEXTRINAS Y
PRAZICUANTEL

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JAQUELINE ELIZABETH REYES MUÑOZ



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D.F.

2003



A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado;


Presidente: **Profesora Carolina Muñoz Padilla**
Vocal: **Profesora María del Socorro Alpizar Ramos**
Secretario: **Profesora María Josefa Bernad Bernad**
1er suplente: **Profesora Juana Vázquez Ocampo**
2do suplente: **Profesora Ernestina Hernández García**

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia.
Facultad de Química. UNAM

Asesora del tema: 
Dra. María Josefa Bernad Bernad

Sustentante: 
Jaqueline Elizabeth Reyes Muñoz

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Jaqueline Elizabeth
Reyes Muñoz.
FECHA: 01 Octubre 2003
FIRMA: 

B

DEDICATORIAS.

A mis Padres y Hermanos.

*Por todo el amor y cariño que me brindan
y sobre todo por la confianza y el apoyo incondicional,
ya que sin ustedes no hubiera llegado hasta donde me
encuentro.*

A tí Alfredo.

*Porque eres y serás parte fundamental e importante
en mi vida y principalmente por el cariño, el apoyo
y la comprensión que me das día a día.
Gracias por confiar en mi.*

A Beatriz

*Por su paciencia y gran amistad, que espero nunca
termine, no cambies y échale muchas ganas a todo
Lo que hagas, sabes que vas a lograr muy pronto lo
que te has propuesto.*

AGRADECIMIENTOS

A Fina.

*Por sus conocimientos, amistad, motivación
y orientación.
Y por la confianza que me tuvo para realizar
este trabajo.*

A los Finitos.

Por su ayuda, observaciones y paciencia. Gracias.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
3.1. Química Supramolecular	5
3.2. Ciclodextrinas	7
3.2.1. Complejos de Inclusión Huésped-Ciclodextrina	10
3.2.2. Velocidad de Disolución	25
3.3. Prazicantel	31
4. Planteamiento del Problema y Objetivos	35
5. Parte Experimental	37
5.1. Materiales	37
5.2. Métodos	37
5.2.1. Formación de Complejos de Inclusión por el Método de Amasado y Mezclas Físicas	37
5.2.2. Caracterización de los Complejos Formados	39
5.2.2.1 Estudio de Difracción de Polvos de Rayos X.	39
5.2.2.2 Estudio de Infrarrojo	40
5.2.2.3 Estudio de DSC (calorimetría diferencial de barrido)	40
5.2.3. Velocidad de Disolución	41
6. Resultados y Discusión	42
7. Conclusiones	88
8. Bibliografía	89

1. Resumen

Las ciclodextrinas son oligosacáridos naturales cíclicos cuya principal característica es su carácter anfifílico, es decir, tienen una estructura tal que forman una cavidad hidrofóbica y sus bordes exteriores son hidrofílicos, lo que les da la facilidad de formar complejos de inclusión tanto en fase sólida como en medio acuoso. La formación de estos complejos de inclusión pueden mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de diversas moléculas farmacológicamente activas.

El prazicantel es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la cestodiasis (entre ellas destaca la cisticercosis), este fármaco es altamente lipofílico por lo que posee una baja solubilidad y velocidad de disolución, lo que implica administrarlo en dosis muy altas.

El disolvente juega un papel importante en la complejación con ciclodextrinas, ya que en disolventes orgánicos las constantes de estabilidad tienden a ser menores debido a una disminución del efecto hidrofóbico, por lo que podemos decir que la porción de huésped incluida está en relación inversa con la compatibilidad entre los huéspedes y el disolvente. No obstante, se ha observado que en ocasiones el comportamiento es inverso.

Por lo antes mencionado se formaron complejos de inclusión entre las ciclodextrinas y el prazicantel utilizando diferentes disolventes los cuales fueron agua y la mezcla de agua-DMSO a diferentes porcentajes del mismo (0, 25, 50, 75 y 100%) con el fin de aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del prazicantel.

Se trabajó con cuatro diferentes ciclodextrinas: alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, comparándolas entre ellas. Para cada una de las diferentes ciclodextrinas se prepararon complejos de inclusión por el método de amasado con agua y la mezcla agua-DMSO, a cuatro diferentes relaciones molares 1:1.25, 1:1.5, 1:1.75, 1:2 y 1:5 (prazicantel-ciclodextrina). Utilizando estas

mismas relaciones molares se formaron mezclas físicas entre el prazicuantel y cada una de las diferentes ciclodextrinas con fines comparativos.

Para determinar la formación de los complejos se utilizaron diferentes técnicas como difracción de polvos de rayos X, espectrofotometría de infrarrojo y DSC (calorimetría diferencial de barrido) tanto para las mezclas físicas como para los complejos, obteniéndose resultados cualitativos, demostrando que con el método de amasado se pueden formar los complejos de inclusión, siendo diferente la cantidad de fármaco incluida dependiendo de la cantidad de DMSO presente en el proceso de fabricación de los mismos.

Las cinéticas de disolución demostraron que hubo mejora en esta propiedad del prazicuantel cuando se forman los complejos de inclusión, principalmente con la gama-ciclodextrina ya que se observó que la velocidad de disolución pudo aumentar por la cantidad de prazicuantel incluido, así como por la concentración de ciclodextrina y la cantidad de DMSO en el medio.

2. Introducción

La cisticercosis es causada por la tenia del cerdo *Taenia solium*, los dos huéspedes en el ciclo de vida de esta tenia, son el hombre, huésped definitivo, y el cerdo, huésped intermediario. Los cerdos se infestan al ingerir heces humanas que contienen huevecillos de *Taenia solium*, los cuales se convierten en cisticercos en el músculo y el cerebro.

Cuando las personas comen carne de cerdo mal cocida en la que hay cisticercos viables desarrollan una teniasis intestinal.

Este cestodo tiene una cabeza o escólex con 4 ventosas en forma de copas, el tamaño de esta cabeza es de 1 a 2 mm., pero todo el parásito puede medir de 4 a 10 metros y ocasionalmente 25 metros, es segmentado en las llamadas proglótides, y cada proglótide mide entre 10 y 20 mm. de largo y 5 a 7 mm. de ancho. El tallo retenido central tiene de 12 a 30 ramas colaterales, el huevecillo tiene 30 a 40 nanomicras de diámetro y el embrión tiene 4 ganchos con un embrióforo radiado.

Los huevos se convierten en cisticercos que migran principalmente a los músculos provocando la cisticercosis, y al sistema nervioso central, donde pueden provocar convulsiones y muchos otros síntomas neurológicos.

Siendo el ciclo vital similar al de la *Taenia solium*, el más corto de los cisticercos llega a medir 7 metros y sus proglótides son menos móviles, éstos también son eliminados por las heces. La cisticercosis humana es una enfermedad endémica en el África, América Central, América del Sur, Brasil, México, China, el sub-continente Indio y el sureste Asiático..^{1,2}

El prazicuantel es el fármaco de elección para el tratamiento de las cestodiasis, es un fármaco altamente lipofílico que posee una baja solubilidad en agua,³⁻⁵ por lo que se administran altas dosis terapéuticas (75 mg/kg de peso), lo cual causa efectos secundarios indeseables como molestias abdominales, náuseas, cefalalgia, mareos y somnolencia³ y en consecuencia provoca que el tratamiento con este fármaco sea costoso, convirtiéndose en

un problema de salud pública ya que la gente mayormente afectada por esta enfermedad es la de escasos recursos.

El reto principal dentro del área farmacéutica, en el caso del prazicuantel, es disminuir el régimen de dosificación, para lo cual es necesario mejorar la solubilidad de éste fármaco, obteniendo una mayor biodisponibilidad, así como, la disminución de los efectos secundarios y del costo.

Por otra parte, en años recientes se ha desarrollado la química supramolecular, la cual tiene como objetivo la síntesis y estudio de supramoléculas o asociaciones entre dos o más moléculas (anfitrión-huésped), unidas por enlaces no covalentes, lo cual ayuda a que las propiedades farmacológicas del huésped permanezcan invariables.

Entre las moléculas que han recibido mayor atención dentro de la química supramolecular se encuentran las ciclodextrinas, las cuales son oligosacáridos naturales de 6, 7 u 8 unidades de D-glucopiranosas ligadas por enlaces α -1,4 glucosídicos.^{6,7} Estas macromoléculas han sido utilizadas ampliamente en los últimos años en la industria cosmetológica,^{8,9} alimenticia¹⁰ y principalmente farmacéutica.^{6,11-16} Las aplicaciones farmacéuticas de las ciclodextrinas son mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de los fármacos, gracias a sus características principales que son: su estructura y carácter anfifílico, su forma toroidal, el carácter hidrofóbico de la cavidad, y los bordes exteriores hidrofílicos, lo que las hace adecuadas para formar complejos de inclusión del tipo anfitrión-huésped.

Con todo lo antes mencionado se tratarán de solucionar los problemas de solubilidad del prazicuantel formando complejos de inclusión con las ciclodextrinas en medio acuoso.

3. Antecedentes:

3.1. Química Supramolecular.

Durante mucho tiempo los químicos estudiaron la llamada química molecular o clásica, la química del enlace covalente, ésta estudia las reglas que gobiernan las estructuras, propiedades y transformaciones de especies moleculares y la reacción química consiste en una ruptura y reorganización de éstos enlaces covalentes.

En 1894 Emil Fisher estudiando la especificidad de la reacción de una enzima con un sustrato, llega a la conclusión de que para reconocer y reaccionar ambas especies deben acoplarse como sucede con una llave y una cerradura, de esta forma se establecieron las bases de una nueva química, la de las interacciones no covalentes entre dos o más especies químicas, la llamada química supramolecular.

Esta química supramolecular esta presente en la organización de casi todos los sistemas biológicos como por ejemplo la relación enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo como el resultado de interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno e interacciones aceptor-donador.¹⁷

Por definición la química supramolecular es la disciplina que involucra todas las interacciones intermoleculares en las que no intervienen enlaces químicos formales,¹⁸ es decir, se encarga de la síntesis y estudio de las supramoléculas, una supramolécula es la asociación entre dos o más especies químicas (moléculas, iones, o radicales) en la que una actúa como anfitrión o receptor y la otra como huésped o sustrato siendo éste último el más pequeño.^{19,20} Una característica importante es que el enlace entre el anfitrión y el huésped como se ha mencionado anteriormente, no es un enlace químico formal, ya que intervienen varios tipos de interacciones débiles como fuerzas intermoleculares, las cuales dependen de la geometría, la naturaleza así como de la compatibilidad electrónica de ambas entidades.²¹

Muchos estudios se han llevado a cabo desde los años sesenta con el fin de sintetizar macrociclos sintéticos específicos, principalmente en el campo de la química inorgánica ²²⁻²⁶ como por ejemplo, éteres corona, ciclofanos, calixarenos y tetrafenolatos. Pero además de éstos macrociclos sintéticos existen compuestos naturales capaces de formar complejos supramoleculares por inclusión de moléculas, entre ellos se encuentran las ciclodextrinas que son la base de la investigación llevada a cabo en este trabajo.

En conclusión la química supramolecular es una química de moléculas que poseen tanto un interior como un exterior en donde el anfitrión es una molécula hueca que puede albergar un huésped en su interior.

3.2. Ciclodextrinas.

En 1891 Villiers descubrió las ciclodextrinas como producto de degradación parcial del almidón a partir de un cultivo de *Bacillus amilobácter* llamándolas celulosinas mencionando que por lo menos había dos clases diferentes. En 1903 Scharldinger publicó datos similares para la α y β -ciclodextrina las cuales distinguió mediante una reacción coincidiendo con los informados por Villiers.²⁷⁻²⁹

En 1936 Freudenberg *et.al.* publicaron que las ciclodextrinas están constituidas por moléculas de glucosa unidas entre si por enlaces α -1,4 glucosídicos determinando la estructura cíclica y los pesos moleculares de las mencionadas dextrinas. Para los años 50 se descubre la γ -ciclodextrina y se presta especial atención a la formación de los complejos de inclusión con ciclodextrinas, demostrando la protección de sustancias fácilmente oxidables, el mejoramiento de la solubilidad de fármacos poco solubles y el incremento de la biodisponibilidad, así como la reducción de la pérdida de sustancias altamente volátiles.^{4,1*}

A finales de los años 60's ya se tenían los métodos de preparación de ciclodextrinas en el laboratorio, su estructura, sus propiedades físicas y químicas así como sus habilidades para formar complejos de inclusión.⁴

Alrededor de los años 80's las ciclodextrinas fueron producidas industrialmente por varias compañías llevando a cabo estudios toxicológicos adecuados, en la actualidad las ciclodextrinas se producen por toneladas a un precio aceptable, gracias a esto se ha incrementado el número de publicaciones acerca de las ciclodextrinas, teniendo como principal campo de aplicación el de los sistemas vivos,³⁰⁻³² debido a que la mayoría de las moléculas farmacológicamente activas son muy poco solubles en medio acuoso y como consecuencia su absorción y biodisponibilidad pueden ser bajas.

Las ciclodextrinas son sustancias cristalinas, homogéneas y no higroscópicas, con respecto a su estructura son macroanillos de forma toroidal con una cavidad hidrofóbica y

bordes hidrofílicos, característica que le dan la capacidad de formar complejos de inclusión con sustancias hidrofóbicas e hidrofílicas que contengan una parte que sea compatible con la cavidad hidrofóbica de las ciclodextrinas.^{6,7}

La siguiente Tabla (Tabla 1) y Figura (Fig.1) muestran las propiedades fisicoquímicas y la estructura y dimensión de las diferentes ciclodextrinas a trabajar.

Propiedades	α -CD	β -CD	γ -CD	HP- β -CD
Peso Molecular (g/mol)	973	1135	1297	1531
Número de Glucosas	6	7	8	7
Volumen Interior (Å^3)	174	262	427	
Solubilidad en agua g/100 mL	14.5	1.85	23.2	>50
Solubilidad en DMSO g/100mL	27	35		
Moléculas de agua incluidas	6	11	17	\cong 11
pKa	12.3	12.2	12.1	\cong 12.2

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de las ciclodextrinas³³⁻³⁴

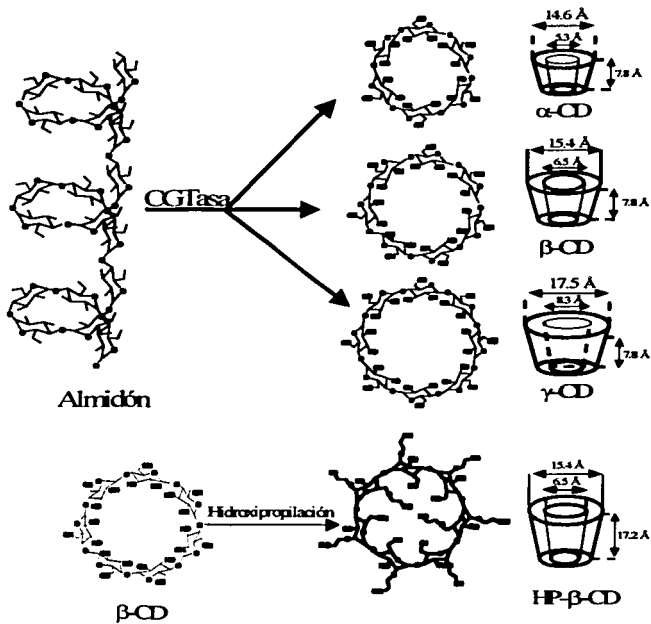


Fig. 1. Estructura y dimensiones de las diferentes ciclodextrinas

3.2.1. Complejos de Inclusión Huésped-Ciclodextrina

Los complejos de inclusión son moléculas que tienen la característica estructural de un aducto, en el cual una de las moléculas (anfitrión) engloba a otra, la molécula englobada (huésped) se sitúa en la cavidad del anfitrión sin afectar su estructura. En 1950 Schlenk introdujo por primera vez el término complejo de inclusión, pero posteriormente han sido llamados aductos, caltratos, compuestos moleculares y criptatos.⁷

Para que se lleve a cabo la relación anfitrión-huésped se deben de cumplir algunos requerimientos como son la complementariedad del momento dipolar, la complementariedad de carga, el tamaño, la geometría y el medio de disolución, pero lo más importante es que los sitios de enlace de la molécula anfitriona estén orientados en la misma dirección espacial que la molécula huésped. La formación de los complejos de inclusión depende de la polaridad del huésped ya que moléculas fuertemente hidrofílicas, fuertemente hidratadas y grupos ionizados no son complejables o son débilmente incluidos, a no ser que contengan un grupo hidrofóbico tipo benceno el cual pueda interactuar con la cavidad de la ciclodextrina, la formación del complejo de inclusión en este caso puede ser estabilizada por la parte hidrofílica la cual interactúa con el disolvente del medio.⁸

La estructura de los complejos de inclusión difiere en el estado cristalino y en solución, en solución la molécula huésped se acomoda en la cavidad de la molécula y el complejo formado es rodeado por una capa de moléculas de agua. En el estado cristalino la molécula huésped puede ser acomodada en la cavidad de la molécula, en las cavidades intermoleculares formadas por las redes cristalinas o como sándwich entre dos moléculas de complejos. Todas las ciclodextrinas cuando están desocupadas incluyen agua en su cavidad, tanto en el estado sólido como en solución.

Las moléculas incluidas son normalmente orientadas en el anfitrión en una posición en la que se tenga mayor contacto entre la parte hidrofóbica del huésped y la cavidad no polar de la ciclodextrina.

La parte hidrofílica de la molécula huésped permanece lo más alejada en la parte exterior del complejo, asegurando el contacto máximo con el disolvente y los grupos hidroxilo de la ciclodextrina.

La estequiometría entre las ciclodextrinas y la molécula huésped es importante, ya que de esto depende la formación de los complejos de inclusión, ésta estequiometría debe de ser constante, sin embargo no es tan fácil, por ejemplo en la relación formada por cualquier esteroide con la beta-ciclodextrina se tiene una estequiometría 1:2 y con la gama de 2:3, sin embargo para el caso de la testosterona la relación estequiométrica entre la beta ciclodextrina es de 2:3 y con la gama es de 1:2, por lo que la estequiometría de los complejos de inclusión es determinada solamente por la naturaleza del huésped así como por sus sustituyentes y por el tamaño de la cavidad de la ciclodextrina.

Además se pueden formar complejos entre las ciclodextrinas y la molécula huésped con estequiometría 1:2 cuando el huésped es muy grande, para lograr un acomodo completo en la cavidad, algunos ejemplos de este tipo de complejos son: vitamina D con β -ciclodextrina o entre n-alcanos y α -ciclodextrina. ⁷

La estabilidad de un complejo es proporcional al carácter hidrofóbico de los sustituyentes, de esta forma un sustituyente metilo o etilo en posición apropiada incrementará la estabilidad del complejo, sin embargo también el carácter hidrofílico juega un papel importante ya que las moléculas que contengan partes hidrofóbicas e hidrofílicas también pueden ser estabilizadas por ésta última ya que interactúa con el disolvente del medio proporcionándole estabilidad al complejo. ⁷

Las principales interacciones que participan en la formación de complejación huésped-ciclodextrina son:

Fuerzas que Gobiernan

- **Expulsión del agua del interior de la cavidad**, la inclusión de un huésped dentro de la cavidad de la ciclodextrina es esencialmente una sustitución de las moléculas de agua que se encuentran dentro de la cavidad de la ciclodextrina por la molécula del huésped que es poco polar. ^{7,39-43}
- **Liberación de la tensión del anillo de la ciclodextrina con la complejación**, las ciclodextrinas antes de entrar en contacto con la molécula huésped tienen una glucosa perpendicular que hace que la ciclodextrina sea inestable, sin embargo en cuanto entra en contacto con la molécula huésped esta glucosa queda en la posición correcta dando estabilidad al complejo formado. ⁴⁴⁻⁴⁷

Fuerzas que Estabilizan.

