



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MODIFICACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE ALBENDAZOL
MEDIANTE DISPERSIONES SÓLIDAS CON POLIETILENGLICOL
DE DIFERENTES PESOS MOLECULARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA:

P R E S E N T A

MARÍA ELENA TORRES MEJÍA

ASESOR: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ.

COASESOR: M. en C. EFREN HERNÁNDEZ BALTAZAR.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Modificación de la Disolución de Albendazol mediante Dispersiones
Sólidas con Polietilenglicol de diferentes Pesos Moleculares"

que presenta la pasante: María Elena Torres Mejía
con número de cuenta: 08255891-2 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de abril de 2004

PRESIDENTE DAR. Juan José Díaz Esquivel.

VOCAL DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez.

SECRETARIO QFB. Guadalupe Rebollar Barrera.

PRIMER SUPLENTE MC. Eva María Molina Trinidad.

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Rafael Villalobos García.

AGRADECIMIENTOS

GRACIAS A DIOS:

De antemano sé que esta frase es muy poco, comparado con todas las bendiciones que he recibido, por darme el don y libre albedrío de elegir mi camino desde muy temprana edad, de lograr día a día saltar obstáculos humanos y materiales, por la oportunidad de aprender de todas esas personas que presentas ante mí, que con sus enseñanzas hacen que evolucione en esta época de tantos cambios.

Muchas gracias por permitirme lograr esta meta que estaba inconclusa, por retomar mis conocimientos que están en espera de seguir aplicándose y por manifestarte en el camino que aun me falta recorrer.....

A MIS PADRES:

Albano y Teresa: Gracias por su cariño, porque sin su apoyo y confianza no hubiera logrado una de las metas que siempre soñé y que hoy es una realidad.

A MIS HERMANAS:

Norma, Maricela, Amelia y Paty. Porque sé que cuento con su apoyo en todas sus formas. Gracias por todo.

A MIS AMIGAS:

Por su compañía, todos los momentos agradables en nuestra etapa universitaria y por su amistad tan sincera.

Lety, Rocío, Estela, Tere, Vicky, Vero, Elvira, Maria Eugenia, Juanita.

A ALBERTO:

Por los momentos agradables que hemos vivido juntos, por tu cariño, tu paciencia, tu apoyo y con el deseo de que se cumplan nuestros anhelos que aun son muchos...

A MIS ASESORES

M.C. Efrén Hernández Baltasar Gracias: Por su invitación para realizar este proyecto, por su disposición y vocación a resolver mis dudas.

M.C. Eva María Molina Trinidad Gracias: Por la motivación para que este trabajo no quedara inconcluso, por regalarme de tu tiempo para la estructura del mismo y por tu gran amistad.

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez Gracias: Por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo de tesis, por su confianza y sus conocimientos.

A la Profesora Lupita Rebollar Gracias: Por sus opiniones tan acertadas y por su empeño tan esmerado en la redacción.

Al Profesor Juan José Díaz Esquivel Gracias: Por sus comentarios tan valiosos.

M.C. Rafael Villalobos Gracias: Por su confianza y por ser un profesor que no limita al alumno.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO Gracias: Porque el privilegio de ser universitaria que es lo mejor que me pudo haber pasado y por seguir albergándome ya que necesito y seguiré necesitando de ella.....

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

| | PÁG. |
|---|------|
| Índice. | I |
| Abreviaturas. | V |
| Índice de tablas. | VI |
| Índice de figuras. | VIII |
| 1. Introducción. | 1 |
| 2. Objetivos. | 4 |
| 3. Marco Teórico | 5 |
| 3.1. Preformulación. | 5 |
| 3.1.1. Estudios de Preformulación. | 5 |
| 3.1.2. Formulación | 9 |
| 3.1.3 Difracción de rayos X. | 9 |
| 3.1.3.1. Definición de rayos X. | 9 |
| 3.1.3.2. Definición de Difracción. | 10 |
| 3.1.3.3 Difracción de rayos X por un cristal. | 10 |
| 3.1.3.4. Ley de Bragg. | 10 |
| 3.1.3.5. Técnicas de Difracción por rayos X. | 11 |
| 3.1.3.5.1. Difracción de rayos X por el Método de Polvos. | 12 |
| 3.1.4. Disolución y Velocidad de Disolución. | 13 |
| 3.1.4.1. Condiciones Sink. | 18 |
| 3.1.4.2. Condiciones no Sink. | 19 |
| 3.1.5. Disolución de comprimidos. | 21 |
| 3.1.6. Factores que afectan la Velocidad de Disolución. | 23 |
| 3.2. Dispersiones Sólidas. | 26 |
| 3.2.1. Tipos de Dispersiones. | 26 |
| 3.2.1.1. Eutécticos. | 26 |

| | | |
|------------|--|----|
| 3.2.1.2. | Precipitaciones Amorfas en un acarreador cristalino. | 28 |
| 3.2.1.3. | Soluciones Sólidas | 28 |
| 3.2.1.4. | Soluciones vítreas o suspensiones vítreas. | 29 |
| 3.2.1.5. | Formación de Compuestos Complejos. | 29 |
| 3.2.1.6. | Combinaciones y Mecanismos Misceláneos. | 30 |
| 3.2.2. | Ejemplos de Dispersiones Sólidas. | 30 |
| 3.2.3. | Métodos de Preparación. | 31 |
| 3.2.3.1. | Método de Cofusión. | 31 |
| 3.2.3.2. | Método de Cosolvenca. | 32 |
| 3.2.3.3. | Método de Fusión-Solvenca. | 32 |
| 3.2.4. | Métodos de Caracterización. | 33 |
| 3.2.4.1. | Análisis Térmico. | 33 |
| 3.2.4.1.1. | Método de Curva de Enfriamiento. | 34 |
| 3.2.4.1.2. | Método de Ablandamiento por Fusión. | 34 |
| 3.2.4.1.3. | Método Termomicroscópico. | 34 |
| 3.2.4.1.4. | Análisis Térmico Diferencial (D.T.A) y Calorimetría. Diferencial de Barrido (D.S.C.). | 35 |
| 3.2.4.2. | Método de Difracción por rayos X. | 35 |
| 3.2.4.3. | Método Microscópico. | 36 |
| 3.2.4.4. | Método Espectroscópico. | 36 |
| 3.2.4.5. | Método de Velocidad de Disolución. | 36 |
| 3.3. | Aplicaciones. | 37 |
| 3.4. | Ventajas. | 37 |
| 3.5. | Desventajas. | 38 |
| 3.6. | Propiedades Características de las Materias Primas. | 38 |
| 3.6.1. | Albendazol. | 38 |
| 3.6.1.1. | Química, Absorción, Metabolismo y Eliminación. | 39 |
| 3.6.1.2. | Contraindicaciones. | 39 |
| 3.6.1.3. | Efecto Farmacológico. | 40 |
| 3.6.1.4. | Reacciones Adversas. | 40 |

| | | |
|------------|---|----|
| 3.6.1.5. | Fórmula y Peso Molecular. | 40 |
| 3.6.1.5.1. | Fórmula Estructural. | 40 |
| 3.6.1.5.2. | Fórmula Molecular o Empírica. | 40 |
| 3.6.1.5.3. | Peso Molecular. | 40 |
| 3.6.1.6. | Nomenclatura. | 41 |
| 3.6.1.6.1. | Nombres Químicos. | 41 |
| 3.6.1.6.2. | Nombres Genéricos. | 41 |
| 3.6.1.6.3. | Nombres Comerciales. | 41 |
| 3.6.1.7. | Composición Elemental | 42 |
| 3.6.1.8. | Apariencia, Color, Olor. | 42 |
| 3.6.1.9. | Punto de Fusión. | 42 |
| 3.6.1.10. | Solubilidad. | 42 |
| 3.6.2. | Polietilenglicol (PEG) | 42 |
| 3.6.2.1. | Fórmula Estructural. | 42 |
| 3.6.2.2. | Nomenclatura. | 43 |
| 3.6.2.2.1. | Nombre Químico. | 43 |
| 3.6.2.2.2. | Nombres Comerciales. | 43 |
| 3.6.2.3. | Usos y Propiedades Generales. | 43 |
| 3.6.2.4. | Polietilenglicol 400 (PEG 400). | 44 |
| 3.6.2.5. | Polietilenglicol 4000 (PEG 4000). | 44 |
| 3.6.2.6. | Polietilenglicol 6000 (PEG 6000). | 45 |
| 4. | Parte Experimental. | 46 |
| 4.1. | Diagrama de Flujo de la Parte Experimental. | 46 |
| 4.2. | Metodología Experimental. | 47 |
| 4.2.1. | Materiales y Métodos. | 47 |
| 4.2.1.1. | Reactivos. | 47 |
| 4.2.1.2. | Equipo. | 47 |
| 4.2.1.3. | Material. | 47 |

| | | |
|----------|---|----|
| 4.2.1.4. | Métodos. | 48 |
| 4.3. | Preparación de Mezclas Físicas. | 48 |
| 4.4. | Preparación de Dispersiones Sólidas. | 49 |
| 4.4.1. | Estudios de Disolución. | 50 |
| 4.5. | Métodos de Evaluación de los Comprimidos. | 50 |
| 4.5.1. | Dureza. | 50 |
| 4.5.2. | Friabilidad. | 50 |
| 4.6. | Estudios de Difracción por rayos X. | 50 |
| 5. | Resultados. | 52 |
| 5.1. | Cinética de Disolución. | 52 |
| 5.2. | Métodos de Evaluación de los Comprimidos. | 60 |
| 5.2.1. | Dureza. | 60 |
| 5.2.2. | Friabilidad. | 62 |
| 5.3. | Estudios de Difracción por rayos X. | 63 |
| 6. | Discusión y Análisis de Resultados. | 66 |
| 6.1. | Disolución. | 66 |
| 6.2. | Estudios de Difracción por rayos X de Dispersiones Sólidas y Mezclas Físicas. | 67 |
| 7. | Conclusiones. | 68 |
| 8. | Apéndice A: Difractogramas por rayos X de Albendazol USP, PEGs, Dispersiones Sólidas y Mezclas Físicas. | 69 |
| 9. | Referencias. | 75 |

Abreviaturas.

| | |
|-----------|---|
| DS | Dispersión sólida. |
| MF | Mezcla física. |
| PEG | Polietilenglicol. |
| r^2 | Coefficiente de determinación. |
| r | Coefficiente de correlación. |
| m | Pendiente. |
| b | Intercepto. |
| r.p.m. | Revoluciones por minuto |
| HCl | Acido clorhídrico. |
| λ | Longitud de onda. |
| Ct | Concentración de fármaco disuelto a tiempo t. |
| Cs | Concentración de saturación (solubilidad). |
| k | Constante de velocidad de disolución. |
| D | Constante de difusión. |
| h | Espesor de la capa de disolución. |
| mg | Miligramos. |
| ml | Mililitros. |
| PM | Peso molecular. |
| dc/dt | Velocidad de disolución del fármaco. |
| USP | United States Pharmacopeia. |
| U.V: | Ultravioleta. |

Índice de Tablas.

| | PAG. |
|--|------|
| Tabla 1. Programa estructurado para el estudio de preformulación enfocado a la caracterización fisicoquímica del fármaco. | 8 |
| Tabla 2. Algunos ejemplos de sistemas de dispersiones sólidas. | 31 |
| Tabla 3. Propiedades tecnológicas de dispersiones sólidas preparadas mediante los métodos de cofusión y cosolvencia. | 33 |
| Tabla 4. Mezclas físicas. | 48 |
| Tabla 5. Dispersiones sólidas. | 49 |
| Tabla 6. Parámetros de regresión obtenidos de la parte lineal del perfil de disolución Albendazol USP, D.S. y M.F. Albendazol: PEG 400 hasta los 30 minutos. | 55 |
| Tabla 7. Parámetros de regresión obtenidos de la parte lineal del perfil de disolución D.S. y M.F. Albendazol:PEG 4000 y 6000 hasta los 30 minutos. | 55 |
| Tabla 8. Constantes de velocidad de disolución de los sistemas. | 56 |
| Tabla 9. Dureza de los comprimidos. | 60 |
| Tabla 10. Parámetros estadísticos de la prueba de dureza de Albendazol USP, D.S. y M.F. Albendazol:PEG 400. | 61 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabla 11. | Parámetros estadísticos de la prueba de dureza D.S. y M.F. Albendazol: PEGs 4000 y 6000. | 61 |
| Tabla 12. | Porcentaje de friabilidad de los comprimidos. | 62 |
| Tabla 13. | Parámetros estadísticos de la prueba de friabilidad Albendazol USP, D.S. y M.F. Albendazol: PEG 400. | 63 |
| Tabla 14. | Parámetros estadísticos de la prueba de friabilidad D.S. y M.F. Albendazol: PEGs 4000 y 6000. | 63 |
| Tabla 15. | Principales ángulos de difracción Albendazol USP y D.S.Albendazol: PEG 400. | 64 |
| Tabla 16. | Principales ángulos de difracción D.S.Albendazol: PEG 4000 y 6000. | 64 |
| Tabla 17. | Principales ángulos de difracción M.F.Albendazol: PEG 4000. | 65 |
| Tabla 18. | Principales ángulos de difracción M.F.Albendazol: PEG 6000. | 65 |

| Índice de Figuras. | | PÁG. |
|---------------------------|--|-------------|
| Fig.1 | Enfoque multidisciplinario que requiere el desarrollo de todo producto farmacéutico. | 6 |
| Fig. 2 | Esquema de la disolución. | 16 |
| Fig. 3 | Diagrama esquemático que muestra los efectos de la composición sobre la velocidad de disolución de dispersiones sólidas medida en comprimidos de área superficial constante. | 24 |
| Fig. 4. | Diagrama de fases de una mezcla eutéctica simple con solubilidad sólida insignificante. | 27 |
| Fig.5. | Diagrama de fases típico de una solución sólida en un sistema binario A y B. | 29 |
| Fig.6. | Constante de disociación K de la formación del complejo (DnCm) entre un fármaco D y un acarreador soluble inerte. | 30 |
| Fig.7. | Perfil de disolución de D.S. Alb: PEG 400. | 52 |
| Fig.8. | Perfil de disolución de D.S. Alb: PEG 4000. | 52 |
| Fig. 9. | Perfil de disolución de D.S. Alb: PEG 6000. | 53 |
| Fig. 10. | Perfil de disolución de M.F. Alb: PEG 400. | 53 |

| | | |
|----------|--|----|
| Fig.11. | Perfil de disolución de M.F. Alb: PEG 4000. | 53 |
| Fig. 12. | Perfil de disolución de M.F. Alb: PEG 6000. | 54 |
| Fig.13. | Constante de velocidad de disolución k de D.S. en función a la proporción de PEG. | 57 |
| Fig.14. | Constante de velocidad de disolución k de M.F. en función a la proporción de PEG. | 57 |
| Fig. 15. | K de velocidad de disolución D.S. y M.F. en función al peso molecular del PEG (80:20). | 58 |
| Fig. 16. | K de velocidad de disolución D.S. y M.F. en función al peso molecular del PEG (60:40). | 58 |
| Fig. 17. | K de velocidad de disolución D.S. y M.F. en función | 59 |
| Fig. 18. | K de velocidad de disolución D.S. y M.F. en función al peso molecular del PEG (20:80). | 59 |

1. Introducción.

En la producción de medicamentos, las tabletas tienen especial importancia dado que son las más utilizadas por las ventajas que presentan. Llegan a representar más del 80% de la producción total de los mismos. La vía de administración **oral** en la mayoría de los casos es la más cómoda ⁽¹⁾.

Cuando los principios activos presentan problemas de absorción la vía de administración oral pierde eficacia. Los problemas de absorción pueden ser originados por la falta de disolución en el fluido gástrico y la baja solubilidad acuosa del fármaco.

La forma de dosificación utilizada para administrar un medicamento es un factor importante terapéuticamente ya que la velocidad y cantidad de absorción del fármaco (biodisponibilidad) determina el efecto farmacológico final.

Cuando el medicamento se encuentra completamente disponible en el organismo la respuesta farmacológica sucede y dependerá de la liberación y la cantidad del principio activo en el fluido gastrointestinal. Por esta razón la absorción de productos de baja solubilidad puede depender del porcentaje de disolución, de la formulación y/o de las características físicas y químicas del fármaco ⁽²⁾.

En la preparación de formas farmacéuticas sólidas la solubilidad juega un papel muy importante, ya que esta es una limitante en la formulación, por lo que pueden utilizarse solubilizadores para la preparación de los mismos.

De acuerdo a la bibliografía se conocen dos tipos de solubilizadores:

- 1- Los que presentan reacciones químicas conocidas.
- 2- Los que no presentan reacciones químicas conocidas.

Se ha dicho que se alcanza una mejora en la solubilidad de las sustancias de acuerdo a las siguientes reacciones químicas:

- ~ Formación de sales solubles en agua
- ~ Introducción de grupos funcionales en la molécula
- ~ Formación de complejos

La solubilidad puede transcurrir sin reacción química por:

♣ La adición de sustancias hidrotópicas que tienen la propiedad de formar asociaciones por puentes de hidrógeno con las sustancias difícilmente solubles, por ejemplo alcoholes, glicoles, ésteres glicólicos.

