



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA ELABORACION DE SISTEMAS PARTICULADOS DE IVERMECTINA Y ACIDO ESTEARICO A PARTIR DE LA TECNICA DE DESPLAZAMIENTO DE DISOLVENTE.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ALICIA MARTINEZ LEAL



MEXICO, D. F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

m348924



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.

***Jurado asignado:***

***Presidente: Honoria Fuentes Sixtos***

***Vocal: Ernestina Hernández García***

***Secretario: María Josefa Bernad Bernad***

***1er. Suplente: Joaquín González Robledo***

***2do. Suplente María de Guadalupe Díaz Nanclares***

***Este trabajo se desarrolló en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.***

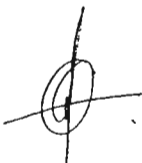
***Asesora***

***María Josefa Bernad Bernad***

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María Josefa Bernad Bernad', written in a cursive style with a long horizontal stroke extending to the right.

***Sustentante***

***Alicia Martínez Leal***

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alicia Martínez Leal', written in a cursive style with a large circular loop and a long horizontal stroke extending to the right.

# AGRADECIMIENTOS

A Abraham F. por ser mi amigo y darme alientos cuando más me faltan,  
gracias por ayudarme a cerrar este ciclo.

A Fina por tu ayuda

A las tres mujeres más importantes en mi vida: Isabel Leal, Araceli Jaime,  
Araceli Rivera las amo.

A ti que llenas mi vida, gracias por compartirte conmigo.

A mi familia y amigos a todos ellos, gracias.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Alicia Martínez Leal  
FECHA: 03/Oct/2006  
FIRMA: [Firma]

## LISTA DE ABREVIATURAS

Brij 30®	Polioxietilen-4-lauril éter
Brij 56®	Polioxietilen-10cetil-éter
Brij 97®	Polioxietilen-10-oleil-éter
$\rho$	Densidad
DL <sub>50</sub>	Dosis letal 50
Fig	Figura
HLB	Balance Hidrofilia-Lipofilia
H <sub>2</sub> O	Agua
IsOH	Isopropanol
NSL	Nanopartículas Sólidas Lipídicas
NP's	Nanoparticulas
P <sub>eb</sub>	Punto de ebullición
P <sub>f</sub>	Punto de fusión
THF	Tetrahidrofurano
Ts/cts	Tensoactivo/Cotensoactivo

# INDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	2
II. ANTECEDENTES. ....	4
1.0 Sistemas de Liberación Modificada .....	4
1.1 Factores que determinan el diseño de un sistema de Liberación modificada ....	8
1.2 Sistemas Acarreadores.....	9
1.2.1 Clasificación de sistemas acarreadores.....	10
1.2.2 Nanopartículas.....	12
1.2.2.1 Métodos de preparación.....	13
1.2.2.1.2 Desplazamiento de disolvente.....	14
1.2.2.2 Caracterización de Nanopartículas.....	16
2.0 Tensoactivos.....	17
2.1 Tensoactivos aniónicos.....	17
2.2 Tensoactivos catiónicos.....	18
2.3 Tensoactivos anfotéricos.....	18
2.4 Tensoactivos no iónicos.....	18
3.0 Ivermectina.....	20
3.1 Ficha técnica.....	21
3.2 Farmacodinámica.....	22
3.3 Farmacocinética.....	25
3.3.1 Indicaciones de uso, dosis recomendadas, vías de aplicación.....	25
III. OBJETIVOS.....	27
1.0 Objetivo General .....	27
2.0 Objetivos Particulares.....	27
IV. PARTE EXPERIMENTAL .....	28
1.0 Reactivos, Material y Equipo .....	28
1.1 Características de las materias primas.....	28
V. METODOLOGIA.....	30
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	35
VII. CONCLUSIONES .....	59
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	61

# I. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas que merman la producción ganadera en nuestro país es la parasitosis, la mayor incidencia se presenta en las regiones tropicales y subtropicales; en donde la proliferación de la parasitosis gastrointestinal y pulmonar e infestaciones de parásitos externos es mayor.

En la actualidad, el futuro de los antiparasitarios en la medicina veterinaria es difícil de predecir si se siguen utilizando con la falta de criterio que se evidencia por el alarmante aumento de los reportes de resistencias parasitarias.

En el combate contra la resistencia parasitaria se incluyen los esfuerzos por el descubrimiento de nuevos principios activos y el rediseño de los ya existentes en preparados farmacéuticos estratégicos de liberación controlada.

El descubrimiento de nuevos principios activos implica costos muy altos de investigación y tiempos prolongados, por lo que resulta una mejor estrategia el rediseño de formulaciones con principios activos ya conocidos, en donde puede potenciarse su efecto y al mismo tiempo reducir los efectos adversos producidos.

Los avances alcanzados hasta ahora en Tecnología Farmacéutica permiten proponer una alternativa para resolver el problema de la parasitosis, creando formulaciones donde se utilicen acarreadores (nanopartículas, por ejemplo) para formar sistemas de liberación modificada, logrando que el aprovechamiento del fármaco sea más eficaz, con lo que los efectos del metabolismo rápido o de una dosis excesiva pueden reducirse o incluso eliminarse.

Las nanopartículas son partículas coloidales sólidas que contienen una sustancia activa que se encuentra disuelta, atrapada o encapsulada. Están formadas preferentemente por material biodegradable, la elección de éste y el método de preparación influirán en la bioaceptabilidad y el éxito terapéutico.

Es importante mencionar que dentro de la formulación de un medicamento, parte importante son los excipientes que permiten dar características particulares al medicamento, dentro de los excipientes utilizados en la formulación propuesta se encuentran los tensoactivos.

En este caso particular se realizará el estudio de la influencia de las características particulares de tensoactivos de una misma familia (Tensoactivos no iónicos polioxetilados), así como la relación de tensoactivo/cotensoactivo en el tamaño de los sistemas particulados de ivermectina y ácido esteárico utilizando el método de desplazamiento de solvente.



## **II. ANTECEDENTES.**

### **1.0 SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

Uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación, es el diseño y aplicación de sistemas de liberación modificada.

Entendiéndose como un sistema de liberación modificada, cualquier preparación farmacéutica cuya velocidad de liberación de la sustancia activa, sea diferente a aquella de una forma farmacéutica convencional destinada a la misma vía de administración.

En la liberación modificada se distinguen principalmente tres tipos:

1. La liberación retardada, en donde el fármaco se libera global y masivamente, pero no de manera inmediata a su administración, sino al cabo de un tiempo prefijado.
2. La liberación prolongada ó sostenida, en donde tras la liberación inmediata de una dosis inicial de principio activo, continúa liberando cantidades que aseguran niveles plasmáticos terapéuticos durante por lo menos 6 a 8 horas.
3. La liberación controlada, en donde el principal objetivo es conseguir la cantidad terapéutica del agente activo, en el momento adecuado y/o el lugar preciso (ubicación espacial y liberación temporal); aumentando de esta manera la seguridad y eficacia del fármaco reflejándose en el bienestar del paciente.

El control de la liberación temporal trata de eliminar o reducir los efectos secundarios, produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo; alcanzando una cinética de liberación de orden cero que no lleve a cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales).

El principal objetivo es crear una concentración constante en el cuerpo durante un periodo de tiempo, es decir, la cantidad de activo que entra al organismo es igual a la cantidad removida.

La ubicación espacial intenta asegurar que el fármaco sea liberado en el lugar requerido o donde puede tener mayores efectos terapéuticos y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo. <sup>[1][2]</sup>

Actualmente se prefiere utilizar el término de liberación modificada para generalizar estos sistemas.

El dogma farmacéutico de la ubicación espacial fue establecido por Erlich a principios del siglo XX, el cual establece que “se podrán desarrollar diminutas partículas capaces de acarrear moléculas activas a sitios específicos en el cuerpo donde el efecto es requerido”, esto es conocido como la teoría de las balas mágicas.

Muchos autores coinciden que los supuestos de Erlich serán resueltos en las próximas décadas gracias a los avances en los sistemas de liberación modificada, desde el punto de vista tecnológico, éstos pueden tomar infinidad de formas y tamaños, desde partículas diminutas hasta grandes estructuras como dispositivos o bombas de liberación.

La composición química de éstos puede ser muy variada, y dependerá de las necesidades específicas del sistema y de su uso.

Algunos ejemplos de materiales son: materiales lipofílicos (glicéridos, ácidos grasos, ceras, etc), macromoléculas naturales (albúmina, gelatina, chitosan, etc), polímeros sintéticos biodegradables (ácido poliláctico, ácido glicólico, etc) y polímeros sintéticos no biodegradables (resinas acrílicas, derivados de celulosa, etc). <sup>[3]</sup>

Entre los primeros sistemas de liberación modificada diseñados para controlar el grado de liberación de un fármaco encontramos los recubrimientos entéricos, las bombas osmóticas, los profármacos y los parches transdérmicos; en los últimos años el estudio de nuevos diseños se ha enfocado principalmente al uso de polímeros en diferentes tipos de sistemas.

Los sistemas de liberación modificada pueden ser colocados en cualquier cavidad corporal, de modo que estos sistemas de fármacos pueden situarse en el organismo en, o cerca de la zona afectada, pueden ser implantados, o pueden ser adheridos externamente a la piel, gracias a ello permiten una gran variedad de rutas de administración (oral, parenteral, transdérmica, nasal, ocular, etc)

Los sistemas de liberación diseñados para aplicaciones médicas tienen en cuenta una serie de factores, tales como: la naturaleza de la enfermedad, las propiedades del fármaco, el tipo de terapia (puntual o crónica), la fisiología del paciente, la ruta de administración, la localización de la terapia y las características del material polimérico empleado, incluyendo el mecanismo de liberación del fármaco. [4]

Las principales ventajas de los sistemas de liberación modificada, considerados desde el punto de vista farmacológico son [2]. [5]. [6]

- Los niveles de fármaco en plasma se mantienen en el nivel terapéutico deseado, pudiendo también ampliarse este periodo en el cuál, la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
  
- Los efectos no deseables derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero-fármaco.

- Los fármacos que presentan “*in vivo*” unos tiempos pequeños de vida media pueden protegerse de la degradación. De la misma manera, pueden protegerse los tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo la administración del fármaco menos agresiva.
- El aprovechamiento del fármaco es más eficaz y, por lo tanto, el costo disminuye.

Sin embargo, estas ventajas pueden evaluarse junto con las posibles desventajas que se pueden presentar en cualquier aplicación clínica específica<sup>(1)</sup>:

- Toxicidad o falta de biocompatibilidad del material polimérico usado.
- Formación de productos secundarios nocivos procedentes del polímero.
- La necesidad que existe en algunos casos de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada.
- Problemas asociados a la presencia del implante.
- Alto costos de una determinada formulación debido a la implementación tecnológica.

El adecuado diseño de un dispositivo de liberación de fármacos para una aplicación biomédica, debe considerar una serie de factores fisicoquímicos, biológicos y terapéuticos.

## 1.1 Factores que determinan el diseño de un sistema de liberación modificada.

Para realizar la selección del principio activo, se debe considerar el tiempo de vida media, pues es indicativo de la velocidad a la que se elimina éste y por lo tanto de la frecuencia de dosis. Por lo cual, un fármaco con un tiempo de vida media corto (2-4 horas) es candidato potencial para ser formulado en un sistema de liberación modificada. [7]

Por otra parte, se debe tener en cuenta cual es la vía de administración del sistema de liberación, en este punto se deberán considerar, por ejemplo, los pH's de la ruta de administración sobre la ionización del activo. Se debe valorar que se prefiere, si la forma no ionizada que se absorberá fácilmente o la forma ionizada que se disuelve mejor. Para muchos activos el sitio de máxima absorción será aquel en el cual el activo sea menos soluble, sin embargo si no se disuelve adecuadamente, la absorción será ineficiente. Las correlaciones *in vitro* - *in vivo* son fundamentales a este nivel del desarrollo del sistema.

Otro aspecto importante a considerar es el sistema acarreador apto de acuerdo a las necesidades que se presenten debido a la vía de administración, por lo que es de gran importancia la correcta selección del sistema acarreador para obtener resultados satisfactorios en un sistema de liberación modificada. [7]

Además es necesario tener las siguientes consideraciones:

- Fármacos poco solubles: Liberación lenta intrínseca.
- Baja potencia: Tamaño prohibido por la dosis.
- Larga vida media: Acción sostenida intrínsecamente (>8hrs)

- Vida media corta: Dosis múltiple excesiva (<3hr)
- Estrecho índice terapéutico: Riesgo de alcanzar dosis adversas.
- Falta de correlación entre niveles plasmáticos y duración de la acción terapéutica.

## 1.2 Sistemas acarreadores

El término acarreador se refiere a aquellas estructuras que tienen como objetivo lograr una liberación modificada; por una parte el organismo es protegido de la posible toxicidad de los activos, mientras que éstos son protegidos de la acción del organismo y del medio ambiente, a la vez que mantienen la velocidad de la liberación deseada y/o la ubicación espacial.