- **Interacciones de van der Waals**, que se refiere a interacciones dipolo/dipolo débiles, esta energía es directamente proporcional a la polaridad molecular, la cual a su vez es proporcional a la refracción molecular. ^{7,39,48-50}
- **Puentes de hidrógeno**, son interacciones dipolo-dipolo débiles entre las moléculas de agua, formándose una estructura tipo reticular, la interacción entre el agua y la ciclodextrina es de importancia ya que existe una competencia entre la molécula hidrofóbica y las moléculas de agua dentro de la cavidad de la ciclodextrina para la formación de los complejos de inclusión. ^{51,52}
- **Interacciones hidrofóbicas, efecto de solvatación**, el agua juega un papel importante en la formación de los complejos de inclusión, la hidratación del complejo de inclusión de las ciclodextrinas es energéticamente favorable cuando se compara con la hidratación de los fármacos, esto no es debido a la atracción mutua de los componentes sino a la cohesión intrínseca del agua. ^{7,53-56}
- **Interacciones electrostáticas**, esto se refiere a la interacción entre cargas o momentos dipolares permanentes tanto de las ciclodextrinas como del fármaco. ⁵⁷

También se deben considerar los factores antes mencionados como el tamaño de las ciclodextrinas, el tamaño del huésped y los efectos estéricos y electrónicos.⁵⁸

Para poder hablar de complejos de inclusión se tienen que conocer primero los diferentes métodos para su formación. En éste trabajo se utilizó solamente el método de amasado y el de mezcla física, sin embargo existen otros más que han sido reportados en trabajos anteriores como son:

- **Mezcla de disolventes**, ésta técnica consiste en disolver la ciclodextrina en agua y el fármaco en un disolvente que sea miscible con el agua para después mezclarlos y evaporarlos.⁵⁹
- **Adición del huésped sobre una disolución del anfitrión**, aquí se disuelve la ciclodextrina en el disolvente escogido y se va agregando poco a poco el fármaco hasta su disolución total sin llegar a saturación.⁶⁰
- **Preparación en suspensión (coprecipitación)**, se utiliza la misma técnica que en el método anterior solo que aquí sí se controla la cantidad de fármaco agregado.⁶¹
- **Amasado**, en ésta técnica se colocan la ciclodextrina y el fármaco dentro de un mortero, se humedece la mezcla con el disolvente apropiado y se amasa hasta incorporación total dejando evaporar el disolvente.⁶²
- **Fusión del huésped**, aquí la técnica consiste en fundir el fármaco y después adicionarle la ciclodextrina correspondiente.
- **Atomización**, en esta técnica se utiliza un miniatomizador, en el cual se adiciona la ciclodextrina y el fármaco disueltos en sus respectivos disolventes, se sonica la muestra y se coloca en el atomizador.⁶³
- **Liofilización**, se adiciona el fármaco a una solución de ciclodextrina esta mezcla se congela hasta -50° C y se somete a un proceso de liofilización dentro de un liofilizador.⁶⁴
- **Molienda** se colocan la ciclodextrina y el fármaco dentro de un molino y se deja moler durante el tiempo que se desee.⁶⁵

- **Neutralización**, se coloca la ciclodextrina en su disolvente y se adiciona una solución alcalina, se le agrega el fármaco, se mezcla y se adiciona ácido hasta la formación de un precipitado que indica que el complejo de inclusión se ha formado y se filtra. ⁶⁶
- **Evaporación**, la ciclodextrina se disuelve en el disolvente apropiado, se agrega la cantidad necesaria de fármaco se mezcla se evapora el disolvente en rotaevaporador y se seca la mezcla obtenida. ⁶⁷
- **Mezcla Física**, en este caso solo se coloca la ciclodextrina y el fármaco dentro de una mezcladora durante un tiempo determinado. ⁶³
- **Sellado Térmico**, esta técnica consiste en colocar tanto la ciclodextrina como el fármaco dentro de un contenedor que se sella y se calienta a 100° C durante tiempo determinado. ⁶⁸

El método empleado va a estar en función de las propiedades fisicoquímicas de la molécula huésped, como el complejo agua-ciclodextrina es energéticamente menos favorecido que el complejo huésped-ciclodextrina, el agua es sustituida por el huésped formándose el complejo de inclusión. ^{69,70}

Para la caracterización de los complejos de inclusión formados existen diversos métodos de análisis instrumental, como son:

DSC (calorimetría diferencial de barrido) es la medición de una proporción de calor que se desprende o se absorbe por la muestra durante un programa de temperatura, dependiendo de cambios como fusión o transición vítrea, en el cual se pueden observar picos que desaparecen en las muestras de los complejos de inclusión, ⁷ en 1981 Szatizs *et al.* mostraron que el DSC es el mejor método para detectar el complejo de paracetamol-beta-ciclodextrina. ⁷¹

Espectroscopia de Infrarrojo se utiliza para poder demostrar que los complejos de inclusión se han formado, al observarse cambios en algunas bandas del espectro, así, se hizo un estudio con ketoprofeno y beta ciclodextrina en el cual las bandas a 1696 y 1652 cm^{-1} disminuyen debido a la formación de los complejos de inclusión. ⁵⁹

NMR con este estudio se observa la formación de los complejos de inclusión al estudiar el espectro de NMR, ya que los valores de $\Delta\delta$ de los hidrógenos cambian comparando los complejos de inclusión con el fármaco libre, esto sucedió en un estudio realizado con beta-bloqueadores -beta-ciclodextrina. ⁷²

UV es un método en el cual se puede ver un cambio en el espectro de absorción de la ciclodextrina sola comparado con el complejo de inclusión. Veiga F. *et. al.* ⁷³ observaron que entre tolbutamida y diferentes concentraciones molares de beta-ciclodextrina se presentó una disminución del pico que se encuentra a 229 nm debido a la formación del complejo de inclusión.

Difracción de Polvos de Rayos X este estudio indica la formación de nuevas especies además del carácter cristalino de las muestras con la aparición o desaparición de los picos de los difractogramas. En un estudio realizado por Fernandes, C. *et. al.* demuestran la diferencia que hay entre los diferentes métodos de preparación de los complejos de inclusión utilizando este método. ^{7,67}

Espectroscopia de Masas muestra los valores de los complejos de inclusión y las diferencias para formar complejos de las ciclodextrinas nativas y modificadas. En un estudio con estas diferentes ciclodextrinas se observan los diferentes valores para alfa-ciclodextrina ($m/z=973$), beta-ciclodextrina ($m/z=1135$), 5-mesalamina-alfa-ciclodextrina ($m/z=1127$) y 5-mesalamina-beta-ciclodextrina ($m/z=1289$). ⁷⁴

SEM (microscopia electrónica de barrido) nos muestra las fotomicrográficas de diferentes muestras. En un estudio realizado con la formación del complejo de inclusión entre glicazide y beta-ciclodextrina se ve la presencia de una forma irregular de los cristales con respecto a los diferentes métodos de formación del complejo. ⁶⁶

Las principales ventajas en la formación de los complejos de inclusión con las ciclodextrinas con respecto al huésped son: aumento de la solubilidad, reducción de la volatilidad y sublimación, protección del huésped contra cualquier reacción y disminución de la irritabilidad entre otras. ¹⁸

Se han realizado varios trabajos que han aportado información importante acerca de los diferentes métodos para la elaboración de los complejos de inclusión en sólido y con las diferentes técnicas utilizadas para su caracterización.

Durante los años 70's y 80's, se realizaron gran cantidad de trabajos con ciclodextrinas en los cuales se estudian los diferentes métodos para la formación de complejos de inclusión, que en la mayoría de los casos solo fueron amasado y disolución, así como sus características y los diferentes disolventes utilizados para la formación de los complejos de inclusión, en la mayoría de los casos se utilizó agua.

Entre los años de 1978 y 1979, Frank *et. al.* estudiaron el mecanismo de inclusión entre prostaglandina E2 y beta ciclodextrina en solución con agua, en relación molar de 1:1 en donde se obtuvo que la prostaglandina E2 fue parcialmente incluida en la ciclodextrina.⁷⁵ Casu, *et. al.* estudiaron las propiedades que tienen algunas ciclodextrinas para formar complejos de inclusión.⁷⁶

Para los años ochentas se empezaron a utilizar más técnicas de análisis para la caracterización de los complejos de inclusión, Corrigan, *et. al.* estudiaron la influencia de la beta ciclodextrina sobre las propiedades fisicoquímicas de bendrofluzida, clorotiazida, hidrocortiazida e hidroflumetiazida, utilizando DSC, rayos X y velocidad de disolución, en conclusión demostraron que se formaron los complejos de inclusión y que la velocidad de disolución de los diferentes fármacos aumento con la formación de los complejos.⁷⁷ Uekama, *et. al.* formaron complejos de inclusión entre fenitoína y 3 diferentes ciclodextrinas utilizando rayos X y velocidades de disolución, los resultados obtenidos fueron que la beta ciclodextrina fue la mejor para una preparación oral y en todos los casos la velocidad de disolución aumentó.⁷⁸

Ya para los 90's, los estudios siguieron siendo muy similares en cuanto a formación de complejos de inclusión y su caracterización, aunque se empezaron a utilizar más técnicas de análisis para la caracterización de los complejos de inclusión. Por lo que aquí se mencionan algunos trabajos relevantes sobre el tema.

Esclusa-Díaz *et. al.* en 1994, trabajaron con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y glibenclamida, formando complejos de inclusión en medio acuoso (alcalino y ácido) y en sólido utilizando los métodos de amasado, atomización y liofilización, caracterizando los resultados por medio de rayos X, espectroscopia de Infrarrojo y DSC, indicando que el complejo de inclusión fue obtenido por los métodos de atomización y liofilización pero no por el de amasado. ⁶²

En el mismo año Palmieri, *et. al.* utilizaron diferentes métodos para la formación de complejos de inclusión en agua con vitaminas liposolubles, los métodos empleados fueron amasado, dispersión en sólido, molienda, liofilización y atomización, para el complejo formado por ácido ascórbico soluble en agua el mejor método para la formación del complejo fue el de atomización y el que le siguió fue el de liofilización, para el complejo formado con ergocalciferol el amasado fue el que dio una mejor formación del complejo de inclusión sin pérdida de vitamina, para los complejos formados por vitamina soluble en agua y vitamina insoluble la dispersión en sólido fue el peor método, por el método de molienda sólo se formaron complejos externos ente el ácido ascórbico y las ciclodextrinas. ⁶⁴

Para el año 95, Moyano, J. R. *et. al.* trabajaron con oxazepam y beta-ciclodextrina formando complejos en solución y en sólido por amasado y atomización, caracterizando los complejos por DSC, SEM, rayos X y velocidad de disolución, el método de atomización fue el mejor método para la preparación del complejo. ⁶⁰

Moyano-Mendez, J. R. *et. al.* estudiaron la disolución del oxazepam en gama-ciclodextrina en solución y en sólido por los métodos de amasado y atomización, los estudios de velocidad de disolución mostraron que la liberación del oxazepam fue mejor en el complejo formado por amasado. ¹²

En 1996, Anguiano-Igea, S. *et. al.* formaron complejos de inclusión con clofibrato y beta-ciclodextrina por los métodos de coprecipitación, amasado y sellado térmico,

caracterizados por UV, DSC, rayos X y espectroscopia de Infrarrojo, el estudio de disolución mostró que el clofibrato atrapado en el complejo de inclusión se disolvió mucho más rápido que el clofibrato solo.⁶¹

Mielcarek, J. en el mismo año estudió la formación de complejos de inclusión de nicardipina con alfa, gama, hidroxipropil-beta y metil-beta ciclodextrina en solución y en sólido por el método de amasado en una relación molar de 1:1, la formación del complejo de inclusión fue confirmada por las técnicas de espectroscopia de Infrarrojo, NMR y DSC, de acuerdo al efecto lento de la degradación de la nicardipina en el complejo de inclusión en solución el estudio mostró los siguientes resultados alfa<gama<hidroxipropilbeta<metilbeta ciclodextrina.⁷⁹

Tasic, L. M. y Pintye-Hodi K., 1996, realizaron un estudio referente al comportamiento reológico del acetaminofen preparado en dispersión sólida con beta-ciclodextrina en una mezcla polimérica de etilcelulosa y polietilenglicol 6000 por los métodos de amasado y atomización, el proceso de amasado para la preparación de la dispersión sólida tuvo ventajas sobre el método de atomización.⁸⁰

En el año de 1997, se realizaron también varios trabajos en los que se encuentran Moyano, J. R. *et. al.* que formaron complejos sólidos entre glicazide y beta-ciclodextrina por los métodos de amasado, coprecipitación, neutralización, molienda y atomización, los complejos fueron caracterizados por rayos X y NMR, las técnicas mostraron claramente la formación del complejo de inclusión en sólido, los complejos obtenidos por neutralización y atomización mostraron aumento en la velocidad de disolución, el aumento fue atribuido a la formación del complejo de inclusión y a la reducción de la cristalinidad de los productos confirmado por la técnica de rayos X.⁶⁶

Palmieri, G. F. *et. al.* formaron complejos de inclusión entre fenofibrato con beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, preparados por los métodos de amasado, mezcla física y atomización, caracterizando los complejos por diagramas de solubilidad de fases, DSC y rayos X, ambas ciclodextrinas pueden ser utilizadas para la preparación de los

complejos de inclusión dependiendo de la proporción molar fármaco-ciclodextrina, el método de complejación y el tipo de ciclodextrina, la beta-ciclodextrina mostró mejores resultados con respecto a la hidroxipropil-beta-ciclodextrina en referencia a la complejación del fármaco, la atomización fue el mejor método para la preparación del complejo de inclusión cuando la beta-ciclodextrina fue utilizada, el método de mezcla física fue el mejor para preparar el complejo de inclusión con la hidroxipropil-beta-ciclodextrina. ⁸¹

Para finales de los 90's, Gines, J. M. *et. al.* utilizaron análisis químicos, DSC y determinaciones de solubilidad cuando realizaron estudios de complejos de inclusión en sólido con ácido 2,4-diclorofenoxiacético, que es un pesticida, como huésped y beta-ciclodextrina como hospedero, utilizaron tres métodos para la formación de los complejos los cuales fueron mezcla física, amasado y atomización encontrando que el proceso de atomización fue el mejor para la formación de los complejos de inclusión. ⁶³

En ese mismo año Moyano, J. R. *et. al.* formaron un complejo de inclusión entre glicazide y beta-ciclodextrina por diferentes métodos los cuales fueron amasado, molienda, atomización, coprecipitación y neutralización, el comportamiento térmico de éste sistema se estudió por las técnicas de DSC y TG, ambos estudios demostraron la existencia de complejos de inclusión en todos los casos excepto en la técnica de amasado ya que no se formó un complejo de inclusión verdadero. ⁶⁵

De igual forma Zerrouk, N. *et. al.* en ese año estudiaron complejos de inclusión de mesalamina con alfa-ciclodextrina y beta-ciclodextrina, preparados por el método de amasado, estudiados en solución acuosa y en sólido caracterizando los complejos por medio de las técnicas de DSC, rayos X, SEM y espectroscopia de masas, los estudios en solución acuosa no revelaron el fenómeno de inclusión con alfa-ciclodextrina, la estabilidad del fármaco con la beta-ciclodextrina fue muy baja en solución, los estudios en sólido mostraron que el fármaco puede ser incluido preferentemente en la beta-ciclodextrina. ⁷⁴

Mura, P. *et. al.* por las mismas fechas estudiaron complejos de inclusión de econazol, fármaco poco soluble en agua con beta-ciclodextrina y metil-beta-ciclodextrina

en sólido preparados por los métodos de amasado, molienda y sellado térmico, los resultados mostraron que las características del estado sólido y las propiedades de disolución de los complejos fueron influenciados por los diferentes métodos de preparación, los complejos formados con metil-beta ciclodextrina mostraron la mejor eficiencia.³⁹

Del año 2000 hasta la fecha se han seguido realizando otros trabajos semejantes a todos los anteriores como los de Arias, M. J. *et. al.* que formaron complejos de inclusión entre omeprazol y gama ciclodextrina por los métodos de amasado, atomización, coprecipitación y liofilización, caracterizando los complejos por medio de DSC, rayos X y SEM, obteniendo como resultado la formación de los complejos de inclusión.⁸²

También están los de Doliwa, A. *et. al.* estudiaron la formación de complejos de inclusión entre piroxicam e hidroxipropil-beta-ciclodextrina en solución y en sólido, caracterizando los complejos por medio de rayos X, espectroscopia de Infrarrojo y DSC, obteniendo como resultado la formación del complejo de inclusión.⁸³, Aggarwal, S. *et. al.* tuvieron como objetivo incrementar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad del glicazide con la formación de complejos de inclusión entre éste fármaco y la beta-ciclodextrina en presencia de hidroxipropilmetilcelulosa, aumentando la velocidad de disolución del fármaco en estudio.⁸⁴

Para el 2003, podemos mencionar el trabajo de Manolliker, M. K. y Sawant M. R., quienes estudiaron la formación de complejos de inclusión de isoproturon con beta-ciclodextrina, formados por amasado, evaporación y coprecipitación, estos complejos fueron caracterizados por UV, FTIR y ¹HNMR, los mejores resultados fueron obtenidos cuando los complejos de inclusión fueron formados por coprecipitación y vaporación.⁸⁵

Son pocos los trabajos que manejan el tema de la formación de complejos de inclusión entre ciclodextrinas y cualquier molécula, en los cuales se utilice algún disolvente orgánico, sin embargo se mencionaran algunas de las investigaciones realizadas al respecto.