♣ Por el fenómeno denominado solubilización dado por la formación de micelas, el cual ocurre al disolverse una sustancia en un disolvente en el que es poco soluble, añadiendo una pequeña cantidad de otra sustancia en una solución coloidal.

Solubilizadores conocidos son los éteres de polietilenglicol ("Tweens") y los ésteres de sorbitan no esterificados con polietilenglicol ("Spans").⁽³⁾

Los solubilizadores empleados en Tecnología Farmacéutica deben cumplir con las siguientes propiedades:

- ◆ No deben alterar la actividad del medicamento, es decir, no deben disminuirla, obstaculizarla o potenciarla.
- ◆ No deben provocar acciones secundarias fisiológicas no deseadas
- ◆ No deben tener acción tóxica durante su uso prolongado.
- ◆ Deben ser compatibles química y físicamente con el principio activo y con los coadyuvantes contenidos en la formulación.

Aunque las predicciones de la biodisponibilidad en estudios de disolución son muy difíciles, la determinación "in vitro" de la disolución muestra resultados muy importantes para el control de calidad de la producción de lotes.

Las dispersiones sólidas de fármacos poco solubles con acarreadores solubles en agua incrementan la disolución y la biodisponibilidad de principios activos.

Sekiguchi y N. Obi (1961) ⁽⁴⁾ fueron los primeros en aplicar el principio de *dispersión sólida* utilizando un soporte soluble en agua como vehículo para incrementar la velocidad de disolución y la absorción, cuando la administración es por vía oral.

Chiou y Riegelman (1971) ⁽⁵⁾ propusieron en forma teórica que un fármaco poco soluble o insoluble puede tener una mejor constante de disolución y velocidad de absorción cuando se dispersa en una solución con soporte soluble en agua.

Considerando que el Albendazol es un fármaco relativamente nuevo y que existen en la literatura escasos reportes con respecto a sus niveles en plasma y la farmacocinética del mismo, en el presente trabajo se pretende modificar sus características de disolución, empleando la tecnología de dispersiones sólidas, ya que el Albendazol es un compuesto de limitada solubilidad acuosa.

En este proyecto se incluye: la preparación de mezclas físicas y dispersiones sólidas utilizando diferentes acarreadores (PEG's 400, 4000 y 6000), así como los estudios de disolución de las tabletas preparadas y los estudios de difracción por rayos X.

2. Objetivos:

- 1.- Mejorar la disolución del antihelmíntico Albendazol a través de la tecnología de dispersiones sólidas.
- 2.- Analizar el comportamiento cinético de la disolución en función de las proporciones y peso molecular del acarreador.
- 3.- Determinar la eficiencia de los acarreadores PEG 400, 4000 y 6000 mediante su comportamiento cinético de las diferentes formulaciones.
- 4.- Caracterizar físicamente las dispersiones sólidas de Albendazol por medio del método de difracción de rayos X.

3. Marco Teórico.

3.1. Preformulación.

A la preformulación se le puede describir como una etapa de desarrollo en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua.

Los investigadores deben considerar los datos fisicoquímicos previos obtenidos de la preparación de fármacos probados en animales, de tal manera que se optimice y asegure su acción farmacológica ⁽⁶⁾.

3.1.1. Estudios de preformulación.

Los estudios de preformulación en un sentido amplio pueden ser definidos como aquellos procedimientos en los cuales se establece una fórmula final, siendo lo más importante que el principio activo posea actividad biológica apropiada o al menos que sea análogo y que tenga propiedades terapéuticas.

Los fármacos son variables en cuanto a sus características de biodisponibilidad y esta variación en la mayoría de los casos se relaciona de modo directo con consideraciones de formulación. Para obtener un efecto óptimo de los fármacos es necesario que se posea un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlas en productos farmacéuticos, para obtener una fórmula óptima modificando los factores sobre las propiedades de la formulación. La formulación puede variar desde una solución simple hasta un sistema complejo para la entrega de un fármaco. La complejidad no suele ser intencional, sino que esta dada por propiedades que se anticipan a la forma posológica y a la composición resultante.

El alto grado de uniformidad, la disponibilidad fisiológica y la calidad terapéutica que se exige en los productos medicinales suelen ser el resultado de un considerable esfuerzo de parte del farmacéutico que realiza la formulación.

Estas cualidades se alcanzan mediante cuidadosa selección y control de calidad de los diversos componentes empleados, mediante una elaboración apropiada por medio de procesos bien definidos y lo más importante, prestando la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir sobre la composición, estabilidad y utilidad del producto ⁽⁶⁻⁸⁾.

Previamente se deben conocer las propiedades fisicoquímicas y el comportamiento farmacocinético y biofarmacéutico del fármaco a desarrollar. Para esto se requiere un enfoque multidisciplinario en la etapa de la preformulación el cual se puede esquematizar de la siguiente forma:

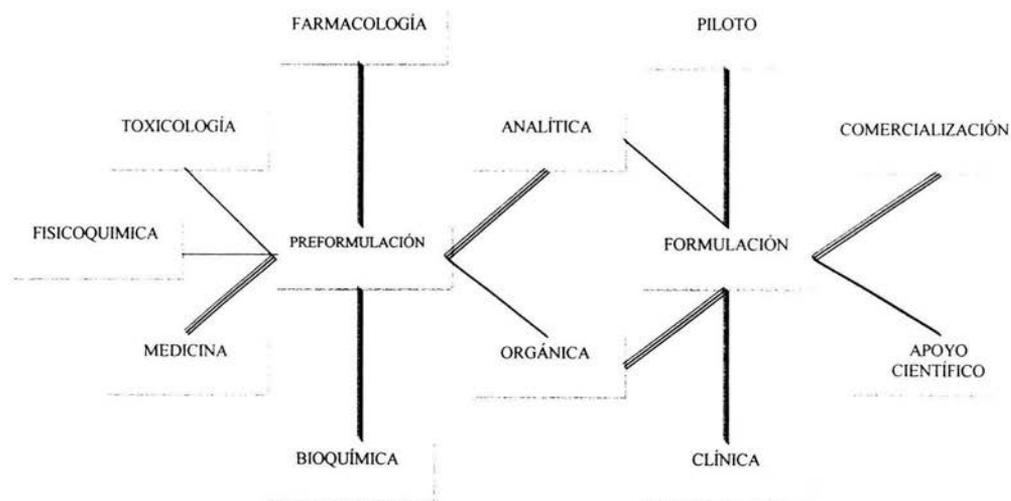


Figura No.1 Enfoque multidisciplinario que requiere el desarrollo de todo producto farmacéutico ⁽⁶⁾.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir la calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. El científico a cargo de la preformulación debe asociar dichas propiedades, los datos de solubilidad del fármaco, por ejemplo, permitirán la selección de la sal mas adecuada a ser utilizada; estudios de estabilidad y las propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la presentación farmacéutica dentro de un grupo terapéutico.

Los estudios de preformulación son esenciales, cuando se realizan en forma adecuada ayudan a determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que va a ser seleccionada.

De esta manera, la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo del medicamento ⁽⁹⁾.

La tabla No. 1 muestra información fisicoquímica típica que debe ser considerada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar el ingrediente activo y presentar además un número importante de interrelaciones y objetivos.

TABLA No. 1 PROGRAMA ESTRUCTURADO PARA EL ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN ENFOCADO A LA CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL FÁRMACO ⁽⁹⁾.

| Pruebas / métodos | Objetivo |
|--|---|
| I. Fundamentales | *Identidad / pureza / potencial / calidad. |
| 1. Análisis (UV, IR, RMN, Isomería óptica, pH, impurezas, titulación, descripción, humedad). | |
| 2. Solubilidad (separación de fases). a. acuosa. b. pKa. c. Sales. d. Solventes. e. Coeficiente de partición. f. Disolución. | *Pureza / métodos / formulación. *Efectos intrínsecos y de pH. *Control de la solubilidad / formación de sales. *Solubilidad / higroscopicidad / estabilidad. *Métodos-separación / vehículos potenciales. *Lipofilicidad-Absorción / estructura-actividad. *Biofarmacia. |
| 3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento). | *Polimorfismo / hidratos / solvatos. |
| 4. Estabilidad en estado sólido y en solución (métodos analíticos específicos). | *Hidrólisis / pH / oxidación / fotólisis / iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. |
| II. Funcionales | |
| 1. Propiedades organolépticas. | *Formulación. |
| 2. Microscopía. | *Tamaño de partícula / morfología. |
| 3. Densidad real, aparente y compactación. | *Formulación de productos sólidos. |
| 4. Flujo y ángulo de reposo. | *Formulación de productos sólidos. |
| 5. Compresibilidad. | *Selección de proceso y excipientes. |
| 6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial (mallas, porosimetría). | *Homogeneidad / selección de liberación controlada fármacos insolubles. |
| 7. Grado de humectación. | *Selección de excipientes en suspensiones y en granulación. |
| 8. Tonicidad. | *Formulación de oftálmicos / intravenosos. |
| 9. Compatibilidad con excipientes (calorimetría). | *Selección de excipientes. |

3.1.2. Formulación.

El propósito de la formulación de principios activos es determinar experimentalmente las variables necesarias para desarrollar una fórmula óptima y robusta.

La tecnología farmacéutica se aplica para desarrollar una formulación óptima y comprende la selección de materiales y procedimientos que sean adaptables a los procesos de molido, secado, etc., para adicionar adecuadamente el principio activo en cualesquiera de las formas farmacéuticas.

La preparación de nuevos productos farmacéuticos requiere de extensas y complejas investigaciones y desarrollo del trabajo. Esto puede ser logrado por la organizada cooperación de expertos en diferentes campos científicos (farmacéuticos, químicos, bioquímicos y físicos, entre otros) ⁽⁸⁾.

3.1.3 Difracción de rayos X.

3.1.3.1. Definición de rayos X.

Los rayos X son radiaciones electromagnéticas de exactamente la misma naturaleza de la luz pero de una longitud de onda mucho más pequeña, aproximadamente 1 \AA (10^{-10} m) y tienen mucha energía. En el espectro electromagnético se les localiza entre los rayos gamma y los rayos ultravioleta. Los rayos X se originan al bombardear los átomos con electrones rápidos capaces de desplazar a los electrones de los orbitales interiores a otros niveles de mayor energía, y cuando aquellos vuelven a caer a los niveles más bajos de energía, el exceso de ésta se emite en forma de rayos X. Los rayos X son usados en casi todos los experimentos de difracción.

3.1.3.2. Definición de difracción.

La difracción se debe esencialmente a la existencia de cierta relación de fase entre dos o más ondas. Se dice que dos ondas idénticas interferirán constructivamente si las dos ondas están en fase.

3.1.3.3. Difracción de rayos X por un cristal.

Max von Laue, estableció que la estructura periódica de un cristal podría usarse para difractar los rayos X, análogamente como las redes que se usaban para producir patrones de difracción con luz visible. Él lo hizo basándose en tres hipótesis: (1) los cristales son periódicos, (2) los rayos son ondas y (3) la longitud de onda de los rayos X, es el mismo orden de magnitud que la distancia que se repite en los cristales.

A partir de entonces una de las aplicaciones más importantes de la interferencia y la difracción se da en el estudio de la estructura de los cristales. Debido a que las capas de los átomos en los cristales están separados alrededor de un nanómetro, es necesario utilizar radiación electromagnética de longitudes de onda muy cortas para estudiar estas capas atómicas. Por coincidencia los rayos X cuentan con esta característica y dan lugar a patrones de interferencia cuando inciden sobre un cristal.

3.1.3.4. Ley de Bragg.

Los electrones de un cristal son los que causan la dispersión de rayos X. Bragg hizo notar que es conveniente considerar que los rayos X son reflejados desde un conjunto de planos del cristal. Para un conjunto dado de planos (h , k , l), el haz reflejado de radiación monocromática sólo se produce a un cierto ángulo el cual está determinado por la longitud de onda de los rayos X y por el espaciamiento entre los planos de un cristal (d).

Cuando una radiación monocromática incide sobre el cristal, el haz "a" que se refleja en la capa superior de los átomos ocurre solamente en un cierto ángulo θ y viajará una distancia menor que el haz "b". Si la distancia a la que viaja el haz "b" $2d \sin \theta$ es un número entero entonces, la longitud de onda indica la dirección del haz. La relación entre éstas variables está dada por la *ecuación de Bragg*:

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Donde:

n = número entero múltiplo de λ ,

d = distancia interplanar

λ = longitud de onda.

θ = ángulo de difracción

Esta importante ecuación es la relación entre la distancia de los planos de un cristal y el ángulo en el cual la radiación tiene una intensidad máxima a una longitud de onda λ . Si λ es mayor que $2d$, las ondas luminosas pasan a través de los cristales sin ser difractados por los planos atómicos. Si $\lambda < d$, los rayos X se difractan, en forma inconveniente, dando ángulos muy pequeños.

3.1.3.5. Técnicas de difracción por rayos X.

Cuando hablamos de los experimentos de difracción de rayos X, es necesario pensar que requerimos de una fuente de rayos X, una muestra que es la que estamos investigando y un detector que "colecte" los rayos X difractados. Por lo tanto existen tres variables que determinan las diferentes técnicas de rayos X las cuales son:

- (a) radiación-monocromática o de longitud de onda variable
- (b) muestra-monocristal, polvo o un cuerpo sólido.
- (c) detector-contador de radiación o película fotográfica.

3.1.3.5.1. Difracción de rayos X por el método de polvos.

En el método de polvos, la muestra debe ser molida para tener un tamaño de malla alrededor de 250/300 micras y montada de tal forma que pueda ser bañada por los rayos X monocromáticos, y rotada sobre su propio eje. Los rayos golpean a la muestra de polvo, la cual idealmente, contiene cristales arreglados al azar en cada posible orientación. En cada muestra de polvo los planos de la celda presentan orientación hacia todas las posibles direcciones. Por consiguiente para cada set de planos al menos algunos cristales deben estar orientados en el ángulo de Bragg θ , para que el rayo de luz incidente llegue y de esta manera, se presente el fenómeno de difracción para estos cristales y planos.

Otro método de difracción de polvos pero más moderno es la difracción por polvo. Esta técnica proporciona una serie de picos en una hoja de papel (difractómetro). Se usa un rayo incidente convergente para que se tenga una clara resolución de los picos. Tanto la posición de los picos como su intensidad (altura de los picos) son fácilmente obtenidos en la carta. Es un método muy rápido y por eso es muy utilizado. Este método indica cuantos compuestos cristalinos o fases están presentes, pero no proporciona información directa acerca de su constitución química.

Cada fase cristalina tiene un patrón característico, el cual puede ser usado para la identificación de polvos. Los datos que proporciona un patrón es la posición de los picos (distancia d), la cual puede ser modificada de manera cualitativa cuantitativa y no puede haber dos materiales que tengan patrones de difracción idénticos, lo más frecuente es que tengan una o dos líneas en común de un total de

entre 5 y 100 que pueda tener un patrón. Lo que podría pasar es que dos sustancias puedan coincidir en los parámetros de celda unitaria, y por lo tanto, tendrán los mismos espacios d , pero tendrán diferentes elementos y sus intensidades serán completamente diferentes.

Para la identificación de materiales cristalinos no conocidos, existe una referencia llamada Powder Diffraction File, el cual contiene el patrón de difracción de alrededor de 35000 sustancias y cada año se adicionan aproximadamente 2000. El patrón de rayos X puede emplearse también para sustancias conocidas y detectarse la presencia de impurezas y aun medirlas cuantitativamente. Esta aplicación se facilita bastante, ya que en las tablas como, las de la ASTM (American Society for Testing and Materials) aparecen los espaciamentos calculados a partir de las líneas de polvos más fuertes de un gran número de sustancias ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

3.1.4. Disolución y Velocidad de Disolución.

La disolución es el proceso por el cual un soluto sólido de relativamente baja solubilidad entra en solución ⁽⁶⁾.

Probablemente la más temprana referencia de disolución es la que mencionan Noyes y Whitney (1897), ⁽⁶⁾ sobre "La velocidad de disolución de sustancias sólidas en su propia solución". Los autores sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas esta determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida.

El trabajo realizado de Noyes y Whitney se concentra en el estudio de los aspectos fisicoquímicos de la disolución aplicable a sustancias químicas.

La velocidad de disolución de una sustancia es el cociente entre el aumento de concentración de la solución y el tiempo en el que la concentración cambia con respecto al tiempo. Cuantitativamente se cumple la siguiente relación (ecuación de Noyes-Whitney).

$$dc/dt = K(S)[C_s - C_t] \quad (1)$$

Donde:

dc/dt = cambio de concentración con respecto al tiempo

K = constante de velocidad que depende de las condiciones de trabajo (temperatura, agitación, volumen del líquido), de la sustancia a disolver, sobre todo del tamaño de sus moléculas o iones y de las propiedades del disolvente, por ej. de su viscosidad.

S = superficie de la sustancia a disolver.