Estas estructuras están formadas, principalmente, por materiales biodegradables, es decir, que su degradación en el organismo es más rápida que fuera de él y que ni ellos ni sus productos de degradación son tóxicos. Dentro de éstos destacan las ciclodextrinas, fosfolípidos, esteroides, diferentes tipos de tensoactivos y polímeros naturales (albúmina, gelatina, colágeno, etc.) o sintéticos (polianhídridos, poli-ε-caprolactona, poliláctico-co-glicólico, poliortoésteres, etc.). [3]

El uso de materiales biodegradables empleados en acarreadores ha incrementado en las últimas dos décadas en los medicamentos de liberación modificada, ya que una de las ventajas es que después de dar forma a las partículas, éstos serán degradados en monómeros no tóxicos, lo que evita que tengan que ser removidos del organismo. Además de que en muchos de los polímeros no degradables surge la necesidad de intervención quirúrgica para implantar el polímero en una localización apropiada y después del tiempo establecido debe ser retirado, como por ejemplo los implantes transdérmicos.

### 1.2.1 Clasificación de los sistemas acarreadores

Estos materiales pueden ser usados en diferentes formas que se clasifican en tres grupos:

- Sistemas Coloidales: liposomas, niosomas, micropartículas y nanopartículas.
- Sistemas Moleculares: ciclodextrinas, anticuerpos y dendrímeros.
- Sistemas Celulares: eritrocitos resellados.

Aunque los sistemas moleculares y celulares son sistemas potenciales en la liberación controlada de fármacos requieren de condiciones específicas, por lo que su uso se ve limitado. Por ejemplo, las ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos forman complejos de inclusión, para que éstos se formen debe tomarse en cuenta la compatibilidad geométrica, estérica y de carga del principio activo.

En el caso de los anticuerpos el fármaco debe tener un grupo funcional al cual se pueda unir el anticuerpo sin pérdida de actividad farmacológica, por lo que el uso de éstos por si solos como acarreadores esta en desuso y la mayoría de las veces solo se utilizan para lograr especificidad unidos a otros vehículos.

Se realizará una revisión más detallada de los sistemas coloidales ya que dentro de éstos se encuentran las nanopartículas que son el tema de interés de este trabajo.

Los sistemas coloidales son aquellos constituidos por partículas menores a 10  $\mu\text{m}$  (debe mencionarse que aun no existe una convención con respecto al tamaño de partícula, existen diferencias entre los grupos dedicados a su investigación), entre éstos se encuentran:

- ◆ **Liposomas:** son vesículas de diferente tamaño formadas por una ó más capas concéntricas de fosfolípidos, fueron descubiertos en 1960, desde entonces han sido utilizados con diferentes fines, entre los que destacan su uso como modelos

de membranas celulares y como sistemas de liberación de activos, a nivel farmacéutico y cosmético. Los liposomas son diferentes según el tipo de lípidos usados y la técnica (condiciones de preparación); lo cual va a influir sobre el proceso de liberación de los activos y la vida media del liposoma. Por lo general los liposomas son considerados inestables físicamente, es decir su estructura permanece intacta solo por unos meses, hablando de liposomas convencionales, a los cuales no se les ha realizado ninguna modificación superficial o de composición. [8]

◆ **Niosomas:** vesículas formadas principalmente por tensoactivos no iónicos, presentan mayor estabilidad que los liposomas, entre sus aplicaciones terapéuticas se pueden mencionar la administración intravenosa de doxorubicina y la administración transdérmica de estradiol.

◆ **Micropartículas:** partículas del orden de micras, pueden ser preparadas a partir de diferentes materiales, la elección del material dependerá del activo, el destino, la duración deseada del activo, el destino, la duración de acción y la toxicidad de la materia prima.

Se denominan microesferas cuando el fármaco se encuentra disuelto o disperso en una matriz polimérica sólida, por otro lado microcápsulas cuando el fármaco se encuentra en una fase líquida y rodeada por una membrana polimérica.

El uso de micropartículas ha incrementado en los últimos años, se han utilizado con broncodilatadores, antiinflamatorios, entre otros; sin embargo debido a su tamaño existe el riesgo de activación del sistema inmunitario y la posibilidad de producir toxicidad. [12]. [9]

Y finalmente, dentro de los sistemas coloidales las nanopartículas son el tema central de este trabajo.



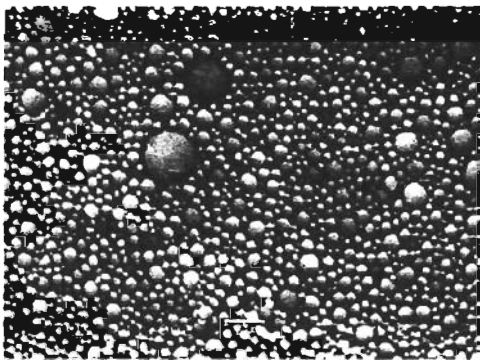
### 1.2.2 Nanopartículas.

Las nanopartículas son definidas como partículas coloidales sólidas que contienen una sustancia activa que se encuentra disuelta, atrapada o encapsulada y que son producidas mediante procesos mecánicos ó químicos.

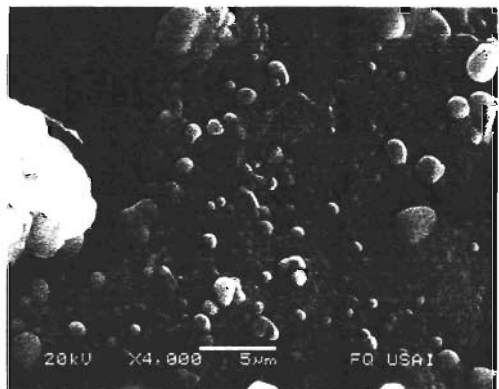
En términos de tamaño, el límite inferior generalmente aceptado es alrededor de 5-10 nm y el límite superior se encuentra alrededor de 1000 nm (1 micra); aunque el rango generalmente reportado por las diferentes técnicas de formación de nanopartículas es menor a 200 nm.

Están formadas por material preferentemente biodegradable, la elección de éste y el método de preparación influirán en la bioaceptabilidad y el éxito terapéutico. [12]

La estructura de las nanopartículas puede ser de tipo matricial ó de tipo reservorio, dependiendo de que el fármaco esté incorporado en la red polimérica o rodeado por la membrana polimérica formando un núcleo. Las primeras reciben el nombre de nanoesferas y las segundas nanocápsulas. [10]



Micrografía. Nanopartículas



Micrografía. Nanopartículas Difusión de disolvente

Además de las nanopartículas formadas a partir de polímeros naturales o sintéticos, destacan actualmente las formadas por lípidos sólidos, conocidas como SLN (Nanopartículas Sólidas Lipídicas) que tienen la ventaja de utilizar macromoléculas no tóxicas para el organismo.

La efectividad de las SLN en la liberación depende de la solubilidad del fármaco en el lípido, ya que si es poco soluble este migrará a la fase acuosa en el proceso de preparación. [11]

Las nanopartículas han supuesto un gran auge como sistemas de liberación de fármacos, suponiendo una mejora respecto a los demás sistemas coloidales, dado que al ser su tamaño más pequeño supone un menor problema inmunológico. Además de que su facilidad para alcanzar ciertos lugares se ve incrementada.

El método de preparación de las nanopartículas influirá en las características de tamaño, morfología y carga

### *1.2.2.1 Métodos de preparación*

Los métodos de preparación de nanopartículas están clasificados en:

Métodos en los cuales se parte de un polímero previamente sintetizado:

- Emulsión evaporación.
- Desplazamiento de disolvente.
- Salting-out .
- Emulsificación-difusión.

Métodos en los cuales se parte de monómeros:

- Polimerización en emulsión.
- Polimerización de fase acuosa continúa.
- Polimerización interfacial.

Los métodos en los cuales se parte de un polímero previamente sintetizado son más sencillos de realizar puesto que por medios fisicoquímicos llevan a cabo la incorporación del principio activo, por el contrario los métodos en los cuales se parte de monómeros resultan más complejos ya que el éxito de estos dependerá de la reacción de polimerización, algunos tienen como desventaja que se generan productos secundarios tóxicos ó no biodegradables (aldehídos e isobutanol).

El método empleado en este trabajo es el Desplazamiento del Solvente por lo que se describe a continuación.

#### *1.2.2.1.2. Desplazamiento de disolvente.*

Esta técnica fue descrita y patentada por primera vez por Fessi *et al.* En este proceso, el polímero, el fármaco y opcionalmente un agente estabilizador de naturaleza lipofílica son disueltos en un disolvente semipolar miscible en agua.

Esta disolución es vertida o inyectada en una disolución acuosa que contiene un agente estabilizador bajo agitación magnética.

Las nanopartículas son formadas instantáneamente por la rápida difusión del disolvente que es eliminado de la suspensión bajo presión reducida.

El mecanismo de formación de nanopartículas en esta técnica es explicado por la turbulencia interfacial generada durante el desplazamiento del disolvente, subsecuentemente de una violenta difusión observada a causa de la miscibilidad entre los disolventes.

Gotas de disolvente, probablemente de tamaño nanométrico se rompen en la interfase. Estas gotas son rápidamente estabilizadas por el tensoactivo, hasta que la difusión del solvente es completa y la agregación del polímero ocurre, formando las nanopartículas.

Davies y Rideal sugieren que la turbulencia es causada por la baja tensión interfacial localizada en la fase oleosa además de las rápidas y erráticas pulsaciones experimentadas.

Este proceso inicia con los movimientos asociados a pulsaciones previas producidas por el cambio de presión en el solvente, aumentando la presión de la superficie y disminuyendo la tensión interfacial.

Así las gotas de disolvente formadas que contienen polímero tenderán a agregarse en forma de nanopartículas por la difusión continua del solvente y la presencia de un medio no-solvente

El término nanoprecipitación es frecuentemente usado y define este proceso, sin embargo es importante indicar que según el mecanismo descrito la formación de nanopartículas es debido a la agregación del polímero en la emulsión estabilizada en las gotas que se encuentran en continuo movimiento.

Aunque los disolventes miscibles en agua producen cierta inestabilidad cuando son mezclados con agua, la emulsificación no es espontánea por lo que se emplean agentes tensoactivos para que la tasa de formación de gotas sea alta. Esta técnica solo puede ser usada con fármacos solubles en este tipo de disolventes.(disolventes orgánicos miscibles en agua) [9]. [12]. [13]

### 1.2.2.2. Caracterización de nanopartículas.

- **Físicas:** morfología, tamaño de partícula, número de partículas y carga en la superficie (potencial zeta que se refiere a la carga en la superficie que tienen las partículas y que permite que se desplacen dentro de un campo eléctrico). [11]. [14]. [15]
- **Encapsulación:** porcentaje de fármaco encapsulado dentro de la SLN y reportado como porcentaje de encapsulación. Generalmente se cuantifica la cantidad de fármaco libre y se resta a la cantidad inicial de fármaco. [11]
- **Estudios de estabilidad:** Verificación del tiempo de agregación y fusión de las SLN así como la vida media de anaquel.
- **Estudios de liberación del fármaco:** Difusión en celdas de Franz con membranas sintéticas, o de origen animal ó humano.
- **Microscopia electrónica:** Evaluación morfológica de las partículas, con ello es posible contar con una evidencia del tamaño y forma de las nanopartículas obtenidas. [14]. [15]
- **Calorimetría Diferencial de Barrido:** técnica mediante la cual se puede conocer las propiedades de cristalinidad de las partículas obtenidas que muestran la interacción fármaco-lípido y la modificación que se presenta con respecto al lípido y el fármaco después de someterse a una técnica para formación de nanopartículas. También puede ser un indicador de la estabilidad de las nanopartículas formadas a través del tiempo. Se pueden presentar la desaparición, disminución y/o corrimiento de picos de fusión [11]. [14]. [15]

- **Difracción de Rayos X de Polvos:** Esta técnica permite comparar el grado de cristalinidad que presentan el fármaco y el lípido solos y cómo se presentan después de someterse a un proceso de producción de nanopartículas. Se comparan los difractogramas de las materias primas y de las muestras obtenidas de cada proceso. [12]

Como se explicó anteriormente uno de los factores determinantes en la formación de sistemas particulados es el agente tensoactivo empleado y su función, dependiendo del tipo al que pertenezca. Por lo que se explicará brevemente cual es la función de éstos y su clasificación

## **2.0 TENSOACTIVOS**

Son compuestos que tienen la característica de disminuir en gran medida la tensión superficial del disolvente. La clasificación se fundamenta en el poder de disociación del tensoactivo en presencia de un electrolito y de sus propiedades fisicoquímicas. Pueden ser: iónicos o no-iónicos; y dentro de los iónicos según la carga que posea serán: aniónicos, catiónicos o anfóteros

### *2.1 Tensoactivos aniónicos.*

Adquieren carga negativa al ionizarse en el agua, tal es el caso de tensoactivos que en su parte polar tienen sulfonatos, sulfatos, fosfatos, polifosfatos, etc. Una característica notable es el pH resultante de tal mezcla, el cual es alcalino, debido a que la carga negativa que adquiere el grupo suele formar sales de sodio, potasio y otros metales que elevan el pH.

## *2.2 Tensoactivos catiónicos.*

Son capaces de ionizarse en soluciones acuosas, adquiriendo carga positiva. Preferentemente son solubles en soluciones ácidas, debido a que su grupo polar, generalmente está formado por aminas primarias, secundarias o terciarias; donde el nitrógeno posee electrones libres y es capaz de protonarse en soluciones de pH muy bajo, dando una alta solubilidad en tales casos. Además, existen dentro de este grupo las aminas etoxiladas, las cuales son solubles en todo intervalo de pH, y solo están cargadas en soluciones ácidas. Dentro de este grupo se pueden incluir, debido a su carga permanentemente positiva, las sales cuaternarias de amonio.