Entre los años 60 y 70, se realizaron algunos trabajos con respecto a la formación de complejos de inclusión y algunos disolventes como es el caso de Casu, B. *et. al.*, 1966, estudiaron el enlace de hidrógeno y la conformación de la glucosa y algunos di, oligo y poliglucosas en solución de DMSO, y caracterizados por NMR C1H, OH y espectroscopia de Infrarrojo, todos los hidroxilos libres asociados al DMSO dieron un pico simétrico en el espectro de Infrarrojo, en la región de 3400-3320, los enlaces fuertes de H encontrados en las ciclodextrinas son explicados en términos de una rotación limitada en las unidades de glucosa del macrociclo.⁸⁶

Para los años ochenta se tienen algunos trabajos como el de Schneider *et. al.* que publicaron un trabajo basado en el papel del disolvente, en el cual se discute el hecho de que si las interacciones hidrofóbicas lipofílicas son las predominantes, las constantes de interacción disminuyen al aumentar la cantidad de disolvente orgánico, mientras que si la interacción polar es la predominante, esas constantes aumentan en disolventes polares.⁸⁷

Otro trabajo de esta época fue el de Alonso, F. J. *et. al.* en el que formaron complejos de inclusión entre fenantreno y beta-ciclodextrina en agua y en una mezcla de agua-DMSO al 20%, también se estudio la interacción ente los complejos y dos aminas alifáticas que las cuales fueron dietilamina y trietilamina, las características de la amina en relación con el disolvente utilizado fue muy importante.⁸⁸

También Fujiwara, H. *et. al.* trabajaron con alfa-ciclodextrina y varios alcoholes, se dice que la alfa-ciclodextrina tiene un número (n) de moléculas de agua las cuales son reemplazadas por la molécula huésped conforme se va formando el complejo de inclusión, los resultados de los valores de n fueron muy cercanos entre los diferentes alcoholes estudiados como por ejemplo para el etanol, el 1-butanol y el ciclohexanol fue de 1.37, seguidos por el 1-propanol con 1.40 y por último el 1-hexanol con 1.43.⁸⁹

En los noventas Parrot-Lopez, H. *et. al.* trabajaron con el peptido neurotrópico leuencefalina fue enganchado a un mono-6-amino beta-ciclodextrina en el residuo del

carbono terminal, los resultados fueron caracterizados por NMR en agua deuterada y DMSO evidenciando la completa reducción de la simetría molecular de la ciclodextrina.⁹⁰

Tee, O. S. *et. al.* estudiaron los efectos del DMSO en la cinética de *m* y *p*-nitrofenil alcanato con alfa y beta-ciclodextrina en solución acuosa básica, para los dos se adicionó más de 60% v/v de DMSO incrementando la proporción global de pequeños efectos en los sustratos, en el estado de transición y en la aceleración del complejo, por el contrario en 50% v/v de DMF acuoso estas características son afectadas grandemente, la cinética se acelera más con 60% v/v de DMSO que en agua porque el solvente debilita las uniones del sustrato más que en las uniones del estado de transición.⁹¹

Bartik, k. *et. al.* utilizaron NMR para investigar la interacción entre xenon y alfa-ciclodextrina en agua y DMSO, la característica de los enlaces entre el xenon y la ciclodextrina fueron determinados por NMR.⁹²

Tachibana, M. *et. al.* en el mismo año trabajaron con la extracción de carbazol en heptano que se llevó a cabo en un medio de agua-DMSO conteniendo beta-ciclodextrina, la formación del complejo carbazol-beta-ciclodextrina en agua-DMSO fue determinada por fluorescencia en un rango para el DMSO de 10-60% v/v, se obtuvo una buena linealidad entre el log de la constante de formación aparente K-f del DMSO y el log de la constante de formación aparente K-f del coeficiente de distribución del carbazol.⁹³

Para finales de los 90, Tachibana, M. y Kiba, N. utilizaron fluorescencia para investigar la constante de formación aparente K-f del complejo de inclusión entre carbazol-beta-ciclodextrina y el coeficiente de distribución en la extracción liquido-liquido, los resultados obtenidos para el sistema acuoso ciclohexano-DMSO sugieren que el hidrocarburo utilizado en la fase orgánica compete con el carbazol para la formación de los complejos de inclusión con ciclodextrina.⁹⁴

Betting, H y Stockhausen, M. estudiaron la beta-ciclodextrina en diferentes mezclas de DMSO que fueron DMSO, DMSO-dioxano (1:4), DMSO-agua (2:1 y 1:2), los

resultados mostraron que se prefiere la interacción ciclodextrina-DMSO, pero una interacción más excesiva entre ciclodextrina-agua con respecto a una interacción pobre de DMSO-ciclodextrina se puede distinguir en la formación del complejo.⁹⁵

Del año 2000 en adelante se tienen también algunos trabajos como el de Moreira, R. y Bastos M. en el cual estudiaron la asociación entre alfa-ciclodextrina y tres diferentes alcoholes (1-pentanol, 1-hexanol y 1-heptanol) en glicerol y agua por medio de titulación, se calcularon también parámetros termodinámicos para las reacciones de unión, las constantes de equilibrio y la entalpia de reacción, para todos los compuestos hubo un incremento en las fuerzas de unión los parámetros intrínsecos pueden tener diferentes valores, uno se observa en agua cuando el glicerol esta unido a los monoalcoholes los cuales están en la alfa-ciclodextrina, indicando que el glicerol también actúa como un cosolvente, lo cual afecta la interacción de la solución.⁹⁶

El trabajo más reciente es el de Hasegawa, M. *et. al*, 2003, en el cual se trabaja con alfa-quimotripsina la cual fue liofilizada en solución acuosa en presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, la preparación de la enzima fue por catálisis entre N-acetiltilrosina etil ester y metanol en una mezcla de disolventes de acetonitrilo/agua (97/3 (v/v)), el análisis mostró que la liofilización con hidroxipropil-beta-ciclodextrina incremento la estabilidad estructural de la alfa-quimotripsina en acetonitrilo/agua, la actividad depende de la naturaleza del disolvente orgánico.⁹⁷

Todos estos trabajos demuestran que las ciclodextrinas son moléculas capaces de formar complejos de inclusión con cualquier molécula que tenga una parte hidrofóbica capaz de colocarse dentro de la cavidad, por medio de cualquier técnica empleada para la formación de los complejos. Así como su caracterización a través de las diferentes técnicas analíticas empleadas en este tipo de trabajos, con las cuales se comprueba la formación de los complejos de inclusión. Con lo antes mencionado se observa que la mayoría de las moléculas estudiadas son poco solubles en medio acuoso por lo que las ciclodextrinas son de gran ayuda para mejorar su solubilidad o algunos aspectos fisicoquímicos de las mismas.

ANTECEDENTES

El disolvente también juega un papel muy importante en la formación de los complejos de inclusión, ya que por lo general en disolventes orgánicos las constantes de estabilidad tienden a ser menores debido a la estabilización de las moléculas huésped (ciclodextrinas) por su solvatación con el disolvente orgánico, es decir, debido a la disminución del efecto hidrofóbico.

A pesar de que se conoce que el disolvente es un componente activo en las reacciones de complejación, se siguen publicando un gran número de trabajos sin tomarlo en consideración.

3.2.2. Velocidad 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.⁹⁸

La velocidad de disolución, que se define con la ecuación de Noyes-Nerst es proporcional a la superficie específica y a la diferencia $C_s - C$, es decir, a la diferencia entre la concentración a saturación y la cantidad de principio activo disuelta en el tiempo t , a veces es necesario como en el caso del praziquantel aumentar el límite de solubilidad C_s a fin de acelerar la disolución. Este aumento se puede lograr mediante distintos procedimientos.⁹⁹

- Químicos: modificaciones químicas (formación de sal, ésteres, complejos)
- Físicos: modificación del estado cristalino del principio activo.
- Farmacéuticos: adición de excipientes (solubilización, formación de complejos)

Con la ecuación de Noyes-Nerst se explica mejor la velocidad de disolución.

$$dC/dt = AD(C_s - C)/hV$$

Donde dC/dt = Velocidad de disolución

A = Área superficial del sólido que se está disolviendo.

D = Coeficiente de difusión.

C = Concentración del soluto en medio de disolución (en el momento t)

h = Espesor de la capa de difusión.

V = Volumen del medio de disolución

C_s = Concentración a saturación.

Esta ecuación se utiliza cuando la cantidad de soluto adicionada alcanza concentraciones próximas o superiores a la solubilidad de dicho soluto, cuando la cantidad

de soluto adicionada alcanza una concentración máxima inferior al parámetro de solubilidad se dice que se está trabajando en condiciones sink y la ecuación cambia a:

$$dC/dt = K(DA/Vh)C_s$$

Donde **K** = constante de disolución.

A = área superficial del sólido que se está disolviendo.

La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular en el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente.

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse en:

- **Factores que dependen del medio de disolución como:** la intensidad de la agitación, temperatura y composición del medio, que involucra la influencia del pH, la viscosidad, presencia de adsorbentes, tensión superficial, sales u otros compuestos.
- **Factores que dependen del sólido a disolver como:** la solubilidad que depende de la naturaleza química, polimorfismo e impurezas de la superficie libre que depende del tamaño y forma de las partículas y la porosidad.

Existen numerosos estudios acerca del mejoramiento de la velocidad de disolución de diversos fármacos con ciclodextrinas, entre ellos, clofibrato, danazol, oxazepam, indometacina, nifedipina, ibuprofeno y ampicilina por mencionar algunos. ^{11-15,61,81}

Se han escrito varios artículos que han sido dedicados a los estudios de velocidad de disolución de algunos fármacos que forman complejos de inclusión con las diferentes ciclodextrinas.

En los años 80's, se realizaron algunos trabajos como el de Tsuruoka, M. *et. al.* quienes trabajaron con diferentes ciclodextrinas, alfa, beta, y gama-ciclodextrinas formando complejos de inclusión con fenitoina, mostraron que los complejos de inclusión aumentaron la velocidad de disolución del fármaco en estudio, además de que estos tuvieron una mejor biodisponibilidad. ¹⁰⁰

También están los trabajos de Andersen, F. M. y Bundgaard, H. los cuales formaron complejos de inclusión entre pirolactona y alfa, beta y delta-ciclodextrina en solución acuosa y en sólido, los estudios de velocidad de disolución mostraron que los complejos de inclusión mejoran la velocidad de disolución de la espirolactona en agua y en HCl 0.1 M. ¹⁰¹ y el de Uekama, *et. al.* que estudiaron la formación de los complejos de inclusión entre proscillaridina con alfa, beta y gama-ciclodextrina caracterizando los complejos por medio de rayos X y velocidad de disolución, los resultados encontrados fueron que la velocidad de disolución aumento en los complejos. ⁷⁸

Para los años 90, se realizaron trabajos de velocidad de disolución como los que a continuación se mencionan. Abdel, R. A. *et. al.* investigaron la interacción de flunitrazepam con ciclodextrinas, los resultados indicaron que la solubilidad y velocidad de disolución aumentaron conforme fueron variando las ciclodextrinas. ¹⁰² Un año después el mismo autor y sus colaboradores estudiaron la formación de complejos de inclusión entre bromazepam y varias ciclodextrinas, en solución y en sólido, la velocidad de disolución del fármaco con las ciclodextrinas fue más rápida con respecto a la mezcla física y al fármaco solo, con esto se concluyó que los complejos de inclusión formados con bromazepam incrementaron la velocidad de disolución del fármaco en estudio. ¹⁰³

Ese mismo año Moyano J. R. *et. al.* formaron complejos de inclusión con oxazepam y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, en solución y en sólido, éste último preparado por amasado y atomización, las velocidades de disolución mostraron que los complejos preparados por amasado se disolvieron mucho más rápido que el fármaco libre, especialmente el complejo 1:2 fármaco-ciclodextrina, en conclusión el complejo formado

preparado por el método de amasado mejora significativamente la velocidad de disolución del fármaco. ¹⁰⁴. Tres años después trabajó la misma molécula solo que con diferente ciclodextrina, la cual fue dimetil-beta-ciclodextrina, en solución caracterizando los resultados por estudios de solubilidad y UV, el estado sólido se caracterizó por medio de DSC, SEM y rayos X, los complejos sólidos fueron preparados por los métodos de amasado y atomización, la velocidad de disolución reveló un buen comportamiento con la técnica de atomización. ¹⁰⁵

A finales de los 90 otros investigadores realizaron trabajos similares a los anteriores como por ejemplo Soliman, O. A. *et. al.* realizaron la formación de complejos de inclusión de espironolactona y cuatro diferentes ciclodextrinas en solución y sólido, las velocidades de disolución fueron obtenidas de las siguiente manera hidroxipropil-beta-ciclodextrina > hidroxipropil-gama-ciclodextrina>gama-ciclodextrina>beta-ciclodextrina > espironolactona forma metaestable > espironolactona forma estable. ¹⁰⁶

Un año después Savolainen, J. *et. al.* estudiaron complejos de inclusión formados con fenitoína y 7-metil-beta-ciclodextrina cargada y neutra además de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, la velocidad de disolución de la fenitoína fue incrementada con la formación del complejo de inclusión con la hidroxipropil-beta-ciclodextrina. ¹⁰⁷

También se encuentran los trabajos de El-Gindy, G. A. *et. al.* que estudiaron la interacción e hidrólisis de la furosemida con alfa-ciclodextrina y beta-ciclodextrina en solución y sólido, las velocidades de disolución de los complejos formados fueron mucho más rápidas que para el fármaco solo, también se reportaron los efectos de pH y temperatura en la cinética e hidrólisis de furosemida sola y de los complejos de inclusión. ¹⁰⁸, y el de Jacobsen, J. *et. al.* estudiaron la velocidad de disolución, la toxicidad y la liberación de miconazol y econazol en goma de mascar con la formación de complejos de inclusión, la velocidad de disolución mostró que el complejo entre miconazol-hidroxipropil-beta-ciclodextrina tuvo saturación del fármaco. Lo que el complejo de econazol-hidroxipropil-beta-ciclodextrina no mostró, debido a que la velocidad de disolución del complejo formado con la beta-ciclodextrina fue mayor. ¹⁰⁹

Del año 2000, hasta estas fechas tenemos los trabajos de Arias, M. J. *et. al.* quienes evaluaron la posibilidad de obtener complejos de inclusión entre omeprazol y gama-ciclodextrina por amasado, atomización, coprecipitación y liofilización, todos estos métodos llevaron a un aislamiento de complejos de inclusión verdaderos caracterizados por las técnicas de DSC, espectroscopia de Infrarrojo y rayos X en todos los casos hay un incremento de liberación con respecto al fármaco solo, esto se atribuyó a la formación de los compuestos de inclusión, el complejo formado por coprecipitación presentó alta velocidad de disolución.⁸², también, Arima, H. *et. al.* que estudiaron la formación de los complejos de inclusión entre tacrolimus y beta-ciclodextrina en solución acuosa por medio de la velocidad de disolución, la cual aumento con la formación del complejo.¹¹⁰ Por otro lado Baboota, S. y Agarwal, S. P. formaron complejos de disolución de meloxicam con beta-ciclodextrina formados por los métodos de amasado, disolución en sólido y liofilización, el complejo de disolución fue caracterizado por espectroscopia de Infrarrojo, rayos X, DSC y SEM, la disolución de disolución del complejo fármaco-ciclodextrina fue más rápida comparada con el fármaco solo.¹¹¹

Y por último tenemos el trabajo de Elkheshen, S. A. *et. al.* que utilizaron dos ciclodextrinas modificadas, dimetil-beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina para preparar los complejos de inclusión con piroxicam y compararlos con los formados con la beta-ciclodextrina, los complejos se formaron por precipitación y liofilización en relaciones de 1:1 y 1:2.5, las velocidades de disolución de piroxicam varían de acuerdo a los tipos de ciclodextrinas utilizados, los métodos de preparación para la formación de los complejos de inclusión y de las relaciones molares.¹¹² y el de Fernandes, C. M. *et. al.* en donde evaluaron en medio acuoso y sólido la formación de complejos de inclusión entre clorhidrato de nicardipina con beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, por medio de los métodos de amasado, evaporación, liofilización y atomización, se caracterizaron por DSC, rayos X y SEM, para estos análisis la evaporación, liofilización y atomización tuvieron formación de complejos de inclusión, en contraste el fármaco cristalino es detectable en productos de amasado. Independientemente de la técnica de preparación todos los complejos formados con hidroxipropil-beta-ciclodextrina tuvieron

aumento de la velocidad de disolución del clorhidrato de nicardipina, el mejor producto obtenido correspondió a los formados con beta-ciclodextrina.⁶⁷

Con la realización de éstas investigaciones se demuestra que la velocidad de disolución se ve claramente afectada en cuanto se forman complejos de inclusión fármaco-ciclodextrina, ya que en la mayoría de los casos esta tuvo un aumento considerable con respecto al fármaco solo.

Esta velocidad no solo depende de la formación del complejo sino de la cantidad molar de fármaco o ciclodextrina utilizados, del tipo de ciclodextrina así como del método de preparación del complejo.

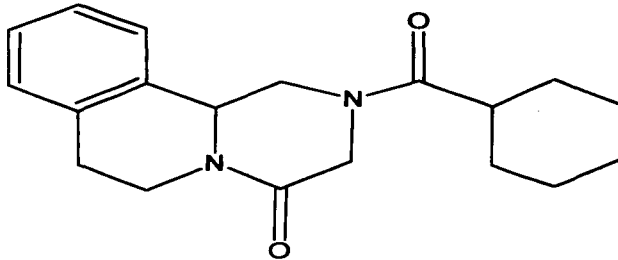
3.3. Prazicuantel.

El prazicuantel es un antihelmíntico muy utilizado, entendiéndose por antihelmíntico todo aquel principio activo que es efectivo contra cualquier infestación provocada por helmintos (gusanos), en los casos en que la infestación no tenga lugar a nivel gastrointestinal, es necesario que el fármaco alcance el sistema circulatorio y llegue al lugar de acción (cerebro, pulmón, hígado y otros órganos).

La cisticercosis es una enfermedad provocada por la ingesta de huevecillos de *Taenia solium* que es un gusano plano de la clase de los céstodos que parasita al hombre y que puede actuar tanto a nivel de tubo digestivo, como a nivel sistémico.

El prazicuantel es el fármaco de elección para el tratamiento de las cestodiasis, es un fármaco altamente lipofílico que posee una baja solubilidad en agua, ³⁻⁵ por lo que se administran altas dosis terapéuticas (75 mg/kg de peso), lo cual causa efectos secundarios indeseables como molestias abdominales, náuseas, cefalalgia, mareos y somnolencia ³y en consecuencia provoca que el tratamiento con este fármaco sea costoso, convirtiéndose en un problema de salud pública ya que la gente mayormente afectada por esta enfermedad es la de escasos recursos.

El prazicuantel fue obtenido en 1972 después del descubrimiento de que los derivados pirazinoisoquinolínicos poseían actividad antihelmíntica. La siguiente figura (fig. 2) muestra la fórmula estructural y condensada del prazicuantel (2-(Ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazinol [2, 1-a] isoquinolin-4-ina).



Prazicuantel

Fórmula Condensada: $C_{19}H_{24}N_2O_2$

Fig. 2. Fórmula Estructural y Condensada del Prazicuantel

Algunas propiedades fisicoquímicas del prazicuantel son:

- ❖ Peso Molecular: 312.41 g/mol
- ❖ Punto de Fusión: 136-138° C
- ❖ Solubilidad: En agua 0.04g/100mL
En etanol 9.7g/100mL
En cloroformo 56.7g/100mL
- ❖ DL₅₀: 2000-3000 mg/Kg vía oral en ratas

En 1979 se prueba la eficacia del prazicuantel como antihelmíntico, presentando baja solubilidad en medio acuoso, entre ellos el fluido intestinal y el plasma sanguíneo, lo cual representa un problema para que el fármaco llegue a su lugar de acción, ocasionando que se administre en altas dosis terapéuticas (75 mg/kg de peso), ¹¹³ causando los efectos adversos antes mencionados.

El prazicuantel penetra en el parásito provocándole parálisis espástica, debido a un pasaje de calcio al interior del verme, inhibe además la captación de glucosa, forzándolo a consumir sus propias reservas de glucógeno, después de 5 minutos de contacto del prazicuantel con los vermes se observa al microscopio electrónico que se degenera el tegumento, esta acción del prazicuantel también se ejerce sobre los huevecillos y las larvas enquistadas.

Poco después de la ingestión del prazicuantel, pueden surgir molestias abdominales y en particular dolor y náuseas, cefalalgias, mareos y somnolencia, dichos efectos son transitorios y dependen de la dosis. En ocasiones surgen efectos indirectos como fiebre, prurito, urticaria, erupciones, artralgias, mialgias; y el incremento en el número de eosinófilos suelen depender del número de parásitos.

Los niveles séricos del prazicuantel disminuyen cuando se administra concomitantemente dexametasona, la biodisponibilidad del prazicuantel disminuye por acción de inductores de los citocromos hepáticos P450, como la carbamazepina y el fenobarbital., como aspecto predecible la administración conjunta de cimetidina, que es un inhibidor del citocromo antes mencionado, ejerce el efecto contrario.

En los años 90 se realizaron algunos trabajos relacionados con el prazicuantel y las diferentes ciclodextrinas como por ejemplo el trabajo realizado por El-Arini, S.K. y Leuenberger, H. en el cual propusieron caracterizar el comportamiento de la disolución en agentes antiquistosomales poco solubles en agua como el prazicuantel, se hizo un complejo de prazicuantel-beta-ciclodextrina conteniendo 20-100% w/w de fármaco preparado por el método de solventes, todos los sistemas investigados mostraron que la disolución mejora en comparación con el fármaco solo cuando se tienen los complejos de inclusión.¹¹⁴ y el de Gordon Becket *et. al.* en el cual realizaron estudios de perfiles de disolución de prazicuantel con α -, β - y γ -ciclodextrina, encontrando mejora de la disolución, en comparación con el fármaco libre, sin embargo ellos sólo trabajan con tres ciclodextrinas en disolución y no con sistemas sólidos.⁵

ANTECEDENTES

Son pocos los trabajos relacionados con el prazicuantel y las diferentes ciclodextrinas, sin embargo, las investigaciones encontradas nos dan una idea de los resultados obtenidos al formar los complejos de inclusión.

El método utilizado en estas investigaciones para la formación de los complejos fue el de disolución, en nuestro caso utilizaremos el método de amasado y el de mezcla física para comparar los complejos de inclusión formados y de esta manera poder decir que método es el mas efectivo para aumentar la velocidad de disolución del prazicuantel que como ya se ha mencionado es un fármaco poco soluble en agua.