C_s = concentración de saturación.

C_t = concentración en el tiempo t .

$C_s - C_t$ = gradiente de concentración.

Estudios realizados por Nelson, Levy y Hays ⁽⁶⁾ indican el efecto significativo del comportamiento en disolución de los fármacos sobre sus actividades farmacológicas. Con el transcurso del tiempo las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio por parte de la farmacopea de los Estados Unidos para varias formas de dosificación, dichas pruebas proveen información de utilidad sobre la biodisponibilidad de un fármaco.

El fenómeno de disolución se inicia en la superficie del sólido que al entrar en contacto con el solvente, produce un rompimiento de la estructura cristalina del soluto, provocando la deposición de la molécula. Para este proceso se necesita energía (proceso endotérmico). A continuación se rodean las partículas con una capa de moléculas de disolvente, este segundo proceso es exotérmico, es decir, se cede energía.

La disolución puede analizarse en dos pasos:

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

De lo anterior se puede deducir que la velocidad de disolución esta determinada por varios factores:

- a. Cuando el fenómeno de reacción de la interfase sólido-líquido ocurre más rápidamente que el fenómeno de transporte de las partículas liberadas al seno de la solución, por lo que la velocidad de disolución esta determinada por dicho transporte ya que este deja un área de contacto disponible en la superficie del sólido para el solvente.
- b. Cuando la velocidad de reacción en la interfase es mucho más lenta que el proceso de transporte, la velocidad de disolución es determinada por la velocidad del proceso de transporte.

Cuando la velocidad de transporte y la reacción en la interfase ocurre al mismo tiempo ambos determinan la velocidad de disolución. La prueba de disolución se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado ⁽¹³⁾.

La disolución es un fenómeno de difusión controlada donde las moléculas del soluto viajan, desde la superficie del sólido al seno de la solución, teniendo como paso limitante, el atravesar una película. Esquemáticamente se puede representar de la siguiente manera:

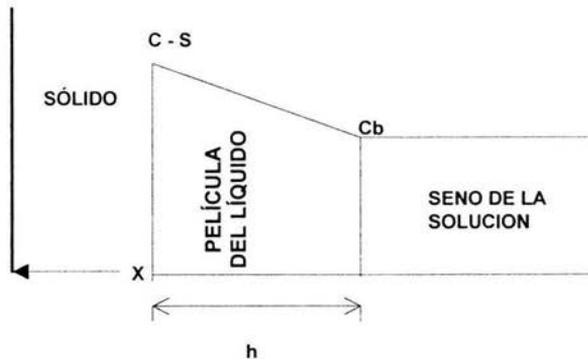


Figura No. 2 Esquema de la disolución ⁽¹³⁾.

Donde:

C = Concentración del soluto

S= Solubilidad del soluto

X = Superficie del sólido

h = Espesor de película del líquido

Cb = Concentración en el seno de la solución

Existe un estancamiento de líquido que se encuentra absorbido sobre la superficie del sólido, el cual constituye la película de espesor h . El líquido de la película que esta en contacto directo con la superficie del sólido se encuentra saturado ($C = C_s$) y conforme aumenta la distancia desde la superficie del sólido la concentración decrece y en el final de la película la concentración es la misma que en el seno de la solución, entonces podemos hablar de un gradiente de concentración dc/dx el cual es lineal. En la superficie del sólido $C = C_{sat}$ y $x = 0$ en el fin de la película $C = C_b$ (concentración = concentración en el seno de la solución) y si $x = h$ entonces es el gradiente en el fin de la película, esto es:

$$dc/dx=(C_b-C_{sat})/h \quad (2)$$

La ecuación de Noyes-Whitney fue obtenida de la ley de Fick. La ley de Fick de difusión a temperatura constante es expresada como:

$$\frac{dw}{dt} = -DS \frac{dc}{dx} \quad (3)$$

Donde:

dw = cantidad de soluto en una área S en un tiempo dt , donde la concentración cambia por una concentración dc , a una distancia dx , a la derecha del ángulo para el plano S , la constante de difusión $D = \text{cm} \cdot \text{seg}^{-1}$.

Aplicando la ley de difusión de Fick en la ecuación (1) donde se incluye el coeficiente de difusión D , el grosor de la capa estática de difusión h , y el volumen del medio de disolución v , se tiene como resultado la ecuación 4.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{vh} (C_s - C_t) \quad (4)$$

Donde:

$$\frac{D}{h} = k_2$$

La constante de proporcionalidad k_2 se conoce como constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica para cada compuesto químico.

3.1.4.1. Condiciones Sink.

El término se originó en un hecho ya conocido que dice que la concentración del fármaco al ser administrado por vía oral se distribuye a ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino, se aproxima al equilibrio en corto tiempo y que el tracto gastrointestinal actúa a manera de sumidero natural; es decir, que el fármaco es absorbido instantáneamente en el momento que se disuelve.

Las pruebas de disolución *in vitro* se representan usando un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio de disolución es repuesto constantemente con nuevo solvente a una velocidad específica, de tal modo que la concentración del soluto nunca llegue a ser más del 10-15 % de su solubilidad máxima. Si se mantiene tal parámetro la prueba de disolución es conducida bajo *condiciones sink*, ^(5,13-18) es decir, bajo ninguna influencia del gradiente de concentración, esto podría verse a partir del siguiente tratamiento matemático.

Asumiendo que $C_s > C_t$ y que la capa de la solución saturada de un espesor de película h , la distancia del soluto y el solvente puede llegar a alcanzar el volumen de la solución donde $dx = h$, el cambio en la concentración dc , es igual a la diferencia entre la concentración de la capa saturada y el volumen de la solución ($C_s - C$) y si se substituye la ley de Fick (3) la ecuación (4) se expresa como:

$$\frac{dw}{dt} = - \frac{DS}{h} (C_s - C) \quad (5)$$

Donde:

$$C = w/V$$

Como C_s y D son constantes para cada sustancia química en particular podrían por tanto ser incorporadas en k_2 y la ecuación (5) se expresa como:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad (6)$$

Si $k_1 = D/Vh$ la ecuación (1) y (6) son idénticas

Si el volumen del medio de disolución y la superficie se mantienen constantes durante la prueba de disolución, entonces:

$$\frac{dC}{dt} = K \quad (7)$$

La ecuación (7) predice una velocidad de disolución en *condiciones sink* y representa una cinética de orden cero, o sea la concentración del fármaco aumenta linealmente con respecto al tiempo ⁽¹⁶⁾.

3.1.4.2. Condiciones no sink.

La ecuación para disolución bajo condiciones no sink es aplicable a sustancias de relativa baja solubilidad. La ecuación para la disolución de toda la superficie de una tableta, donde el peso inicial de dicha tableta es el peso requerido para saturar la solución fue derivada de la postulación de disolución isotrópica asumiendo que el porcentaje de disolución es constante, y de acuerdo con la teoría de película, el porcentaje de disolución se expresa como:

$$\frac{dC}{dt} = (k/V) S (C_s - C) \quad (1)$$

Donde:

k = Coeficiente de difusión/ espesor de la capa de difusión

V = Volumen del solvente

S = Área superficial efectiva

C_s = Concentración de saturación.

C = Concentración a un tiempo t .

La ecuación se aplica a la disolución de una tableta con un componente único denotado por:

W_s = peso requerido para saturar la solución

W_o = peso inicial de la tableta

W = peso de la tableta no disuelta a tiempo t .

La ecuación (1) puede expresarse como:

$$-\frac{dW}{dt} = (K/V) S [W_s - (W_o - W)] \quad (2)$$

Cuando el área efectiva cambia con la disolución a un tiempo t y W_o es igual a W_s , la ecuación (2) puede ser simplificada como:

$$-\frac{dW}{dt} = K/V S(t)^w \quad (3)$$

Cuando $S(t)$ es el área superficial efectiva a un tiempo t e Introduciendo W_s y eliminando el valor del volumen del solvente V la ecuación (3) es transformada a:

$$-\frac{dW}{dt} = K C_s [S(t) / W_s]W \quad (4)$$

Cuando la disolución ocurre desde ambas superficies de la tableta, el espesor decrece con el tiempo de disolución y el diámetro (d_o) de la tableta permanece constante, entonces $S(t)$ remanente en el área superficial efectiva inicial durante la disolución esta dada por:

$$S(t) = 2 (\pi d_o^2 / 4) = 2S_d \quad (5)$$

y sustituyendo (5) en (4), entonces la ecuación (4) puede ser expresada como:

$$-\frac{dW}{dt} = K C_s (2S_d / W_s)W \quad (6)$$

Integrando y reorganizando la ecuación (6), la siguiente ecuación se expresa en términos de área superficial efectiva inicial ($S_0 = 2S_d$)

$$\ln W = \ln W_s - KC_s (2S_d/W_s)t \quad (7)$$

$$\ln W_s/W = K C_s(S_0/W_s)t \quad (8)$$

Cuando la disolución ocurre únicamente en una superficie de la tableta: $S(t) = S_d = S_0$, la ecuación de disolución puede expresarse de la misma forma que la ecuación (8).

Si la ecuación (8) es derivada se puede expresar como:

$$\ln[C_s/C_s - C] = (K/V)S_0t \quad (19)$$

Siendo esta la ecuación semilogarítmica simplificada para la disolución por el método de rotación de disco, en términos del área superficial efectiva inicial y el peso de la tableta.

3.1.5. Disolución de comprimidos.

Los comprimidos son probablemente las únicas formas de dosificación que se aproximan a las condiciones ideales en la caracterización de su disolución.

El proceso de disolución está en función de la dimensión de las partículas (tamaño, forma, área superficial, etc.), de las propiedades micrométricas, tal como la distribución del tamaño de partícula. Adicionalmente, factores tales como el ángulo de contacto, la humectabilidad y las propiedades fisicoquímicas de las partículas del fármaco tienen un gran significado en la disolución.

Para un fármaco constituido de tamaño de partícula uniforme, Hixson y Crowell (1931) ⁽⁶⁾ modificaron la ecuación de Noyes-Whitney $dc/dt = k_1 S(C_s - c_t)$, a fin de considerar el cambio en el área superficial que usualmente ocurre durante la disolución.

Después de múltiples tratamientos matemáticos aplicando la integración e incluyendo la conversión de volumen en unidades de masa y, considerando la primera ley de Fick de la difusión, expresaron el porcentaje de disolución de acuerdo al peso molecular de la molécula, en condiciones en que W (peso del soluto en solución) es igual a W_0 (peso inicial de la partícula al tiempo cero), la ecuación corresponde a la de una línea recta, cuya pendiente es $k = g^{1/3}/s$, denominada constante de la raíz cúbica de la velocidad de disolución la ecuación se expresa como:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = Kt$$

Dicha ecuación se conoce como la "Ley de la raíz cúbica" de Hixson y Crowell para la disolución.

La evaluación de modelos de disolución de partícula-única basada en datos de disolución multipartícula, es con frecuencia complicado, por el efecto de distribución presente, cuando las partículas no están en realidad monodispersas

La ecuación se obtiene de la cantidad de sustancia (polvo) en función del tiempo y esta basada en las suposiciones fundamentales siguientes:

- a) El proceso de disolución se efectúa en la interfase del sistema sólido - líquido, y el efecto de agitación del disolvente sobre todas y cada una de las partículas es esencialmente el mismo (régimen de flujo laminar).
- b) La forma de la partícula es predominantemente esférica durante el proceso.
- c) Las diferencias en la velocidad de disolución a partir de las distintas caras de la partícula son insignificantes, y todas contribuyen a la velocidad promedio de disolución.

A diferencia de las teorías anteriores, donde se consideraba que la superficie del soluto debía permanecer invariable, en ésta se asume que al disolverse una parte de la masa de soluto, el radio de la partícula disminuye progresivamente ⁽¹⁵⁾.

3.1.6. Factores que afectan la velocidad de disolución.

La solubilidad acuosa del fármaco es el factor principal que determina la velocidad de disolución. Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de partícula, el estado cristalino, el polimorfismo, el estado de hidratación, la solvatación, la complejación, tensoactivos y otros aditivos -ácidos, bases, buffers. El tamaño de partícula influye en la velocidad de disolución y en la solubilidad, ya que al disminuir el tamaño de partícula la superficie de contacto aumenta.

El estado cristalino también afecta la velocidad de disolución, ya que las características de la fase sólida del fármaco, tales como la amorficidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, han demostrado poseer una influencia significativa sobre la velocidad de disolución.

Aunque muchos factores pueden contribuir a la disolución de las dispersiones sólidas el esquema No. 3 representa un perfil que hipotéticamente se divide en cinco secciones (designadas como A-E), ⁽²⁰⁾ en donde:

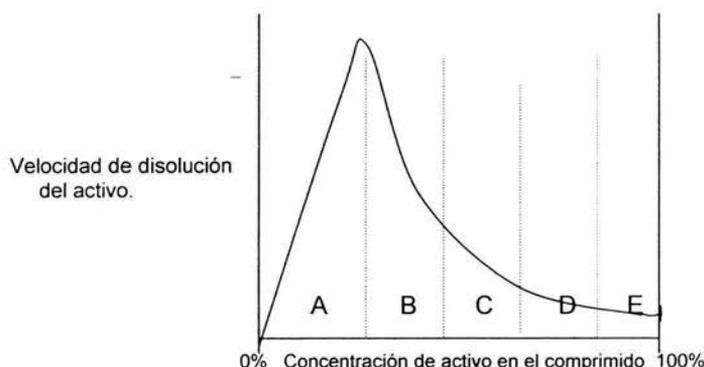


Figura No. 3 Diagrama esquemático que muestra los efectos de la composición sobre la velocidad de disolución de dispersiones sólidas medida en comprimidos de área superficial constante ⁽²⁶⁾.

A. Disolución libre. La dispersión se disuelve rápidamente produciendo un precipitado fino que se disuelve inmediatamente dando un perfil de disolución lineal. Los incrementos en el intervalo de disolución del fármaco son los más grandes en esta región.

B. Disolución impedida. Aunque la dispersión se disuelve rápidamente, un excedente de precipitado fino es generado sobre la superficie formando agregados compuestos principalmente de activo, dando un perfil de disolución lineal.

C. Disolución estratificada. El precipitado fino, más que redisolverse, cubre la superficie de la dispersión. Esto retarda la disolución hasta que esta capa se desprende generando superficies nuevas de las dispersiones, lo cual conduce a un perfil de disolución errático.

D. Se presenta erosión en el comprimido, produciendo una superficie rica en fármaco. La velocidad de disolución decrece con el tiempo dando un perfil de disolución bifásico o curvado.

E. El activo en la superficie controla la velocidad de disolución. Su recristalización da por resultado una velocidad de disolución muy baja la cual se aproxima a la del activo puro ⁽²⁰⁾.

3.2 Dispersiones sólidas.

El primer trabajo de Sekiguchi y Obi (1961) ⁽⁴⁾ fue muy importante en el campo farmacéutico utilizando dispersiones sólidas para mejorar el porcentaje de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

Chiou y Riegelman (1971), ⁽⁵⁾ definieron el término *Dispersiones sólidas* o *Dispersiones en el estado sólido* a aquellos sistemas en los cuales uno(s) ingrediente(s) activo(s) están homogéneamente dispersos en un acarreador inerte o una matriz en estado sólido preparados por el método de fusión, solvente, o por un método combinado de fusión-solvente. ^(5,21,25-36) Generalmente se utiliza polietilenglicol como acarreador para mejorar la velocidad de disolución en la formulación.

3.2.1. Tipos de dispersiones.

El término dispersiones sólidas incluye generalmente los siguientes sistemas binarios sobre la base de sus principales mecanismos de liberación. rápida:

3.2.1.1. Eutécticos.

Los sistemas eutécticos son preparados por solidificación rápida de dos componentes fundidos los cuales muestran una miscibilidad completa en el estado líquido y no presentan solubilidad como una mezcla de sólido-sólido.

Estas propiedades son caracterizadas por una depresión en el punto de fusión y puede ser ilustrado en el siguiente diagrama de fases ⁽²²⁾.

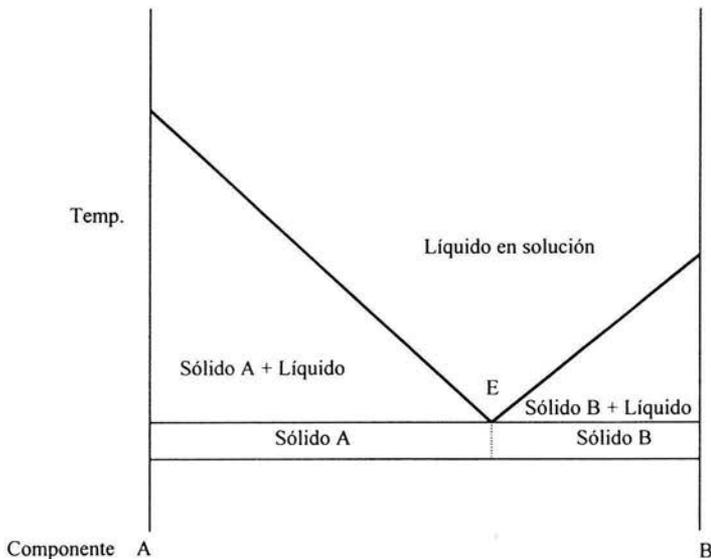


Figura No. 4. Diagrama de fases de una mezcla eutéctica simple con solubilidad sólida insignificante ⁽²²⁾.