## *2.3 Tensoactivos anfotéricos.*

Son una especie de combinación entre los dos grupos anteriores. En su estructura, poseen por lo menos un par de grupos, donde uno de ellos se puede cargar positivamente al ionizarse en medios acuosos, mientras que el otro se ioniza adquiriendo carga negativa. La forma iónica en la cual se encuentran este tipo de tensoactivos, depende principalmente del pH del medio y del pKa de sus cabezas hidrofílicas. Los más claros ejemplos de tensoactivos anfotéricos son los aminoácidos, siendo las lecitinas las de mayor preferencia, tanto en el área comercial como en la naturaleza.

## *2.4 Tensoactivos no iónicos.*

Dentro de esta clasificación se encuentran los tensoactivos empleados en este trabajo. Se refieren principalmente a los derivados polioxietilenados y polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados de anhídridos del sorbitán, alcanolamidas, grasas etc.

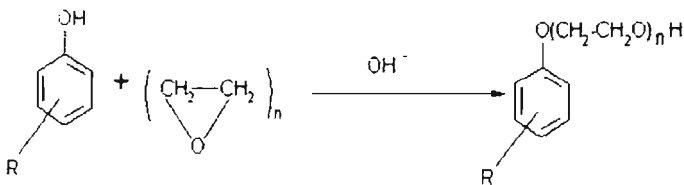
Los tensoactivos no-iónicos tienen la ventaja de que son estables con la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y

duras. Su naturaleza química los hace compatibles con otros tensoactivos aniónicos, catiónicos y coloides cargados positiva y negativamente.

En los agentes no-iónicos el grupo hidrofóbico está formado por una cadena larga que contienen una serie de grupos débilmente solubilizantes (hidrofílicos) tales como enlaces etéreos o grupos hidroxilos en sus moléculas. La repetición de estas unidades débiles tiene el mismo efecto que un hidrófilo fuerte, pero no hay ninguna ionización.

Los primeros tensoactivos no-iónicos se obtuvieron en Alemania en 1930, por reacción de alcoholes grasos o alquilfenoles sustituidos con óxido de etileno en presencia de catalizadores básicos.

La longitud de la cadena se puede variar controlando la reacción de óxido de etileno a alquilfenol sustituido como se indica en la siguiente reacción:



"n" puede ser de 1.5 a 30 o más. Esto hace posible una variedad de productos de diferentes propiedades y aplicaciones como humectantes, detergentes, emulsionantes, dispersantes, etc. Prácticamente, cualquier compuesto hidrofóbico que contenga un su estructura grupos hidrofílicos, hidroxilos, aminas, o aminos con un hidrógeno lábil puede reaccionar con óxido de etileno para formar tensoactivos no-iónicos.

Como ejemplo de ellos pueden ser:

Alcoholes grasos polioxi-etilenados: alcohol laúrico etoxilado, alcohol oleílico.

Alquil fenol polioxi-etilenados: nonilfenol etoxilado.

Ácidos grasos polioxi-etilenados: ácido oleico etoxilado.

Derivados de óxidos de etileno y propileno: alcohol graso etoxilado ó propoxilado

Amidas de ácidos grasos polioxi-etilenados: lauril dietanolamida polioxi-etilenada.



Aminas grasas polioxietilenadas: laurilamina polioxietilenada.

Esteres de ácidos grasos: monoestearato de etilenglicol.

Alcanolamidas: lauril monoetanolamida.

Derivados de azúcar: monolaurato de sacarosa.

Esteres de ácidos grasos derivados del sorbitol: laurato de sorbitán

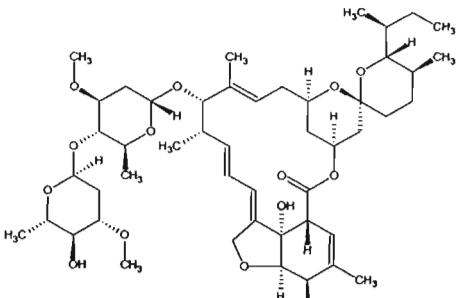
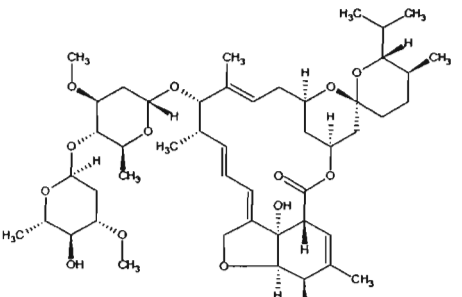
### **3.0 IVERMECTINA**

Las ivermectinas constituyen un grupo de fármacos introducidos hace un par de décadas en la medicina veterinaria. Proviene de un actinomiceto cuyo género y especie es *Streptomyces avermitilis*, aislado del suelo japonés, por Burg et. al. en el año 1978 en el Instituto Kitasato en la Ciudad de Kamana ito en Japón. Este actinomiceto produce mediante proceso fermentativo sustancias capaces de aminorar la infestación de Nematospiroides dubis en ratones (Burg et. al. 1979; Egerton et. al. 1979; Miller et. al. 1979) De esta fermentación se obtuvo un anillo lactona macrocíclico al que se denominó avermectina y se le pretendía usar como insecticida para fumigación de cosechas. [16, 17]. El nombre de avermectina fue elegido porque se descubrió su potente actividad antihelmíntica. El primer preparado fue sintetizado en 1980 por Chabala y col., y su uso comercial en veterinaria se inició en 1981. [18]

La avermectina es el precursor de todas las ivermectinas, de esta molécula se obtienen 8 compuestos (4 mayores y 4 menores), que al combinarse unos con otros, generan diferentes ivermectinas con algunas variantes en cuanto a espectro o efecto residual.

La ivermectina contiene 80% de 22-23 dihidroavermectin B1a y 20% de 22-23 dihidroavermectin B1b y fue seleccionada como candidata para el desarrollo comercial porque presento características superiores en momento a eficacia y seguridad. [17-19] La ivermectina se utiliza ampliamente en el control y tratamiento de muy diversas infecciones causadas por nemátodos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas, y ácaros) que atacan diversas variedades de ganado y animales domésticos. [17, 20]

### 3.1 Ficha técnica

<p><b>Estructura</b></p>	 <p>(Ivermectina B1a)</p>  <p>(Ivermectina B1b)</p>
<p><math>\rho</math> relativa</p>	<p>1.1268 g/cm<sup>3</sup></p>
<p>pH</p>	<p>8.1</p>
<p>Peso molecular</p>	<p>C<sub>48</sub> H<sub>74</sub> O<sub>14</sub>; PM = 875,1 (Ivermectina B1a)  C<sub>47</sub> H<sub>72</sub> O<sub>14</sub>; PM = 861,1 (Ivermectina B1b)</p>
<p>Descripción</p>	<p>Polvo blanco, muy poco soluble en agua, poco soluble en ciclohexano, altamente soluble en metil etil cetona, propilenglicol y polietilenglicol.</p>
<p>Solubilidad acuosa</p>	<p>4µg/ml</p>
<p>Almacenamiento</p>	<p>Mantener los paquetes bien cerrados, en lugar seco, protegidos de la luz y el calor del sol. Límites de temperatura de conservación sugeridos: 0-30°</p>

### 3.2 Farmacodinámica

La ivermectina es muy eficaz y muy potente en alguna de las etapas de desarrollo de muchos nematodos e insectos. El fármaco inmoviliza a los organismos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos. Los estudios originales sugirieron que las avermectinas ocasionan dicho efecto al modular la neurotransmisión mediada por GABA (ácido gama-aminobutírico).

En la actualidad se ha descubierto que las ivermectinas se unen selectivamente y con alta afinidad a las proteínas transportadoras del ion cloro reguladas por L-glutati6n, que actúan como canales que acarrear ambos componentes en diferentes sentidos intracelular y extracelular, ocasionando una entrada de cloro y como consecuencia una hiperpolarización de la membrana celular.

La ivermectina tiene como afinidad a los canales de cloro sensibles a GABA, nematodos como áscaris e insectos, pero no se han precisado las consecuencias fisiológicas de tal fenómeno. La falta de receptores de avermectina de alta afinidad en cestodos y trematodos puede explicar porque dichos helmintos no son sensibles al medicamento<sup>[16]</sup>. Las avermectinas interactúan con los receptores de GABA en el cerebro de vertebrados (mamíferos), pero su afinidad por receptores de invertebrados es unas 100 veces mayor. <sup>[16, 19, 20]</sup>

En mamíferos, el uso de las ivermectinas se asocia con un amplio margen de seguridad, debido a la baja afinidad a los canales glutamato-cloro en los mamíferos (ganado vacuno<sup>[21-23]</sup>, <sup>[24]</sup> ovino<sup>[21,25]</sup>, caprino<sup>[21, 26]</sup>, caballos<sup>[21]</sup>, perros<sup>[21]</sup> , conejos<sup>[27]</sup> y cerdos<sup>[21]</sup>)

Además no es común que las ivermectinas atraviesen la barrera hematoencefálica. <sup>[16]</sup>  
<sup>[17, 20]</sup> No es conveniente administrarla a vacas lactantes ni en producción porque su periodo de eliminación es muy prolongado.

Las ivermectinas se han denominado endectocidas, debido a su actividad contra los endoparásitos y ectoparásitos que afectan como se muestra a continuación:

### **Bovinos y ovinos:**

Parásitos gastrointestinales: *Haemonchus* sp. , *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*, *Trichostrongylus* sp., *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata*, *Oesophagostomum radiatum*, *Strongyloides papillosus*, *Nematodirus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Toxocara vitulorum* y *Trichuris* spp.

Parásitos pulmonares : *Dictyoaulus viviparus*, *Dictyoaulus filaria*.

Ectoparásitos: *Sarcoptes* sp., *Haematopinus* sp., *Dermatobia hominis*, *Boophilus microplus*, *Cochliomyia hominivorax*, *Linognathus vituli*, *Psoroptes* spp. También está indicado como auxiliar en el control de la población de la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*) y como preventivo de miasis en el ombligo de terneros recién nacidos y en las heridas de castración.

### **Porcinos**

Parásitos gastrointestinales: *Ascaris suum*, *Hyostrongylus rubidus*, *Oesophagostomum* spp., *Strongyloides ramsoni*.

Parásitos pulmonares: *Metastrongylus* spp.

Parásitos renales: *Stephanurus dentatus*.

### **Equinos**

Parásitos gastrointestinales: *Parascaris equorum*, *Strongylus* spp., *Oxiurus equi*.

Parásitos pulmonares: *Dictyoaulus arnfieldi*

## **Felinos**

Parásitos Gastrointestinales: *Ascaris* spp, *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp.

Ectoparásitos: *Sarcoptes* spp, *Notoedres* spp, *Otodectes* spp.

## **Caninos**

*Dirophilaria immitis*

## **Camélidos sudamericanos**

*Sarcoptes scabiei* var. *Aucheniae*

*Lamanema chavezii*

### 3.3. Farmacocinética

La ivermectina se usa a dosis de 200µg/kg por vía subcutánea, ya que por vía intramuscular induce necrosis tisular. También se ha visto que se puede administrar por vía oral con la desventaja de que se debe de aplicar repetidas veces, dado que su biodisponibilidad es limitada siendo que la concentración del bolo es de 1.72 g de ivermectina por bolo y se administra un bolo por bovino entre 125 a 300 Kg. de peso.

Sin embargo, el fármaco es muy liposoluble y puede absorberse incluso por vía transcutanea. Evidentemente, la absorción difiere de la vía de aplicación. La presentación en forma de bolos permite una biodisponibilidad del fármaco del 40% y dura de siete a catorce días en el plasma. Se ha observado que a dosis bajas de 10 ó 40 µg/kg/día puede ser eficaz para el control de las infestaciones por parásitos sensibles al medicamento. Aplicado por vía transcutanea a nivel dorsal en los bovinos, se utiliza a dosis de 500 µg/kg.

#### 3.3.1 Indicaciones de uso, dosis recomendadas, vías de aplicación.

Endoparasiticida y Ectoparasiticida;

200 µg/kg de peso corporal (CFR 21) para Bovinos, ovinos y caprinos (inyección subcutánea);

200 µg/kg de peso corporal para equinos (pasta oral);

300 µg/kg de peso corporal para cerdos (inyección subcutánea);

500 µg/kg de peso corporal para bovinos (solución tópica);

bolo ruminal conteniendo 1,72 g (12 mg/día) para bovinos;

200 µg/kg de peso corporal (solución oral) para ovinos y caprinos;

6 µg/kg de peso corporal para caninos (tabletas) y

24 µg/kg de peso corporal para felinos (tabletas)

Se distribuye en el organismo, aunque se concentra en la bilis, hígado, grasa. Atraviesa poco o nada la barrera hematoencefálica. En el ganado, los residuos de ivermectinas son detectables en plasma a 80 días posteriores a su administración de la dosis subcutánea de 200µg/kg de peso, los cuales representan rastros, no terapéuticos ni tóxicos.

