

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.

UNAN-LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CARRERA DE FARMACIA



Monografía para optar al título de Licenciado en Farmacia y Química.

Efecto de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina en la Solubilidad y Estabilidad de Principios Activos Escasamente Solubles en Agua : Acetaminofén, Indometacina y Furosemida.

Autores:

Bra. Ana María Mena Espinal.

Br. José Adán Meléndez Rivera.

Br. Francisco Róger Camilo Urcuyo García.

Tutor: Dr. José Calero Montoya.

León, Marzo 2003.

TEMA

Efecto de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina en la Solubilidad y Estabilidad de Principios Activos Escasamente Solubles en Agua : Acetaminofén, Indometacina y Furosemida.

Agradecimiento.

-En primer lugar queremos dar gracias a Dios y a nuestros padres.

-En segundo lugar nuestro más sincero agradecimiento al Maestro Dr. José Calero Montoya, por habernos aceptado para realizar este trabajo monográfico.

-Al cuerpo docente del departamento de Tecnología Farmacéutica.

-Al Laboratorio de Análisis de Medicamentos, Drogas y Productos tóxicos de la UNAN-LEON, en especial al Lic. Ronald Chamorro y Lic. Yuraimi Ponce, por habernos proporcionado el equipo para realizar los análisis.

-Al Laboratorio de producción de medicamentos Mauricio Díaz Muller por habernos facilitado la materia prima, que utilizamos en nuestro estudio monográfico.

-Al Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos del MINSA en especial a la Lic. Nubia Blanco por habernos permitido realizar análisis en espectrofotometría-UV.

A todos gracias.

Dedicatoria.

Dedico ésta monografía fruto de mi esfuerzo con mucho amor a:

-Dios, mi padre espiritual por haberme regalado sabiduría, paciencia y dedicación para poder alcanzar este fruto de mi esfuerzo.

-Mi madre: Ana de Jesús Rivera por ser padre y madre a la vez, por haber compartido su amor, apoyo, consejos, paciencia, dedicación, por ser mi mejor amiga y un digno ejemplo en la familia.

-Mi padre: Leonardo Meléndez, por haberme brindado cariño y apoyo incondicional durante los primeros años de mi vida. (Q.E.P.D.)

-Mi abuela: María Rivera por ser mi segunda madre y haberme brindado su amor y apoyo.

-Mis hermanos: José Benito Escobar, Irene de los Angeles Escobar, Norman Moisés Escobar. Lidia Meléndez, Gloria Meléndez, Mercedes Meléndez por su cariño y amistad en los momentos que hemos compartido, en especial a mi hermana: María Jiménez, brindandole honor por su apoyo incondicional en los momentos que más la necesitaba. (Q.E.P.D.)

-Mi familia en general, por su cariño, respeto, comprensión y amistad.

-Mis amigos: Patricia Aguilar, Ana María Mena, Karla Méndez, Camilo Urcuyo, Cristian Laguna, César Martínez y Jairo Tórrez, por su amistad cariño y todos los momentos que hemos compartido juntos.

A todos gracias.

José Adán Meléndez Rivera.

Dedicatoria.

-A Dios y la Virgen mis padres espirituales.

-Mis padres: Dr. Dreveles Urcuyo y Lic. Nilda García por haberme dado la vida y su cariño adnegado a lo largo de mi vida.

-A mi esposa Ana María Mena E. por su amor y cariño.

-A mi futuro hijo (a) por darme mucha alegría aún antes de su nacimiento.

-A mis abuelas: Teodora Olivas, Aura Esther Ugarte y Teresa Molina por sus consejos de madre.

-A mis hermanos: Leonel, Lucía, Fabiola, Vladimir, Nazarena, Aura, Nadia y Arles, por su amistad y cariño.

-A mis suegros por ser como unos padres para mi.

-A mi familia en general tíos, primos, abuelos, etc.

Francisco Róger Camilo Urcuyo García.

Dedicatoria.

-A Dios y la Virgen Santísima, por estar siempre conmigo sobre todo en los momentos más difíciles y ser los amigos que nunca fallan.

-A mis padres: Lic. Fernando Mena y Lic. Lybia Espinal, por ser los mejores padres del mundo.

-A mi esposo: Camilo Urcuyo, por ser un hombre maravilloso.

-A mi futuro hijo (a), porque aunque no a nacido ya es una de mis razones para vivir.

-A mi hermana: Lybia Fernanda Mena, por su amor incondicional.