Termodinámicamente, tal sistema se identifica como una mezcla física de dos componentes cristalinos.

Cuando un eutéctico (E) compuesto de un activo poco soluble se expone al agua o fluidos gastrointestinales, el acarreador se libera en forma cristalina fina ya que ambos componentes pueden cristalizar simultáneamente en tamaño de partícula muy pequeño. Pueden encontrarse cristales ultrafinos o coloides de eutécticos.

Existe incremento del área específica debido a la reducción de tamaño de partícula, generalmente se incrementa el intervalo de disolución y la absorción de principios activos pobremente solubles.

3.2.1.2. Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino.

En lugar de formar un eutéctico en el cual ambos el fármaco y el acarreador cristalizan simultáneamente con el método de preparación de fusión-solvente, el fármaco también puede precipitar en una forma amorfa en el acarreador cristalino. Dado que el estado amorfo es de alta energía, éste debe producir rápida disolución y absorción de la forma cristalina ya sea que los cristales sean o no dispersos en el acarreador.

3.2.1.3. Soluciones sólidas.

Una solución sólida es representada simplemente como un soluto sólido disuelto en un solvente sólido. Frecuentemente se denomina mezcla cristalina porque los dos componentes cristalizan juntos en un sistema homogéneo de una fase, cuando esto ocurre se dice que es una *solución sólida continua*, en este sistema los dos componentes son solubles en estado sólido en todas las proporciones.

En contraste a la solución sólida continua la solubilidad del soluto en el solvente sólido es limitada, por esta propiedad se denominan *soluciones sólidas discontinuas*. El típico diagrama de fases de este tipo se muestra en la figura No. 5.

Las regiones de soluciones sólidas son marcadas como las regiones alfa y beta, en estas regiones un componente es disuelto en otro componente en estado sólido.

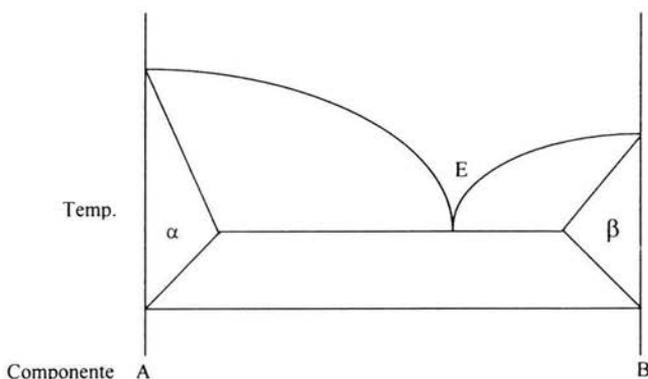


Figura No. 5 Diagrama de fases típico de una solución sólida en un sistema binario A y B. Alfa y Beta son regiones de formación de soluciones sólidas ⁽²²⁾.

3.2.1.4. Soluciones Vítreas o Suspensiones Vítreas.

Son sistemas en los cuales un soluto se disuelve en un solvente vítreo. Se caracterizan por su transparencia y fragilidad bajo la temperatura de transición vítrea. Con calentamiento, se ablandan progresiva y continuamente sin un punto de fusión preciso. Sus propiedades termodinámicas, y otras tales como volumen específico, calor específico, viscosidad, índice de refracción, compresibilidad y conductividad térmica, muestran cambios críticos alrededor de la temperatura.

3.2.1.5. Formación de compuestos o complejos.

En un sentido estricto, la modificación de una forma de dosificación de complejos (DnCm) entre el fármaco (D) y un acarreador soluble inerte no es clasificado bajo la aplicación de sistemas de dispersión sólida. El esquema muestra que la biodisponibilidad del fármaco (D) depende de la solubilidad y de la formación del complejo y por la constante de disociación de la formación del complejo. La formación de complejos se caracteriza por un englobamiento de la molécula de fármaco en la molécula de acarreador. El espacio requerido puede ser formado por una o dos moléculas ⁽²²⁾.

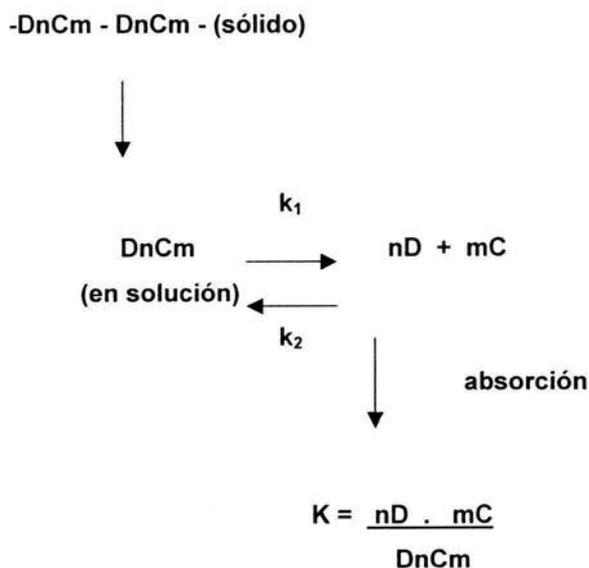


Figura No. 6. Constante de disociación K de la formación del complejo (DnCm) entre un fármaco D y un acarreador soluble inerte ⁽²²⁾.

3.2.1.6. Combinaciones y mecanismos misceláneos.

En ocasiones podemos encontrar que determinadas dispersiones sólidas no pertenecen a ninguno de los grupos anteriormente descritos y que más bien son una combinación de uno o más de ellos ⁽²²⁾.

3.2.2. Ejemplos de Dispersiones sólidas.

Las dispersiones sólidas son usadas ampliamente para incrementar el porcentaje de disolución de muchos fármacos de baja solubilidad, en la tabla No. 2 se muestra un resumen de los sistemas fármaco-acarreador publicados ⁽²²⁾.

TABLA NO. 2 ALGUNOS EJEMPLOS DE SISTEMAS DE DISPERSIONES SÓLIDAS ⁽²²⁾

| Dispersiones Sólidas | Fármaco | Acarreador |
|----------------------|---------------------------|---------------|
| Eutéctico | Fenobarbital | Urea |
| | Acetaminofen | Urea |
| | Sulfatiazoles | Urea |
| | Cloramfenicol | Urea |
| | Tolbutamida | Urea |
| | Kelina | Urea |
| | Tolbutamida | Manitol |
| Solución Sólida | Indometazina | PEG |
| | Digitoxina | PEG |
| | Acetato de hidrocortisona | PEG |
| | Sulfatiazol | Urea |
| | Griseofulvina | Pentacrititol |
| Formación cristalina | Griseofulvina | Ácido cítrico |
| | Fenobarbital | Ácido cítrico |

3.2.3. Métodos de preparación.

Para preparar las dispersiones sólidas se utilizan tres procedimientos básicos:

- 1) Proceso de cofusión.
- 2) Cosolvencia.
- 3) Por combinación (mixto o de fusión-solvente).

3.2.3.1. Método de cofusión.

Técnicamente es el método más fácil para preparar dispersiones sólidas debido a que prevé que el activo y el acarreador sean miscibles en estado líquido a través del calentamiento. Además frecuentemente los acarreadores y los fármacos pueden presentar supersaturación por enfriamiento del fundido. Bajo éstas condiciones la molécula de soluto es retenida en la matriz del solvente por el proceso de solidificación instantánea.

3.2.3.2. Método de cosolencia.

Consiste en la utilización de solventes orgánicos que se mezclan íntimamente con las moléculas del fármaco y acarreador, en el cual puede o no alcanzarse una supersaturación del soluto en el sistema, excepto si éste presenta alta viscosidad.

3.2.3.3. Método de fusión-solencia.

Es utilizado cuando se presentan problemas como inestabilidad térmica e inmiscibilidad, siendo de gran utilidad para principios activos con puntos de fusión altos o que son termolábiles. Las cantidades de solvente para disolver el fármaco son muy pequeñas, la solución se adiciona al acarreador fundido y la mezcla resultante se evapora a sequedad ^(4,23). En la tabla No. 3 se describen sus propiedades más importantes.

TABLA No.3 PROPIEDADES TECNOLÓGICAS DE DISPERSIONES SÓLIDAS PREPARADAS MEDIANTE LOS MÉTODOS DE COFUSIÓN Y COSOLVENCIA ⁽²³⁾

| | MÉTODO DE COFUSIÓN | MÉTODO DE COSOLVENCIA |
|---------------|---|---|
| Procedimiento | <ol style="list-style-type: none"> 1. Fusión de Mezcla Física: principio activo-acarreador. 2. Enfriamiento rápido para resolidificación. 3. Trituración, pulverización y tamizado del producto resolidificado. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Solución de la Mezcla Física: principio activo-acarreador. 2. Evaporación del solvente. 3. Trituración, pulverización y tamizado del producto sólido. |
| Ventajas | <ul style="list-style-type: none"> - No usa solvente tóxico. - Simplicidad y economía. | <ul style="list-style-type: none"> - Pueden utilizarse acarreadores con altos puntos de fusión. - Se evita descomposición térmica. |
| Desventajas | <ul style="list-style-type: none"> - Pueden usarse solamente Acarreadores de bajos puntos de fusión. - Posible descomposición térmica ó sublimación tanto del activo como del acarreador - Posible inmiscibilidad. | <ul style="list-style-type: none"> - es necesario el uso de solventes orgánicos. - Alto costo en la preparación. - Dificultad en la remoción del solvente. - Dificultad en la selección de un solvente común. |
| Acarreadores | <ul style="list-style-type: none"> - Ejemplos Polietilenglicoles (con bajos puntos de fusión). | <ul style="list-style-type: none"> - Ejemplo: Alcoholes alifáticos, azúcares, PVP. |

3.2.4. Métodos de caracterización ^(4,23)

Muchos métodos pueden dar información relativa a la naturaleza de dispersión sólida. En muchos casos se requiere de dos o más métodos para estudiarlos completamente, a continuación se describen brevemente.

3.2.4.1. Análisis térmico.

Este método se basa en el principio del cambio de energía térmica como función de la temperatura e incluye:

3.2.4.1.1. Método de la curva de enfriamiento.

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

3.2.4.1.2. Método de ablandamiento por fusión.

En este método una mezcla solidificada en un tubo capilar, se calienta gradualmente. Puede utilizarse un dispositivo de agitación para resultados más exactos, ya que esto facilita la obtención de un sistema homogéneo, sin embargo, la agitación afecta al punto de fusión y no al punto de ablandamiento.

El principal inconveniente de este método, es que depende de la observación subjetiva y por lo tanto no es altamente reproducible.

3.2.4.1.3. Método termomicroscópico.

Consiste en el empleo de un microscopio de luz polarizada con una plataforma de calentamiento para la construcción de diagramas de fases de sistemas binarios. La mezcla física se coloca en un portaobjetos cubierto con un cubreobjetos sellando con grasa de silicón para prevenir la sublimación. La mezcla se calienta hasta que licua completamente. Después del enfriamiento la mezcla se calienta nuevamente a una velocidad de 4 °C/min. Se determina entonces el punto de ablandamiento y el de fusión. La ventaja de este método es que requiere de una pequeña cantidad de

muestra, la desventaja es que puede caer en lo subjetivo, se limita a compuestos térmicamente estables y no se obtienen mezclas homogéneas después de la resolidificación.

3.2.4.1.4. D.T.A. (Análisis térmico diferencial.) Y DSC(Calorimetría diferencial de barrido).

Son métodos térmicos efectivos para estudiar el equilibrio de fases ya sea de compuestos puros o de mezclas. Los efectos diferenciales, asociados con cambios físicos o químicos, se registran automáticamente en función de la temperatura o del tiempo, conforme la sustancia se calienta a una velocidad uniforme. Además del ablandamiento y la fusión pueden detectarse cuantitativamente transiciones polimórficas, evaporación, sublimación, desolvación y otros tipos de descomposición. La mayor ventaja de emplear esta técnica es la construcción de diagramas de fase de alta reproducibilidad, permite un mayor intervalo de temperatura y resultados de mayor resolución.

3.2.4.2. Método de difracción de rayos X.

En este método la intensidad de la refracción de los rayos X de una muestra se mide como función de los ángulos de difracción. El método de difracción es una herramienta muy importante y eficiente en el estudio de la naturaleza física de las dispersiones sólidas.

Pueden también determinarse por este método muchos diagramas de fases de compuestos inorgánicos y metales. Su mayor desventaja es que con frecuencia no se puede diferenciar una precipitación amorfa de una dispersión molecular a bajas concentraciones de activo en una dispersión, esto se debe a la desaparición de los picos de difracción de soluto cristalino en ambos sistemas ⁽²³⁾.

3.2.4.3. Método microscópico.

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

3.2.4.4. Método espectroscópico.

La espectroscopia de absorción en el visible se utiliza para estudiar sistemas de dispersión con bajas concentraciones de compuestos coloridos como beta-carótenos. La espectroscopia de infrarrojo se utiliza ampliamente para la detección de bandas de compuestos que permiten determinar o no la presencia de interacciones químicas; también se utilizan para estudiar soluciones sólidas ⁽⁴⁾.

3.2.4.5. Método de Velocidad de disolución.

El método de velocidad de disolución involucra la comparación de las constantes de disolución del soluto como dispersión molecular "in vitro" en comprimidos de área superficial constante, de dispersiones moleculares y de mezclas físicas de la misma composición química. La técnica es simple en funcionamiento, excepto que en algunos sistemas binarios la superficie del comprimido puede no permanecer constante. La disolución casi instantánea de los sistemas de dispersión hace difícil su comparación cuantitativa con la disolución de las mezclas físicas. La aplicación de este método también requiere:

-
- a. Que la velocidad de disolución observada sea proporcional al área superficial.
 - b. Una diferencia razonable entre la velocidad de disolución de la mezcla física y la correspondiente dispersión sólida.
 - c. En el uso de la misma forma polimórfica de un activo en la tableta de la mezcla física.

3.3. Aplicaciones.

Además del mejoramiento en la absorción la técnica de dispersiones sólidas tiene numerosas aplicaciones farmacéuticas que aún deben explorarse. Esta técnica puede utilizarse para obtener una distribución homogénea de una pequeña cantidad de principio activo en el estado sólido, estabilizar principios activos inestables, para dispersar líquidos o compuestos gaseosos, para formular una dosis primaria de liberación rápida en una forma de dosificación de liberación sostenida y para formular regímenes de acción sostenida o prolongada de principios activos solubles usando acarreadores pobremente solubles o insolubles. Hay sistemas en los cuales el fármaco se distribuye sobre la superficie de un acarreador hidrosoluble para incrementar la disolución, tales sistemas se denotan como dispersiones sólidas de superficie ⁽⁴⁾.

3.4. Ventajas.

Muchas de las ventajas que se les atribuyen derivan de sus velocidades de disolución rápidas, producen un incremento en la velocidad y en su grado de absorción de los fármacos, esto sugiere que la dosificación de activos en dispersiones sólidas podría disminuirse. Por otra parte, el incremento de la disolución y la rapidez de absorción asociada puede reducir la proporción de activo metabolizado. Otra ventaja es la especificidad del principio activo y el acarreador, ya que algunos polímeros pueden proteger ciertos activos, hacerlos más manejables o prevenir problemas de biodisponibilidad debidos a polimorfismo ⁽²²⁾.

3.5. Desventajas.

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

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

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

Otros problemas que podemos encontrar, incluyen la descomposición durante la preparación (métodos) y los problemas de formulación. Por otra parte la administración oral de dispersiones sólidas sin la correspondiente reducción de la dosis puede dar por resultado una alta incidencia de efectos secundarios ⁽²²⁾.

3.6 Propiedades características de las materias primas.

3.6.1. Albendazol.

La presencia de enfermedades parasitarias producidas por helmintos en la población se encuentra determinada por múltiples factores tales como las condiciones geográficas, la higiene y las costumbres de la población.

El Albendazol es un antihelmíntico bucal de amplio espectro del grupo de los benzimidazoles desarrollado como un producto veterinario, pero ya no se expende

para uso general en los Estados Unidos, sin embargo se emplea para infecciones por oxiuros, además ha demostrado ser efectivo contra trematodos, nemátodos y cestodos del ganado vacuno, ovino, caballar y porcino, gallinas, ratas y ratones.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos en todo el mundo para determinar la actividad del fármaco en helmintiasis humana, encontrándose que es efectivo contra las parasitosis más frecuentes en el humano (áscaris lumbricoides, trichuris trichuria, ancylostoma, enterobius vermiculares, strongyloides stercoralis), aunque su eficacia varía entre especies. Recientemente ha demostrado ser muy efectivo para el tratamiento de neurocisticercosis.