Se distribuye en todo el organismo, aunque se concentra en la bilis, hígado, grasa. En el ganado, los residuos de las ivermectinas son detectables en el plasma a 80 días posteriores a la administración de la dosis subcutánea de 200 µg/kg de peso, los cuales representan rastros, no terapéuticos ni tóxicos.

Parece ser que la biotransformación se realiza por procesos de hidroxilación dentro y fuera del sistema microsomal, incluso rumial o intestinal. El porcentaje de recuperación de metabolitos en plasma puede ser de un 91.5%.

El inicio de la acción de la ivermectina depende de la vía utilizada por ejemplo al utilizar los bolos orales de liberación lenta, la dosis efectiva se alcanza a las 24 horas y mantiene su eficacia las primeras dos semanas posteriores a su administración.

Su excreción, es independiente de la vía de administración, y se elimina por materia fecal hasta un 98%, el resto orina y una muy pequeña fracción llega a la leche.

Como en muchos casos de la farmacología veterinaria el o los vehículos son determinantes. En farmacología la mayoría de los estudios cinéticos se basan en la tasa de depuración del fármaco dado que es la fase más lenta de una cinética intramuscular o subcutánea. Sin embargo si se diseña un vehículo que obligue a liberación sostenida y lenta de un fármaco se dice que se tiene un modelo "Flip-flop", en el que la fase de absorción define la estancia del fármaco en el organismo.

En el caso de la ivermectina, su fase de depuración es de por sí lenta ( $T_{1/2} = 5.66 \pm 1.05$  días)

Para generar una farmacología "flip-flop" se requiere un valor de  $T_{max}$  de más de un mes, con lo que se tendría una vida media de absorción casi equivalente a la vida media de eliminación. [28]

### **III. OBJETIVOS.**

#### **1.0 OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la influencia de las características particulares del Brij 30, Brij 56 y Brij 97 (Tensoactivos no iónicos polioxietilados), a partir de la técnica de desplazamiento de disolvente, sobre la formación de sistemas particulados de ivermectina y ácido esteárico

#### **2.0 OBJETIVOS PARTICULARES**

- ◆ Realizar diagramas de fase pseudoternarios para determinar la zona de completa incorporación del tensoactivo/cotensoactivo.
  
- ◆ Determinar la relación proporcional de los componentes con base en los diagramas de fase pseudoternarios para la formación de sistemas particulados de ivermectina y ácido esteárico.
  
- ◆ Elaboración de sistemas particulados de ivermectina y ácido esteárico a partir del método de desplazamiento de solvente y determinar el tamaño de partícula del sistema obtenido.



## IV. PARTE EXPERIMENTAL.

### 1.0 Reactivos, Material y Equipo

Polioxietilen-4-lauril éter (Brij 30®) Sigma.

Polioxietilen-10-cetil éter (Brij 56®) Sigma.

Polioxietilen-10-oleil éter (Brij 97®) Sigma

Ácido esteárico

Ivermectina: Lote 20030408 Laboratorios Aranda

Isopropanol: Grado Analítico Baker

Tetrahidrofurano: Grado analítico Baker

Agua desionizada

Todos los reactivos y disolventes fueron utilizados tal y como fueron suministrados por el proveedor.

Balanza analítica, Explorer OHAUS

Rotaevaporador Heindolph

Zetasizer Marlven Instruments Modelo ZS3600

Celdas adaptadas termostataadas de vidrio con control de agitación

Parrillas de agitación magnética; Fisher Scientific

#### *1.1 Características de las materias primas.*

**Brij 30.**  $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_4OH$  PM. 362 g/mol. Polioxietilen-4-lauril éter. Tensoactivo no iónico, sólido blanco, tiene un HLB de 9.7 , insoluble en agua y soluble en etanol.

**Brij 56.**  $C_{16}H_{33}(OCH_2CH_2)_{10}OH$  PM. 682 g/mol. Polioxietilen-10-cetil éter. Tensoactivo no iónico, semisólido blanco , tiene un HLB de 12.9 , parcialmente soluble en agua y soluble en etanol.

**Brij 97.**  $C_{18}H_{35}(OCH_2CH_2)_{10}OH$  PM. 708 g/mol. Polioxietilen-10-oleil éter. Tensoactivo no iónico, líquido amarillo claro, tiene un HLB de 12.4, soluble en agua y soluble en etanol.

**Ácido Esteárico:**  $C_{18}H_{36}O_2$  PM. 284.5 g/mol,  $P_{eb.}$  376°C,  $P_f$  69-72° C. Cristal blanco o polvo de olor característico, insoluble en agua, soluble en cloroformo, alcohol, éter, benceno, acetona. Es utilizado en farmacia como agente viscosante y emoliente, se ha usado en la formulación de tabletas de liberación controlada, supositorios.

**Tetrahidrofurano:**  $C_4H_8O$  PM. 72.11g/mol,  $\rho$  0.8892g/mL,  $P_{eb.}$  66°. Miscible con agua, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres e hidrocarburos. Produce irritación de ojos y sistema respiratorio superior, náuseas, dolor de cabeza y depresión del SNC. Usos: Disolvente de polímeros y como medio de reacción de Grignard. Puede ser usado para la fabricación de artículos para el transporte, empaque y almacenaje de alimentos en cantidades que no excedan el 1.5%.

**Isopropanol:**  $C_3H_8O/(CH_3)_2CHOH$  PM. 60.1 g/mol,  $\rho$  0.79 g/mL,  $P_{eb.}$  83°. Líquido incoloro miscible en agua y alcoholes. Produce irritación de ojos y sistema respiratorio superior, náuseas, dolor de cabeza y depresión del SNC. Usos: Disolvente de polímeros.

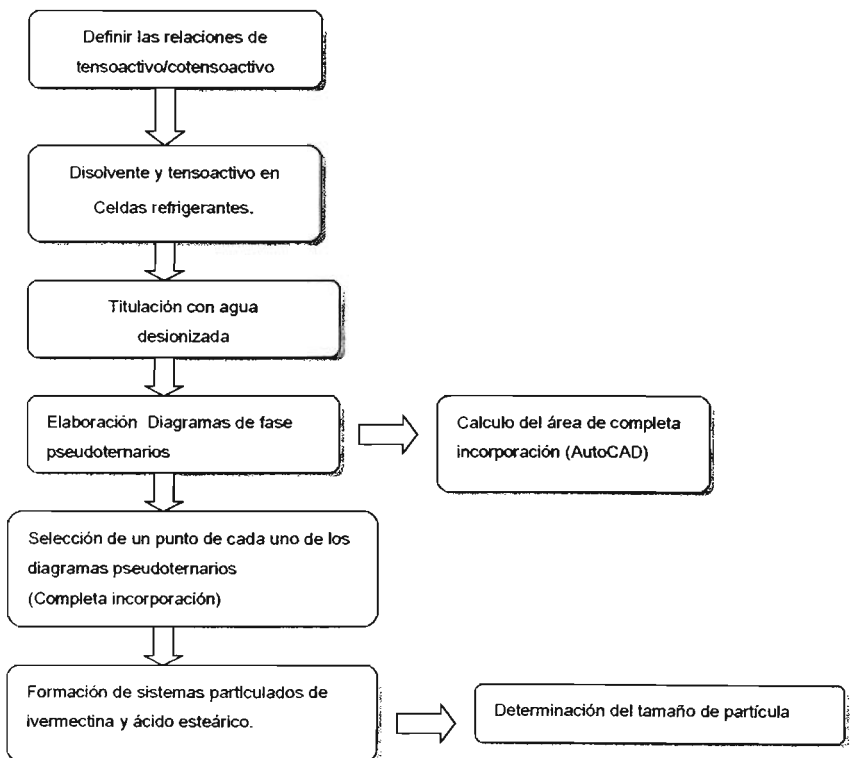
## V. METODOLOGÍA.

La metodología se encuentra dividida en dos partes principalmente:

Determinar la influencia de las características particulares del tensoactivo de una misma familia (tensoactivos no iónicos polioxietilados) y la relación tensoactivo/cotensoactivo en la zona de completa incorporación en diagramas de fase pseudoternarios.

La segunda parte estuvo encaminada a la formación de sistemas particulados y la determinación del tamaño de partícula.

### DIAGRAMA GENERAL



A continuación se detalla como se realizó la primera parte experimental.

♦ **Influencia del tensoactivo en diagramas de fase.**

Para observar la influencia de las características particulares del tensoactivo aun cuando pertenecen a la misma familia, además del efecto al modificar la relación de tensoactivo/cotensoactivo en la completa incorporación de los diagramas de fase; se propusieron las siguientes relaciones:

Tensoactivo	Cotensoactivo	Relación
Brij 30®	Isopropanol	1:1
Brij 56®	Isopropanol	1:1
Brij 97®	Isopropanol	1:1
Brij 30®	Isopropanol	1:2
Brij 56®	Isopropanol	1:2
Brij 97®	Isopropanol	1:2
Brij 30®	Isopropanol	2:1
Brij 56®	Isopropanol	2:1
Brij 97®	Isopropanol	2:1
Brij 30®	Isopropanol	1:3
Brij 56®	Isopropanol	1:3
Brij 97®	Isopropanol	1:3
Brij 30®	Isopropanol	3:1
Brij 56®	Isopropanol	3:1
Brij 97®	Isopropanol	3:1

La relación del tensoactivo/cotensoactivo está dada en peso, se procedió a realizar el diagrama de fase correspondiente a cada relación, para ello se utilizaron celdas termostataadas acopladas a un módulo de agitación, herméticamente selladas a temperatura constante (25°C).

Para abarcar la mayor zona posible del diagrama de fases se utilizaron las siguientes proporciones las que se presentan en la siguiente tabla:

Componente	% en peso				
	Tetrahidrofurano	10	25	50	75
Relación Tensoactivo / Cotensoactivo	90	75	50	25	10

Para realizar estos diagramas de fase, una vez colocadas estas cantidades en las celdas refrigeradas, volumen inicial 1 mL, se procedió a titular con agua desionizada durante cada adición la agitación se mantuvo por 2 minutos; una vez transcurrido este tiempo, se detenía la agitación durante 5 minutos, tiempo en el que se permitía que el sistema llegara a un equilibrio.

Posteriormente se anotaban las observaciones pertinentes, es decir si el sistema se mantenía transparente lo que indicaba una completa incorporación o bien si su apariencia era turbia que indicaba dispersión de fases. Se continuó de la misma manera hasta llegar a un volumen de 50 mL.

Se realizaron los cálculos de las proporciones en peso de THF, tensoactivo/cotensoactivo y agua desionizada para obtener el diagrama de fase pseudoternario.

Una vez elaborados los diagramas pseudoternarios, se calculó el área correspondiente a cada una de las fases: completa incorporación y dispersión de fases; utilizando para ello el programa AutoCAD.

Terminada esta parte se seleccionó un punto de cada uno de los diagramas pseudoternarios que correspondiera a la zona de completa incorporación, donde se emplea la mayor cantidad del disolvente, ya que en éste se incorporará la ivermectina y el ácido esteárico. Las proporciones en peso señaladas en dicho punto se utilizaron para la formación de sistemas particulados de ivermectina y ácido esteárico, utilizando el método de desplazamiento de disolvente.

#### ◆ Formación de sistemas particulados.

La segunda parte experimental, como se mencionó al principio de esta sección, está destinada a la formación de sistemas particulados, la cual se explicará a continuación:

La técnica utilizada para la formación de sistemas particulados fue el desplazamiento de disolvente, a la cual se le realizó una modificación ya que, usualmente en esta técnica, se prepara una solución que contiene el principio activo, la cual es transferida a un recipiente que contiene agua con estabilizante en agitación continua.

En este caso se procedió de la siguiente manera:

Con los puntos que se eligieron de cada uno de los diagramas de fase del paso anterior, es decir conociendo el porcentaje en peso de tetrahidrofurano, tensoactivo/cotensoactivo y agua desionizada, se realizaron los cálculos para conocer que cantidad que debía existir en 30 mL.

Teniendo conocimiento de esto, se disolvió la ivermectina y el ácido esteárico en la cantidad correspondiente de Tetrahidrofurano (THF). La concentración se mantuvo constante para todas las muestras:

Ivermectina 200 µg/ ml

Ácido esteárico 150 µg/ ml

Estas concentraciones se determinaron con base en la cantidad de ivermectina y ácido esteárico que es posible incorporar por mililitro sin mostrar turbidez.

Una vez teniendo esta mezcla se adicionó a las celdas refrigeradas junto con la cantidad de tensoactivo/cotensoactivo correspondiente y se inicio la agitación, posteriormente se fue agregando la cantidad de agua desionizada lentamente.

Posteriormente se evaporó el disolvente con agitación constante a una temperatura de 50°C en el rotaevaporador.

Finalmente se determinó el tamaño de partícula utilizando para ello el equipo Nanosizer, el cual mide el tamaño de partícula usando un proceso llamado (DLS) dispersión dinámica de la luz, cuyo fundamento consiste en medir el movimiento Browniano y relaciona éste con el tamaño de partícula. Las partículas son iluminadas con un láser rojo a 633 nm y se analiza las fluctuaciones de la intensidad en la luz dispersada.

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como se explicó en la sección de metodología, la parte experimental está integrada por dos secciones, de igual manera los resultados y discusión se analizarán siguiendo este esquema.