-A mis tios: Ing. Luis Tercero y Dra. Dora Espinal, por ser mis segundos padres.

Ana María Mena Espinal.

Opinión del Catedrático Guía.

Cada año surgen nuevos excipientes que buscan como mejorar algunas propiedades de los principios activos en aras de mejorar la calidad sin elevar los costos. Uno de estos excipientes son las ciclodextrinas que se han venido usando moderadamente en las últimas décadas, pero no es hasta hace pocos años que se ha visto incrementado el interés por este tipo de sustancias que pueden ser usadas como promotores de solubilización y de estabilización en fármacos escasamente solubles en agua.

Es en esta línea que se enmarca este estudio donde tres principios activos cuya característica común es ser escasamente solubles en agua son sometidos a un proceso de complejación con la HP β CD como mecanismo para aumentar la solubilidad.

Los resultados obtenidos son alentadores ya que en algunos casos se logró duplicar la solubilidad, este aumento de la solubilidad trae consigo varias ventajas como son: mejor absorción y por ende una biodisponibilidad mejorada, esto visto desde el punto de vista de la farmacocinética; por otro lado, tomando en cuenta estudios de absorción y de biodisponibilidad se puede llegar a una reducción de la dosis, lo que vendría a abaratar los costos de producción sin sacrificar la calidad del producto.

Es por las razones anteriormente mencionadas por las que pienso que este tipo de investigaciones sirven a la industria farmacéutica ya que aportan nuevos conocimientos tomando en cuenta, como punto de referencia, los resultados satisfactorios obtenidos.

Felicito a los integrantes del equipo de investigación ya que dicho estudio fue conducido profesionalmente. Vayan para este equipo investigador mis más sinceras felicitaciones, esperando que sigan cosechando éxitos en su nueva carrera profesional.

.....
José Calero Montoya. Ph. D.

Índice

Introducción.....	9
Objetivos.....	11
Marco Teórico.	
Datos de solubilidad.....	14
Estabilidad acelerada.....	18
Generalidades de las ciclodextrinas.....	21
Principios activos a estudiar.....	45
Acetaminofén	46
Indometacina.....	48
Furosemida.....	51
Parte Experimental.	
Materiales y Método.....	54
Resultados y análisis de resultados.....	59
Conclusiones.....	66
Recomendaciones.....	68
Bibliografía.....	70
Anexos.....	73
Glosario.....	80

INTRODUCCIÓN

Introducción

La industria farmacéutica por largo tiempo se ha encontrado en la formulación de formas farmacéuticas con problemas de solubilidad y estabilidad, lo que involucra grandes gastos de materia prima, en países como el nuestro no se ha podido mejorar las características de ciertos principios activos debido a la falta de recursos económicos e información, pero gracias al continuo avance de la ciencia y la tecnología se han producido nuevas sustancias llamadas: *promotores de solubilización* que han venido a solventar en parte este tipo de problemas, normalmente nuestra industria trabaja con fármacos que poseen este tipo de problemática.

De este problema deriva nuestro estudio, tratando de mejorar las características de solubilidad y estabilidad de principios activos que tienen gran demanda en nuestro país, utilizando la Hidroxipropil- β -ciclodextrina como promotor de solubilidad, la cual ha tenido gran interés dentro del campo farmacéutico debido a la capacidad que tiene de formar complejos con fármacos de diversas estructuras, esto se produce cuando el fármaco se introduce en el interior de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina, protegiendo al fármaco de su degradación y mejorando su estabilidad.

Pero nuestra industria farmacéutica nacional no ha reconocido la capacidad de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina en mejorar la solubilidad y estabilidad de principios activos escasamente solubles en agua, por lo tanto no se utiliza en ninguna preparación farmacéutica nacional.

El presente trabajo monográfico viene a aportar nuevos estudios sobre la influencia de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina, de esta manera aprovecharemos al máximo las ventajas que nos ofrece este promotor de solubilización, lográndose en algunos casos reducir la dosis hasta en un 50% de los principios activos a utilizar.

OBJETIVO GENERAL

y

OBJETIVOS ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina en la solubilidad y estabilidad de principios activos escasamente solubles en agua: Acetaminofén, Indometacina y Furosemida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar un estudio bibliográfico acerca de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina que brinde información adecuada sobre el efecto que ejerce en principios activos escasamente solubles en agua.
2. Efectuar los cálculos necesarios para determinar las cantidades exactas de principios activos y excipiente a utilizar.
3. Preparar las muestras a diferentes concentraciones, para elaborar sus respectivas curvas de calibración.
4. Realizar ensayos de solubilidad y estabilidad acelerada para la determinación de las cantidades disueltas utilizando el método espectrofotométrico.
5. Interpretar los resultados del efecto de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina en cada uno de los principios activos en el período establecido.