La baja incidencia de reacciones adversas lo hacen un candidato adecuado para el tratamiento de neurocisticercosis parenquimatosa. En un estudio de investigación clínica en México en siete pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis, los cuales fueron tratados con Albendazol, reportándose un 86% de remisión total de los quistes por lo que los autores concluyeron que el Albendazol es altamente efectivo en esta parasitosis tisular. El alto porcentaje de enfermedades parasitarias y de neurocisticercosis en México ha incrementado el uso terapéutico de Albendazol ^(38,39).

3.6.1.1. Química, absorción, metabolismo y eliminación.

Después de su administración bucal, este fármaco se absorbe y metaboliza con rapidez, principalmente hasta sulfóxido de Albendazol, y en menor grado hasta otros metabolitos. Su vida media es de ocho a nueve horas. Los metabolitos se excretan sobre todo por orina y solo una pequeña cantidad por las heces.

3.6.1.2. Contraindicaciones.

Para el embarazo y la presencia de úlceras en aparato digestivo.

3.6.1.3. Efecto farmacológico.

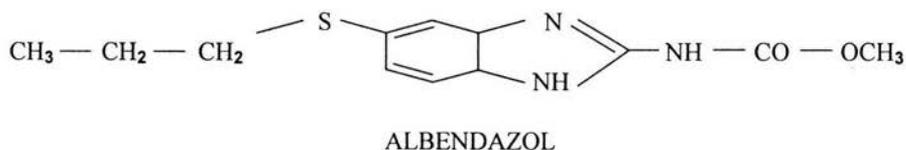
El Albendazol bloquea la captación de glucosa en las etapas larvaria y adulta de los parásitos sensibles agotando sus reservas de glucógeno y disminuyendo la formación de ATP, como resultado el parásito queda inmovilizado y muere.

3.6.1.4. Reacciones adversas.

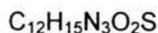
Cuando se usa el Albendazol de 1 a 3 días al parecer no tiene efectos secundarios significativos. Se le ha atribuido leve malestar epigástrico transitorio, diarrea, cefalea, náuseas, mareos e insomnio en aproximadamente 6 % de los pacientes ^(37,43).

3.6.1.5. Fórmula y peso molecular.

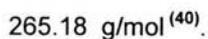
3.6.1.5.1. Fórmula estructural.



3.6.1.5.2. Fórmula molecular o empírica.



3.6.1.5.3. Peso molecular.



3.6.1.6. Nomenclatura.

3.6.1.6.1. Nombres químicos.

1. Metil 5-propiltio-1-H Benzimidazol-2- il –carbamato.
2. Metil 5-(propiltio) Benzimidazol-2- carbamato.
3. [5-(propiltio)-1 H-benzimidazol-2 il] ácido carbámico metil éster.
4. (5-propiltio)-2-carbametoxiamino-benzimidazol.

3.6.1.6.2. Nombres genéricos.

- a. Albendazol.
- b. Tiabendazol.
- c. Valbazen.

3.6.1.6.3. Nombres comerciales.

- Almidazol: Tabletas. Laboratorio Criopharma.
- Vermilan Plus: Tabletas y suspensión. Streger.
- Zentel: Tabletas y suspensión. SmithKline Beechman Farmacéutica.
- Eskazole: Tabletas. Armstrong.
- Bendapar: tabletas. Laboratorio Fustery.
- Digezanol: Tabletas y Suspensión. Laboratorio Hormona.
- Entoplus: Tabletas y Suspensión. Laboratorio Diva.
- Gascop: Tabletas y Suspensión. Valdecasas.
- Lurdex: Tabletas. Liferpal.

3.6.1.7. Composición elemental.

| | |
|------------|------------|
| C: 54.32 % | O: 12.06 % |
| H: 5.70 % | S: 12.08 % |
| N: 15.84 % | |

3.6.1.8. Apariencia, color, olor.

Es un sólido amorfo de color blanco, olor característico. Como materia prima debe contener no menos de 95 % y no más del equivalente al 105 % de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ calculado en base seca.

3.6.1.9. Punto de fusión.

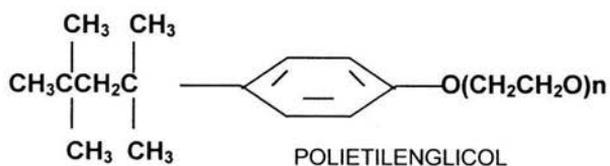
208-210 °C ⁽³⁸⁾.

3.6.1.10. Solubilidad.

Insoluble en agua, soluble en dimetil sulfóxido y ácido acético, soluble en ácidos y bases fuertes. La adición de un cosolvente por ejemplo un alcohol incrementa su solubilidad ^(41,42,44-47).

3.6.2. Polietilenglicol.

3.6.2.1. Fórmula estructural.



3.6.2.2. Nomenclatura.

3.6.2.2.1 Nombre químico.

α -hidro- ω -hidroxipoli-(oxi-1,2-etaneidil)

Poly (oxy-1,2-etaneidil), α -hidro- ω -hydroxy-carbowaxes.

3.6.2.2.2. Nombres comerciales.

- Carbowax.
- Poliglicol o Glicol de poliéter.
- Macrogol.
- Polioxietilenglicol.
- Polioxietileno.

3.6.2.3. Usos y Propiedades Generales.

Son agentes plastificantes, ablandadores, humectantes, lubricantes y tienen acción disolvente sobre algunos plásticos. Se disuelven en agua formando soluciones transparentes. Solubles en muchos disolventes orgánicos, la mayor parte solubles en alcoholes, muy solubles en hidrocarburos aromáticos, muy poco solubles en hidrocarburos alifáticos. Inertes a muchos agentes químicos. No se hidrolizan ni se deterioran con el almacenamiento, tienen baja presión de vapor. No favorecen el desarrollo de hongos.

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

Son polímeros líquidos claros o sólidos blancos cerosos de fórmula general $H(OCH_2OCH_2)_nCH_2OH$: En general cada PEG se identifica con un número que corresponde a su peso molecular promedio, ya que sus propiedades varían en función de este.

El peso molecular del PEG afecta para algunas dispersiones sólidas de tal manera que la velocidad de disolución del polímero disminuye con el incremento de su peso molecular. Para algunos principios activos el efecto anterior se cumple, mientras que para otros la velocidad de disolución decrece con la disminución del peso molecular del PEG. En general hay mejoramiento de la velocidad de disolución con el incremento del porcentaje del acarreador.

3.6.2.4. Polietilenglicol 400.

Líquido viscoso, higroscópico, olor característico, densidad a 25 °C: 1.128 g/cm³, intervalo de solidificación: 4-8 °C, viscosidad a 25 °C (210 °F): 7.3 Centistokes. DL₅₀ oral en ratas: 30 ml/Kg.

3.6.2.5. Polietilenglicol 4000.

Sólido blanco, ceroso, punto de solidificación 58-62 °C. Flash Point > 475 °F. Solubilidad acuosa a 20 °C: aproximadamente 50 % w/w. Insoluble en éter de petróleo. Viscosidad a 210 °F: 600 – 750 Centistokes. El pH en solución acuosa al 5 % es aproximadamente 6.35.

3.6.2.6. Polietilenglicol 6000.

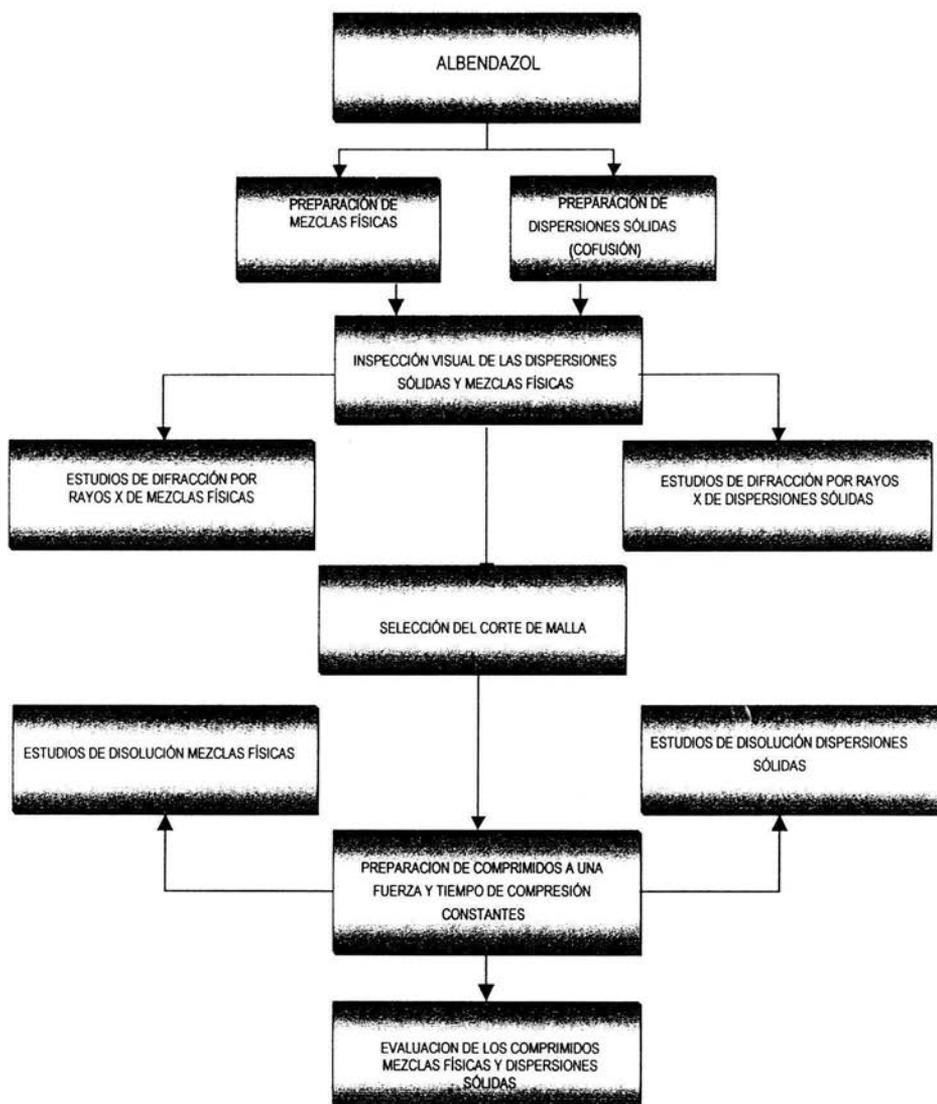
Polvo u hojuelas de color blanco cremoso, viscosidad (210 °F): 470-900 Centistokes. DL₅₀ oral en ratas: 50 g/Kg. El tamaño molecular del polímero favorece la formulación de soluciones sólidas intersticiales. Retarda la cristalización de los fármacos y favorece su empleo en el método de cofusión para preparación de dispersiones sólidas.

Se disuelve en una gran variedad de solventes orgánicos (metanol, etanol, acetona y cloruro de metileno, ligeramente soluble en éter e hidrocarburos alifáticos), y por lo tanto puede emplearse en el método de cosolvencia, ya que da soluciones viscosas que retardan la cristalización.

Algunas veces se presentan problemas de estabilidad y de formación de complejos poco solubles en agua, sin embargo es un excelente acarreador porque no es absorbible ^(25,30,48).

4. Parte Experimental.

4.1. Diagrama de flujo de la parte experimental.



4.2. Metodología Experimental.

4.2.1. Materiales y métodos.

4.2.1.1. Reactivos:

Albendazol grado USP.

Polietilenglicol (PEG) 400, 4000 y 6000.

Ácido clorhídrico grado reactivo.

Agua destilada

Metanol absoluto grado analítico.

4.2.1.2. Equipo:

Prensa hidráulica Carver Press.

Balanza analítica Sauter Modelo 414 (Germany).

Difractómetro de rayos X Siemens D-5000.

Espectrofotómetro (U.V-visible) Bausch & Lomb Spectronic 2000.

Disolutor USP tipo II de 6 paletas de fabricación nacional.

Fisher-Johns Melting Point Apparatus.

4.2.1.3. Material:

Vaso de precipitado de 50, 100 y 500 ml.

Pipetas graduadas de 5, 10, 25 y 50 ml graduadas y volumétricas.

Vidrios de reloj.

Matraces volumétricos de 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 500 y 1000 ml.

Mortero y pistilo.

Papel filtro Watman No. 2

Malla del No. 100.

4.2.1.4. Métodos:

1. Espectrofotometría de Ultravioleta.
2. Coevaporación y Mezclado.
3. Velocidad de disolución.
4. Difracción de rayos X.

4.3. Preparación de mezclas físicas.

Se pesaron las cantidades necesarias para formar lotes de 5 g con las proporciones planteadas del fármaco-acarreador. Se prepararon mezclas físicas por el método tradicional (excipientes asociados) con un tiempo de mezclado de 10 minutos, a los PEGs 4000 y 6000 fue necesario molerlos previamente, ya que se encuentran en forma de escamas, a excepción del PEG 400 que se encuentra en estado líquido. Los porcentajes utilizados en cada uno de los lotes de fármaco-acarreador (Alb: PEG) son expuestos en la tabla No.4.

TABLA No. 4. MEZCLAS FÍSICAS

| PORCENTAJE DE FARMACO (%) | PORCENTAJE DE ACARREADOR (%) | | |
|---------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | *PEG 400 | PEG 4000 | PEG 6000 |
| 90 | 10 | -- | -- |
| 80 | 20 | 20 | 20 |
| 60 | -- | 40 | 40 |
| 40 | -- | 60 | 60 |
| 20 | -- | 80 | 80 |

*No fue posible preparar mezclas en proporciones mayores para PEG 400.

4.4. Preparación de dispersiones sólidas.

En la parte que constituye los estudios preliminares para la preparación de dispersiones sólidas se realizaron varias pruebas para analizar la factibilidad del método por fusión. Para tal efecto se fundió por separado el polietilenglicol y el Albendazol, sin embargo se considero que este método no era adecuado en virtud de que el Albendazol fundía con descomposición. A partir de esto se opto por preparar las dispersiones a través del método de cofusión, a temperatura menor al punto de fusión del Albendazol.

Se prepararon las dispersiones sólidas pesando las cantidades necesarias para formar lotes de 5 g con las proporciones planteadas de fármaco-acarreador a partir de las mezclas físicas (testigos), calentando el PEG en baño maría a una temperatura de 80 °C* aproximadamente, hasta que este fundió por completo, incorporándose el Albendazol con agitación constante. Las mezclas fundidas fueron solidificadas al ser enfriadas estas a temperatura ambiente. Una vez que las dispersiones sólidas solidificaron fueron molidas hasta obtener la pulverización total, tamizadas a través de una malla 100 y comprimidas. Cada uno de los polvos se colocaron en recipientes color ámbar protegidos de la luz a temperatura ambiente (Ver tabla 5).

TABLA No. 5 DISPERSIONES SÓLIDAS

| PORCENTAJE DE FARMACO (%) | PORCENTAJE DE ACARREADOR (%) | | |
|---------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | PEG 400 | PEG 4000 | PEG 6000 |
| Albendazol | PEG 400 | PEG 4000 | PEG 6000 |
| 90 | 10 | -- | -- |
| 80 | 20 | 20 | 20 |
| 60 | -- | 40 | 40 |
| 40 | -- | 60 | 60 |
| 20 | -- | 80 | 80 |

* La bibliografía indica una temperatura de fusión del Albendazol de 208 a 210 °C. ⁽³⁸⁾.

4.4.1. Estudios de disolución.

Se pesaron muestras de 500 mg de polvo comprimiéndolas en una prensa hidráulica a una fuerza de compresión constante de 2.5 toneladas, durante 10 segundos. Se sometieron a la prueba de disolución se utilizó la HCl 1 N., manteniendo las condiciones de volumen, temperatura, velocidad de agitación y longitud de onda, las cuales fueron de 900 ml, 37 °C, 50 r.p.m. y 250 nm respectivamente, utilizando el método de paletas.

Para determinar el perfil de disolución se tomaron alícuotas de 5 ml a los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 30, 45, 90 y 120 min., las cuales fueron diluidas, filtradas y cuantificadas espectrofotométricamente.

4.5. Métodos de evaluación de los comprimidos

4.5.1. Dureza.

Se realizó el ensayo de dureza por medio de un punzón a los lotes de tabletas fabricadas.

4.5.2. Friabilidad.

Se realizó la prueba a cada lote durante 4 minutos a 100 revoluciones, posteriormente se observa el deterioro, las tabletas se pesan y se comparan con su peso inicial. Se considera satisfactorio una pérdida de peso de 0.8 – 1.0 %.

4.6. Estudios de difracción por rayos X.

Una pequeña cantidad de cada una de las mezclas físicas, dispersiones sólidas y del Albendazol es colocada en un porta-muestras de aluminio a

temperatura ambiente, fuente de cobre, ángulo 2θ (2.500-50.000), a una velocidad de paso de $0.0500^\circ/\text{s}$., voltaje de 30 Kv, corriente 20 mA y colimadores 2,2,2,0.6.