### ◆ Influencia del tensoactivo en diagramas de fase

Los diagramas de fase se realizaron con el fin de encontrar las proporciones de los componentes principales donde la incorporación es completa, para con estas realizar la formación de las nanopartículas de ivermectina y ácido esteárico. Era de interés obtener partículas de tamaños del orden de nanómetros y si desde un principio se observaba un aspecto turbio o lechoso (denominado por nosotros como una dispersión de fases) suponemos que las partículas que se encuentran en estas soluciones son de tamaños de partícula mayor a los nanómetros para poder ser observadas a simple vista, además de que es importante recordar que en esta fase de experimentación aun no se incorpora el fármaco.

Al hablar de componentes principales nos referimos al agua, el disolvente orgánico (Tetrahidrofurano) y la mezcla de tensoactivos/cotensoactivos, con estos se trabajo en una relación conocida tratando de abarcar el mayor número de puntos posibles en una escala de 0-100% para cada uno realizando una titulación en relaciones definidas, lo que posteriormente se graficó en un diagrama de fases pseudoternario.

Una vez que se realizaron los diagramas de fase correspondientes a la relaciones propuestas, se determinó la zona de completa incorporación con el programa AutoCAD nos interesa conocer esta zona puesto que es candidata a utilizarse para la formación de nanopartículas, ya que es estable solo se presenta una fase.

A continuación se muestran los diagramas de fases correspondientes a cada una de las relaciones de tensoactivo propuestas.



Influencia del tensoactivo en el área de completa incorporación del diagrama de fases manteniendo constante la relación de ts/cts

Diagramas de fase utilizando una relación 1:1 de ts/cts.

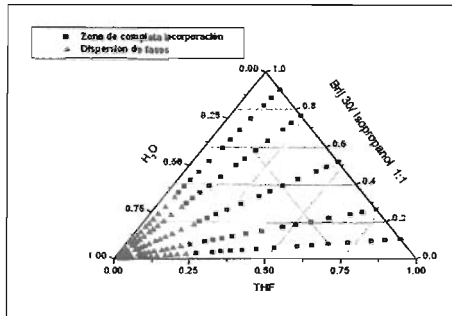


Fig 1. Diagrama pseudoternario del Brij 300/ IsOH relación 1:1

En la Figura 1 es posible observar que cuando la proporción de la mezcla ts/cts es mayor que la de disolvente THF, a medida que se aumenta la cantidad de agua se observa una dispersión de fases.

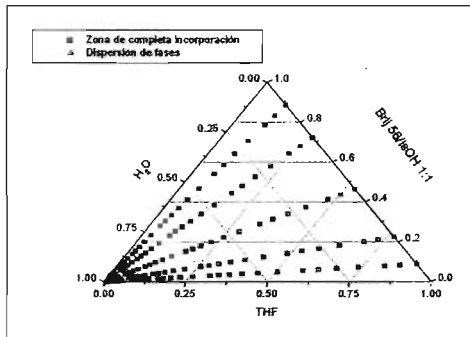


Fig 2. Diagrama pseudoternario del Brij 560/ IsOH relación 1:1

En la Figura 2 es posible observar que la zona de completa incorporación es mayor que en la Figura 1, la zona de dispersión de fases en este diagrama es muy pequeña y se observa cuando la cantidad de agua esta por encima del 90%, en este punto la cantidad de THF es menor que la mezcla de tensoactivos.

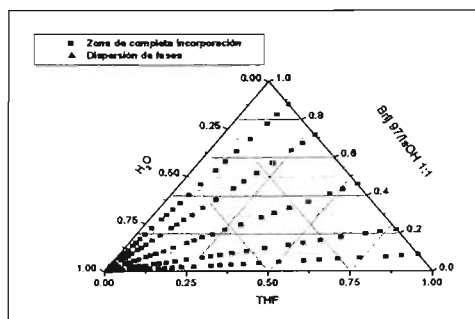


Fig 3. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 1:1

Al igual que en la Figura 2, es posible observar que la zona de completa incorporación es mayor, en este diagrama se utilizó Brij 97® soluble en agua.

Para poder comparar las zonas de completa incorporación, al calcular el área de los diagramas de fase los resultados son los siguientes:

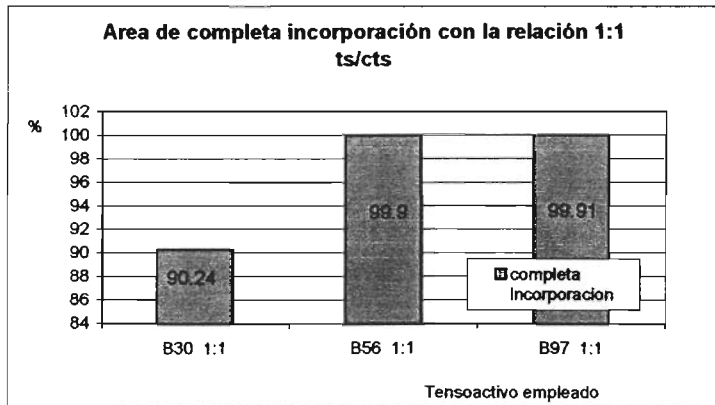


Fig. 4 Área de completa incorporación con la relación 1:1 ts/cts con el Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®

En esta gráfica podemos observar que conservando la misma relación de tensoactivo/cotensoactivo, el diagrama correspondiente al Brij 30® presenta una menor zona de completa incorporación, entendiéndose ésta como la zona donde la disolución es transparente.

La zona de incorporación es mayor en los diagramas correspondientes al Brij 56® y Brij 97®, y el área correspondiente es muy similar, esto probablemente debido a que estos tensoactivos tienen una mayor parte lipofílica y por lo tanto es mayor la tendencia a formar micelas ya que al minimizar las interacciones entre la parte lipofílica del tensoactivo y el agua se lleva a cabo un efecto hidrófobo que favorece la asociación de las moléculas.

Diagramas de fase utilizando una relación 1:2 de ts/cts.

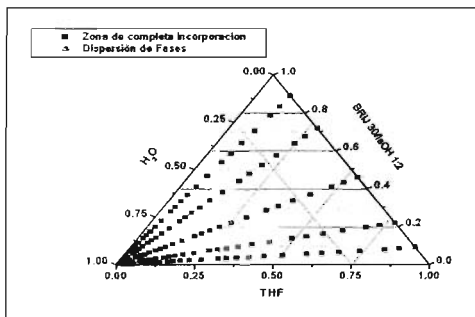


Fig 5. Diagrama pseudoternario del Brij 300/ IsOH relación 1:2

En la Figura 5 en la relación 1:2 de ts/cts se observa que a medida que aumenta la cantidad de agua y disminuye la cantidad de THF con respecto a la cantidad de ts/cts se observa una zona pequeña de dispersión de fases.

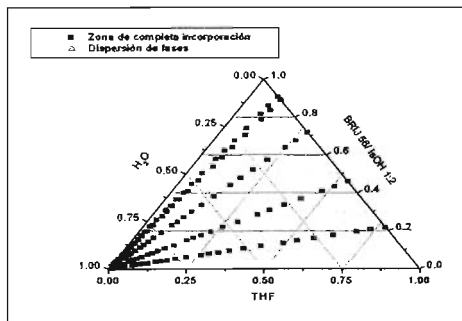


Fig 6. Diagrama pseudoternario del Brij 560/ IsOH relación 1:2

En la Figura 6 es posible observar que la zona de completa incorporación es mayor en comparación con la Figura 5, la zona de dispersión es mucho mas pequeña en este diagrama y se encuentra cuando la cantidad de agua esta muy próxima al 100%.

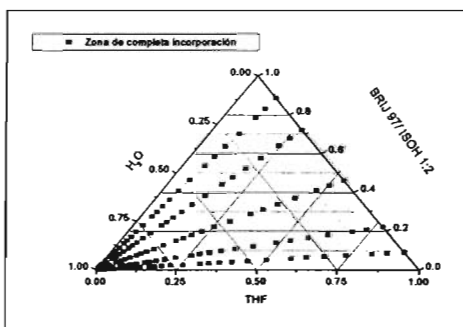


Fig 7. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 1:2

Como es posible observar en la Figura 7, el 100% del diagrama corresponde a la zona de completa incorporación. Para poder realizar una comparación entre los resultados de estos diagramas se presenta la siguiente gráfica:

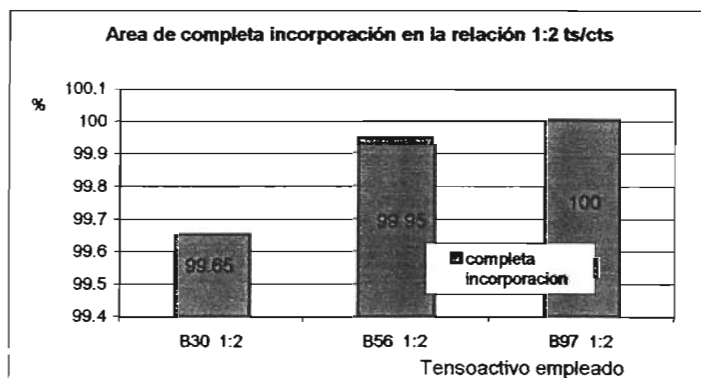


Fig 8. Área de completa incorporación en la relación 1:2 ts/cts con el Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®

En cuanto a la relación 1:2 de tensoactivo/cotensoactivo; utilizando el Brij 30® la zona de completa incorporación es menor en comparación al Brij 56® y Brij 97®; y entre estos últimos la diferencia es mínima.

Cuando se utilizan los tensoactivos más solubles en agua, aumenta la zona de completa incorporación.

### Diagramas de fase utilizando una relación 1:3 de ts/cts.

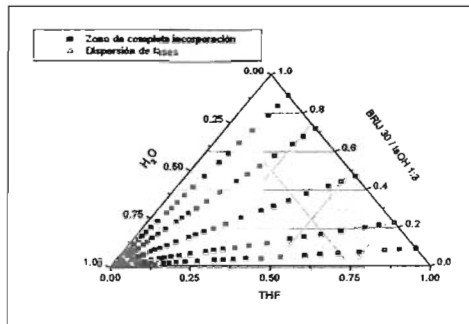


Fig 9. Diagrama pseudoternario del Brij 30®/ IsOH relación 1:3

En la Figura 9 es posible observar que cuando la proporción de la mezcla ts/cts es mayor que la de disolvente THF, a medida que se aumenta la cantidad de agua se observa una dispersión de fases

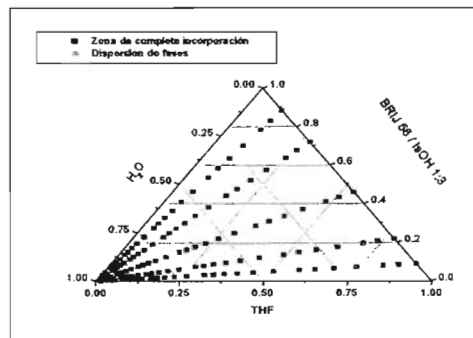


Fig 10. Diagrama pseudoternario del Brij 50®/ IsOH relación 1:3

En la Figura 10 el área de completa incorporación es mayor cuando la cantidad de THF es menor en relación al ts/cts y la cantidad de agua es mayor. El área de dispersión de fases se encuentra cuando la cantidad de agua esta por arriba del 95%.

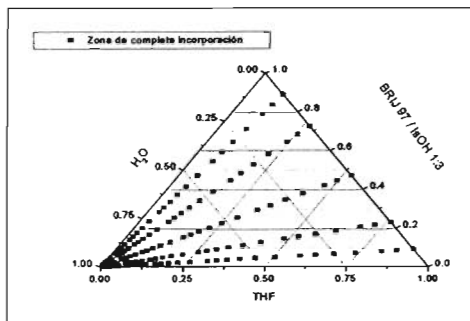


Fig 11. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 1:3

Como es posible observar en la Figura 11, la zona de completa incorporación es el 100% del diagrama.

Para realizar una comparación entre los resultados de estos diagramas se presenta la siguiente gráfica correspondiente al cálculo de las áreas.

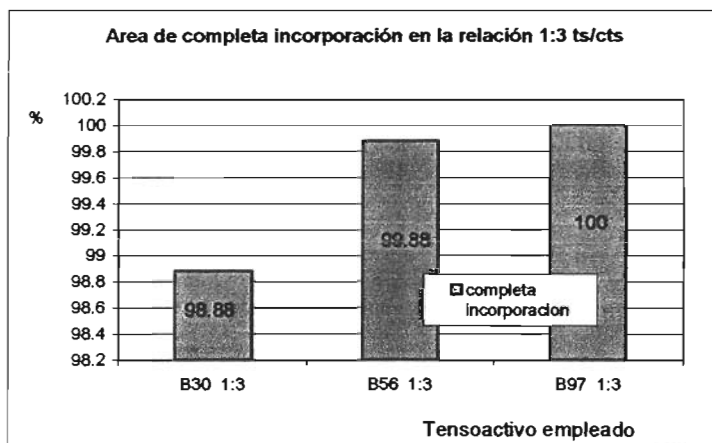


Fig 12. Área de completa incorporación en la relación 1:3 ts/cts con el Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®

Como es posible observar en la Figura 12 en la relación 1:3 de ts/cts, con el Brij 30® el área correspondiente a la zona de completa incorporación es menor comparada con el Brij 56® y el Brij 97®, la diferencia entre estos últimos es mínima.