MARCO TEÓRICO

Datos de solubilidad

Un disolvente puede aceptar, en general, a una temperatura baja solamente una determinada cantidad de sustancia. Un exceso de la sustancia sólida permanece sin

disolver. La solución que contiene la máxima cantidad de una sustancia sólida se llama **solución saturada** a una determinada temperatura y su concentración se llama **concentración de saturación**. Las soluciones saturadas pueden aceptar aún cantidades apreciables de otras sustancias sólidas.

En una **solución no saturada**, la concentración de la sustancia disuelta permanece por debajo de la concentración de saturación. En una solución saturada la concentración de la sustancia disuelta iguala a la concentración de saturación. La sustancia en exceso permanece sin disolver como sedimento en equilibrio con la solución saturada.

Una **solución sobresaturada** que contiene más sustancia disuelta que la correspondiente a la concentración de saturación se transforma, al separar la sustancia disuelta en exceso, en una solución saturada.

Una solución sin sedimentos está por consiguiente no saturada o sobresaturada, y las soluciones con sedimentos son soluciones saturadas.

Solubilidad: Facultad o tendencia de una sustancia a mezclarse uniformemente con otra; por ejemplo un sólido en un líquido, un líquido en un líquido, un gas en un líquido, un gas en un gas. El grado de solubilidad de los sólidos varía entre 0 y 100 % en los líquidos, según la naturaleza química de las sustancias. Hasta el punto en que son solubles pierden su naturaleza cristalina y se dispersan iónica o molecularmente en el disolvente para formar una verdadera disolución. Son ejemplos azúcar en agua, sal en agua.

La farmacopea da expresiones aproximadas de solubilidad indicando las partes de soluto en partes de disolvente :

	Partes de disolvente
<u>Designación</u>	<u>por parte de sustancia</u>

Muy fácilmente soluble	hasta 1
Fácilmente soluble	> 1-10
Soluble	> 10-30
Regularmente soluble	> 30-100
Difícilmente soluble	> 100-1000
Muy difícilmente soluble	> 1000-10000
Casi insoluble	>10000

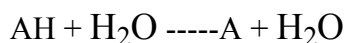
Factores que influyen en la solubilidad:

Se pueden clasificar como factores dependientes del medio, de las propiedades en estado sólido del soluto y de las interacciones en disolución, y tienen la capacidad de incrementar o disminuir la solubilidad. Entre factores que dependen del medio, caben destacar la temperatura, la constante dieléctrica y el PH de la disolución. El grado de cristalinidad y el polimorfismo son factores que dependen del soluto y, finalmente, otros factores dependen de la interacción del soluto y el disolvente.

Temperatura :En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico; por tanto, al aumentar la temperatura, aumentará el parámetro solubilidad. Pero en algunos solutos su disolución es un proceso que transcurre con desprendimiento energético, en cuyo caso un aumento de la temperatura supondría una disminución de la solubilidad. El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil a la hora de diseñar una forma de dosificación y para fijar las condiciones de almacenamiento.

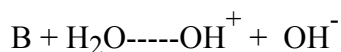
PH: El PH del medio donde se lleva a cabo la disolución condiciona la solubilidad de los solutos con carácter ácido y básico débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del PH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del PH de medio).

Acido:



$$PH = PKA + \log \frac{(A)}{(AH)}$$

Base:



$$PH = PKA - PKB - \log \frac{(BH^+)}{(B)}$$

Naturaleza y polaridad del medio: La solubilidad no sólo varía con la polaridad del medio, sino también con su naturaleza. Las solubilidades pueden ser mayores o menores que la solubilidad ideal e incluso pueden aparecer uno o dos máximos de solubilidad, dependiendo de la naturaleza de la mezcla disolvente.

La *constante dieléctrica* es una medida de la polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto de carga opuesta.

Coefficiente de reparto: El coeficiente de reparto es una medida de la lipofilia de un compuesto. Se determina la solubilidad de la sustancia activa en la fase acuosa (por lo general agua) y en la fase oleosa (habitualmente octanol) mediante el contacto directo de las dos fases. Se mantiene el sistema a temperatura constante en agitación para favorecer la saturación de los dos medios. Una vez que se ha alcanzado el equilibrio, se separan las dos fases inmiscibles y se determina la concentración de fármaco disuelto en cada una de ellas.

Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar

estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede estar muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto aceite/agua.

Polimorfismo: Son muchos los principios activos que pueden cristalizar en una o más formas cristalinas, denominadas “formas polimórficas”. La solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza y forma del cristal varían de una forma polimórfica a otra. A temperatura y presión constantes, la forma polimórfica termodinámicamente más estable es la que posee menor energía libre y corresponde a la de menor solubilidad.

La *temperatura de transición* es la temperatura a la que los polimorfos tienen idéntica energía libre y, por lo tanto, la misma solubilidad.

Mejora de la solubilidad

Se alcanza una mejora de la solubilidad de las sustancias en agua por las siguientes reacciones químicas :

- Formación de sales solubles en agua.
- Introducción de grupos polares en la molécula.
- Adición de sustancias hidrotropas.
- Solubilización micelar.
- Formación de complejos.

Formación de complejos

Este método saca provecho de la formación de complejos moleculares. Bajo el concepto de complejos se entienden las combinaciones que tienen lugar entre diversas sustancias medicamentosas o entre ellas y los coadyuvantes elegidos, por puentes de hidrógeno o por fuerzas dipolo-dipolo o, también, por efectos hidrófobos recíprocos. Frecuentemente, la formación de complejos está asociada a una modificación de importantes propiedades

de la sustancia medicamentosa, como su estabilidad, su resorbibilidad y su tolerancia, por lo que, en todos los casos, es preciso realizar su comprobación cuidadosa.

Un ejemplo típico de la formación de un complejo que mejora la hidrosolubilidad es el caso del complejo cafeína-benzocaina.

En tiempos recientes, se ha alcanzado un notable éxito en la mejoría de la solubilidad utilizándo las llamadas dispersiones sólidas.

Estabilidad acelerada

Son estudios destinados a aumentar la velocidad de degradación química y la modificación física de una nueva sustancia y/o alteraciones de características de formas farmacéuticas utilizando condiciones forzadas de almacenamiento con el propósito de monitorear reacciones de degradación o preveer el plazo de validez en las condiciones normales de almacenamiento.

Control de Estabilidad y Limitaciones de las Pruebas Aceleradas.

Esquema para Determinar la Estabilidad.

Para iniciar los estudios de estabilidad de cualquier principio activo es preciso conocer su pureza, ya que la descomposición de una droga puede ser catalizada por impurezas. Y para ello es preciso conocer el método de preparación de la droga. El esquema puede dividirse en dos partes:

1. Exposición de la droga a pruebas aceleradas para conocer su periodo de vida en las condiciones de almacenaje y estudios de toxicidad.
2. Exposición a condiciones más realistas durante un periodo más prolongado en condiciones normales durante dos o tres años, para confirmar las conclusiones a que se arribó en los ensayos anteriores.

Nosotros hablaremos sobre **pruebas aceleradas**: En primer lugar, nos referimos a las *drogas sólidas y líquidas*. Estas pruebas se hacen, para determinar el efecto del calor, aire (oxígeno), humedad y luz. Ocurre a veces que el deterioro de un producto no se produce en forma lógica o químicamente explicable. En tal caso resulta difícil o imposible determinar el orden de la reacción que se produce, y por ende la aplicación de la cinética para determinar el período de vigencia. Se acude entonces a métodos empíricos que sirven sólo de orientación y, por lo tanto, los resultados sólo pueden aplicarse con sentido provisorio. Por ejemplo, sometiendo las muestras (en cantidad suficiente para permitir su control periódico) durante algunos meses a temperatura constante. Se advierte que el deterioro que sufre un producto al ser expuesto por un mes a 45 °C es el mismo que sufre a 20 °C en un año. Dos meses en esas condiciones equivalen al deterioro de dos años, y tres meses al de tres años.

Las reacciones cuyo calor de activación es bajo, las fotólisis, por ejemplo, son poco sensibles a la temperatura, y habrá diferencias mínimas entre el porcentaje de degradación a temperatura ordinaria y a 45 °C . Es decir, que esto conduciría a una sobreestimación. En el caso inverso, reacciones cuyo calor de activación es elevado, las pirólisis, por ejemplo, son sensibles a la temperatura y la profunda degradación que se produce a alta temperatura, quizás sea insignificante a temperatura normal, lo que llevaría a un error por subestimación de la estabilidad.