5. Resultados.

5.1. Cinética de disolución.

En las figuras 7-9 se presentan los perfiles de disolución del Albendazol USP y de las Dispersiones Sólidas de Albendazol:PEG 400, 4000 y 6000 en HCl 1 N en las proporciones que fueron preparadas (tabla No. 5).

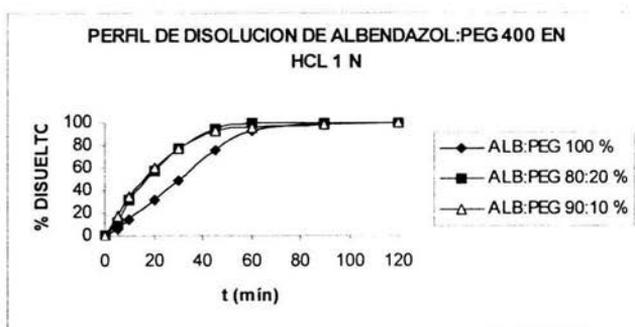


FIGURA No.7 Perfil de disolución de D.S. Albendazol: PEG 400.

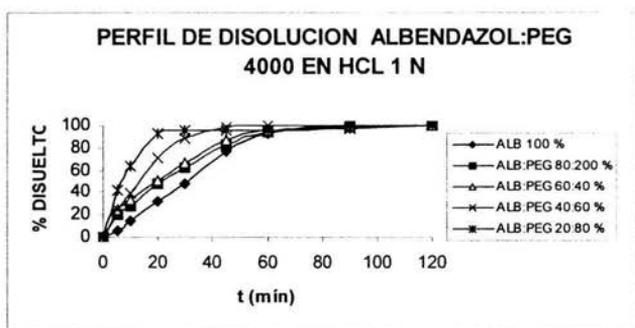


FIGURA No.8 Perfil de disolución D.S. Alb: PEG 4000.

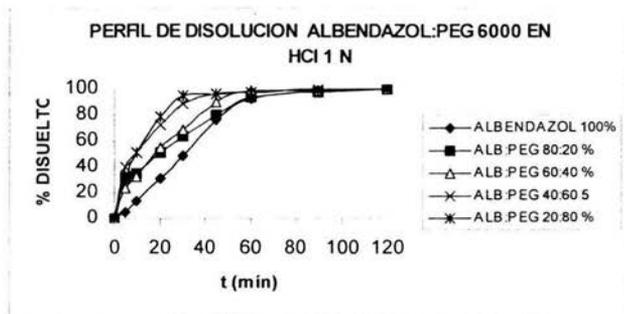


FIGURA No.9 Perfil de disolución D.S. Alb: PEG 6000.

Los perfiles de disolución de Albendazol USP y de las Mezclas Físicas Albendazol: PEG 400,4000 y 6000 se muestran en las figuras 10-12.

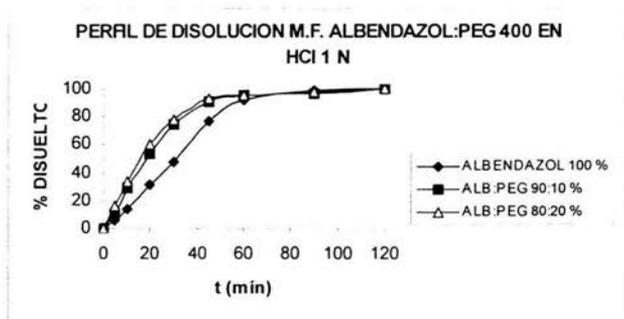


FIGURA. No.10 Perfil de disolución M.F. Alb: PEG 400.

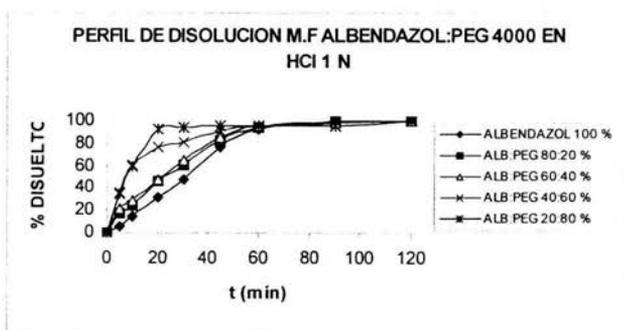


FIGURA No. 11 Perfil de disolución M.F. Albendazol: PEG 4000

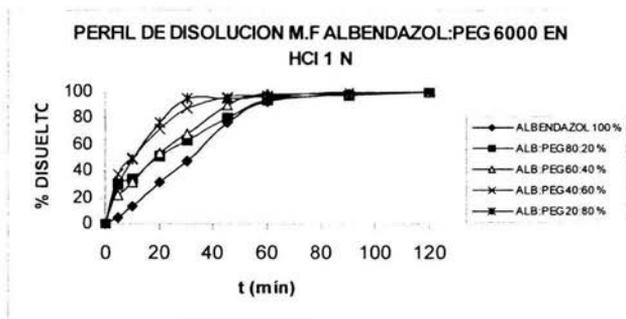


FIGURA No.12 Perfil de disolución M.F. Alb: PEG 6000.

Con la finalidad de establecer una variable de respuesta comparativa para las diferentes Dispersiones Sólidas y las Mezclas Físicas, se determinó el valor de la constante de velocidad de disolución considerando un modelo cinético de orden cero hasta los 30 minutos del estudio.

$$C = kt$$

Donde :

C es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo t;

K es la constante de velocidad de disolución;

t es el tiempo.

En las tablas 6 y 7 se muestran los parámetros de regresión obtenidos de los perfiles de disolución del Albendazol USP, de las Dispersiones Sólidas y de las Mezclas Físicas de Albendazol: PEG 400.

TABLA No. 6 PARÁMETROS DE REGRESIÓN OBTENIDOS DE LA PARTE LINEAL DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN ALBENDAZOL USP, D.S.Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 400 HASTA LOS 30 MINUTOS.

| ALBENDAZOL: PEG 400 | | | | | |
|----------------------------|----------------------|--------|--------|-----------------|--------|
| PORCENTAJE (%) | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | MEZCLAS FÍSICAS | |
| | 100 | 90:10 | 80:20 | 90:10 | 80:20 |
| m | 1.6480 | 2.6356 | 2.6079 | 2.5164 | 2.6108 |
| b | -1.5684 | 1.3756 | 3.9711 | 0.9302 | 3.5941 |
| r | 0.9983 | 0.9954 | 0.9906 | 0.9955 | 0.9931 |
| r ² | 0.9967 | 0.9908 | 0.9813 | 0.9911 | 0.9826 |

TABLA No. 7 PARÁMETROS DE REGRESIÓN OBTENIDOS DE LA PARTE LINEAL DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN D.S. Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 4000 Y 6000 HASTA LOS 30 MINUTOS.

| ALBENDAZOL: PEG 4000 | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|--------|--------|-----------------|--------|---------|---------|
| PORCENTAJE (%) | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS FÍSICAS | | | |
| | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| m | 2.0017 | 2.0542 | 2.9175 | 2.9978 | 1.9943 | 2.0447 | 2.4982 | 3.0919 |
| b | 5.5545 | 8.3493 | 6.5983 | 9.6924 | 4.1624 | 6.2195 | 18.6435 | 16.0396 |
| r | 0.9855 | 0.9731 | 0.9876 | 0.913 | 0.9909 | 0.9846 | 0.8984 | 0.9321 |
| r ² | 0.9713 | 0.9468 | 0.9754 | 0.9279 | 0.9819 | 0.9694 | 0.8071 | 0.8688 |

| ALBENDAZOL: PEG 6000 | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|--------|--------|------------------|---------|--------|--------|
| PORCENTAJE (%) | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS. FÍSICAS | | | |
| | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| m | 1.8693 | 2.1958 | 2.6547 | 3.0397 | 1.8638 | 1.8895 | 2.6685 | 3.0864 |
| b | 12.073 | 7.7749 | 15.881 | 11.964 | 11.4991 | 13.6158 | 14.719 | 9.6944 |
| r | 0.9352 | 0.9776 | 0.9434 | 0.95 | 0.9403 | 0.9958 | 0.9511 | 0.9784 |
| r ² | 0.8747 | 0.9557 | 0.8901 | 0.9409 | 0.8842 | 0.9916 | 0.9046 | 0.9573 |

En la tabla No. 8 se muestran los valores de las constantes de velocidad de disolución de los diferentes sistemas.

TABLA No. 8 CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE LOS SISTEMAS.

| FORMULACION | K DE VELOCIDAD DE DISOLUCION D. SÓLIDA | K DE VELOCIDAD DE DISOLUCION M.FÍSICA |
|-----------------------|---|--|
| ALBENDAZOL USP | 1.648 | - |
| PEG 400 | | |
| 90:10 | 2.6356 | 2.5164 |
| 80:20 | 2.6079 | 2.6108 |
| PEG 4000 | | |
| 80:20 | 2.0017 | 1.9942 |
| 60:40 | 2.0542 | 2.0447 |
| 40:60 | 2.9175 | 2.4982 |
| 20:80 | 2.9978 | 3.0917 |
| PEG 6000 | | |
| 80:20 | 1.8693 | 1.8638 |
| 60:40 | 2.1958 | 1.8895 |
| 40:60 | 2.6547 | 2.6685 |
| 20:80 | 3.0797 | 3.0864 |

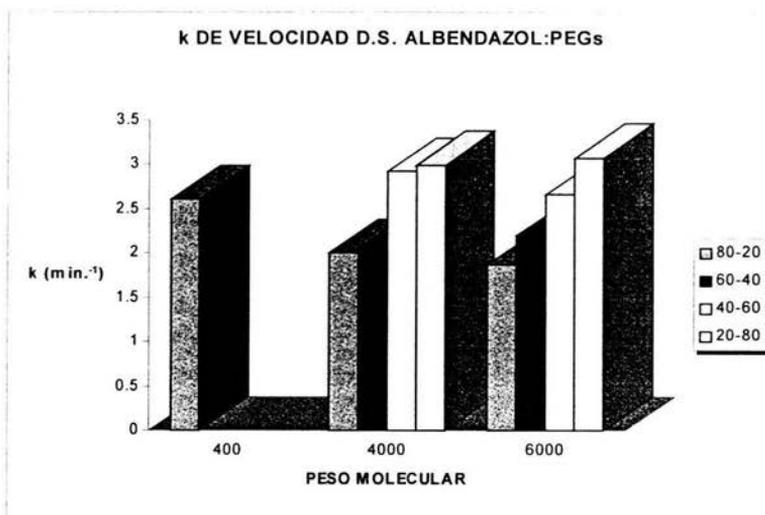


FIGURA No.13. Constante de velocidad K. de D.S. en función a la proporción de PEG.

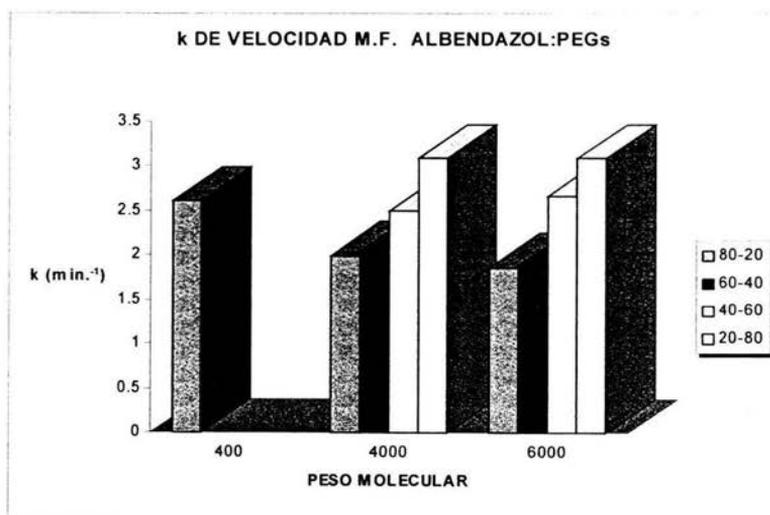


FIGURA No. 14. Constante de velocidad K. de M.F. en función a la proporción de PEG.



FIGURA No. 15 K de velocidad de disolución D.S. y M.F. (80:20) en función al peso molecular del PEG



FIGURA No. 16 K de velocidad de disolución D.S. y M.F. (60:40) en función al peso molecular del PEG.

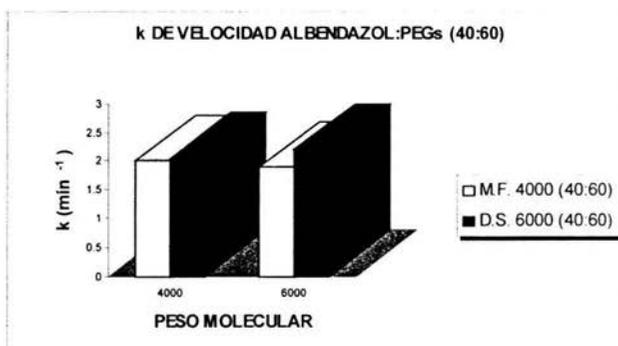


FIGURA No. 17 K de velocidad de disolución D.S. y M.F. (40:60) en función al peso molecular del PEG.

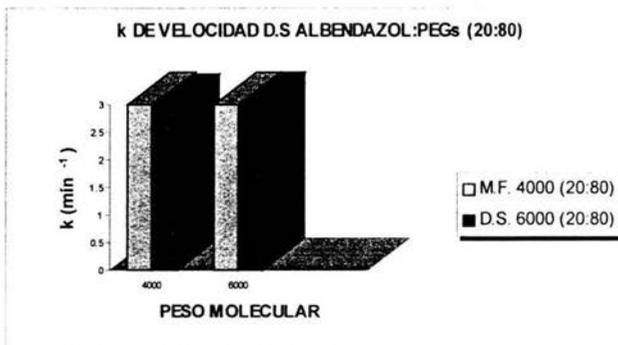


FIGURA No. 18 K de velocidad de disolución D.S. y M.F. (20:80) en función al peso molecular del PEG.

5.2. Métodos de evaluación de los comprimidos.

5.2.1. Dureza.

TABLA NO. 9. DUREZA DE COMPRIMIDOS.

| DISPERSIONES SÓLIDAS | | |
|----------------------|----------|---------------------------|
| ALBENDAZOL USP | PEG 400 | DUREZA Kg/cm ² |
| 100 | - | 1.60 |
| 90 | 10 | 1.70 |
| 80 | 20 | 1.64 |
| | PEG 4000 | |
| 80 | 20 | 1.68 |
| 60 | 40 | 1.70 |
| 40 | 60 | 1.72 |
| 20 | 80 | 1.80 |
| | PEG 6000 | |
| 80 | 20 | 1.70 |
| 60 | 40 | 1.74 |
| 40 | 60 | 1.77 |
| 20 | 80 | 1.83 |
| MEZCLAS FÍSICAS | | |
| | PEG 400 | |
| 90- | 10 | 1.64 |
| 80 | 20 | 1.60 |
| | PEG 4000 | |
| 80 | 20 | 1.63 |
| 60 | 40 | 1.65 |
| 40 | 60 | 1.69 |
| 20 | 80 | 1.71 |
| | PEG 6000 | |
| 80 | 20 | 1.70 |
| 60 | 40 | 1.72 |
| 40 | 60 | 1.75 |
| 20 | 80 | 1.80 |

TABLA No. 10 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE DUREZA ALBENDAZOL USP, D.S. Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 400

| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | |
|--------|----------------------|---------------------|-------|
| | ALBENDAZOL USP | ALBENDAZOL: PEG 400 | |
| DUREZA | 100 | 90:10 | 80:20 |
| MEDIA | 1.60 | 1.70 | 1.64 |
| S | 0.034 | 0.016 | 0.019 |
| % CV | 1.1 | 0.92 | 1.16 |
| | MEZCLAS FÍSICAS | | |
| DUREZA | - | 90:10 | 80:20 |
| MEDIA | - | 1.64 | 1.60 |
| S | - | 0.011 | 0.016 |
| % CV | - | 0.63 | 0.98 |

TABLA No.11 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE DUREZA D.S. Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 4000 Y 6000.

| ALBENDAZOL: PEG 4000 | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS FÍSICAS | | | |
| % | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| MEDIA | 1.68 | 1.70 | 1.72 | 1.80 | 1.63 | 1.65 | 1.69 | 1.71 |
| S | 0.041 | 0.031 | 0.022 | 0.039 | 0.038 | 0.018 | 0.022 | 0.026 |
| % CV | 0.70 | 1.08 | 0.81 | 1.13 | 1.15 | 0.68 | 0.95 | 0.97 |
| ALBENDAZOL: PEG 6000 | | | | | | | | |
| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS FÍSICAS | | | |
| % | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| MEDIA | 1.70 | 1.74 | 1.77 | 1.83 | 1.70 | 1.72 | 1.75 | 1.80 |
| S | 0.032 | 0.018 | 0.028 | 0.020 | 0.024 | 0.023 | 0.025 | 0.018 |
| % CV | 1.04 | 0.69 | 1.00 | 0.68 | 0.92 | 0.92 | 0.91 | 0.61 |

5.2.2. Friabilidad.

TABLA NO.12. FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS.