4. Planteamiento del Problema y Objetivos.

Como se ha venido planteando, el prazicuantel es un fármaco poco soluble que se debe administrar en altas concentraciones para que tenga su efecto antihelmintico en el tratamiento de la cisticercosis en humano.

Por tal motivo se deben realizar estudios completos para mejorar la velocidad de disolución, la cual afecta la biodisponibilidad del prazicuantel en sólido ya que se administra por vía oral en formas farmacéuticas sólidas, utilizando las diferentes ciclodextrinas, así como, diferentes tipos de disolventes para la formación de los complejos de inclusión y de esta forma poder aumentar la absorción del prazicuantel.

Por todo lo anterior se plantea el siguiente objetivo general:

- ❖ Caracterizar la formación de complejos de inclusión entre las cuatro diferentes ciclodextrinas alfa, beta, gama e hidroxipropil-beta-ciclodextrina y el prazicuantel, por los diferentes métodos y técnicas analíticas, (DSC, Difracción de rayos X y espectroscopia de infrarrojo) así como la velocidad de disolución por medio de cinéticas para poder comprobar el mejoramiento de la velocidad de disolución del prazicuantel.

Con el objetivo antes mencionado se llegó a los siguientes objetivos particulares:

- ✓ Formar complejos de inclusión entre las cuatro diferentes ciclodextrinas (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina) y el prazicuantel por el método de amasado utilizando diferentes disolventes los cuales serán agua y la mezcla de agua-DMSO a diferentes porcentajes del mismo (0, 25, 50, 75 y 100%) así como mezclas físicas a diferentes relaciones molares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

- ✓ Comprobar la formación de complejos de inclusión mediante difracción de polvos de rayos X, espectroscopía de Infrarrojo (IR) y DSC (calorimetría diferencial de barrido).

- ✓ Determinar las cinéticas de velocidad de disolución tanto a las mezclas físicas como a los complejos de inclusión, para comprobar la mejora en la disolución del prazicuantel.

5. Parte Experimental

5.1. Materiales

Para la elaboración de la parte experimental en este trabajo se utilizaron las siguientes sustancias con grado Reactivo Analítico (RA).

- Prazicuantel donado por Laboratorios Merck de México.
- α -, β -, γ - y HP- β - ciclodextrinas donadas por Cerestar (Hammond, IL, USA)
- Hidróxido de Sodio (NaOH) y Fosfato Diácido de Sodio (NaH_2PO_4) (J.T. Baker)
- Dimetil Sulfoxido (DMSO) (Mallinckrodt Baker).
- KBr R.A. (Sigma) donado por el laboratorio de Química Inorgánica

5.2. Métodos

Los pasos empleados para la realización de éste trabajo consistieron en:

- 1) Formación de los complejos de inclusión: amasado con diferentes disolventes.
- 2) Formación de la mezclas físicas
- 3) Caracterización de los complejos de inclusión así como de las mezclas físicas mediante los métodos analíticos de difracción de polvos de rayos X, Espectrofotometría de infrarrojo y DSC (calorimetría diferencial de barrido).
- 4) Realización de la prueba de velocidad de disolución tanto a los complejos de inclusión como a las mezclas físicas.

5.2.1. Formación de Complejos de Inclusión por el Método de Amasado y Mezclas Físicas

Se trabajaron 5 diferentes relaciones molares de prazicuantel-ciclodextrina 1:1.25, 1:1.5, 1:1.75, 1:2 y 1:5 tanto para mezclas físicas y amasados. En los amasados se utilizaron los distintos siguientes disolventes: agua y agua-DMSO a diferentes

PARTE EXPERIMENTAL

porcentajes de DMSO (0, 25, 50, 75 y 100%). Para todas las muestras lo único que varió fue la cantidad a pesar de las ciclodextrinas y el prazicuantel, para la formación de un gramo de muestra.

AMASADO

- a. Para que el tamaño de partícula no afectara la formación del complejo de inclusión se tamizaron las ciclodextrinas y el prazicuantel en malla de 150 micras.
- b. Se colocó la muestra pesada de ciclodextrina y prazicuantel en un mortero
- c. Se adicionó la cantidad de agua necesaria para humedecer la ciclodextrina, la muestra se amasa con el pistilo del mortero durante 5 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea.
- d. De la misma forma se trabajó para la formación de los complejos de inclusión con la mezcla agua-DMSO, en este caso se agregó también la mínima cantidad de la mezcla en cada uno de los diferentes porcentajes.
- e. La pasta formada de los complejos con agua se puso a secar en una estufa a 60° C durante 24 horas.
- f. La pasta formada de los complejos con agua-DMSO se puso a secar en una estufa de vacío a 60° C durante 48 horas.
- g. Después de que las mezclas se secaron se volvieron a tamizar en malla de 150 micras

MEZCLAS FÍSICAS

- a. Para que el tamaño de partícula no afectara la formación del complejo de inclusión se tamizaron las ciclodextrinas y el prazicuantel en malla de 150 micras.
- b. Se colocó la muestra pesada de ciclodextrina y prazicuantel dentro de una mezcladora (San Vicente y Asoc.) durante 20 minutos.

Relaciones	Peso Prazicuantel (g)	Peso γ -ciclodextrina (g)
1:1.25	0.161	0.838
1:1.5	0.138	0.861
1:1.75	0.120	0.879
1:2	0.107	0.892
1:5	0.045	0.954

Tabla 2a Pesos del prazicuantel y gama-ciclodextrina para la formación de las muestras de Mezclas Físicas y Amasados.

Relaciones	Agua (μ L)	Agua:DMSO 25% (μ L)	Agua:DMSO 50% (μ L)	Agua:DMSO 75% (μ L)	Agua:DMSO 100% (μ L)
1:1.25	170	42.5:127.5	85:85	127.5:42.5	170
1:1.5	170	42.5:127.5	85:85	127.5:42.5	170
1:1.75	190	42.5:127.5	95:95	142.5:47.5	190
1:2	210	42.5:127.5	105:105	157.5:52.5	210
1:5	210	42.5:127.5	105:105	157.5:52.5	210

Tabla 2b Cantidad de disolvente utilizado para la formación de los amasados.

5.2.2. Caracterización de los Complejos Formados

5.2.2.1. Estudio de Difracción de Polvos de Rayos X

Este estudio se realizó en un equipo marca SIEMENS D5000, con anticátodo de cobre, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ y el software Difracc AT (1993), versión 3.3 a 3.5 kV y 30 mA con detector de centelleo.

La muestra se coloca en el porta-muestras del equipo, se pone a girar y se hace incidir el haz de rayos X , el equipo se detiene automáticamente cuando el difractograma está completo.

5.2.2.2. Estudio de Infrarrojo

Estos estudios se llevaron a cabo en un espectrofotómetro de IR marca Bruker vector 22 con una escala de 4000 a 200 cm^{-1} utilizando el modo de reflectancia y el software OPUS, las sustancia de referencia fue Bromuro de Potasio.

Con este método se evita aplicar presión sobre el complejo y la mezcla física, ya que la muestra se coloca en polvo, con lo cual evitamos que la mezcla física forme complejo, que es lo que sucedería si utilizamos el método tradicional de formación de pastilla.

5.2.2.3. Estudio de DSC (calorimetría diferencial de barrido).

En esta técnica se registra de forma continua la capacidad calorífica aparente de cualquier macromolécula en función de la temperatura, obteniéndose lo que comúnmente se denomina termograma, éste generalmente está caracterizado por un pico de absorción de calor correspondiente a un proceso de o transición térmicamente inducida

Este estudio se llevo a cabo en un Calorimetro Diferencial de Barrido Mettler Toledo modelo 821^o con un software star^e versión 6.01, para la lectura de las muestras primero se calibra el equipo con tres diferentes métodos, se pesa la muestra de 1 ± 0.1 mg en paneles de aluminio con orificio en la tapa, se inicia el calentamiento de 10 a 350^o C con una rampa de calentamiento de 10^o C por minuto, con un flujo de 10 mL por minuto.

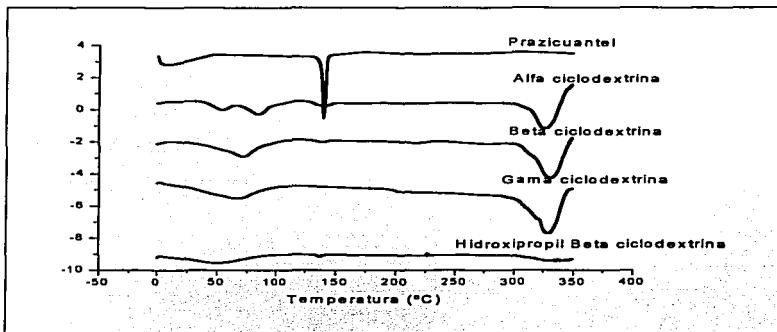
5.2.3. Velocidad de Disolución

Para la realización de este estudio se utilizó el equipo Ocen Optics S 2000 en el modo de cinética, midiendo la absorbancia desde el tiempo cero y variando los parámetros de adquisición (tiempo total 20 minutos e intervalo de medida de cada 30 segundos), tanto para las mezclas físicas como para los complejos de inclusión. Primero se pesó para cada muestra lo equivalente a 8×10^{-3} de praziquantel, se adicionó a una celda con 2.0 mL de solución reguladora de fosfatos pH 7.5 y se mantuvo en agitación a 60 r.p.m. y temperatura constante de 25° C.

6. Resultados y Discusión.

Se trabajó con las cuatro diferentes ciclodextrinas, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sin embargo sólo se presentarán los resultados correspondientes a la gama-ciclodextrina ya que fue con la que se notó más la formación de los complejos de inclusión tanto en la mezcla física como en el amasado con agua, para después empezar a trabajar con la gama-ciclodextrina en la mezcla Agua-DMSO (25, 50, 75 y 100%).

A continuación se mostrarán algunos resultados que comprueban lo antes señalado

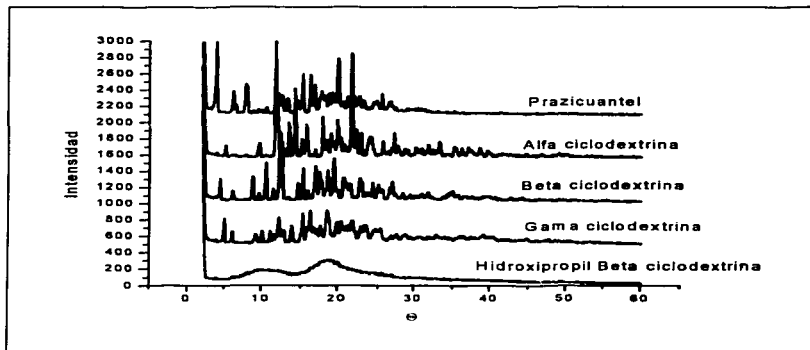


Gráfica 1: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre las diferentes ciclodextrinas y el prazicuantel en agua en la relación 1:1.75.

	Área Bajo la Curva
Alfa ciclodextrina	6.79
Beta ciclodextrina	1.45
Gama ciclodextrina	0.58
Hidroxiopropil beta ciclodextrina	0.94
Prazicuantel	20.21

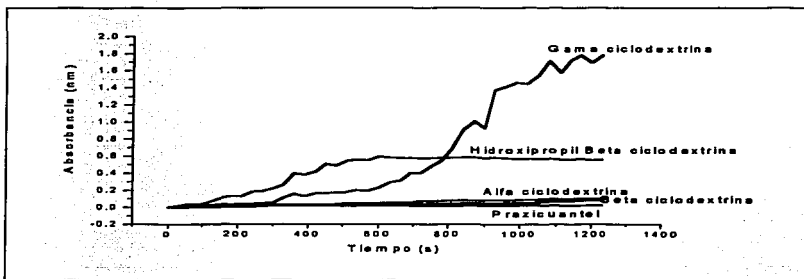
Tabla 3: Áreas bajo la curva referentes a los termogramas de la gráfica 1.

En esta gráfica (gráfica 1) se observa que la señal del prazicuantel en los diferentes termogramas disminuye dependiendo del tipo de ciclodextrina utilizada, en esta relación de 1:1.75 para la gama ciclodextrina la señal del prazicuantel casi desaparece, además, para cada uno de los termogramas se calculó el área bajo la curva (tabla 3), con estos datos se corrobora que con esta ciclodextrina la formación del complejo de inclusión es mayor que con las demás.

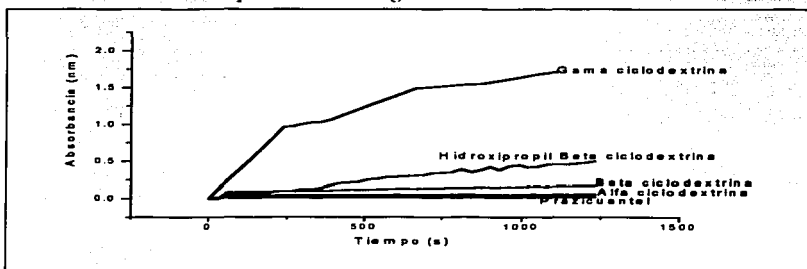


Gráfica 2: Rayos X de las mezclas físicas entre las diferentes ciclodextrinas y el prazicuantel en la relación 1:5

En éste difractograma correspondiente a las mezclas físicas (gráfica 2) en la relación 1:5 se puede observar que para la gama ciclodextrina disminuyen las señales del prazicuantel casi en su totalidad indicándonos que se formó una nueva molécula con cambio en su estructura por la formación del complejo de inclusión. Cabe mencionar que la mezcla con hidroxipropil-beta-ciclodextrina es amorfa, sin embargo, si la comparamos con el difractograma de esta misma los resultados no son concluyentes.



Gráfica 3: Velocidades de disolución de los complejos entre las diferentes ciclodextrinas y el prazicuantel en agua en la relación 1:1.5



Gráfica 4: Velocidades de disolución de los complejos entre las diferentes ciclodextrinas y el prazicuantel en agua en la relación 1:1.75.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para las gráficas de velocidad de disolución (gráficas 3 y 4) para las diferentes relaciones que se muestran (1:1.5 y 1:1.75 respectivamente) se observa un aumento con la gama ciclodextrina en comparación con las demás, lo cual nos indica que la velocidad de disolución del prazicuantel aumenta cuando forma complejos de inclusión con la gama ciclodextrina en mayor proporción que con el resto de las ciclodextrinas.

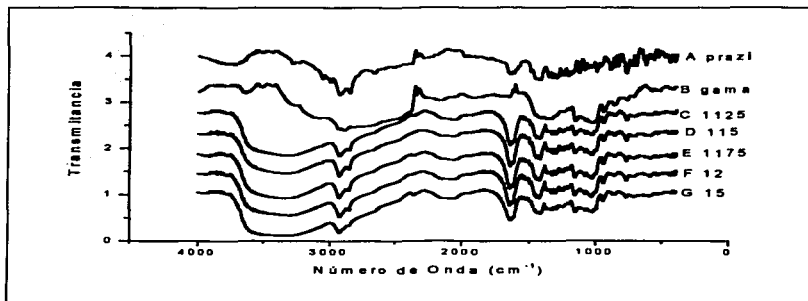
Por todo lo anteriormente comentado se decidió trabajar con la gama ciclodextrina ya que fue la que mostró un mejor comportamiento al formar los complejos de inclusión con el prazicuantel.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

El método utilizado para determinar los espectros de IR se basa en la refractancia difusa que puede provocar el enmascaramiento de señales ya que en todos los casos tenemos mayor cantidad de gama-ciclodextrina que de prazicuantel, éste es un método cualitativo el cual solo nos indica la formación del complejo de inclusión con la variación de las señales de los diferentes espectros.

Este estudio se realizó como se mencionó anteriormente utilizando la muestra tal cual sin la formación de la pastilla, ya que la presión que se ejerce al elaborarla podría interferir en el estudio.

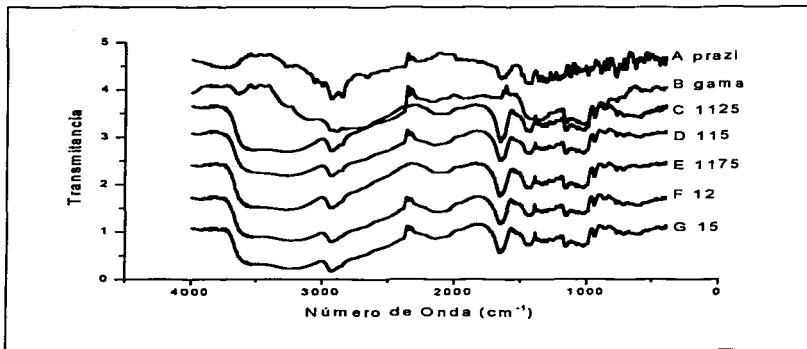
Posteriormente se muestran las gráficas para cada uno de los experimentos realizados los cuales comprenden la formación de Mezclas Físicas, Complejos de Inclusión en Agua, y en DMSO en los diferentes porcentajes (25, 50, 75 y 100%). En cada una de las gráficas se colocaron las diferentes relaciones de Prazicuantel-Ciclodextrina 1:1.25, 1:1.5, 1:1.75, 1:2 y 1:5 (gráficas 5 a 10). Además se graficaron cada una de las relaciones mencionadas tanto en sus Mezclas Físicas como en los diferentes Complejos formados (gráficas 11 a 15), cada una de las graficas contienen los infrarrojos tanto del prazicuantel como de la gama ciclodextrina.



Gráfica 5: Espectroscopia de infrarrojo de las mezclas físicas entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel.

En la gráfica de las mezclas físicas (gráfica 5), se observa que la banda de 3066 (elongación de CH aromático) desaparece en todas las relaciones, las de 2931 y 2852 (antielongación del $-\text{CH}_2-$ y elongación $-\text{CH}_2-$ respectivamente) se ven disminuidas en todas las relaciones pero más en la correspondiente a 1:5, la banda de 1650 (hidratación de OH) muestra el alargamiento del pico hacia abajo en todas las relaciones resultando ser el más pequeño el correspondiente a la relación 1:5 y para la banda de 1385 (primer armónico CH aromático) el pico no sufre prácticamente cambios.

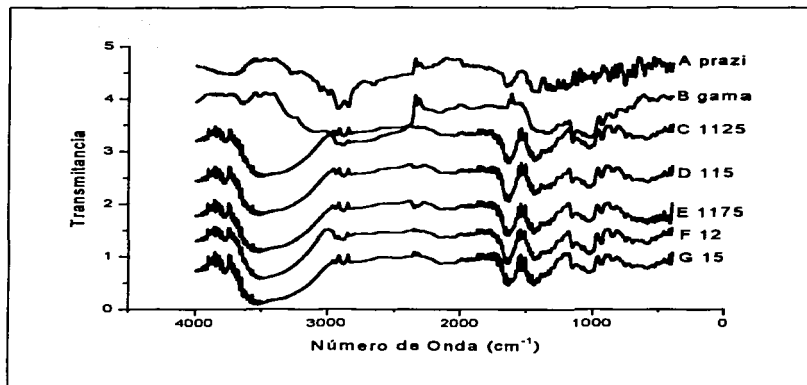
De lo anterior podemos concluir que al ir aumentando la concentración de ciclodextrina del medio aumenta la inclusión, ya que el efecto es más notorio en el infrarrojo referente a la relación 1:5. También cabe mencionar que la banda de 3066 desaparece debido a la señal dada por el agua de hidratación la cual confirmamos que existe por la banda de 1650. Se puede decir que la inclusión tiene lugar por el lado del ciclohexano.



Gráfica 6: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicantel en agua.

En la gráfica de los complejos de inclusión formados con agua (gráfica 6), se observa que la banda de 3066 (elongación de CH aromático) desaparece en todas las relaciones, las de 2931 y 2852 (antielongación del $-\text{CH}_2-$ y elongación $-\text{CH}_2-$ respectivamente) se ven disminuidas en todas las relaciones pero aunque el que casi desaparece es el de la banda de 2852 y no se nota en la relación 1:2 y 1:5, la banda de 1650 (hidratación de OH) muestra el alargamiento del pico hacia abajo en las relaciones 1:2 y 1:5 el alargamiento es pequeño y para la banda de 1385 (primer armónico CH) no se ve cambio alguno.