## Diagramas de fase utilizando una relación 2:1 de ts/cts.

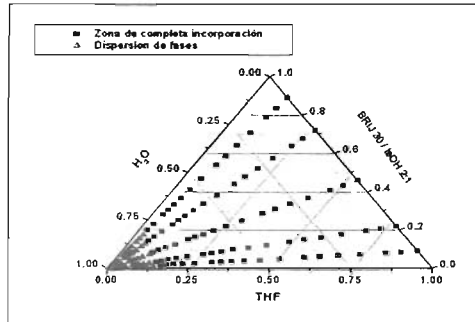


Fig 13. Diagrama pseudoternario del Brij 30®/IsOH relación 2:1

En la Figura 13 es posible observar que a medida que disminuye la cantidad de THF en relación a la cantidad de ts/cts y aumenta la cantidad de agua por arriba del 80%, se observa la zona de dispersión que va en aumento cuando la cantidad de agua es mayor.

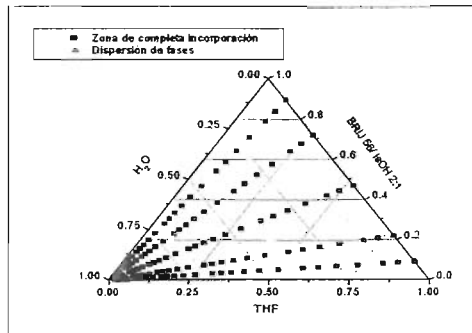


Fig 14. Diagrama pseudoternario del Brij 56®/IsOH relación 2:1

En la Figura 14 la zona de completa incorporación es mayor que en el diagrama anterior. La zona de dispersión de fases se encuentra en el área donde la cantidad de THF es menor respecto a la de la mezcla ts/cts y la cantidad de agua es mayor al 90%.

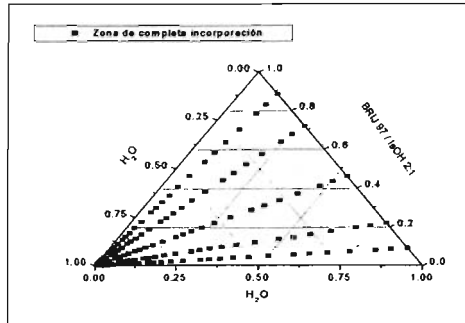


Fig 15. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 2:1

En la Fig 15 es posible observar que la zona de completa incorporación es el 100% del diagrama de fases. Los resultados del área de estos tres diagramas se presentan a continuación:

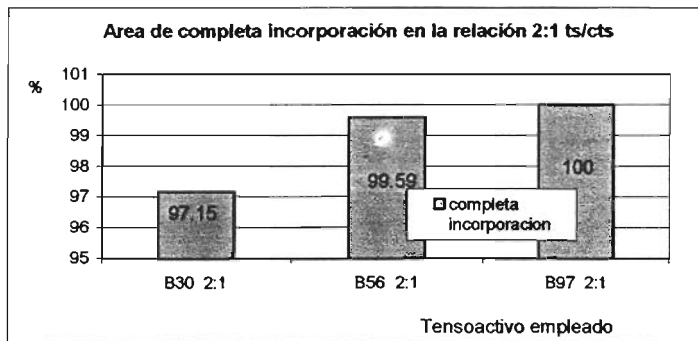


Fig 16. Área de completa incorporación en la relación 2:1 ts/cts con el Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®

En cuanto a la relación 2:1 de ts/cts cuando se utilizó el Brij 30® la zona de completa incorporación fue menor, en comparación con el Brij 56®. Con esta relación de ts/cts utilizando el Brij 97® se obtiene el 100 % de la zona de completa incorporación.



## Diagramas de fase utilizando una relación 3:1 de ts/cts.

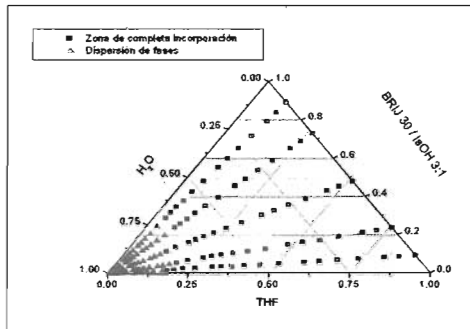


Fig 17. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 3:1

En la Figura 17 es posible observar que la zona de dispersión de fases aumenta cuando se tiene el 75% de agua y la cantidad de THF con respecto a los ts/cts es menor.

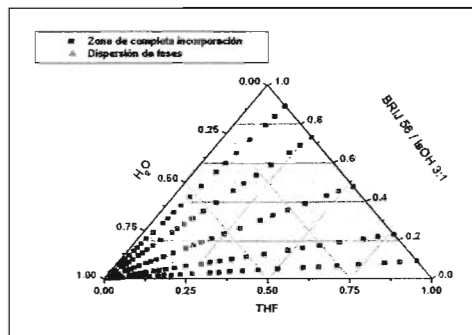


Fig 18. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ IsOH relación 3:1

En la Figura18 la zona de dispersión de fases es muy pequeña y esta es posible observarla cuando se tiene casi el 100% de agua y la cantidad de THF es mínima con respecto a la cantidad de ts/cts.

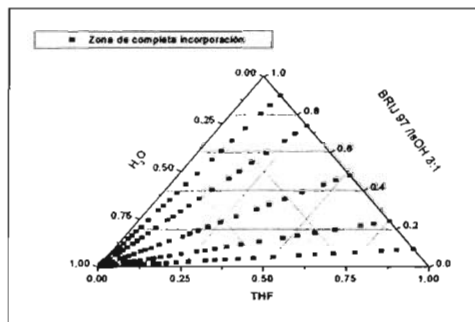


Fig 19. Diagrama pseudoternario del Brij 97®/ isOH relación 2:1

En el diagrama correspondiente al Brij 97® en esta relación se obtiene el 100% de la zona de completa incorporación. Los resultados del área de estos tres diagramas se presentan a continuación:

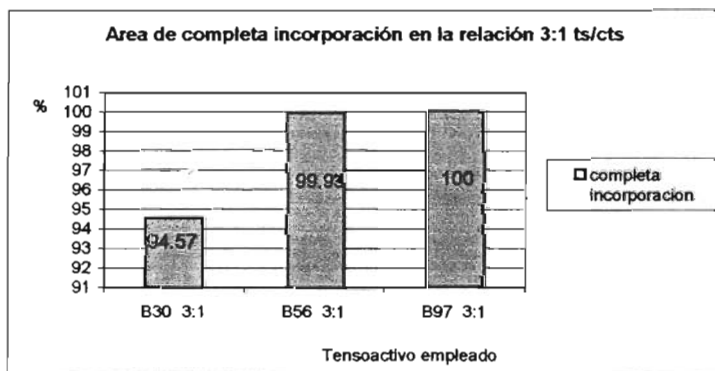


Fig 20. Área de completa incorporación en la relación 3:1 ts/cts con el Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®

Por último realizando la comparación en la relación 3:1 de tensoactivo/cotensoactivo, con el Brij 30® se obtiene una menor zona de completa incorporación comparado con el Brij 56® y Brij 97® en donde la diferencia de éstos es mínima.

Influencia de la relación tensoactivo/cotensoactivo en el área de completa incorporación del diagrama de fases.

Para realizar la comparación de las relaciones de ts/cts empleadas y manteniendo constante el tensoactivo se realizaron las siguientes gráficas.

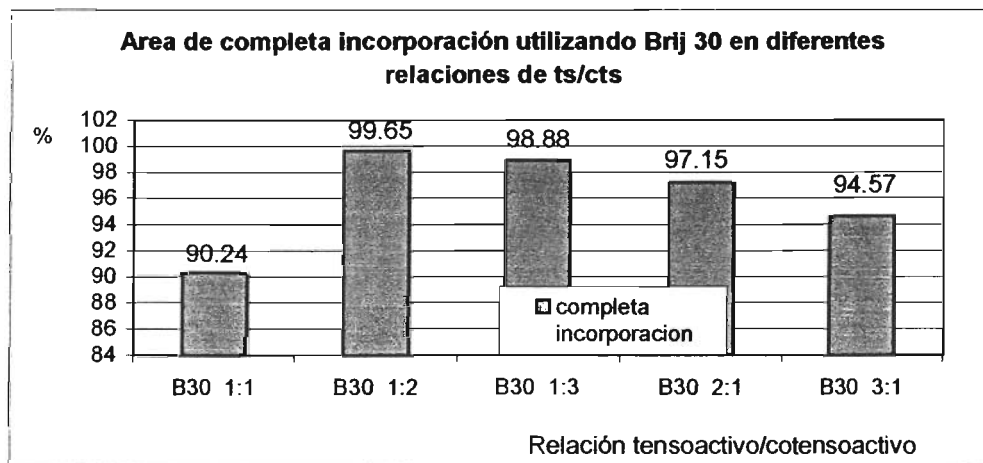


Fig 21. Área de completa incorporación utilizando el Brij 30® en diferentes relaciones de ts/cts

Como podemos observar en esta gráfica cuando se mantiene constante el tensoactivo, se observan diferencias en cuanto a la relación de ts/cts.

Para el Brij 30®, la relación menos favorecida en la zona de completa incorporación es la relación 1:1, en aquellas en donde la cantidad de cotensoactivo es mayor que la de tensoactivo, es decir las relaciones 1:2 y 1:3, la zona de completa incorporación es mayor. Esto puede ser debido a que el cotensoactivo disminuye la tensión interfacial, aumenta la movilidad de la parte hidrocarbonada, disminuye las interacciones repulsivas entre los grupos polares por lo que es capaz de repartirse entre ambas fases lo que se traduce en una mejora a la solubilidad de las dos fases.

En las relaciones donde la cantidad de tensoactivo es mayor 2:1 y 3:1 la zona de completa incorporación respecto a la relación 1:1 es mayor pero no así con las relaciones 1:2 y 1:3 donde se observa el caso contrario.

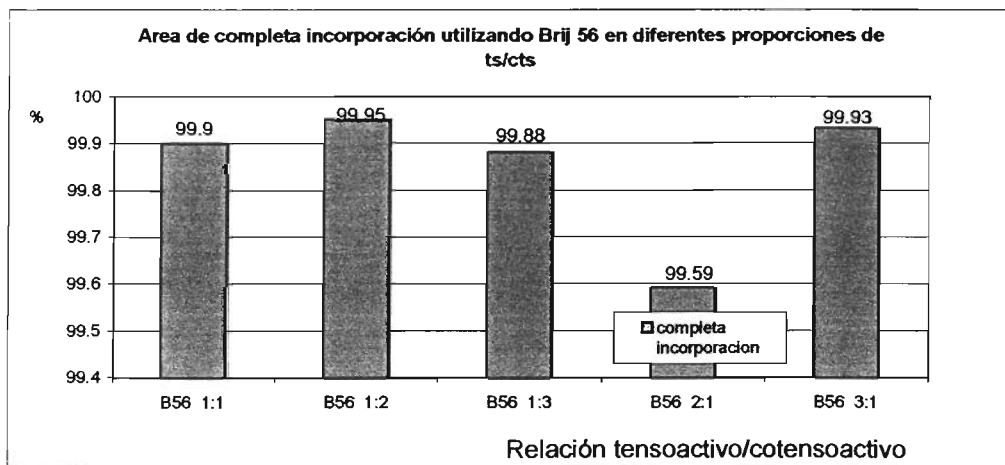


Fig 21. Área de completa incorporación utilizando el Brij 56® en diferentes relaciones de ts/cts

Para el Brij 56® en la relación 2:1 de ts/cts es donde se presenta una menor zona de completa incorporación, en general podemos decir que las demás relaciones: 1:1, 1:2, 1:3 y 3:1 no tienen diferencias considerables en cuanto la zona de completa incorporación, empleando este tensoactivo, la relación que mantiene con el cotensoactivo no afecta en la zona de completa incorporación.

Es importante señalar que utilizando el Brij 56®, el área de completa incorporación para todos los casos esta por arriba del 99% y tiene una mayor área de completa incorporación con respecto al Brij 30®. (Ver Fig. 20). Esto probablemente se debe a que el Brij 56® es más soluble que el Brij 30®

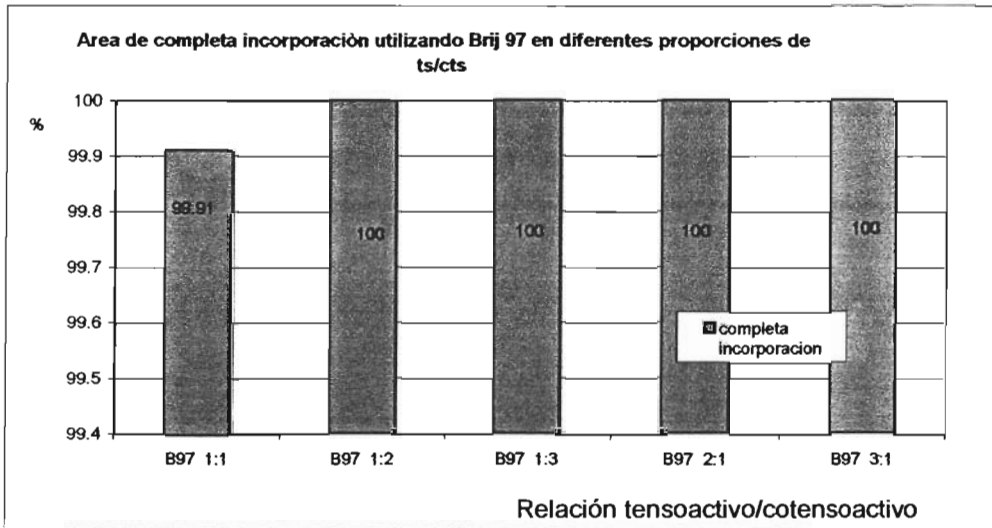


Fig 22. Área de completa incorporación utilizando el Brij 97® en diferentes relaciones de ts/cts

Para el Brij 97®, como puede observarse en la Figura 22, en general no presenta diferencias en cuanto a la zona de completa incorporación, en la relación 1:1 de ts/cts es donde se presenta una zona de completa incorporación del 99.91% que comparada con el resto de las relaciones de ts/ cts probadas, ésta presenta una diferencia mínima por lo que podemos decir que, de manera general, éste es el tensoactivo que presenta una mayor zona de completa incorporación para cualquiera de las relaciones probadas.