| DISPERSIONES SÓLIDAS | PORCENTAJE (%) | PESO INICIAL (mg) | PESO FINAL (mg) | FRIABILIDAD (%) |
|----------------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| ALBENDAZOL USP | 100 | 500.2 | 496.0 | 0.84 |
| ALBENDAZOL: PEG 400 | 90:10 | 500.1 | 494.50 | 1.1 |
| | 80:20 | 500.0 | 495.0 | 1.0 |
| ALBENDAZOL: PEG 4000 | 80:20 | 500.3 | 4.96.3 | 0.80 |
| | 60:40 | 500.4 | 496.5 | 0.78 |
| | 40:60 | 500.1 | 496.3 | 0.76 |
| | 20:80 | 500.2 | 496.8 | 0.68 |
| ALBENDAZOL: PEG 6000 | 80:20 | 500.5 | 496.6 | 0.78 |
| | 60:40 | 500.3 | 496.7 | 0.72 |
| | 40:60 | 500.2 | 496.9 | 0.66 |
| | 20:80 | 500.4 | 497.3 | 0.62 |
| MEZCLAS FÍSICAS | PORCENTAJE (%) | PESO INICIAL (mg) | PESO FINAL (mg) | FRIABILIDAD (%) |
| ALBENDAZOL: PEG 400 | 90:10 | 500.2 | 495.3 | 0.98 |
| | 80:20 | 500.0 | 494.8 | 1.04 |
| ALBENDAZOL: PEG 4000 | 80:20 | 500.3 | 4.96.1 | 0.84 |
| | 60:40 | 500.3 | 496.3 | 0.80 |
| | 40:60 | 500.0 | 496.1 | 0.78 |
| | 20:80 | 500.4 | 496.5 | 0.78 |
| ALBENDAZOL: PEG 6000 | 80:20 | 500.3 | 496.1 | 0.84 |
| | 60:40 | 500.3 | 496.3 | 0.80 |
| | 40:60 | 500.2 | 496.7 | 0.70 |
| | 20:80 | 500.4 | 497.1 | 0.66 |

TABLA No. 13 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE FRIABILIDAD ALBENDAZOL USP, D.S. Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 400

| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | |
|-------------|----------------------|--------------|-------|
| | ALBENDAZOL | ALB: PEG 400 | |
| FRIABILIDAD | 100 | 90:10 | 80:20 |
| MEDIA | 0.81 | 0.81 | 0.88 |
| S | 0.013 | 0.010 | 0.013 |
| % CV | 1.65 | 1.28 | 1.44 |
| | MEZCLAS FÍSICAS | | |
| MEDIA | - | 0.81 | 0.89 |
| S | - | 0.010 | 0.014 |
| % CV | - | 1.25 | 1.53 |

TABLA No.14 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE FRIABILIDAD D.S. Y M.F. ALBENDAZOL: PEG 4000 y 6000.

| ALBENDAZOL: PEG 4000 | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS FÍSICAS | | | |
| | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| % | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| MEDIA | 0.8 | 0.87 | 0.87 | 0.87 | 0.8 | 0.87 | 0.87 | 0.88 |
| S | 0.015 | 0.14 | 0.15 | 0.16 | 0.011 | 0.014 | 0.014 | 0.015 |
| % CV | 1.85 | 1.62 | 1.72 | 1.82 | 1.42 | 1.58 | 1.58 | 1.71 |
| ALBENDAZOL: PEG 6000 | | | | | | | | |
| | DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | MEZCLAS FÍSICAS | | | |
| | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| % | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| MEDIA | 0.81 | 0.82 | 0.81 | 0.81 | 0.81 | 0.82 | 0.81 | 0.82 |
| S | 0.014 | 0.015 | 0.04 | 0.013 | 0.014 | 0.012 | 0.014 | 0.013 |
| % CV | 1.73 | 1.78 | 1.70 | 1.65 | 1.72 | 1.53 | 1.72 | 1.54 |

5.3.- Estudios de difracción por rayos X.

Los resultados de los principales ángulos de difracción por rayos X para Albendazol USP, Mezclas Físicas y Dispersiones sólidas se muestran en las tablas 15-18.

TABLA No.15 PRINCIPALES ÁNGULOS DE
DIFRACCIÓN ALBENDAZOL Y D.S. ALBENDAZOL: PEG 400.

| ALBENDAZOL: PEG 400 | | | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| DISPERSIONES SÓLIDAS | | | |
| PORCENTAJE (%) | ALBENDAZOL USP | 80:20 | 90:10 |
| 20 | 24.5347 | 24.6666 | 24.6666 |
| | 25.3263 | 25.4583 | 25.4583 |
| | 27.1736 | 27.0416 | 27.0416 |
| | 29.1529 | 29.1529 | 29.1529 |
| | 30.6041 | 30.4722 | 30.6041 |

TABLA No.16. PRINCIPALES ÁNGULOS DE DIFRACCIÓN D.S. ALBENDAZOL: PEG 4000 Y 6000.

| ALBENDAZOL: PEG 4000 | | | | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | | |
| PORCENTAJE (%) | PEG 4000 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| 20 | 18.9930 | 18.0694 | 19.125 | 18.9930 | 18.0694 |
| | 23.2152 | 19.1250 | 23.2152 | 23.2152 | 19.1250 |
| | 26.1180 | 24.6666 | 24.6666 | 24.6666 | 23.2152 |
| | 26.7777 | 25.4583 | 25.4583 | 25.4587 | 24.6666 |
| | 27.7013 | 27.0419 | 27.0416 | 26.9097 | 25.4583 |
| ALBENDAZOL: PEG 6000 | | | | | |
| DISPERSIONES SÓLIDAS | | | | | |
| PORCENTAJE (%) | PEG 6000 | 80:20 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| 20 | 20.4444 | 19.1250 | 17.9375 | 18.0694 | 17.9375 |
| | 23.2152 | 23.2152 | 18.9930 | 19.1250 | 18.9930 |
| | 26.1180 | 25.5902 | 23.2152 | 23.2152 | 23.2152 |
| | 26.7777 | 27.0416 | 24.5347 | 24.5347 | 24.5347 |
| | 27.7013 | 27.7013 | 25.4583 | 25.4583 | 25.4583 |

TABLA No.17. PRINCIPALES ÁNGULOS DE DIFRACCIÓN M.F. ALBENDAZOL: PEG 4000.

| ALBENDAZOL: PEG 4000 | | | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| MEZCLAS FISICAS | | | | |
| PORCENTAJE (%) | PEG 4000 | 60:40 | 40:60 | 20:80 |
| 2θ | 18.9930 | 19.425 | 19.425 | 19.425 |
| | 23.2152 | 23.675 | 23.675 | 23.675 |
| | 26.1180 | 25.1625 | 25.1625 | 24.95 |
| | 26.7777 | 26.0125 | 26.0125 | 26.65 |
| | 27.7013 | 27.5 | 27.5 | 27.5 |

TABLA NO.18. PRINCIPALES ÁNGULOS DE DIFRACCIÓN M.F. ALBENDAZOL: PEG 6000.

| ALBENDAZOL USP | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------|
| MEZCLAS FISICAS | | | |
| PORCENTAJE (%) | 100 | 100 | 60:40 |
| 2θ | 24.5347 | 20.4444 | 19.425 |
| | 25.3263 | 23.2152 | 23.635 |
| | 27.1736 | 26.1180 | 25.1625 |
| | 29.1529 | 26.7777 | 26.0125 |
| | 30.6041 | 27.7013 | 27.5 |

6. Discusión y Análisis de resultados.

6.1 Disolución

En base a los resultados experimentales obtenidos para las pruebas de disolución de las dispersiones sólidas y sus respectivas mezclas físicas podemos observar que la presencia de polietilenglicol en todos los casos genera un incremento en la disolución en ambos sistemas observándose que conforme se incrementa el porcentaje de acarreador la respuesta en disolución se ve favorecida. (FIGURAS No. 7-12)

Lo anterior es corroborado con las gráficas comparativas (FIGURA No. 13 - 14) de constante de velocidad de disolución en función de la concentración del acarreador donde evidentemente se observa que a mayor concentración de polietilenglicol se incrementa el valor de la constante de velocidad de disolución (TABLA No. 8).

En lo referente al efecto del peso molecular del polietilenglicol sobre la velocidad de disolución del Albendazol se puede observar que no existe una tendencia definida entre el peso molecular y esta variable.

Las gráficas comparativas (FIGURAS No. 15-18) para las constantes de velocidad de disolución de las dispersiones sólidas y mezclas físicas señalan valores similares para los diferentes sistemas, no observándose un efecto evidentemente superior entre las dispersiones sólidas y las mezclas físicas.

6.2. Estudios de difracción de rayos X de dispersiones sólidas y mezclas físicas.

Como se señalo en la parte introductoria, la difracción de rayos X nos proporciona información con respecto a la cristalinidad de las sustancias. Aquellas sustancias que presentan un arreglo ordenado y rutinario en el estado sólido presentaran patrones de difracción con picos característicos a diferentes ángulos de difracción, tal es el caso del Albendazol el cual como se puede observar en el difractograma No. 1(Apéndice A) presenta picos de máxima intensidad en los ángulos de difracción los cuales son mostrados en la TABLA No 15.

Al analizar los difractogramas de las dispersiones sólidas y de las mezclas físicas podemos observar que no se presentan cambios significativos comparativamente con el difractograma del Albendazol USP.

De lo anterior podemos señalar que no hay pérdida de la cristalinidad del principio activo por efecto de la preparación de las dispersiones sólidas en todos los sistemas estudiados. Existen ligeras variaciones atribuibles al método y a un efecto de dilución por la presencia de acarreador.

7. Conclusiones.

A través de la tecnología de Dispersiones Sólidas se mejoro notablemente la velocidad de disolución del Albendazol.

En base al análisis cinético realizado se puede considerar que la velocidad de disolución del fármaco en las dispersiones es función de la proporción de acarreador (PEG) presente en la misma.

No existe una relación definida entre el efecto de Peso Molecular del acarreador (PEG) y la velocidad de disolución.

En los difractogramas de rayos X obtenidos no se observo pérdida de la cristalinidad del fármaco por efecto de la preparación de la dispersión.

Se evidencio que la tecnología de las dispersiones sólidas puede ser utilizada de manera eficaz para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos.

Para justificar su factibilidad en procesos a escala mayor, y en este trabajo en particular no se presentaron ventajas significativas comparativamente entre las Dispersiones Sólidas y las Mezclas Místicas del fármaco con el acarreador (PEG) preparadas.

8. Apéndice A.

Difractogramas por rayos X de Albendazol USP, PEGs, Dispersiones Sólidas y Mezclas Físicas.

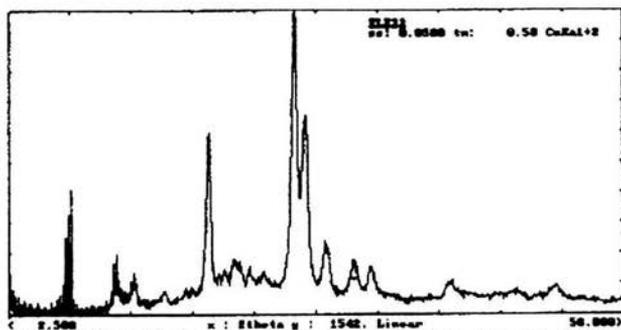


FIGURA No.1. Perfil de difracción por rayos X de Albendazol USP

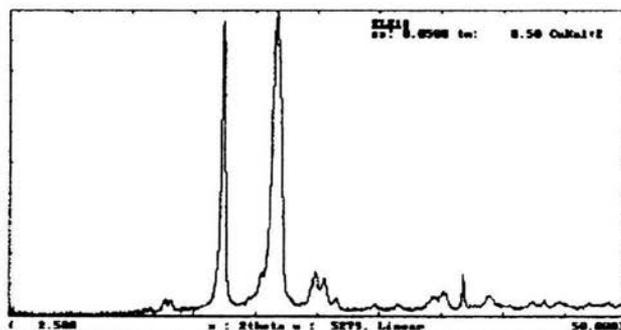


FIGURA No.2. Perfil de difracción por rayos X de PEG 4000

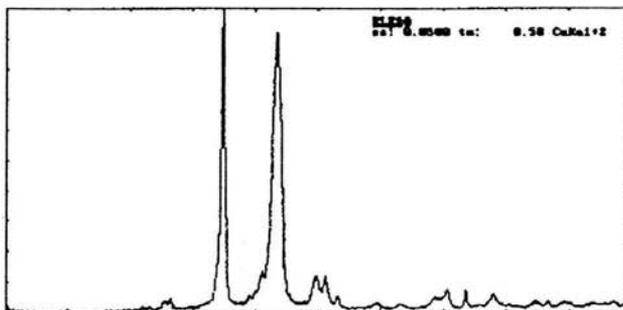


FIGURA No.3. Perfil de difracción por rayos X de PEG 6000

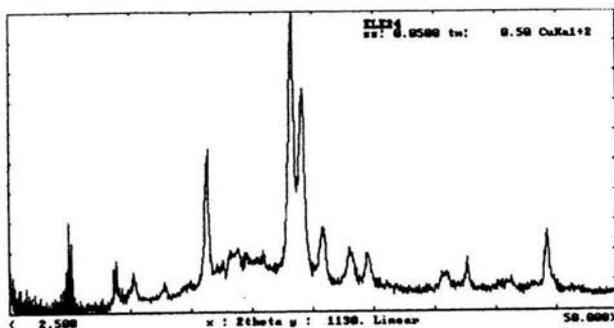


FIGURA No.4 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 400 (80:20%)

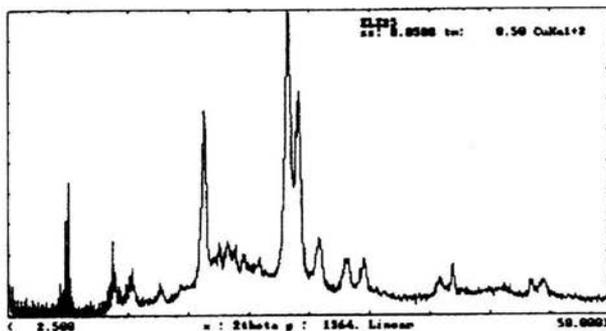


FIGURA No.5 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Al: PEG 400 (90:10%)

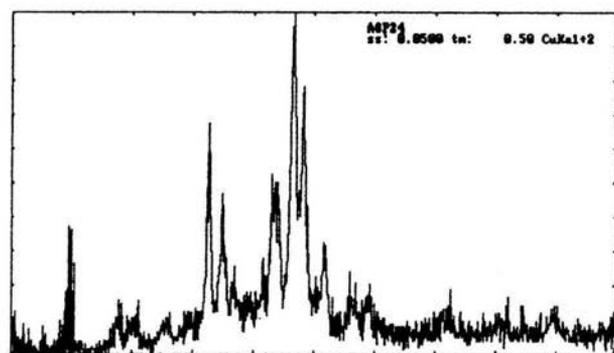


FIGURA No.6 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 4000 (80:20%)

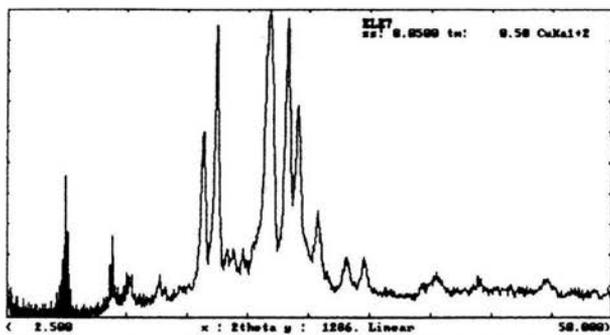


FIGURA No. 7 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 4000 (60:40%)

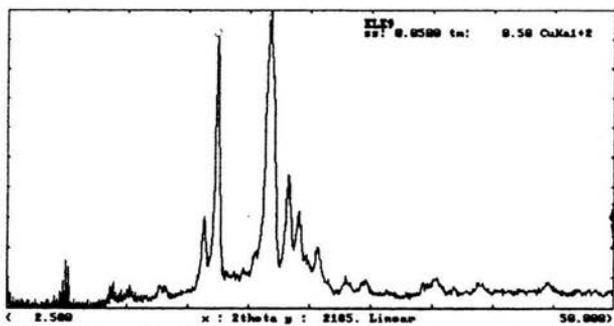


FIGURA No. 8 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 4000 (40:60%)

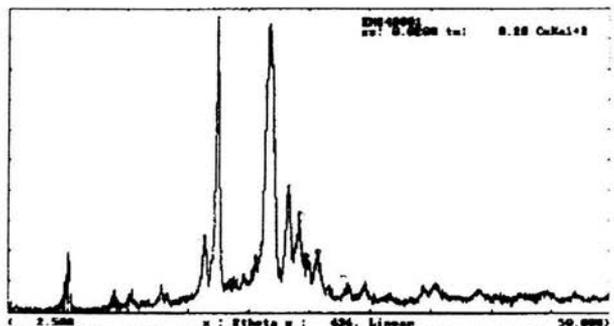


FIGURA No. 9 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 4000 (20:80%)