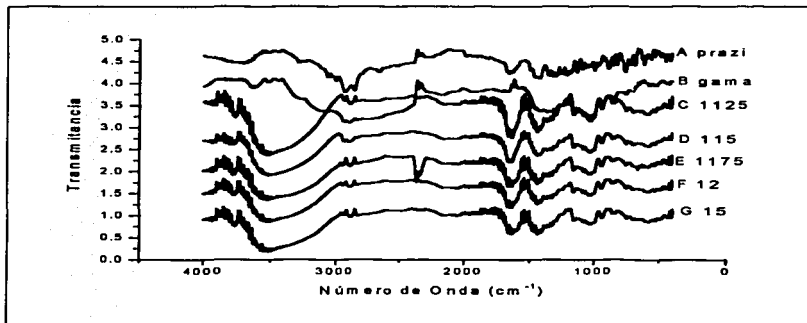
Nuestras conclusiones son iguales a las de las mezclas físicas.



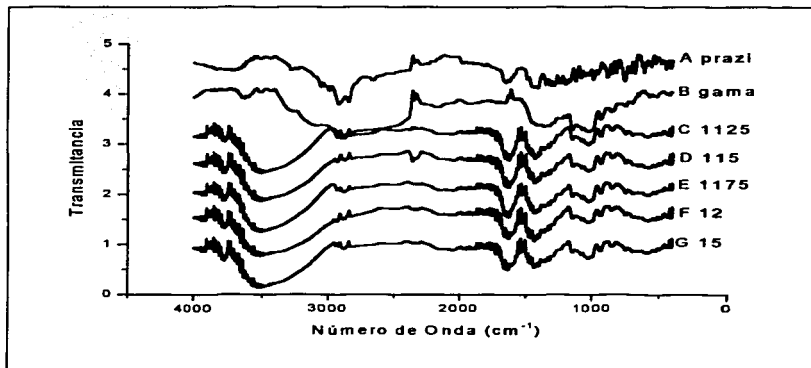
Gráfica 7: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 25%

En la gráfica de los complejos de inclusión formados con DMSO al 25% (gráfica 7), se observa que la banda de 3066 (elongación de CH aromático) desaparece en todas las relaciones, la de 2931 (antielongación del $-\text{CH}_2-$) se ve disminuido en todas las relaciones y desplazado hacia la izquierda, el más pequeño corresponde a las relaciones 1:2 y 1:5, para 2852 (elongación $-\text{CH}_2-$) desaparecen las señales en todas las relaciones, la banda de 1650 (hidratación de OH) disminuye poco en la relación 1:5 y en las demás relaciones quedan igual entre las distintas relaciones pero diferente a la del prazicuantel y para la banda de 1385 (primer armónico CH) no hay cambio alguno.

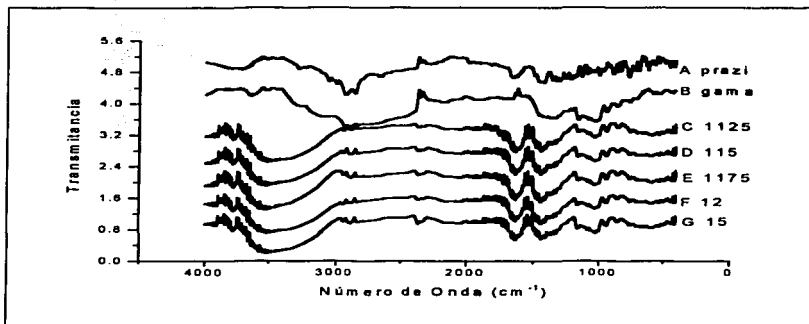
Se observaron resultados similares a los comentados anteriormente a excepción de la banda 1385, lo cual probablemente se deba a los residuos del DMSO en la muestra.



Gráfica 8: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 50%



Gráfica 9: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 75%.

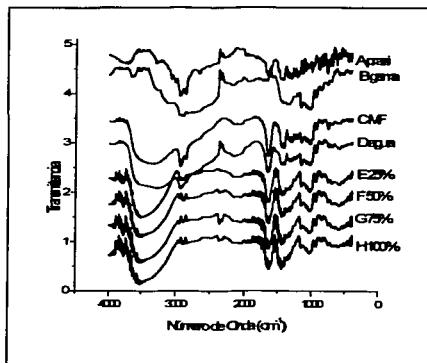
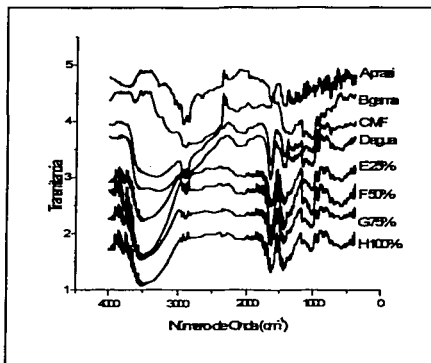


Gráfica 10: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 100%.

En estas tres últimas gráficas (8-10) confirmamos lo que habíamos visto anteriormente (gráficas 5-7), la inclusión tiene lugar por el lado del ciclohexano cuando no hay DMSO, cabiendo la duda de que el complejo se forme por ambos lados y la concentración de ciclodextrina mejora la inclusión. Así como la presencia de agua de hidratación enmascara la señal de 3066 que corresponde a la elongación de los CH aromáticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

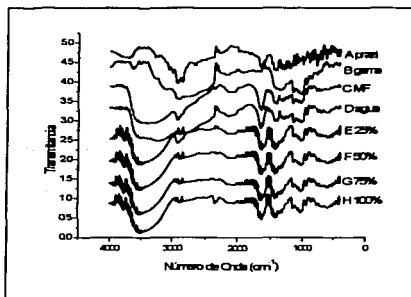
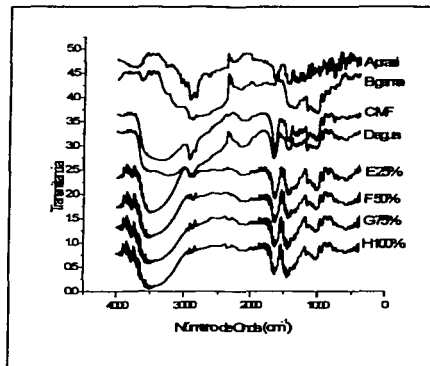
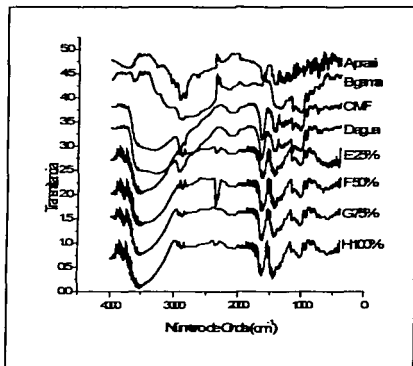
Las siguientes gráficas corresponden a las relaciones de 1:1.25, 1:1.5, 1:1.75, 1:2 y 1:5 en las cuales se tienen los espectros de la mezcla física, el complejo con agua y los complejos en DMSO a los diferentes porcentajes (25, 50, 75 y 100%).



Gráficas 11 y 12: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para las relaciones 1:1.25 y 1:1.5 respectivamente

En las gráficas referentes a las relaciones 1:1.25 y 1:1.5 (gráfica 11 y 12 respectivamente), se observa que la banda de 3066 (elongación de CH aromático) desaparece en todas los métodos, la de 2931 y 2852 (antielongación del $-CH_2-$ y elongación $-CH_2-$ respectivamente) disminuyen en todos los métodos siendo más significativo desde los complejos con DMSO al 50% en adelante, en la banda de 1650 (hidratación de OH) se ve un cambio en la señal de todos los métodos, y para la banda de 1385 (primer armónico CH) se ven cambios en los métodos referentes a los complejos formados con DMSO, lo cual puede deberse a que alguna molécula del disolvente este interactuando con alguna molécula del prazicuantel o bien que la geometría del complejo formado involucra también al anillo aromático.

Se puede decir que la presencia del DMSO en el medio mejora la formación del complejo de inclusión siendo más significativa a partir del 50%.



Gráficas 13, 14 y 15: Espectroscopia de infrarrojo de los complejos entre la gama ciclodextrina y el praziquantel para las relaciones 1:1.75, 1:2 y 1:5 respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estas gráficas son iguales a las anteriores, el único cambio que se nota es que todas las señales que presentan variaciones ya sea en su forma o posición lo hacen de manera más notoria a partir de que se pone DMSO en el medio, este cambio en comparación a las gráficas 11 y 12 se deba probablemente a la suma de acciones, por una parte el efecto del DMSO y por otra la cantidad de ciclodextrina adicionada..

La siguiente tabla muestra las diferentes bandas del prazicuantel que se encontraron en cada uno de los diferentes espectros y los cambios que se tienen en cada una de las diferentes gráficas. Cabe destacar que la señal de 3066 correspondiente a la elongación de los CH aromáticos desaparece en todas las relaciones, de igual forma la señal de 1650 que corresponde a la hidratación de OH tiene cambios aleatorios por lo que no se van a integrar a la tabla que a continuación se menciona.

	2931 antielongación de -CH ₂ -	2852 elongación de -CH ₂ -	1385 1° armónico del CH
Gráfica 5 Mezclas Físicas	La señal va disminuyendo al aumentar la concentración de la ciclodextrina,	La señal disminuye al aumentar la concentración de ciclodextrina	No se ve variación
Gráfica 6 Complejos Agua	La señal se ve muy disminuida en todas las relaciones	Esta señal se ve en general muy disminuida	No varía
Gráfica 7 Complejos 25% DMSO	Se ve disminuido en todas las relaciones	Disminuye al aumentar la concentración de ciclodextrina.	Se ve disminuida en todas las relaciones
Gráfica 8 Complejos 50% DMSO	Esta señal disminuye en todas las relaciones	Disminuye al aumentar la concentración de ciclodextrina.	Se ve disminuida en todas las relaciones.
Gráfica 9 Complejos 75%	La señal disminuye en todas las relaciones siendo	Se puede observar una señal disminuida en todas las	Esta señal varía comparándola con el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DMSO	la más pequeña la señal correspondiente a la relación de 1:5	relaciones	fármaco pero no entre las diferentes relaciones
Gráfica 10 Complejos 100% DMSO	Disminuye en todas las relaciones.	Esta señal se comporta de la misma forma que la de 2931	Se comporta igual que la gráfica 9
Gráfica 11 Relación 1:1.25	Disminuye en todos los métodos pero casi desaparece a partir del espectro de 50% DMSO.	Esta señal se comporta igual que la de 2931	Esta señal se ve modificada a partir de 25 % DMSO.
Gráfica 12 Relación 1:1.5	Disminuye en todos los métodos pero casi desaparece a partir del espectro de 50% DMSO	Esta señal se comporta igual que la anterior.	Esta señal se ve modificada a partir de 25 % DMSO.
Gráfica 13 Relación 1:1.75	Disminuye en todos los métodos pero casi desaparece a partir del espectro de 25% DMSO	Esta señal se comporta igual que la de 2931	Esta señal se ve modificada a partir de 25 % DMSO.
Gráfica 14 Relación 1:2	Disminuye en todos los métodos pero casi desaparece a partir del espectro de 25% DMSO	Esta señal se comporta igual que la anterior.	Esta señal se ve modificada a partir de 25 % DMSO.
Gráfica 15 Relación 1:5	Disminuye en todos los métodos pero casi desaparece a partir del espectro de 25% DMSO	Se comporta igual que en la banda de 2931	Esta señal se ve modificada a partir de 25 % DMSO.

Tabla 4: Señales más importantes en IR del prazicantel, comparadas con las mezclas físicas y amasados

Un estudio realizado con ibuproxam y diferentes ciclodextrinas muestra que se pueden caracterizar los complejos de inclusión formados, en este caso se tiene que la banda característica de alargamiento del carbonilo para el ibuproxam se encuentra en 1634, cuando se forman los complejos de inclusión con alfa ciclodextrina se observa una banda en 1645 y otra en 1682 cuando se utiliza la beta ciclodextrina, esto puede ser un indicativo de que el dobleteo de la señal es una consecuencia de la interacción con las ciclodextrinas, lo cual indica que el fármaco monomérico se encuentra incluido en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina. ¹¹⁵

En otro estudio utilizaron esta técnica en la cual indican que para los métodos de liofilización y atomización hay una interacción en el estado sólido entre tolbutamida e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, que se puede atribuir a la disociación de los enlaces de hidrógeno intermolecular en las redes cristalinas de tolbutamida que son reemplazadas por las fuerzas débiles en los materiales de complejación, indicando la formación de complejos de inclusión. ¹¹⁶

En las gráficas 5 a 15 y en la tabla 4 se observa que la banda de 3066 que corresponde a la elongación de los CH aromáticos tuvo el mismo cambio en cada una de ellas, ya que en todas desaparece la señal, lo cual nos da la pauta para decir que la señal es enmascarada por el agua.

Para la banda de 2931 que corresponde a la antielongación de lo metilenos en la gráfica de las mezclas físicas y de los complejos con agua (gráfica 5 y 6 respectivamente), se observa una disminución, siendo que la relación que tuvo la menor señal fue la de 1:5. Sin embargo en las gráficas que corresponden a los complejos con DMSO en los diferentes porcentajes (gráficas 7-10) se puede observar que la señal disminuye mucho más, en las gráficas en donde se comparan los diferentes métodos, para cada una de las relaciones (gráficas 11-15) se tiene el mismo efecto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La banda de 2852 que corresponde a la elongación de los metilenos presenta un comportamiento casi idéntico a la anterior, ya que la señal disminuye en las gráficas 5 y 6, aunque aquí se tiene una gran diferencia con la banda anterior, y es que la señal en la mayoría de los casos desaparece.

Para la señal de 1650 que corresponde a la hidratación de los OH, se obtuvieron cambios con respecto al tamaño en la mayoría de los casos, en algunas disminuyó (gráficas 7, 13, 14 y 15), mientras que en otras aumentó de tamaño (gráfica 5, 6, 8, 9, 11 y 12) y sólo en una la señal permaneció idéntica a la del prazicuantel (gráfica 10).

Por último para la señal de 1385 que corresponde al primer armónico del CH no se observa cambio en ausencia de DMSO, sin embargo, si existen modificaciones al adicionar este disolvente. Probablemente esto se debe a la señal de los CH₃ del DMSO, que aparece a 1380 y se pueda encontrar enmascarada.

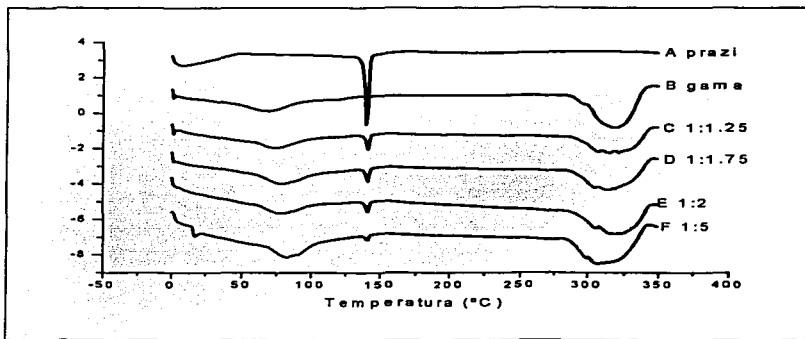
Todo lo anterior nos indica que si hubo formación de complejos de inclusión ya que las señales que se pierden del prazicuantel tanto en las mezclas físicas como en los diferentes complejos nos dan una pauta para decir que las señales están camufladas por las ciclodextrinas, lo cual nos indica que el prazicuantel se encuentra dentro de la cavidad de la ciclodextrina formando los complejos de inclusión correspondientes.

Hasta aquí deducimos que el DMSO favorece la complejación igual que la cantidad de ciclodextrina y que la geometría es preferente introduciendo el prazicuantel a la cavidad por el ciclohexano.

DSC

Con ésta técnica se desea ver los cambios en los puntos de fusión del prazicuantel y la gama-ciclodextrina, los cuales pueden ser: la disminución de las señales, así como el desplazamiento ya sea hacia la derecha o izquierda de los mismos.

La técnica de DSC (calorimetría diferencial de barrido) permite la caracterización termodinámica de los cambios conformacionales inducidos por cambios de temperatura en la formación de los complejos de inclusión. En este caso se observa qué tanto disminuye el pico del prazicuantel y cómo cambia el termograma de la gama ciclodextrina en las muestras analizadas resultando lo siguiente.



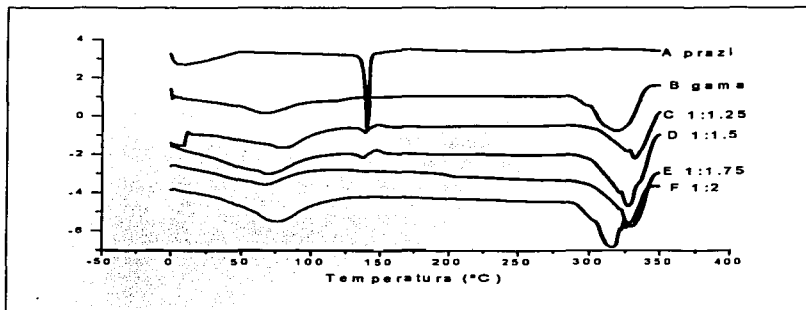
Gráfica 16: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de las mezclas físicas entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Área Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20.21
Gama-ciclodextrina		68	318	
Relación 1:1.25		73	320	2.89
Relación 1:1.75		78	316	2.74
Relación 1:2		78	320	1.99
Relación 1:5		82	314	1.38

Tabla 5 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión en las mezclas físicas

Como se puede observar en la gráfica y tabla anteriores, la señal endotérmica del prazicuantel va disminuyendo conforme aumenta la cantidad de ciclodextrina, sin llegar a desaparecer por completo, indicando al menos la formación de una pequeña cantidad del complejo de inclusión.



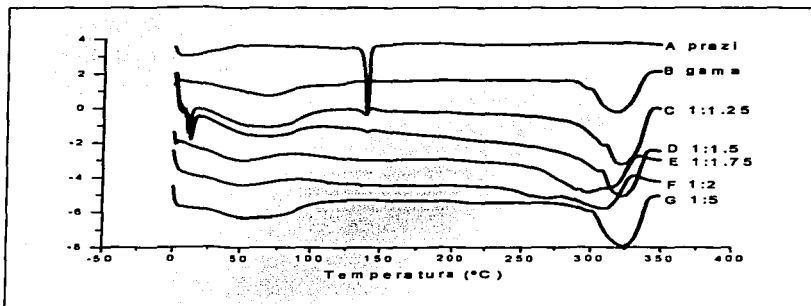
Gráfica 17: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en agua.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Area Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20.21
Gama-ciclodextrina		68	318/	
Relación 1:1.25		80	331	2.9
Relación 1:1.5		71	326	2.89
Relación 1:1.75		82	326	0.52
Relación 1:2		67	329	0.39
Relación 1:5		74	314	0.36

Tabla 6 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión por el método de amasado con agua.

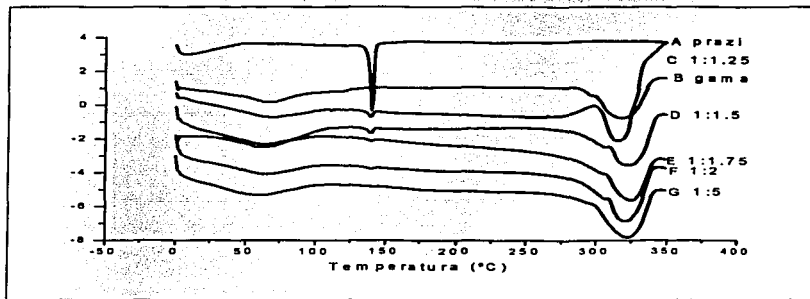
Al igual que en el caso de las mezclas físicas se observa que la señal del prazicuantel disminuye conforme aumenta la concentración de la ciclodextrina, sin llegar a desaparecer en la relación 1:5, pero siendo más pequeña en comparación con la mezcla física.