De manera general, los resultados obtenidos muestran que cuando se trabaja con diferentes relaciones de tensoactivo/cotensoactivo, cada uno de los tensoactivos empleados tiene características particulares que repercutirán en los sistemas formados y esto está relacionado directamente con sus características de solubilidad.

En este caso para el Brij 30® (Polioxietileno (4) lauril éter) con respecto a los otros (Brij 56® y Brij 97®) presenta una menor zona de completa incorporación en todas las relaciones donde se utiliza éste; el Brij 30® es insoluble en agua y tiene un HLB de 9.7 por lo que podemos inferir que, a medida que va aumentando la cantidad de agua se genera una mayor zona de dispersión de fases.

Con el Brij 56® (Polioxietileno (10) cetil éter) la zona de completa incorporación es mayor con respecto al Brij 30®, pero menor respecto al Brij 97®; en cuanto a la solubilidad éste presenta una solubilidad media en agua y tiene un HLB de 12.9.

Y por último, en el caso del Brij 97® (Polioxietileno (10) oleil éter) presenta la mayor zona de incorporación con respecto a los dos anteriores. De manera general se observó que este tensoactivo presenta una mayor zona de completa incorporación para cualquiera de las relaciones probadas, esto probablemente debido a que el Brij 97® es soluble en agua, mientras que el Brij 56® es parcialmente soluble y el Brij 30® es insoluble.

## Formación de nanopartículas de ivermectina y ácido esteárico.

De los diagramas pseudoternarios que se analizaron en la primera parte se seleccionaron los siguientes puntos:

Tensoactivo y relación de ts/cts	%Brij®/ IsOH	% THF	% H <sub>2</sub> O
Brij 30 ® 1:1	33.77	31.17	35.06
Brij 56 ® 1:1	31.20	36.19	32.61
Brij 97 ® 1:1	30.70	36.40	32.90
Brij 30 ® 1:2	28.60	33.60	37.80
Brij 56 ® 1:2	28.60	33.60	37.80
Brij 97 ® 1:2	29.30	33.10	37.60
Brij 30 ® 2:1	28.64	33.62	37.74
Brij 56 ® 2:1	29.28	30.01	40.71
Brij 97 ® 2:1	30.92	36.30	32.78
Brij 30 ® 1:3	31.20	36.19	32.61
Brij 56 ® 1:3	28.58	33.55	37.87
Brij 97 ® 1:3	29.30	33.10	37.60
Brij 30 ® 3:1	32.65	35.37	31.98
Brij 56 ® 3:1	35.45	38.41	26.14
Brij 97 ® 3:1	30.29	32.82	36.89

La selección de estos puntos se basó en tres factores principalmente:

Cuando en todos los casos se trabaja con estas proporciones se obtiene una solución transparente.

Se consideró la mayor cantidad de THF ya que en este será disuelta la ivermectina y el ácido esteárico.

Trabajando en estas proporciones se mantiene por encima de la concentración micelar crítica, ya que cuando se tiene más del 1% de tensoactivo en una solución, las interacciones hidrófobas entre moléculas de tensoactivo predominan, respecto a las interacciones hidrofílicas tensoactivo/agua para que se forme espontáneamente una asociación.

Encima de la concentración micelar crítica, toda molécula adicional de tensoactivo se incorpora en la formación de las micelas, y la concentración de tensoactivo en estado molecular, es decir, no asociado queda prácticamente constante, sin embargo existe un intercambio permanente entre las micelas y la fase acuosa, ya que se trata de un sistema dinámico.



## Influencia del tensoactivo en el tamaño de partícula en sistemas particulados de Ivermectina y ácido esteárico.

Los resultados de la determinación de tamaño de partícula se muestran a continuación:

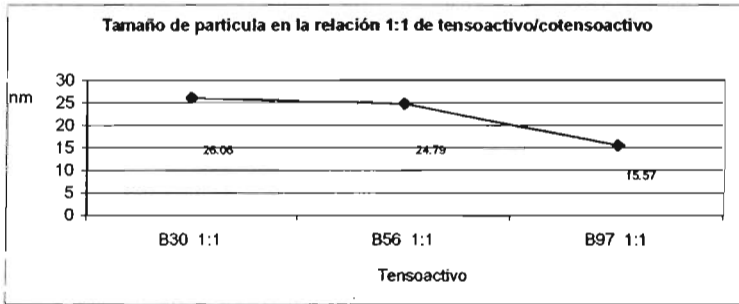


Fig. 23 Comparación del tamaño de partícula con la relación 1:1 de ts/cts.

En esta Figura es posible observar que cuando cambia el tensoactivo cambia el tamaño de partícula en el siguiente orden: Brij 30<sup>®</sup> > Brij 56<sup>®</sup> > Brij 97<sup>®</sup>.

Las diferencias que se presentan de uno respecto al otro son probablemente debidas a que en el Brij 30<sup>®</sup> predominan las interacciones hidrofóbicas que se ve reflejado en tamaños de partícula mayores respecto los otros. El Brij 56<sup>®</sup> y Brij 97<sup>®</sup> favorecen sistemas oleo/acuosos contrario al Brij 30<sup>®</sup>.

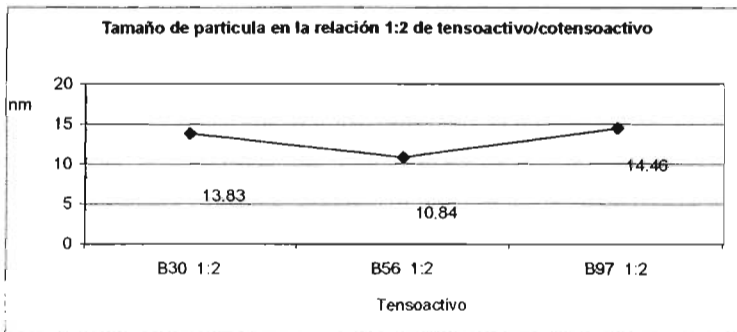


Fig. 24 Comparación del tamaño de partícula con la relación 1:2 de ts/cts.

En cuanto a la comparación del tamaño de partícula empleando la relación de ts/cts 1:2 es posible observar que para el Brij 30® y el Brij 97® los tamaños de partícula son muy similares.

Para el Brij 56® las partículas que se obtienen son de menor tamaño ya que como se ha estado observando pueden ser debidas a que la relación 1:2 favorece a la formación de sistemas particulados de menor tamaño.

Es necesario hacer notar que esta gráfica en comparación con la Figura 23, la cantidad de ctensoactivo es el doble y en los tres casos (B30®, B56® y B97®) los tamaños de partícula son menor.

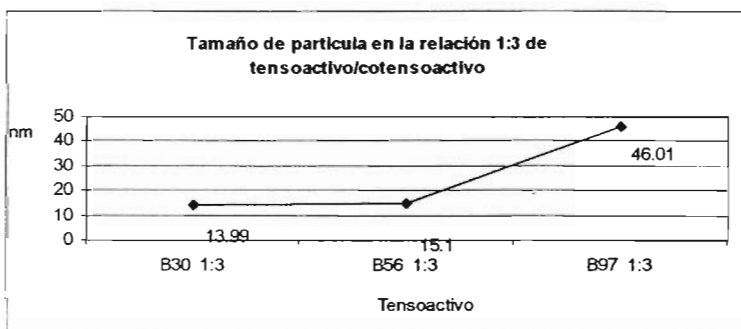


Fig. 25 Comparación del tamaño de partícula con la relación 1:3 de ts/cts.

En esta gráfica correspondiente a la Figura 25; se comparan los tamaños de partícula cuando se emplearon las relaciones 1:3 ts/cts, tienen la siguiente relación: Brij 30® < Brij 56® < Brij 97®.

Es importante señalar que en este caso la cantidad de cotenoactivo es tres veces más que la de tensoactivo, lo que puede estar ocasionando que el cotenoactivo esté compitiendo con el tensoactivo por la interacción con el agua, lo cual se ve reflejado en tamaños de partícula mayores, que en el caso del Brij 30® esta interacción es mínima.

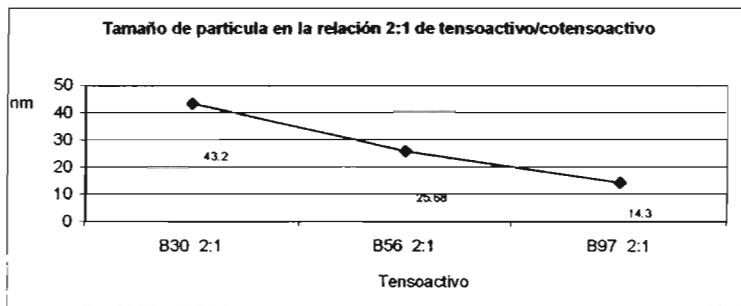


Fig. 26 Comparación del tamaño de partícula con la relación 2:1 de ts/cts.

En la Figura 26, se muestra el efecto en el tamaño de partícula al aumentar la cantidad de tensoactivo al doble en comparación con el cotensoactivo, con lo cual se obtiene la siguiente relación: Brij 30® > Brij 56® > Brij 97®.

Las diferencias que se presentan de uno respecto al otro son probablemente debidas a que en el Brij 30® predominan las interacciones hidrofóbicas que se ve reflejado en tamaños de partícula mayores respecto los otros debido tal vez a la escasa participación del cotensoactivo.

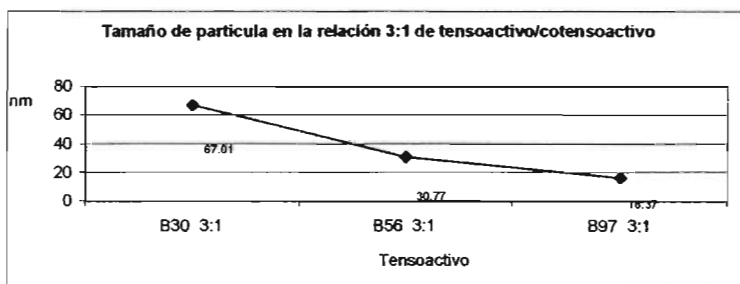


Fig. 27 Comparación del tamaño de partícula con la relación 3:1 de ts/cts.

En la Figura 27, se muestra el efecto en el tamaño de partícula al aumentar la cantidad de tensoactivo al triple en comparación con el cotensoactivo, con lo cual se obtiene la siguiente relación: Brij 30® > Brij 56® > Brij 97®. En esta grafica la tendencia observada es más notoria respecto a la figura anterior, predominan las interacciones hidrofóbicas reflejados en tamaños de partícula mayores respecto a los otros, debido a la leve participación del cotensoactivo.

Influencia de la relación tensoactivo/cotensoactivo en el tamaño de partícula de nanopartículas de ivermectina y ácido esteárico.

Para observar cual es la influencia de la relación de ts/cts en el tamaño de partícula se muestran como resumen los siguientes gráficos, en los cuales es posible observar la tendencia de cada uno de los tensoactivos empleados en forma independiente.

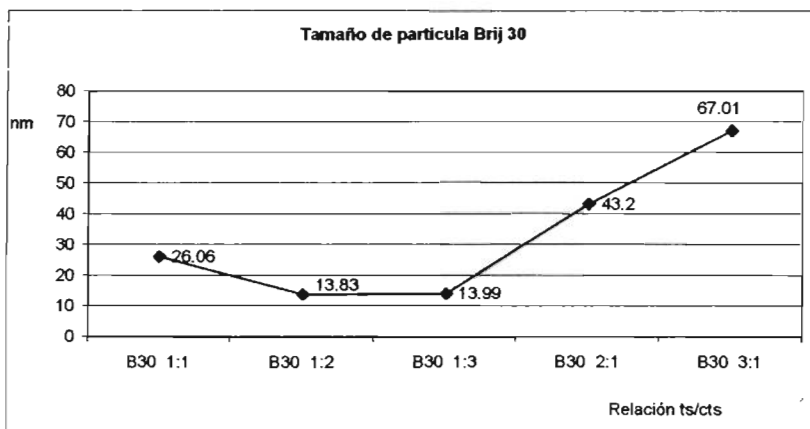


Fig. 28 Comparación del tamaño de partícula del Brij 30® con diferentes relaciones de ts/cts. (1:1, 1:2, 1:3, 2:1 y 3:1)

En la Figura 28 se resume el comportamiento del Brij 30® con las diferentes relaciones de cotensoactivo. Si comparamos la relación 1:1 con las relaciones en las cuales la cantidad de cotensoactivo es mayor (1:2 y 1:3) observamos que en los dos casos disminuye el tamaño de partícula. En el caso contrario cuando la cantidad de tensoactivo es mayor que la de cotensoactivo (2:1 y 3:1) el tamaño de las partículas formadas es mayor. Probablemente debido a que el cotensoactivo reduce la tensión interfacial, ya que disminuye las interacciones repulsivas entre los grupos polares por lo que es capaz de repartirse entre ambas fases, lo cual se ve reflejado en tamaños de partícula menor.