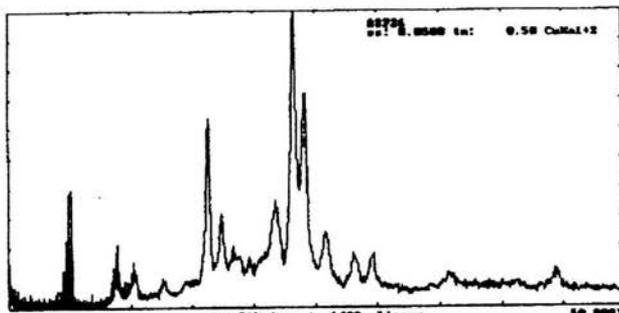


FIGURA No.10 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 6000 (80:20%)

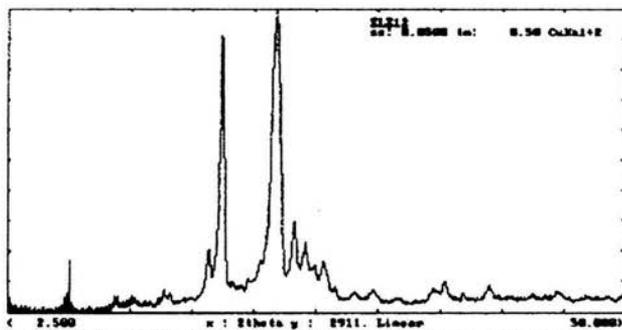


FIGURA No.11 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb:PEG 6000 (60:40%)

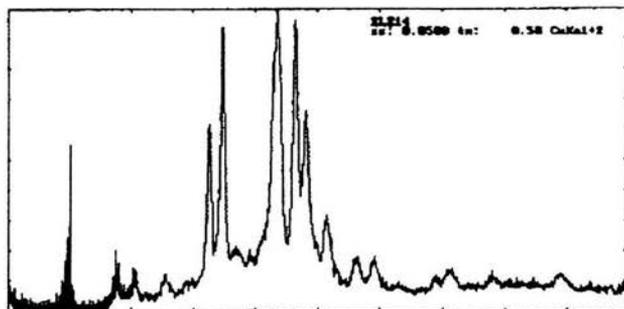


FIGURA No. 12 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 6000 (40:60%)

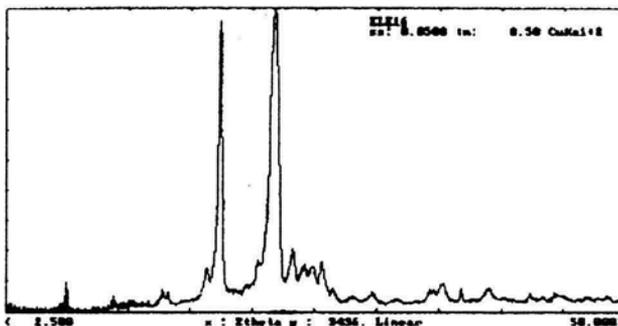


FIGURA No. 13 Perfil de difracción por rayos X de D.S. Alb: PEG 6000 (20:80%)

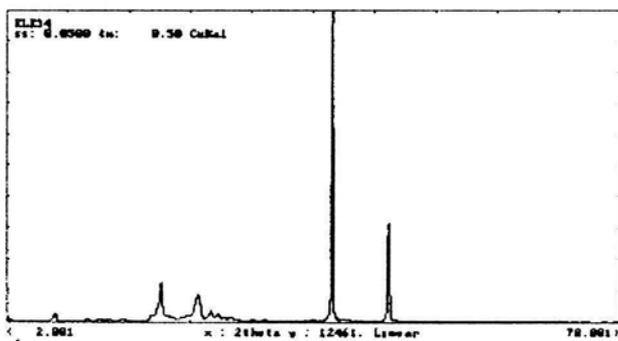


FIGURA No. 14 Perfil de difracción por rayos X de M.F. Alb: PEG 4000 (80:20%)

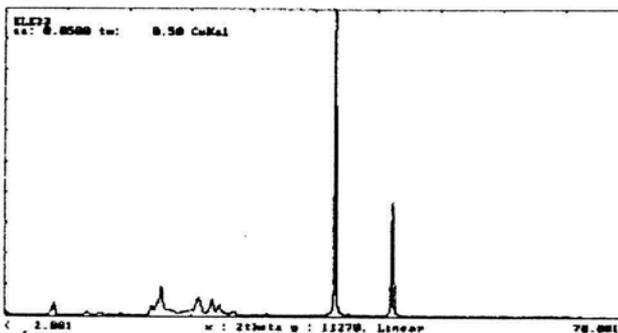


FIGURA No. 15 Perfil de difracción por rayos X de M.F. Alb: PEG 4000 (60:40%)

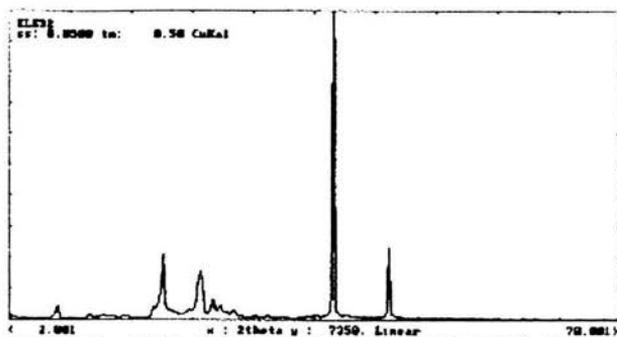


FIGURA No. 16 Perfil de difracción por rayos X de M.F. Alb: PEG 4000 (40:60%)

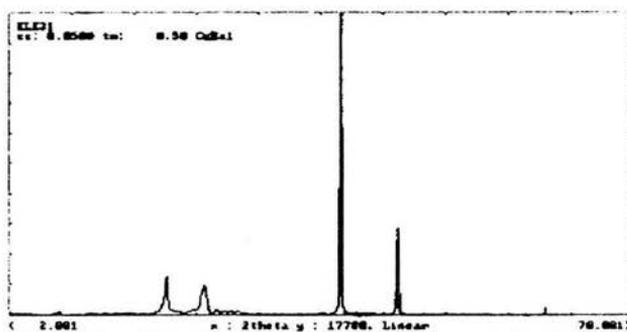


FIGURA No. 17 Perfil de difracción por rayos X de M.F. Alb: PEG 4000 (20:80%).

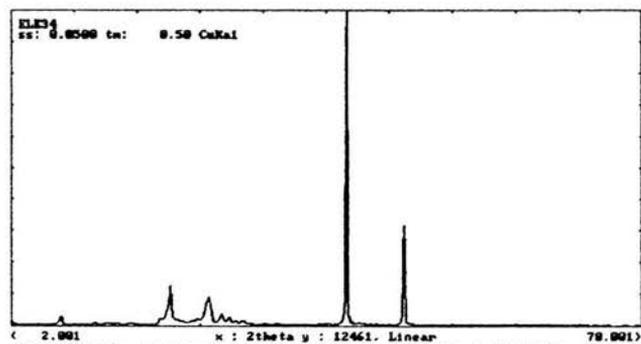


FIGURA No. 18 Perfil de difracción por rayos X de M.F. Alb: PEG 6000 (60:40)

9. Referencias.

1. Vila Jato José Luis
Tecnología Farmacéutica Vol. II Edit. Síntesis, primera reimpresión, Madrid España, 2001, pág. 90 y 91.
2. Kinget R.
"Comparison of the Dissolution Behaviour of Tablets Containing the Drug in a Polyethylene Glycol Solid Dispersion with Direct Compressed Tablets". Pharm. Acta Helv. 64(3), 1989, pág. 90-93.
3. Där Alfred.
Tecnología Farmacéutica. Edit. Acribia, Zaragoza España 1981, pág. 117-121.
4. Sekiguchi, K., Obi, N.
"New Solid State Dispersions for Increasing Dissolution Rates". Chem. Pharm. Bull., 79, 1961, pág. 866-867.
5. Chiou, W.L.; Riegelman S.
"Pharmaceutical Applications of Solid Dispersions Systems". J. Pharm. Sci., 60,1971 pág 1281-1302.
6. Gennaro R. Alfonso, Grafton D. Chase.
Rémington I y II Farmacia Edit. Panamericana. 7ª Ed. B. Aires Argentina 1987, pág. 892-899, 1907-1922.
7. Wells, James I.
Pharmaceutical Preformulation. "The Physicochemical Properties of Drug Substances", Edit Jhon Willey & Sons, England 1988. pág.70-73.

8. Rác Izstuan C.
Sc. (Chem) "Drug Fórmulati3n", Edit. John Wiley and Sons. Budapest, 1989, pág. 1-13.
9. Fernando D. Román.
"Innovaci3n y Desarrollo Farmacéutico". Asociaci3n Farmacéutica Mexicana, A.C: 1990, pág. 271-274.
10. West, Anthony R.
Basic Solid Estate Chemistry Chapter 3 "Crystallography and Diffracci3n Techniques", Edit. John Wiley & Sons. Great Britain 1988, pág 120-139.
11. The Unites States Pharmacopeia The National Formulary (USP XXVI), Toronto Canada, January 2003, pág 2233 y 2234.
12. Farrington Daniels and Albery Robert,
"Fisicoquímica" Cap 4 "Estructuras", Edit. CECSA, 1985, pág 653-674.
13. Aburto Juárez Maria de Lourdes.
Tesis de Licenciatura. La Influencia de la Técnica de Recristalizaci3n en la Cinética de Disoluci3n de Dispersiones S3lidas de Espirilactona. FES-C UNAM, 1990, pág. 4-7.
14. Parrott Eugene Lee, Ph. D.
Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics, Minneapolis, Minn. 1971, pág. 158-160.
15. Umesh V. Banakar.
Drugs and The Pharmaceutical Sciences. "Pharmaceutical Dissolution Testing". Edit. Marcel Dekker, Inc New York, 1973, Pág. 255-257.

16. Martín Alfred N., Swarbrick, A. Cammarata.
Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, Edit. Lead & Febiger, 3ª Ed. Philadelphia U.S.A., 1969, Pág. 408-411.
17. Jean M. Aiache, J. Ph Devissagmet.
Biofarmacia, Edit. El Manual Moderno. 2ª Ed., Paris Francia, 1982, pág. 131.
18. Rubinstein, Michael Henry.
Pharmaceutical Technology. Controlled Drug Release vol. 1 . Ed.. John Willey & Sons, 1987, pág. 88-97.
19. Yonezawa Yorinobu, Shirakura kenji.
"Dissolution of Solid Dosage Form Equations for the Dissolution of a Nondisintegrating Single Component Tablet under a Nonsink Conditions".
Chem. Pharm. Bull. 39 (2),1991,pág. 3355-3358.
20. Ford James L.
"The Current Status of Solid Dispersions". Pharm. Acta Helv. 1986, vol.61(3) pág. 69-85.
21. Aceves Juan M., Cruz R., Hernández E.
"Preparation and Characterization of Furosemide-Eudragit Controlled Release Systems". Internacional Journal of Pharmaceutical 195 (2000) pág. 45-53.
22. Bloch D.W., Speiser P.P.
"Solid Dispersions. Fundamentals and Examples". Pharmaceutical Acta Helvatic, 1987. 62 (1) pág. 23-57.

23. Mayersohn, M. Gibaldi.M.
"New Method of Solid State Dispersion for Increasing Dissolution Rates" .
Journal Pharmaceutical Sciences , 1966, pág. 1323-1324.
24. Allen D.J.,Kwan K.C.
"Determination of the Degree of Crystallinity in Solid-Solid Equilibria". J.
Pharmaceutical Science, .58 (10),1969, pág. 1190-1193.
25. D.Q.M. Craig and J.M. Newton.
"Characterization of Polyethylene Glycol Solid dispersions Using Differential
Scanning Calorimetry and Solution Calorimetry". International Journal of
Pharmaceutics 76 ,1991, pág. 17-24.
26. Anguiano-Igea S. ,Otero-Espinar F.J.,Vila-Jato J.L.,Blanco-Méndez J.
"The Properties of Solid dispertions of Clofibrate in Polyethylene Glycols".
Pharmaceutica Acta Helvetiae. 70, 1995, pág. 57-66.
27. Jachowiez R., Nürnberg E., Pieszczyk B., Kluczykowska B.,Maciejewska A.
"Solid Dispersion of Ketoprofen in Pellets". Internacional Journal of
Pharmaceutics, 206, 2000, pág 13-21.
28. Arias M.J., Ginés J.M., Moyano J.R., Rabasco A.M.
"Dissolution Properties and in Vivo Behaviour of Triamterene in Solid
Dispersions with Polyethylene Glycols". Pharm. Acta Helv. vol.71, 1996, pág.
229-235.

-
29. Trapani Giuseppe, Franco Massimo, Latrofa Andrea, Pantaleo Maria Rosaria, Provenzano Maria Rosaria, Sanna Enrico, Maciocco Elisabetta, Liso Gaetano. "Physicochemical Characterization and in Vivo Properties of Zoldipem in Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 4000 and 6000". *Internacional Journal of Pharmaceutics*, vol. 184, 1999, pág 121-130.
 30. Tejwani Ravindra W., Joshi Hemant N., Varia Sailesh A., Serajuddin Abut M. "Study of Phase Behavior of Polyethylene Glycol- Polysorbate 80 and of Polyethylene Glycol-Polysorbate 80-Water Mixtures". *Journal Pharmaceutical Sciences*, . 89 (7), 2000, pág. 946-950.
 31. Kushida Ikuo, Ichikawa Masaki, Asakawa Naoki. "Improvement of Dissolution and Oral Absorption of ER-34122, A Poorly Water-Soluble Dual 5-Lipoxygenase/Cyclooxygenase Inhibitor With Anti-Inflammatory Activity by Preparing Solid Dispersion". *Journal Pharmaceutical Sciences*, 91 (1) ,2002, pág. 258-266.
 32. Save Tanuja and Venkitachalam Padma. "Studies on Solid Dispersions of Nifedipine. *Drug Development And Industrial Pharmacy*" , 18 (15), 1992, pág. 1663-1679.
 33. Serajudin Abu T. M.,Pai-Chang Sheen, Matthew A. Augustine. "Improved Dissolution of a Poorly Water-Soluble Drug from Solid Dispersions in Polyethylene Glycol: Polisorbate 80". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(5) 1990, pág. 463-464.
 34. Stökvist E, Nystrom C and Alden M. "El Effect of some Additives on Carrier and Drug Properties in Solid Dispersions". *International . J. Pharm.* 1988, pág 117.

35. Singla K. Anil, Vijan Tarun.
"Dissolución of Sulphamethoxazole from Polyethylene Glycols and Polyvinylpyrrolidone Solid Dispersions". Drug Development and Industrial Pharmacy 1990, 16(5) pág. 875-882.
36. Craing D.Q.M.
"Polyethylene Glycols and Drugs Release". Drug Development And Industrial Pharmacy, 16 (17), 1990, pág. 2501-2526.
37. G. Katzung Bertram.
Farmacología Básica y Clínica Edit. El Manual Moderno S.A de C.V. Méx. D.F. 1991, pág. 670-673.
38. Cejudo., B.L., M.C. Vázquez R., M.L.
"Desarrollo de un Método Analítico por Volumetría en Medio no Acuoso para Determinar Albendazol en Tabletas". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, UAM Xochimilco, 1992, 23(2). pág. 9-14.
39. González, D., Soto, M.L., Sánchez, M., Jung H.
"Estudio de Disolución de Productos Conteniendo Albendazol. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas", Facultad de Química UNAM, 1992, 22(5). pág. 28-33.
40. Smith Cedric M., M.D. Alan M. Reynard, Ph.D.
Farmacología. Edit. Medica Panamericana. B. Aires Argentina 1993, pág. 867.
41. The United States Pharmacopeia/ The National Formulary XIV. American Pharmaceutical Association. Washintong D.C 1975, pág. 810.

42. Rosentein E.
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edit. PLM 37ª Ed.1991, pág. 35,84,399, 1124 y 1160.

43. Margerison David, Donald S. Davies, Livingstone Churchill.
Therapeutic Drugs, Edit. Board, New York, Tokio and Madrid 1991, pág. A 31- A 33.

44. Martindale William.
The Extra Pharmacopeia,. Edit. The Pharmaceutical Press, London Great Britain, 29ª Ed., 1989, pág. 47 y 48.

45. Fustery Bendapar.
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 46ª Ed. México D.F., 2000, pág. 579, 707, 728-729, 889, 1177 y 2100.

46. Windholz Martha, Budavari Susan
The Merck Index,. Edit. Merck and Co. Inc. Whitehouse Station; 10ª Ed.. New Jersey 1996, pág. 39.

47. Clarke´s
The Index Merck, USP Ministro de Sanidad y Consumo, Edit. Staff, Madrid España Pág. 323.

48. Kibbe Artur H.
Handbook of Pharmaceutical Excipients, Edit. American, 3ª. Ed. Pharmaceutical Association, 2000, Pág. 392 y 393.