Gráfica 18: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 25%

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Área Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20,21
Gama-ciclodextrina		68	318/	
Relación 1:1.25		50	300	3,43
Relación 1:1.5		66	324	1,61
Relación 1:1.75		69	322	0,58
Relación 1:2		53	311	0,30
Relación 1:5		60	324	0

Tabla 7 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión por el método de amasado con la mezcla de agua-DMSO al 25%

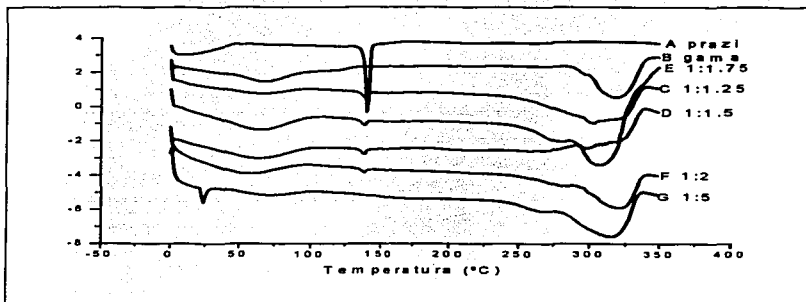


Gráfica 19: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 50%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Área Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20.21
Gama-ciclodextrina		68	318/	
Relación 1:1.25		72	316	2.17
Relación 1:1.5		61	323	1.85
Relación 1:1.75		65	325	1.68
Relación 1:2		66	320	0.91
Relación 1:5		59	324	0

Tabla 8 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión por el método de amasado con la mezcla de agua-DMSO al 50%

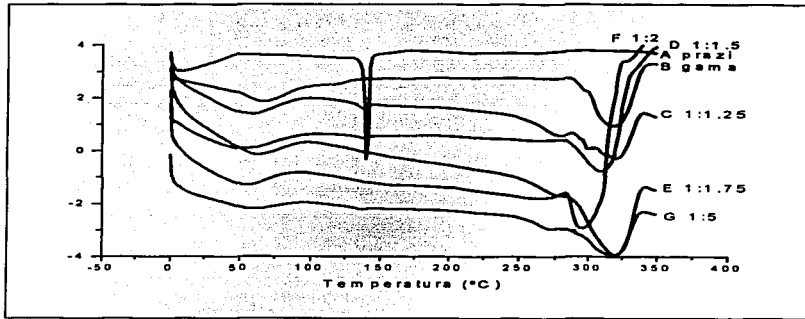


Gráfica 20: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 75%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Área Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20.21
Gama-ciclodextrina		68	318/	
Relación 1:1.25		66	306	3.51
Relación 1:1.5		65	297	3.15
Relación 1:1.75		61	307	2.58
Relación 1:2		67	320	2.14
Relación 1:5		72	313	0

Tabla 9 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión por el método de amasado con la mezcla de agua-DMSO al 75%



Gráfica 21: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 100%

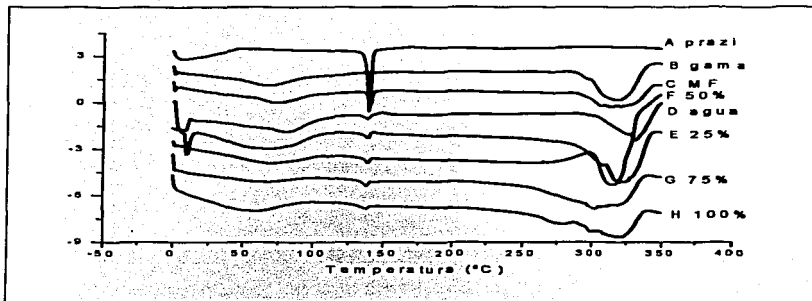
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Pico prazicuantel (°C)	Pico 1 gama-ciclodextrina (°C)	Pico 2 gama-ciclodextrina (°C)	Area Bajo la Curva
Prazicuantel	139			20.21
Gama-ciclodextrina		68	318/	
Relación 1:1.25		55	294	2.45
Relación 1:1.5		59	320	1.78
Relación 1:1.75		56	310	0.79
Relación 1:2		64	320	0
Relación 1:5		60	328	0

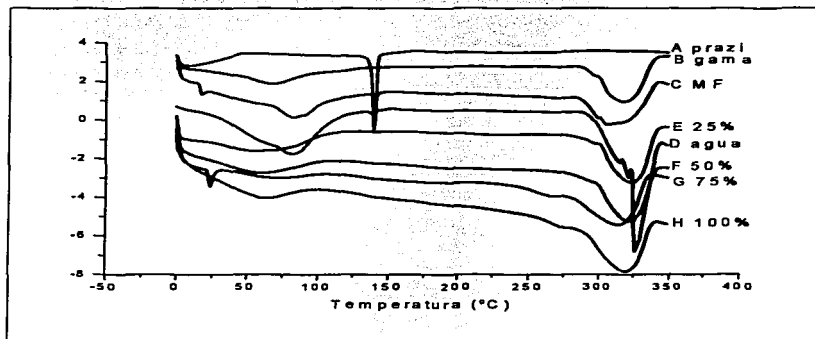
Tabla 10 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión por el método de amasado con la mezcla de agua-DMSO al 100%

Con respecto a las gráficas correspondientes a las diferentes cantidades de DMSO (gráficas 18-21), podemos observar que la señal del prazicuantel va disminuyendo conforme aumenta la concentración de la ciclodextrina, desapareciendo por completo en la mayoría de los casos en la relación 1:5, aunque para la gráfica con 100% de DMSO el pico desaparece desde la relación 1:2, lo cual indicaría que un mayor porcentaje de huésped se encuentra incluido, con lo que podemos decir que la cantidad de disolvente así como de ciclodextrina sí afectan la formación del complejo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 22: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para la relación 1:1.25



Gráfica 23: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para la relación 1: 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las gráficas anteriores (gráficas 22 y 23) corresponden a las relaciones 1:1.25 y 1:5 respectivamente, las cuales nos indican que conforme aumenta la concentración de ciclodextrina aumenta la formación del complejo de inclusión entre el prazicuantel y la gama ciclodextrina.

Con todo lo antes mencionado podemos decir que éste método nos sirve para poder demostrar la formación de los complejos de inclusión y reforzar lo mencionado en los infrarrojos, ya que el disolvente y la relación molar de la ciclodextrina juegan un papel importante en la formación de los mismos. Además esto nos indica que el amasado con la mezcla agua-DMSO es el mejor método para formar complejos de inclusión entre la gama-ciclodextrina y el prazicuantel.

Algunos trabajos relacionados mencionan que es razonable suponer que hay un cambio en la estructura del complejo por la presencia del disolvente, quizá porque ocurre un desplazamiento del prazicuantel hacia el exterior de la cavidad debido a la mayor solvatación en éste medio, o bien por un cambio en el sitio de unión para favorecer la interacción con el disolvente y la ciclodextrina de forma simultánea.⁵⁸

Es necesario mencionar que esta prueba de DSC (calorimetría diferencial de barrido) es cualitativa por lo que solo nos indica que hubo formación de complejos

Se han hecho varios estudios con diferentes principios activos utilizando esta técnica, a continuación se mencionan algunos de los más significativos.

Cuando la molécula huésped está incorporada dentro de la cavidad de la ciclodextrina, el punto de fusión y el punto de sublimación usualmente cambian a una temperatura diferente o desaparece dentro de un rango en el cual la ciclodextrina se descompone.⁷³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

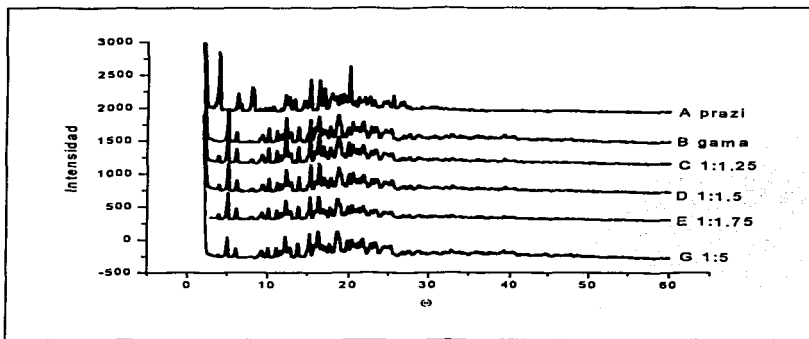
Sztatisz *et. al.* (1981), mostraron que la técnica de DSC es el mejor método para detectar el complejo formado entre paracetamol y beta-ciclodextrina, los termogramas mostraron un pico que correspondía al paracetamol cuando se formó la mezcla física, sin embargo cuando se formó el complejo de inclusión por liofilización el pico desapareció. Por lo que concluyeron que la desaparición del pico puede ser atribuido a la formación del complejo de inclusión.⁷¹

Se realizó un estudio donde se forma una mezcla física y un complejo entre estriol y glucosil-beta-ciclodextrina, se caracterizó por DSC donde se mostraron termogramas del estriol sólo, la mezcla física y el complejo de inclusión, en los termogramas de la mezcla física y el fármaco sólo aparece un pico endotérmico alrededor de 282°C, sin embargo este pico desaparece en el termograma correspondiente al complejo de inclusión, lo cual indica que el fármaco interactúa con la ciclodextrina formando complejos de inclusión.¹¹⁷

La nicardipina muestra un pico endotérmico en 174.4° C cuando es examinada por DSC, el cual corresponde al punto de fusión del fármaco, este pico desaparece cuando se caracterizaron las muestras elaboradas por diferentes métodos con beta e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, lo cual indica la formación de una dispersión sólida amorfa, la encapsulación molar del fármaco dentro de la cavidad de la ciclodextrina o ambos. En conclusión con esto se indica que hubo formación de complejos de inclusión por una interacción fuerte entre la nicardipina y la beta e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.⁶⁷

RX

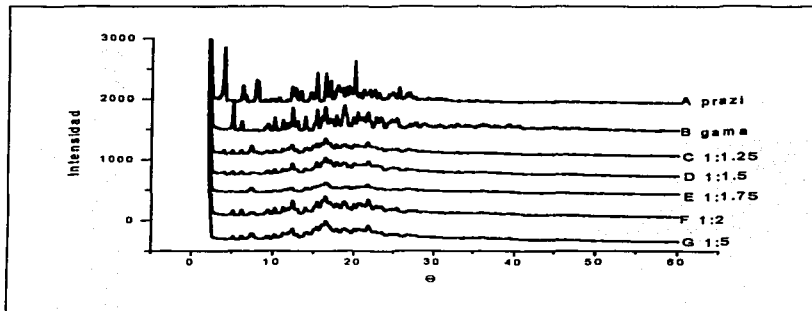
Esta prueba se llevó a cabo por difracción de rayos X en polvo, en la cual se observa el cambio de las estructuras cristalinas en cada uno de los difractogramas realizados para las muestras analizadas.



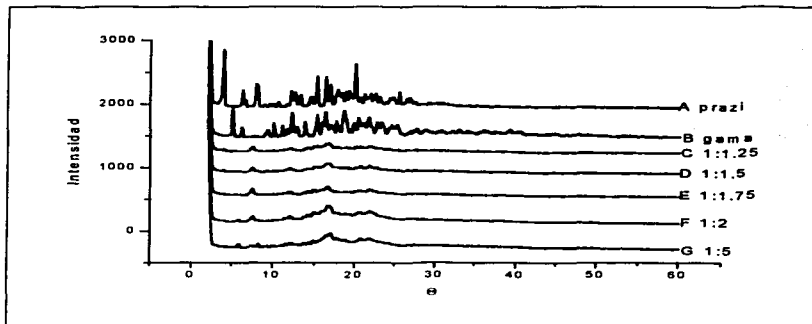
Gráfica 24: Rayos X de las mezclas físicas entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel

Al aumentar la cantidad de ciclodextrina, los picos característicos del prazicuantel van desapareciendo, lo que indicaría una mayor interacción entre huésped y anfitrión. Los cambios no son muy significativos, muestra de que la interacción entre ambas especies no es muy grande.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

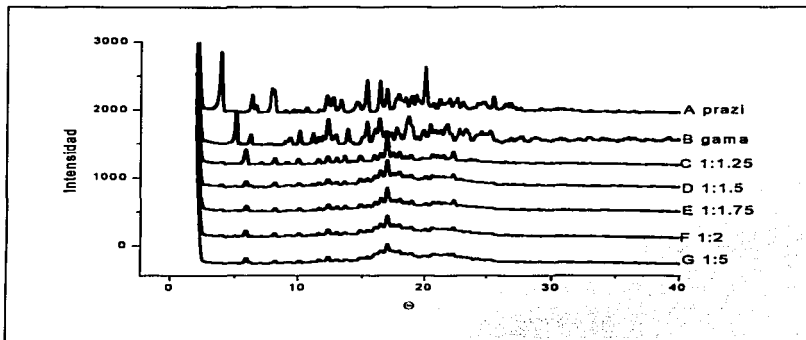


Gráfica 25: Rayos X de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en agua



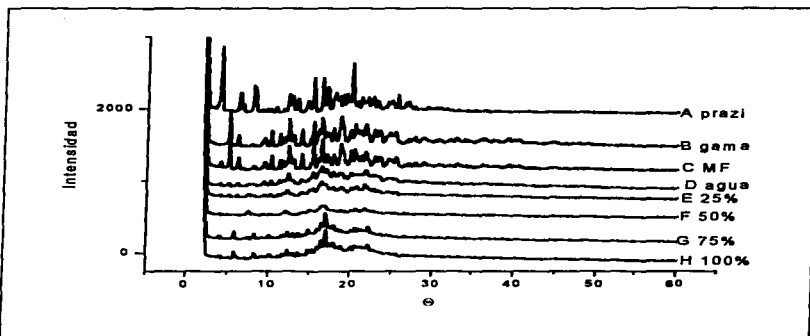
Gráfica 26: Rayos X de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 50%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

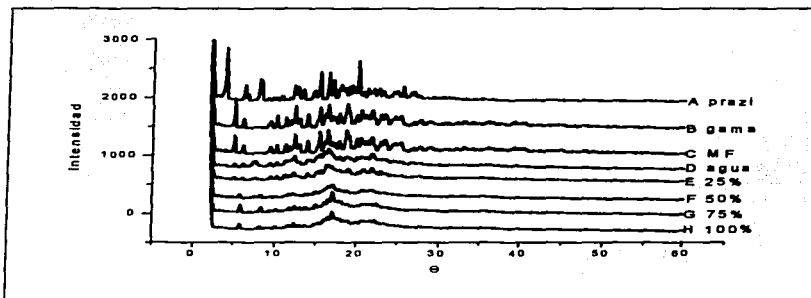


Gráfica 27: Rayos X de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicantel en DMSO al 100%

Como se observan en las gráficas anteriores (gráficas 25-27) los difractogramas correspondientes a las relaciones 1:1.25, 1:1.5 y 1:1.75 son muy similares en todos los casos ya que se observan estructuras amorfas, es decir poco cristalinas, lo cual se puede deber a la formación del complejo de inclusión entre la ciclodextrina y el prazicantel, sin embargo, para las relaciones 1:2 y 1:5 se pueden observar ya estructuras más cristalinas, esto se puede observar con mayor claridad en la gráfica 27, en la cual se observa que en todas las relaciones se forman estructuras más cristalinas, esto posiblemente debido a que se forman diferentes tipos de complejos dependiendo del disolvente utilizado. Es decir, cuando se utiliza agua se observan estructuras amorfas, esto mismo sucede con las mezclas agua-DMSO hasta 50%, lo cual puede deberse a que se forman complejos de inclusión diferentes a los que se forman con DMSO, ya que se observa que, cuando aumenta la cantidad de DMSO y disminuye la del agua se comienzan a ver estructuras más cristalinas, debido también a la formación de complejos de inclusión diferentes. Todo esto se resume en la tabla 11.



Gráfica 28: Rayos X de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para la relación 1:1.5



Gráfica 29: Rayos X de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para la relación 1:5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con éstas gráficas (gráficas 28 y 29) confirmamos lo dicho anteriormente con respecto al tipo de disolvente utilizado y a la cantidad de ciclodextrina.

Las siguientes tablas (tabla 11 y 12) muestran los cambios observados en los diferentes difractogramas de las señales del prazicuantel y la gama ciclodextrina, tanto de las mezclas físicas como de los complejos de inclusión formados por amasado con agua y la mezcla agua-DMSO (25, 50, 75 y 100% DMSO), para las diferentes relaciones. (1:1.25, 1:1.5, 1:1.75, 1:2 y 1:5)

Prazicuantel

	Mezcla Física	Complejo agua	Complejo 25% DMSO	Complejo 50% DMSO	Complejo 75% DMSO	Complejo 100% DMSO
3.94°	Disminuye conforme aumenta la concentración	Va disminuyendo hasta 1:1.75, a partir del cual desaparece	Se ve muy poco en 1:1.25 en las demás desaparece	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
6.6°	Disminuye conforme aumenta la concentración, desapareciendo en la relación 1:5.	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
7.94°	Disminuye conforme aumenta la concentración, desaparece en 1:5.	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
8.12°	Disminuye conforme	Desaparece en todas las	Se ve poco en 1:1.25 y	Desaparece en todas las	Desaparece en todas las	Se ve muy disminuido en

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

	aumenta la concentración	relaciones	1:2 desaparece en las demás	relaciones	relaciones	todas las relaciones
13.3°	Disminuye conforme aumenta la concentración	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
14.56°	Disminuye conforme aumenta la concentración	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
16.98°	Disminuye conforme aumenta la concentración	Desaparece en todas las relaciones	Solo se ve en 1:1.25 y 1:2 desaparece en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Se puede observar en todas las relaciones	Disminuye conforme aumenta la concentración
20.04°	Disminuye conforme aumenta la concentración	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones

Tabla 11 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión tanto en la mezcla física como por el método de amasado con la mezcla de agua y agua-DMSO para todas las diferentes relaciones

Ciclodextrina

	Mezcla Física	Complejo agua	Complejo 25% DMSO	Complejo 50% DMSO	Complejo 75% DMSO	Complejo 100% DMSO
5.06°	Apenas se nota cambio en todos los picos.	Desaparece en 1:1.75 disminuye demasiado en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
6.16°	Se ve grande en 1:1.25 y desaparece en 1:2 en las demás esta igual	Desaparece en 1:1.75 disminuye demasiado en las demás	Solo se ve en 1:1.25 y 1:2, desaparece en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
9.3°	Desaparece en 1:2, se ve igual en las demás	Desaparece en 1:1.75 disminuye demasiado en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
10.16°	Desaparece en 1:2, se ve igual en las demás	Desaparece en 1:1.75 disminuye demasiado en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
12.3°	Solo desaparece en 1:2 en las demás sigue	Desaparece en 1:1.75 disminuye demasiado	Disminuye en 1:1.25 y desaparece las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones

	igual	en las demás	relaciones			
13.88°	Solo desaparece en 1:2 en las demás sigue igual	Disminuye demasiado la señal en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones
18.68°	Solo desaparece en 1:2 en las demás sigue igual	Desaparece en todas las relaciones	Solo se ve en 1:1.25 y 1:2 desaparece en las demás	Desaparece en todas las relaciones	Desaparece en todas las relaciones	Se ve muy disminuido en todas las relaciones

Tabla 12 Datos relacionados con la formación de los complejos de inclusión tanto en la mezcla física como por el método de amasado con la mezcla de agua y agua-DMSO para todas las diferentes relaciones

También se analizaron los resultados para cada una de las relaciones comparando los diferentes métodos para la formación de los complejos de inclusión los cuales son mezcla física y amasado. Las siguientes tablas muestran los resultados (tabla 13 y 14).