En el caso de las relaciones 2:1 y 3:1 los tamaños de partícula son mayores probablemente debido a que predominan las interacciones hidrofóbicas del tensoactivo y la escasa participación del cotensoactivo.

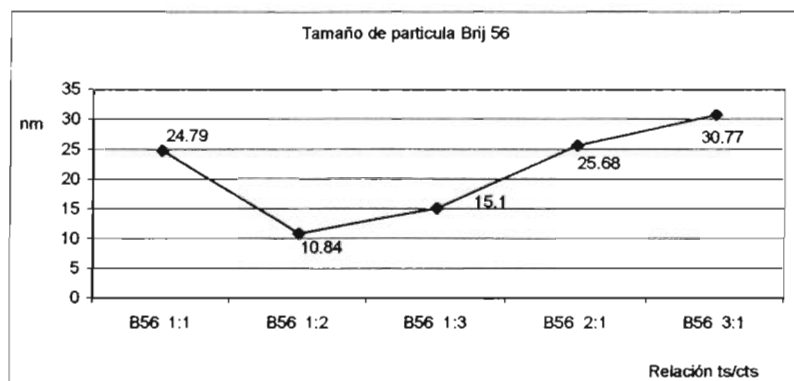


Fig. 29 Comparación del tamaño de partícula del Brij 56® con diferentes relaciones de ts/cts. (1:1, 1:2, 1:3, 2:1 y 3:1)

En la Figura 29 se resume el comportamiento del Brij 56® con las diferentes relaciones de cotensoactivo. Si comparamos la relación 1:1 con las relaciones en las cuales la cantidad de cotensoactivo es mayor (1:2 y 1:3) observamos que en los dos casos disminuye el tamaño de partícula. En el caso contrario cuando la cantidad de tensoactivo es mayor que la de cotensoactivo (2:1 y 3:1) el tamaño de las partículas formadas es mayor.

Como podemos observar en esta figura el comportamiento es similar al de la Figura 28, cuando la cantidad de cotensoactivo es mayor se reduce la tensión interfacial lo cual se reflejado en el tamaño de partícula y en el caso contrario cuando la cantidad de cotensoactivo es menor, éste tiene una escasa participación en la dispersión del tensoactivo como se explicó anteriormente.

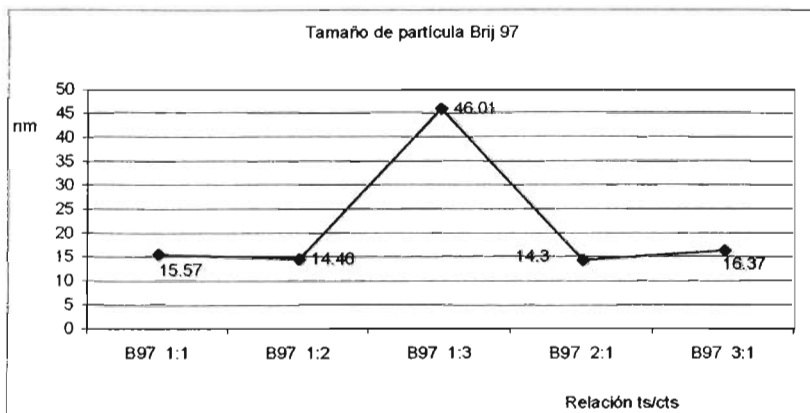


Fig. 30 Comparación del tamaño de partícula del Brij 97® con diferentes relaciones de ts/cts. (1:1, 1:2, 1:3, 2:1 y 3:1)

Y por ultimo en la Figura 30 se resume el comportamiento del Brij 97® con las diferentes relaciones de cotensoactivo. Si comparamos la relación 1:1 con las relaciones en las cuales la cantidad de cotensoactivo es mayor (1:2 y 1:3) observamos que para el caso de la relación 1:2 el tamaño de partícula disminuye; en este caso el comportamiento en esta relación es similar que en el caso del Brij 30® y Brij 56® (Ver Figuras 28 y 29).

Para el caso de la relación 1:3 suponemos un comportamiento similar; sin embargo el tamaño de partícula aumentó, esto probablemente debido a las características del Brij 97® ya que este tensioactivo tiene una mayor solubilidad y genera una mayor zona de incorporación, mientras que el Brij 56® es parcialmente soluble y el Brij 30® es insoluble.

En el caso contrario cuando la cantidad de cotensoactivo es menor que la de tensioactivo (2:1 y 3:1) se observan tamaños de partícula similares a la relaciones 1:1 y 1:2 ya que este tensioactivo no se ve influenciado por la presencia de cotensoactivo.

En forma general podemos decir que las relaciones mas favorecidas, es decir, donde se obtienen tamaños de partícula más pequeños, son aquellas en donde la cantidad de cotensoactivo es mayor. Siendo la mejor relación la proporción 1:2 observada con los tres tensoactivos probados (Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®)

En el caso de las relaciones 2:1 y 3:1 con el Brij 30® y Brij 56® se obtienen tamaños de partícula mayores lo que puede deberse a que aumentan las interacciones repulsivas entre el tensoactivo y el medio, ocasionando que se formen conglomerados de mayor tamaño.

Excepto para el Brij 97® donde los tamaños de partícula son menores siendo la causa probable las características propias del tensoactivo como se ha discutido anteriormente.

## VII. CONCLUSIONES

- ◆ Los diagramas de fase pseudoternarios obtenidos para los diferentes experimentos realizados fueron una herramienta útil para determinar la zona de incorporación de los tensoactivos.
- ◆ A partir de los datos obtenidos en los diagramas de fase pseudoternarios se determinó la zona de completa incorporación de los componentes principales: Tetrahidrofurano, Tensoactivo/Cotensoactivo y Agua Desionizada siendo aproximadamente el 30% para cada uno de ellos.
- ◆ Con los porcentajes elegidos fue posible incorporar tanto la ivermectina como el ácido esteárico y formar los sistemas particulados con el método de desplazamiento de disolvente, se determinó el tamaño de partícula en cada uno de ellos.
- ◆ Los resultados obtenidos, muestran que cuando se trabaja con diferentes relaciones de tensoactivo/cotensoactivo, cada uno de los tensoactivos empleados tiene características particulares que repercutirán en los sistemas formados.
- ◆ El Brij 30® (Polioxietileno (4) lauril éter) con respecto a los otros (Brij 56® y Brij 97®) presenta una menor zona de completa incorporación en todas las relaciones donde se utiliza éste.
- ◆ Con el Brij 56® (Polioxietileno (10) cetil éter) la zona de completa incorporación es mayor con respecto al Brij 30®, pero menor respecto al Brij 97® .
- ◆ El Brij 97® (Polioxietileno (10) oleil éter) presenta la mayor zona de incorporación con respecto a los dos anteriores para cualquiera de las relaciones probadas.



- ◆ Las relaciones mas favorecidas, es decir, donde se obtienen tamaños de partícula más pequeños, son aquellas en donde la cantidad de cotensoactivo es mayor. Siendo la mejor relación la proporción 1:2 observada con los tres tensoactivos probados (Brij 30®, Brij 56® y Brij 97®)

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Virginia Saez, E.H., Leyre Pérez, *Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones Biomedicas*. Revista Iberoamericana de Polimeros, 2003. 4(2): p. 111-122.
2. Gennaro, A.R., *Remington Farmacia*. 19va. Edición ed, ed. E.M. Panamericana. Vol. Tomo 2. 1998. 2535-2559.
3. Majeti N.V., R.K., Neraj Kumar., *Polymeric Controlled Drug Delivery Systems: Perpective issue and opportunities*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001. 27 (1): p. 1-30.
4. Joseph R, R., Vincent H.L, Lee., *Controlled Drug Delivery. Fundamentals and applications*. 2da. Edition ed, ed. M.D. Inc. 1987.
5. Virginia Saez, E.H., Leyre Pérez, *Sistemas de liberación controlada de medicamentos*. Revista Iberoamericana de Polimeros, 2002. 3(3): p. 1-20.
6. Coudworth, A.K.D.a.G.C., *Therapeutic applications of Implantable Drug Delivery Systems*. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 1998. 40: p. 1-20.
7. M.J. Rathbone, R.G., *Controlled release veterinary drug delivery: Biological and Pharmaceuticals Considerations*. Elsevier, 2000.
8. Christian Matschke, U.I., Peter van Hoogerest, Alfred Fahr, *Sustained release injectables formed in situ and their potencial use for veterinary products*. Journal of Controlled Release, 2002. 85: p. 1-15.
9. Rita Cortes, E.E., Giovanni Luca, Claudio Nastrozzi, *Productions of lipospheras as carriers of bioactive compounds*. Biomaterials, 2002. 23 (11): p. 2283-2294.
10. Wise, D.L., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, ed. I. Marcel Dekker. 2000, New York. 377-389.
11. Rainer H. Muller, D.M., Sven Gohia, *Solid Lipid Nanoparticles (NSL) for controlled drug delivery - a review of the state of the art -*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000. 50: p. 161-177.

12. M.A Schubert, C.C.M.G., *Solvent injection as a new approach for manufacturing lipid nanoparticles evaluation of the method and process parameters*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2003. 55: p. 125-131.
13. Sun Wha Oh, D.R.Z., Young Soo Kang, *Preparation and characterization of pyrazoline nanoparticles*. Material Science and Engineering, 2004. 34: p. 131-134.
14. Jagdish Jaiswal, S.K.G., Jorg Kreuter, *Preparation of biodegradable monodispersed nanoparticles by high-pressure emulsification-solvent evaporation process*. Journal of Controlled Release, 2004.
15. Michele Trotta, F.D., Otto Caputo, *Preparation of solid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique*. International Journal of Pharmaceutics, 2003. 257: p. 153-160.
16. Goodman.A.G, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. novena ed. Vol. I, II. 1996, México,D.F: McGraw-hill Interamericana.
17. Burg, R.W., Miller, B. M., Baker, E. E., Bimbaun, J. and Cuffie, S.A., *Avermectins new family of potent anthelmintic agents: Producing organisms and fermentation*. Antimicrobiol agents Chemother, 1979. 15: p. 361-365.
18. Albers-Schonberg, G.J., Arison, B. H., Chabala , J.C., Douglas, A.W., Escola, P., Fisher, M.H., Hirshfield, J. M., Hoogsteen , A., Lusi, H., Mrozing, J.L., Smith, J.P., Springer, R.L., and Tolman, R.L, *Avermectins, a new family of potent anthelmintic agentes: Structure determination , program of 18 th interscience coference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta, Georgia*. Imsworld publications, London, 1980. 3.
19. Egerton, J.R., Suhayda, D. and Early, C.H, *Comparison of ivermectin B1a and B1b fractions as anthelmintic experimentally infected sheep and cattle*. American Society of Parasitology, Washington, D.C, 1978. 34.
20. Katzung, G.B., *Farmacologia básica y clínica*. Vol. 4a edición. 1991, México: El manual modemo.
21. Sumano, L.H.y.O., C.L., *Farmacologia Veterinaria*. 2a edición ed. 1997, México: Mc Graw-Hill Interamericana.

22. López, A.M.E., *Efectividad antihelmintica de la Ivermectina contra nematodos entéricos en Bovinos*. 1993, México, D.F: Facultad de Veterinaria y Zootecnia.
23. Aysa, J.M., *Efecto de la ivermectina aplicada tópicamente en ganado bovino contra Haematobia irritans*. 1993, México, D.F: Facultad de Veterinaria y Zootecnia.
24. Holter, P., Sommer, C., Gronvold, J., *Attractiveness of dung from ivermectin treated cattle to Danish and afrotropical scarabaeid dung beetles*. Parasitology, 1993. 48: p. 159-169.
25. Guerrero, M.C., *Actividad comparada de ivermectina administrada por vias subcutánea y oral, en ovinos infestados naturalmente por Melophagus ovinus*. 17 ed. 1986: Facultad de Veterinaria y Zootecnia. 41-43.
26. Mendoza, R.M.A., *Eficacia de la ivermectina contra nematodos gastroentericos en cabras*. 1988, México, D.F: Facultad de Veterinaria y Zootecnia.
27. Curtis, S.K., Housley, R and Brooks, D.L., *Use of ivermectin for treatment of early mite infestation in rabbits*. J. Am. Vet. Med. Assoc, 1998. 196: p. 1139-1140.
28. Gibbs, H.C., *The effects of subclinical disease on bovine gastrointestinal nematodiasis*. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. 1992. 669-675.