Prazicuantel

	1:1.25	1:1.5	1:1.75	1:2	1:5
3.94°	Disminuye demasiado en todos los métodos	La señal se observa poco en la mezcla física y en el amasado con 75 y 100% DMSO	Se observa poco en la mezcla física	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos
6.6°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.94°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos
8.12°	Desaparece en todos los métodos	Se ve poco en el amasado con 75 y 100% DMSO	Desaparece en todos los métodos	Solo se observa en el amasado de 25% DMSO	Desaparece en todos los métodos
13.3°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos
14.56°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos
16.98°	La señal solo se observa en el amasado con 25, 75 y 100% DMSO	Solo se observa en el amasado con 75 y 100% DMSO	Se observa en el amasado con 75 y 100% DMSO	Se observa en el amasado con agua y con 75 y 100% DMSO	Se observa en el amasado con 75 y 100% DMSO
20.04°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos
25.5°	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos	Desaparece en todos los métodos

Tabla 13 Datos relacionados con las formación de los complejos de inclusión por medio de los diferentes métodos para cada una de las relaciones estudiadas

Ciclodextrina

	1:1.25	1:1.5	1:1.75	1:2	1:5
5.06°	La señal de la mezcla física es grande y la del amasado con agua pequeña en los demás métodos desaparece	Solo se observa una señal grande en la mezcla física	Solo se observa una señal en la mezcla física	Se observa una señal pequeña en la mezcla física y en el amasado con agua	Solo se observa la señal en la mezcla física
6.16°	La señal de la mezcla física es grande y la del amasado con agua y con 50% DMSO es pequeña en los demás métodos desaparece	Solo se observa una señal grande en la mezcla física	Solo se observa una señal en la mezcla física	Se observa una señal pequeña en el amasado con agua	Solo se observa la señal en la mezcla física
9.3°	Solo se observa en la mezcla física	Se observa poco en la mezcla física y en el amasado con agua y 25% DMSO	Solo se observa una señal en la mezcla física	Se observa una señal pequeña en el amasado con agua	Se observa en la mezcla física y muy poco en el amasado con agua y 25% DMSO
10.16°	Solo se observa en la mezcla física y en el amasado con 25% DMSO en los demás desaparece	Se observa en mezcla física y poco en el amasado con agua y 25% DMSO	Solo se observa una señal en la mezcla física	Se observa una señal pequeña en el amasado con agua y con 25% DMSO	Se ve en la mezcla física en los demás muy poco

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

12.3°	Se observa señal grande en la mezcla física, desaparece en el método con 50% DMSO y en los demás disminuye	Se ve señal grande en mezcla física en las demás pequeña	Solo se observa una señal en la mezcla física	Se observa una señal pequeña en el amasado con agua y con 25% DMSO	Se observa señal en la mezcla física y una pequeña en el amasado con agua
13.88°	Se observa solo en la mezcla física	Solo se observa en la mezcla física	Solo se observa una señal en la mezcla física	Desaparece en todos los métodos	Solo se observa en la mezcla física
18.68°	Solo se observa en la mezcla física	Solo se observa en la mezcla física	Solo se observa una señal en la mezcla física	La señal disminuye en el amasado con agua y en los demás métodos desaparece	Se observa en mezcla física y muy poco en el amasado con 25% DMSO

Tabla 14 Datos relacionados con las formación de los complejos de inclusión por medio de los diferentes métodos para cada una de las relaciones estudiada.

En algunos difractogramas hubo aparición de picos nuevos los cuales se mencionan a continuación, en la tabla 15.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

	5.80°	7.48°	16.62	22.22°
Mezcla Física				
Complejo agua		Aparece una señal en todas las relaciones		
Complejo 25% DMSO	Aparece una señal en las relaciones 1:1.25 y 1:2			Aparece una señal pequeña en la relación 1:1.25
Complejo 50% DMSO		Aparecen pequeñas señales menos en la relación 1:5	Aparece una señal pequeña en todas las relaciones	
Complejo 75% DMSO	Aparece señal en todas las relaciones pero es mas notoria en la 1:5			Aparece una señal pequeña en todas las relaciones que no se ve en la relación 1:2
Complejo 100% DMSO	Aparece señal en todas las relaciones pero se aprecia más en 1:1.25			Aparece una señal muy pequeña solo en las relaciones 1:2 y 1:5
Relación 1:1.25	Aparece una señal en el amasado con 25, 75 y 100% DMSO			Aparece una señal pequeña en el amasado con 25, 75 y 100% DMSO

Relación 1:1.5	Aparece una señal en el amasado con 75 y 100% DMSO			
Relación 1:1.75		Aparece una señal en el amasado con agua, 25 y 50% DMSO		Aparece una señal en el amasado con 75 y 100% DMSO
Relación 1:2	Aparece una señal en amasado con 25% y una mas pequeña en 75 y 100% DMSO			Aparece una señal en el amasado con 25 y 100% DMSO
Relación 1:5	Aparece una señal en el amasado con 50, 75 y 100% DMSO			

Tabla 15 Datos relacionados con las nuevas señales encontradas en los difractogramas

Esta técnica ha sido utilizada ampliamente en el estudio de complejos de inclusión con ciclodextrinas, logrando obtener a partir de ella datos significativos que han ayudado a entender el fenómeno de complejación.

Se realizó un estudio para la formación de complejos de inclusión entre glicazide y beta-ciclodextrina en el cual se realizaron difractogramas tanto al fármaco como a la ciclodextrina mostrando una serie de líneas intensas las cuales indican que son moléculas cristalinas, los complejos de inclusión fueron formados por varios métodos, en los cuales se

observaron la desaparición de algunos picos correspondientes al glicazide y a la beta-ciclodextrina, indicando la formación de nuevas moléculas cristalinas, la conclusión a la que llegaron fue que hubo formación de complejos de inclusión por medio de los diferentes métodos utilizados en éste trabajo. ⁶⁶

También Ficarra *et. al.* (2000), realizaron el estudio de rayos X para los complejos formados entre atenolol y beta-ciclodextrina y celiprolol y beta-ciclodextrina, en los cuales observaron que los dos fármacos fueron incluidos completamente dentro de la ciclodextrina, ya que para el primer fármaco se obtuvo una molécula nueva cristalina y para el segundo una molécula amorfa, con lo cual se pudo concluir que los complejos de inclusión fueron formados. ⁷²

Ésta tipo de estudio fue utilizado para caracterizar los complejos de inclusión formados entre tolbutamida y beta-ciclodextrina por diferentes métodos, los difractogramas correspondientes al fármaco y a la ciclodextrina muestran que son moléculas cristalinas, ya que exhiben una serie de picos intensos en los difractogramas, el correspondiente a la mezcla física solo muestra la presencia del fármaco en el estado cristalino y no la formación de una nueva estructura, para los diferentes métodos se observa una disminución del estado cristalino, ya que, algunos picos muestran baja intensidad con respecto al fármaco solo. En conclusión esto indica la aparición de nuevas moléculas como resultado de la formación de los complejos de inclusión. ⁷³

Como resultado de éste estudio se observó que los difractogramas correspondientes al praziquantel y a la gama-ciclodextrina muestran que son polvos cristalinos ya que se obtienen picos definidos en cada uno de los casos.

Para poder observar los cambios en la estructura cristalina de cada una de las diferentes muestras analizadas, tanto de la mezcla física como de los amasados con agua y la mezcla agua-DMSO en los diferentes porcentajes, se decidió comparar los difractogramas con los del praziquantel y la gama-ciclodextrina, para que de esta forma pudiéramos observar las diferencias entre cada una de las relaciones trabajadas, así, como

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

de los diferentes métodos utilizados. Con respecto a las señales de la gama los cambios que se observan pueden ser debido a los diferentes complejos de inclusión que se forman.

Las tablas 11 y 12, muestran los picos que desaparecen o cambian tanto del prazicuantel como de la gama-ciclodextrina en los diferentes métodos para la formación de los complejos de inclusión en cada una de las diferentes relaciones utilizadas.

Las tablas 13 y 14 muestran los picos que desaparecen o cambian tanto del prazicuantel como de la gama-ciclodextrina en cada una de las diferentes relaciones utilizadas, comparando cada uno de los métodos con los que se formaron los complejos de inclusión.

La tabla 15 muestra los picos nuevos que aparecieron en los diferentes métodos para la formación de los complejos de inclusión, así como, en las diferentes relaciones utilizadas.

En la gráfica 24 de las mezclas físicas se puede observar que los difractogramas de las diferentes relaciones son iguales a la gama-ciclodextrina con algunos picos del prazicuantel que desaparecen, sin embargo, se observa que para la relación 1:2 hay mucho cambio en el difractograma ya que no tiene casi señales ni del prazicuantel ni de la ciclodextrina.

En las gráficas 25, 26 y 27 correspondientes a los amasados con agua y con la mezcla agua-DMSO para cada una de las diferentes relaciones estudiadas se observa que los difractogramas cambian demasiado y van perdiendo señales tanto del prazicuantel como de la gama-ciclodextrina.

En las gráficas 28 y 29 en las que se comparan los métodos para cada una de las diferentes relaciones se observa que los difractogramas que más parecido tienen con la gama-ciclodextrina son los de la mezcla física ya que todas muestran picos similares a ésta, para los amasados con agua y con la mezcla agua-DMSO se observa un gran cambio.

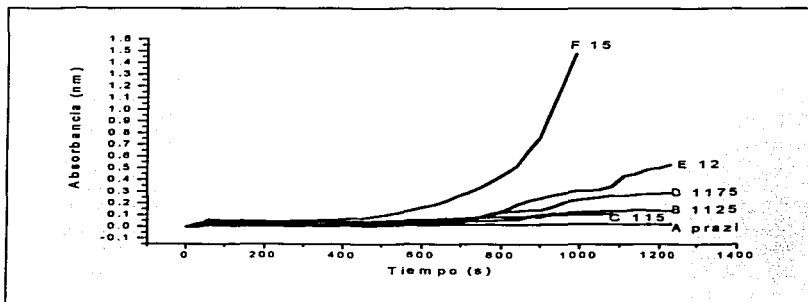
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con todo lo antes mencionado podemos decir que hubo formación de complejos de inclusión tanto en la mezcla física como en los diferentes amasados, ya que, los difractogramas cambiaron con respecto al del prazicuantel y la gama-ciclodextrina, formándose nuevas estructuras tanto cristalinas como amorfas en cada una de las muestras estudiadas.

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

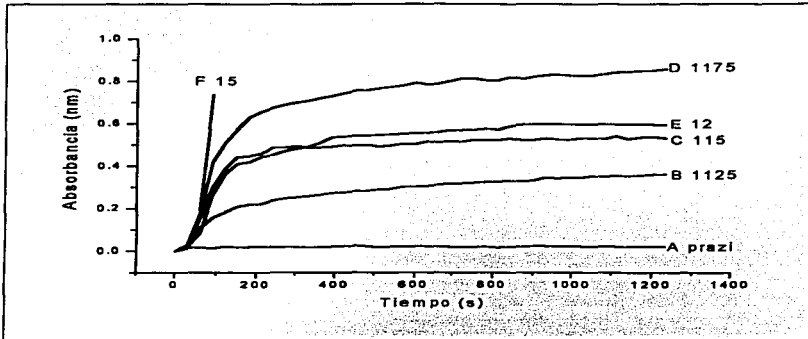
Esta prueba muestra las cinéticas de disolución obtenidas para cada uno de los sistemas estudiados, en las que se comparan la velocidad de disolución del Prazicuantel solo, contra las mezclas físicas y los amasados formados con la gama-ciclodextrina, utilizando como medio de disolución solución reguladora de fosfatos pH=7.5.

Para la realización de este estudio se midió la absorbancia desde el tiempo cero y variando los parámetros de adquisición (tiempo total 20 minutos e intervalo de medida de cada 30 segundos), tanto para las mezclas físicas como para los amasados con agua y la mezcla agua-DMSO, en solución reguladora de fosfatos pH 7.5.

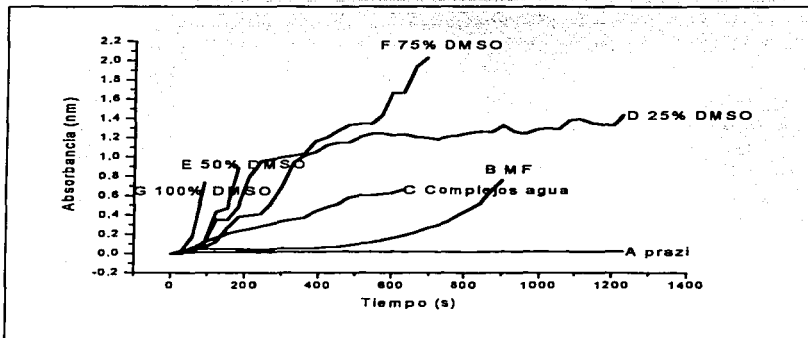


Gráfica 30: Velocidad de disolución de las mezclas físicas entre la gama ciclodextrina y el

prazicuantel
**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**



Gráfica 31: Velocidad de disolución de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel en DMSO al 100%



Gráfica 32: Velocidad de disolución de los complejos entre la gama ciclodextrina y el prazicuantel para la relación 1:5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como se puede observar en las gráficas 30 y 31, la velocidad de disolución tanto en las mezclas físicas con la mezcla agua-DMSO al 100% en las diferentes relaciones aumentó con respecto al prazicuantel solo, lo que nos hace pensar que en realidad el prazicuantel se encuentra dentro de la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina formando complejos de inclusión y por lo tanto aumentando su velocidad de disolución.

Uekama, et. al. (1985) trabajaron ésta técnica con la formación de complejos de inclusión entre proscillaridina con alfa, beta y gama-ciclodextrina, los resultados encontrados fueron que la velocidad de disolución aumentó en los complejos de inclusión.⁷⁸

Otro trabajo en el que también se utilizó ésta técnica fue el de Soliman, A. et. al. (1997) en el cual formaron complejos de inclusión entre espironolactona y cuatro diferentes ciclodextrinas, las velocidades de disolución fueron obtenidas de las siguiente manera hidroxipropil-beta-ciclodextrin > hidroxipropil-gama-ciclodextrina > gama-ciclodextrina > beta-ciclodextrina > espironolactona forma metaestable > espironolactona forma estable.¹⁰⁶

Fernandes, C. M. et. al.(2002) formaron complejos de inclusión entre clorhidrato de nicardipina con beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina, independientemente de la técnica de preparación, todos los complejos formados con hidroxipropil-beta-ciclodextrina tuvieron aumento de la velocidad de disolución del clorhidrato de nicardipina, el mejor producto obtenido correspondió a los formado con beta-ciclodextrina.⁶⁷

En la gráfica 30 se observa que la velocidad de disolución aumenta conforme aumenta la concentración de ciclodextrina a pesar de que se trata de mezclas físicas lo cual indica que si hubo formación de complejos de inclusión por éste método.

En la gráfica 31 que corresponde a los complejos formados por el método de amasado con la mezcla agua-DMSO al 100% hay un aumento en la velocidad de disolución conforme aumenta la relación molar.

En la gráfica 32 que corresponde a la relación molar 1:5 los complejos formados por el método de amasado con la mezcla agua-DMSO al 50 % 75% y 100% tuvieron una mejor velocidad de disolución con respecto a los demás.

Con todo lo antes mencionado podemos decir que hubo formación de complejos de inclusión tanto en la mezcla física como en los diferentes amasados, ya que, las velocidades de disolución fueron mayores con respecto al prazicuantel solo, lo cual nos indica que el prazicuantel se encuentra dentro de la cavidad de la ciclodextrina. Además como se observa, las mejores velocidades de disolución fueron la de los complejos formados por el método de amasado con la mezcla agua-DMSO al 100%, lo cual quiere decir que el disolvente sí afecta la formación de los complejos de inclusión.

7. Conclusiones

Se formaron complejos de inclusión por medio de mezclas físicas y el método de amasado entre el Prazicuantel y la alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina en sus diferentes relaciones molares.

El mejor método para la formación de complejos de inclusión fue el de amasado, ya que se observó un aumento considerable con relación a la mezcla físicas.

La gama-ciclodextrina fue la que mostró un mejor comportamiento para la formación de complejos de inclusión tanto en la mezcla física y el amasado con agua, determinados por espectroscopia de infrarrojo, rayos X, DSC y velocidad de disolución.

En los estudios realizados a las muestras de prazicuantel:gama-ciclodextrina (espectroscopia de infrarrojo, rayos X, DSC y velocidad de disolución) se observó claramente que la formación de complejos de inclusión aumentó por la influencia de la relación molar, así como, por el disolvente (mezcla agua:DMSO).

Finalmente con este tipo de estudio se pueden resolver favorablemente los problemas de velocidad de disolución que afectan la biodisponibilidad del Prazicuantel, facilitando estudios posteriores para la realización de algunas formas farmacéuticas, las cuales pueden elaborarse a bajas dosis evitando los efectos adversos del fármaco.

8. Bibliografía.

1. Lafaw.
2. OMS. Control de Neurocisticercosis. *Organización Mundial de la Salud* (2002).
3. Goodman, y. G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Mc Graw Hill Interamericana, México, 1996).
4. Muñoz-Botella, S., Del Castillo, B. & Marin, M. A. Cyclodextrins: properties and applications of inclusion complex formation. *Ars Pharmaceutica* **36**, 187-198 (1995).
5. Gordon, B., Leo, J. S. & Mun, Y. T. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with α -, β - and γ -cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* **179**, 65-71 (1999).
6. Thorsteinn, L. & Brewster, E. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **85**, 1017-1025 (1996).
7. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology* (Kluwer Academic Publisher, U.S.A., 1988).
8. Lutka, A. & Pawlaczyk. Investigation of inclusion complexes of coenzyme Q 10 with gamma-cyclodextrin and methyl-beta-cyclodextrin. *Acta Poloniae Pharmaceutica* **4**, 279-285 (1997).
9. Motwani, M. & Zatz, J. L. Applications of cyclodextrins in skyn products. **12**, 39-42, 44-47 (1997).
10. Thoss, M., Schwabe, L. & Fromming, K. H. Cyclodextrin inclusion compounds of lemon oil, hop oil and chamomile oil. *Pz Wissenschaft* **138**, 144-148 (1993).
11. Badawy, S. I., Ghorab, M. M. & Adeyeye, C. M. Characterization and Bioavailability of Danazol-hidroxypropil-beta-cyclodextrin Coprecipitates. *International Journal of Pharmaceutics* **128**, 45-54 (1996).
12. Moyano-Mendez, J. R., Arias-Blanco, M. J., Gines-Dorado, J., M. & Rabasco-Alvarez, A. M. Application of gamma-cyclodextrin to the Improvement of Dissolution Characteristics of Oxazepam. *Farmaco* **50**, 791-799 (1995).

13. Habib, M. J., Ghosh, T. K., Akogyeram, C. O. & Ahmadi, B. Effects of Cyclodextrins and Phospholipids in Enhancing Dissolution of Indomethacin. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **21**, 1815-1822 (1995).
14. Becirevic-Lacan, M., Filipovic-Greic, J., Skalko, N. & Jalsenjak, J. Dissolution Characteristics of Nifedipine Complexes with Beta-cyclodextrins. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **22**.
15. Ammar, H. O., El-Nahhas, S. A. & Ghorab, M. M. Improvement of Some Pharmaceutical Properties of Drugs by Cyclodextrin Complexation. Part 6 Ampicillin. *Pharmazie* **51**, 568-570 (1996).
16. Palmieri, G. F., Galli-Angeli, D., Giovanucci, G. & Martelli, S. Inclusion of metoxybutropate un beta and hidroxypropyl-beta-cyclodextrins: Comparison of Preparation Methods. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **23**, 27-37 (1997).
17. Balzoni, V. & Scandole, F. *Supramolecular Photochemistry* (Ed. T. J. Kemp Ellis Horwood Limited, 1991).
18. Szejtli, J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin. *Chemistry Chem. Rev.* **98**, 1743-1753 (1998).
19. Lehn, J. M., Simon, J. & Wagner, J. Molecule Receptors. I. Mesomolecules. Polyoxapolyazo-Macropolycyclic Systems. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12**, 621 (1973).
20. Lehn, J. M. Cryptates: Inclusion Complexes of Macropolycyclic Receptor. *Pure Appl. Chem.* **50**, 871 (1978).
21. Lean, J. M. La química supramolecular. *Mundo Científico* **2**, 20-27 (1982).
22. Pedersen, C. J. Cyclic Polyethers and their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 7017 (1967).
23. Dietrich, B., Lehn, J. M. & Sauvage, J. P. Diaza-Polyoxa-Macrocycles et Macrobicycles. *Tetrahedrom Lett.*, 2885 (1969).
24. Cram, D. J. Preorganization. From Solvents to Spherands. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25**, 1039 (1986).
25. Hancock, R. D. & Martell, A. E. Macrocycles and their Selectivity for Metal Ions on the Basis of Size. *Pure and Appl. Chem.* **58**, 1445 (1986).

26. Hancock, R. D. & Martell, A. E. Ligand Design for Selective Complexation of Metal Ions in Aqueous Solution. *Chem. Rev.* **89**, 1875 (1989).
27. Hess, K., Trogusand, C. & Ulmann, M. The α -Dextrin of F. Scharlinger. *Z. Physik Chem.* **B21**, 1. (C. A.: 3199, Vol. 27, 1932) (1933).
28. Ulmann, M., Trogus, C. & Hess, K. The α -Dextrin of F. Scharlinger. *Ber.* **65B**, 682 (C.A.: 3486 Vol. 26, 1932) (1932).
29. Ulmann, M. The Molecular Size of the α -Dextrin of Scharlinger (α -di and α -tetraamylose). Osmotic Studies on Dilute Solutions of Polymeric Carbohydrates. *Biochem. Z.* **251**, 458. (C. A.: 5477, Vol. 26, 1932) (1932).
30. Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M. & Yamasaki, M. Inclusion Complexations of Steroid-Hormones with Cyclodextrins in Water and in Solid-Phase. *International Journal of Pharmaceutics* **10**, 1-15 (1982).
31. Torres-Lavandeira, J. J., Echezarretalopez, M., Santanapenin, L. & Vilajato, J. L. Glibornuride-Beta-Cyclodextrin Inclusion Complexes - Preparation, Structural Characterization and in-Vitro Dissolution Behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **39**, 255-259 (1993).
32. Rajewski, R. A. & Stella, V. J. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 2. In Vivo Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **85** (1996).
33. Bender, M. L. & Komiyama, M. *Cyclodextrin Chemistry*, (Springer-Verlag, Berlin, 1977).
34. Cox, G. S., Turro, N. J., Yang, N. C. C. & Chen, M. J. Intramolecular Exciplex Emission from Aqueous Beta-Cyclodextrin Solutions. *Journal of the American Chemical Society* **106**, 422-424 (1984).
35. Gelb, R. I., Schwartz, L. M. & Laufer, D. A. Acid Dissociation of Cyclooctaamylose. *Bioorg. Chem.* **11**, 274 (1982).
36. Szejtli, J. The Metabolism, Toxicity and Biological Effects of Cyclodextrins. *Topics in Pharm. Sci.*, 151 (1987).
37. Atwood, J. L. *Encyclopedia of Physical Science and Technology* (Academic Press Inc., 1987).
38. Coleman, A. W., Nicolis, I., Keller, N. & Dalbiez, J. P. Aggregation of Cyclodextrins - an Explanation of the Abnormal Solubility of Beta-Cyclodextrin.

- Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **13**, 139-143 (1992).
39. VanEtten, R. L., Sebastian, J. F., Cloweess, G. A. & Bender, M. L. Acceleration of phenyl ester cleavage by cyclodamyloses. A model for enzymic specificity. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3242 (1967).
 40. Saenger, W. & Noltemeyer, M. Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes .7. X-Ray Analysis of Alpha-Cyclodextrin Krypton Pentahydrate - Inclusion Mechanism of Model Enzyme. *Chemische Berichte-Recueil* **109**, 503-517 (1976).
 41. Bergeron, R. & Rowan, R. The Molecular Disposition of Sodium-p-Nitrophenolate in the Cavities of Cycloheptaamylose and Cyclohexaamylose in Solution. *Bioorg. Chem.* **5**, 425 (1976).
 42. Bergeron, R. & Channing, M. A. The Molecular Disposition of p-Nitrophenol and Sodium-p- Nitrophenolate in the Cyclohexaamylose cavity. *Bioorg. Chem.* **5**, 437 (1976).
 43. Bergeron, R. & McPhie, P. Circular Dichroism Studies on the Structure of p-Nitrophenolate Cycloamylose Complexes. *Bioorg. Chem.* **6**, 465 (1977).
 44. Manor, P. C. & Saenger, W. Water Molecule in Hydrophobic Surroundings. Structure of α -Cyclodextrin Hexahydrate ($C_6H_{10}O_5$) $_6$ $\cdot 6H_2O$. *Nature (London)* **237**, 392 (1972).
 45. Manor, P. C. & Saenger, W. Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes. III. Crystal and Molecular Structure of Cyclohexaamylose Hexahydrate, the (H_2O) $_2$ Inclusion Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3630 (1974).
 46. Saenger, W. & Noltemeyer, M. X-Ray Structure Analysis of the α -Cyclodextrin-Krypton Inclusion Complex. A Noble Gas in Organic Matrix. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13**, 552 (1974).
 47. Hingerty, B. & Saenger, W. Topography of Cyclodextrin Inclusion Complexes .8. Crystal and Molecular-Structure of Alpha-Cyclodextrin-Methanol-Pentahydrate Complex - Disorder in a Hydrophobic Cage. *Journal of the American Chemical Society* **98**, 3357-3365 (1976).
 48. Broser, W. Cyclodextrin inclusion compounds in solution. *Z. Naturforsch* **8b**, 722 (1953).

49. Lopata, A., Darvas, F., Stadler-Szake, A. & Szejtli, A. Quantitative structure-stability relationship among inclusion complexes of cyclodextrins. Part 2. Steroid Hormones. QSAR Strategies Des. Bioact. Compd. Proc. Eur. *Symposium Quant. Structur. Act. Relat. 5th*, 353 (1984).
50. Bergeron, R., Channing, M. A., J., G. G. & Pillor, D. M. Disposition Requirements for Binding in Aqueous Solution of Polar Substrates in the Cyclohexaamylose Cavity. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5146 (1997).
51. Cramer, F. & Dietsche, W. Occlusion Compounds. XVI. Stereospecific Reactions with Inclusion Compounds. *Chem. Ber.* **92**, 1739 (1959).
52. Cramer, F. & Kampe, W. Inclusion Compounds . XVII. Catalysis of Decarboxylation by Cyclodextrins. A Model for the Mechanics of Enzymes. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1115 (1965).
53. Nemethy, G. & A., S. H. Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. I. A Model for the Thermodynamic Properties of Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **36**, 3382 (1962).
54. Wshnia, A. & Lappi, S. J. Effector-Modulated subunit Associations in a Model Hydrophobic System. *J. Mol. Biol.* **82**, 77 (1974).
55. Komiya, M. & Bender, M. L. Importance of Apolar Binding in Complex-Formation of Cyclodextrins with Adamantanecarboxylate. *Journal of the American Chemical Society* **100**, 2259-2260 (1978).
56. Gelb, R. I., Schwartz, L. M. & A., L. D. The Complexation Chemistry of Cyclohexaamyloses: Adducts with 1-Adamantanecarboxylic Acid and Anion. *Bioorg. Chem.* **9**, 450 (1980).
57. Casu, B. & Rava, L. Physicochemical Properties of Inclusion Complexes (Compounds). I. Dissociation Constants in Aqueous Solution of Inclusion Complexes (Compounds) of α -Cyclodextrin with Substituted Benzoic Acids. *Ric. Sci.* **36**, 733 (1966).
58. Bernad, M. J. (Universidad Nacional Autónoma de México, 1998).
59. Mura, P., Faucci, M. T., Manderioli, A. & Bramanti, G. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of binary systems of econazole with cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* **193**, 85-95 (1999).

60. Moyano, J., Gines, J., Arias, M. & Rabasco, A. Study of the dissolution characteristics of oxazepam via complexation with beta-cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics* **114**, 95-102 (1995).
61. Anguiano-Igea, S., Otero-Espinar, F. J., Vila-Jato, J. L. & Blanco-Mendez, J. Improvement of clofibrate dissolution by complexation with cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics* **135**, 161-166 (1996).
62. Esclusa-Diaz, M. T., Torres-Labandeira, J. J., Kata, M. & Vila-Jato, J. L. Inclusion complexation of glibenclamide with 2-hydroxypropyl-[beta]-cyclodextrin in solution and in solid state. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **1**, 291-296 (1994).
63. Gines, J. M. et al. Determination of the stoichiometry of 2,3-dichlorophenoxyacetic acid beta-cyclodextrin complexes in solution and in solid state. *Thermochimica Acta* **321**, 53-58 (1998).
64. Palmieri, G., Wehrle, P. & Stamm, A. Comparison of different methods to complex water- or liposoluble vitamins. *Bollettino Chimico Farmaceutico* **133**, 309-316 (1994).
65. Moyano, J. et al. Thermal characterization of gliclazide/beta-cyclodextrin inclusion complexes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **51**, 1001-1007 (1998).
66. Moyano, J., Arias-Blanco, M., Gines, J. & Giordano, F. Solid state characterization and dissolution characteristics of gliclazide-beta-cyclodextrin inclusion complexes. *International Journal of Pharmaceutics* **148**, 211-217 (1997).
67. Fernandes, C. M., Vieira, M. T. & Veiga, F. J. B. Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **15**, 79-88 (2002).
68. Orienti, I. et al. Complexation of ursodeoxycholic acid with -cyclodextrin-choline dichloride coprecipitate. *International Journal of Pharmaceutics* **190** (1999).
69. Lutka, A. & Pawlaczyk, J. Investigation of Inclusion Complexes of Coenzyme Q10 with gamma-cyclodextrin and methyl-beta-cyclodextrin. Part 1. Comparison of Complexation Methods in the Solution State. *Acta Poloniae Pharmaceutica* **53**, 193-196 (1996).

70. Szejtli, J. Industrial Applications of Cyclodextrins Chemical Reviews. **98** No **5**, 2035-2037 (1998).
71. Sztatisz, J., Komives, J., Stadler-Szoke, A. & Szejtli, J. Thermoanalytical Investigations on Cyclodextrin Inclusion Compounds. *Proc. 1st. Int. Symp. Cyclodextrins* (1981).
72. Ficarra, R. et al. Study of β -blockers/ β -cyclodextrins inclusion complex by NMR, DSC, X-ray and SEM investigation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **23**, 33-40 (2000).
73. Veiga, F. J. B., Fernandes, C. M. & Maincent, P. Influence of Preparation Method on the Physicochemical Properties of Tolbutamide/Cyclodextrin Binary Systems. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **27** (6), 523-532 (2001).
74. Zerrouk, N., Gines, J., Arnaud, P. & Chemtob, C. Physical characteristics of inclusion compounds of 5-ASA in alpha- and beta-cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* **171**, 19-29 (1998).
75. Frank, S. G. & Cho, M. J. Phase solubility analysis and PMR study of complexing behavior of dinoprostone with beta-cyclodextrin in water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **67**, 1665-8 (1978).
76. Casu, B., Reggiani, M. & Sanderson, G. Methylated cycloamyloses (cyclodextrins) and their inclusion properties. *Carbohydrate Research* **76**, 59-66 (1979).
77. Corrigan, O. I. & Stanley, C. T. Mechanism of drug dissolution rate enhancement from beta-cyclodextrin-drug systems. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*. **34**, 621-6 (1982).
78. Uekama, K., Otagiri, M., Irie, T., Seo, H. & Tsuruoka, M. Improvement of dissolution and absorption characteristics of phenytoin by a water-soluble [beta]-cyclodextrin-epichlorohydrin polymer. *International Journal of Pharmaceutics* **23**, 35-42 (1985).
79. Mielcarek, J. Photochemical stability of the inclusion of complexes of nicardipine with alpha-, gamma-cyclodextrin, methyl-beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in the solid state and in solution. *Pharmazie* **51**, 477-479 (1996).
80. Tasic, L. M. & Pintye-Hodi, K. Certain rheological behavior of paracetamol solid dispersion powders. *Bollettino Chimico Farmaceutico* **135**, 401-408 (1996).

81. Palmieri, G., Giovannucci, G., Antonini, I. & Martelli, S. Inclusion complexation of fenofibrate with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: evaluation of interactions in solution and solid complex characterization. *S.T.P. Pharma Sciences* 7, 174-181 (1997).
82. Arias, M. et al. Study of omeprazole-gamma-cyclodextrin complexation in the solid state. *Drug Development & Industrial Pharmacy*. 26, 253 (2000).
83. Doliwa, A., Santoyo, S. & Ygartua, P. Influence of piroxicam: hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation on the in vitro permeation and skin retention of piroxicam. *Skin Pharmacology & Applied Skin Physiology*. 14, 97-107 (2001).
84. Aggarwal, S., Singh, P. N. & Mishra, B. Studies on solubility and hypoglycemic activity of gliclazide beta-cyclodextrin-hydroxypropylmethylcellulose complexes. *Pharmazie* 57, 191-193 (2002).
85. Manolikar, M. K. & Sawant, M. R. Study of solubility of isoproturon by its complexation with [beta]-cyclodextrin. *Chemosphere* 51, 811-816 (2003).
86. Casu, B., Reggiani, M., Gallo, G. G. & Vigevani, A. Hydrogen bonding and conformation of glucose and polyglucoses in dimethyl-sulphoxide solution. *Tetrahedron* 22, 3061-3083 (1966).
87. Schneider, H., Philippi, K. & Pohlmann, J. Structure and Solvent Dependence in the Complexation of Lipophilic Substrates in a Water-Soluble Azacyclophane. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23, 908 (1984).
88. Alonso, F., Heredia, A. & Marquez, J. Inclusion complexes phenanthrene-[beta]-cyclodextrin and their interactions with aliphatic amines. *Journal of Molecular Structure* 143, 399-401 (1986).
89. Fujiwara, H., Harakawa, H., Murata, S. & Sasaki, Y. Entropy Changes in the inclusion Complex Formation of alfa-CD with alcohols as studied by Titration Calorimetry. *Bull. Chem. Soc. Jpn* 60, 3891 (1987).
90. Parrot-Lopez, H. et al. An approach to vectorisation of pharmacologically active molecules: The covalent binding of leu-enkephalin to a modified [beta]-cyclodextrin. *Tetrahedron Letters* 31, 1999-2002 (1990).

91. Tee, O., Mazza, C., Lozanohemmer, R. & Giorgi, J. Ester Cleavage by Cyclodextrins in Aqueous Dimethyl-Sulfoxide Mixtures - Substrate-Binding Versus Transition-State Binding. *Journal of Organic Chemistry* **59**, 7602-7608 (1994).
92. Bartik, K., Luhmer, M., Heyes, S., Ottinger, R. & Reisse, J. Probing Molecular Cavities in [alpha]-Cyclodextrin Solutions by Xenon NMR. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* **109**, 164-168 (1995).
93. Tachibana, M., Furusawa, M. & Kiba, N. Application of solvent extraction and synchronous spectrofluorimetry to the determination of the formation constant for a 1:1 complex of carbazole with beta-cyclodextrin in water-dimethyl sulfoxide medium. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **22**, 313-329 (1995).
94. Tachibana, M. & Kiba, N. Correlation between inclusion formation constant and distribution coefficient in a liquid-liquid extraction system consisting of hydrocarbon solvents and aqueous dimethyl sulfoxide solutions of beta-cyclodextrin. *Analyst* **122**, 903-909 (1997).
95. Betting, H. & Stockhausen, M. Dielectric relaxation study of some solutions containing beta- cyclodextrin and dimethylsulfoxide. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section a-a Journal of Physical Sciences* **54**, 382-386 (1999).
96. Moreira, R. & Bastos, M. The influence of glycerol on ligand binding equilibria between monoalcohols and[alpha]-cyclodextrin. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **32**, 1539-1550 (2000).
97. Hasegawa, M., Yamamoto, S., Kobayashi, M. & Kise, H. Catalysis of protease/cyclodextrin complexes in organic solvents: Effects of reaction conditions and cyclodextrin structure on catalytic activity of proteases. *Enzyme and Microbial Technology* **32**, 356-361 (2003).
98. Bernad, M. J. (Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, 1992).
99. Aiache, J. M., Devissaguet, J. & Guyot-Hermann, A. M. *Biofarmacia* (Editorial El Manual Moderno, México, 1983).
100. Tsuruoka, M., Hashimoto, T., Seo, H., Ichimasa, S. & Uekama, K. Enhanced bioavailability of phenytoin by beta-cyclodextrin complexation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* **101**, 360-367 (1981).

101. Andersen, F. & Bundgaard, H. Inclusion complexation of spironolactone with cyclodextrins. *Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed* **11**, 7-14 (1983).
102. Abdel Rahman, A. A., Saleh, S. I., Nakai, Y., Aboutaleb, A. E. & Ahmed, M. O. Molecular behavior and dissolution characteristics of flunitrazepam in ground mixtures with cyclodextrins. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics* **39**, 212-215 (1993).
103. Abdel Rahman, A. A., Saleh, S. I., Nakai, Y., Aboutaleb, A. E. & Ahmed, M. O. Investigation of the interaction of bromazepam with cyclodextrins in solutions and in ground mixtures. *Journal de Pharmacie de Belgique* **49**, 23-32 (1994).
104. Moyano, J. R., Gines, J. M., Arias, M. J. & Rabasco, A. M. Evaluation of dissolution characteristics of oxazepam-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin binary systems. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **69**, 81-90 (1994).
105. Moyano, J. R., Arias, M. J., Gines, J. M., Perez, J. I. & Rabasco, A. M. Dissolution behavior of oxazepam in presence of cyclodextrins: evaluation of oxazepam-dimeb binary system. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **23**, 379-385 (1997).
106. Soliman, O. A. et al. Amorphous spironolactone-hydroxypropylated cyclodextrin complexes with superior dissolution and oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics* **149**, 73-83 (1997).
107. Savolainen, J., Jarvinen, K., Matilainen, L. & Jarvinen, T. Improved dissolution and bioavailability of phenytoin by sulfobutylether-[beta]-cyclodextrin ((SBE)7m-[beta]-CD) and hydroxypropyl-[beta]-cyclodextrin (HP-[beta]-CD) complexation. *International Journal of Pharmaceutics* **165**, 69-78 (1998).
108. El-Gindy, G. A., Abdel-Mageed, A. & Hassan, M. A. Study of the interaction and hydrolysis of furosemide with cyclodextrins in solution and in the solid states. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University* **22**, 179-189 (1999).
109. Jacobsen, J., Bjerregaard, S. & Pedersen, M. Cyclodextrin inclusion complexes of antimycotics intended to act in the oral cavity - drug supersaturation, toxicity on TR146 cells and release from a delivery system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **48**, 217-224 (1999).

110. Arima, H. et al. Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **90**, 690-701 (2001).
111. Baboota, S. & Agarwal, S. P. Inclusion complexation of meloxicam with beta-cyclodextrin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **64**, 408-411 (2002).
112. Elkhesheh, S. A., Ahmed, S. M. & Al-Quadeib, B. T. Inclusion complexes of piroxicam with beta-cyclodextrin derivatives in comparison with the natural beta-cyclodextrin - 2nd communication: In vitro and in vivo drug availability. *Pharmazeutische Industrie* **64**, 708-715 (2002).
113. Rosensteinst, E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)* (Ed. Litografía Magno Graf.).
114. el-Arini, S. K. & Leuenberger, H. Dissolution properties of praziquantel-beta-cyclodextrin systems. *Pharmaceutical Development & Technology*. **1**, 307-15 (1996).
115. Mura, P. et al. Effects of the Host Cavity Size and the Preparation Method on the Physicochemical Properties of Ibuprofen-Cyclodextrin System. *Drug Development & Industrial Pharmacy* **25**, 279-287 (1999).
116. Suihko, E. et al. Complexation with tolbutamide modifies the physicochemical and tableting properties of hydroxypropyl-B-cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics* **215**, 137-145 (2001).
117. Koizumi, K., Okada, Y., Kubota, Y. & Utamura, T. Inclusion Complexes of Poorly Water-Soluble Drugs with Glucosyl-cyclodextrins. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 3413-3418 (1987).