Factores que Influyen en el Deterioro de Drogas y Medicamentos

a-) Físicos y Fisicoquímicos

- ▶ Temperatura.
- ▶ PH.
- ▶ Catálisis.

- ▶ Fuerza Iónica y Constante Dieléctrica.
- ▶ Luz – Radiaciones Gamma.
- ▶ Polimorfismo.

b-)*Químicos.*

- ▶ Oxígeno – Aire – Oxido-reducción.
- ▶ Humedad – Hidrólisis.

c-)*Microbiológicos y Enzimáticos.*

d-)*Insectos y Animales Pequeños.*

e-)*Preparación del Producto Farmacéutico.*

Generalidades de las ciclodextrinas

Generalidades de ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas se conocen hace más de un siglo, ya que fueron descubiertas por Villier en 1891, a partir de productos de degradación de almidón. La descripción de

su preparación, aislamiento y de sus principales características fue hecha por Schardinger entre 1903-1911.

Actualmente existen más de 15000 referencias sobre ciclodextrinas entre la que incluye artículos, patentes, libros y revisiones hasta el año de 1998. Entre estas referencias más de 500 consisten en revisiones generales dentro de campo farmacéutico. En algunos países, ciertos fármacos ya se comercializan en forma de complejos con ciclodextrinas, entre estos; Japón, Bélgica, Italia, España.

Antecedentes.

En 1957 el estudio en la aplicación de la ciclodextrina en el campo farmacéutico sufrió un descenso debido a que ciertos estudios de toxicidad oral en ratas indicaron que la β -ciclodextrina era extremadamente toxica, estudios posteriores realizados por Szejtli(1998) demostraron que la β -ciclodextrina no era tóxica, sino que lo tóxico era el solvente usado durante la purificación de la ciclodextrina: éste quedaba atrapado dentro de la ciclodextrina como un complejo de inclusión y se libera posteriormente en el intestino de las ratas, lo cual causaba la mortalidad de éstas.

En los últimos años, las ciclodextrinas han acaparado un gran interés dentro del campo farmacéutico, debido a la capacidad de formar complejos de inclusión con fármacos de diferentes estructuras. Dichos complejos pueden utilizarse en las formulaciones de fármacos para mejorar, ya sea, la estabilidad química, la biodisponibilidad o la actividad del principio activo.

Formas de obtención y clasificación.

La producción de ciclodextrinas se debe a la acción de la enzima llamada “Ciclodextrina Glicotransferasa”(CGT) cuando se encuentra en medio rico en almidón. El producto primario que se obtiene de la ruptura de la estructura coloidal de las moléculas de almidón debido a la acción de la CGT, la cual experimenta una reacción intramolecular que produce sustancias cíclicas unidas por medio de enlaces α (1-4).

Las ciclodextrinas se identifican por medio de letras griegas que a la vez indican el número de unidades de D-glucosa que poseen: α , β y γ para las que constan de 6, 7 y 8 unidades respectivamente, y así sucesivamente para ciclodextrinas mayores. Se puede dar el caso de que existan homólogos de 9 ó más unidades, pero presentan problemas en su purificación y una mala capacidad para formar complejos. Por otro lado, las ciclodextrinas de menos de 6 unidades no pueden formarse debido a una serie de impedimentos estéricos.

Estructura

Las ciclodextrinas forman un grupo de oligosacáridos estructuralmente relacionados que están formados por ciclación del almidón por un grupo de amilasas llamadas glucotransferasas, contienen 6, 7 y 8 unidades de D-glucopiranososa (α , β , γ -CD) unidas por enlaces glucosídicos α (1-4). Tiene forma de receptáculo, son apolares, poseen una cavidad hidrofóbica rica en electrónes, con tamaños de cavidades internas de 0.5, 0.6, y 0.8 nm respectivamente. Los hidroxilos de estas macromoléculas están orientados hacia el exterior creando sitios disponibles para interacciones hidrofílicas. Inicialmente, la cavidad de la ciclodextrina está ocupada por moléculas de agua. La presencia de moléculas hidrofóbicas dispersas en medio acuoso conduce a la formación de complejos de inclusión no covalentes a través de desplazamientos de las moléculas de agua por las moléculas hidrofóbicas.

Entre las características estructurales más importantes de las ciclodextrinas podemos mencionar su forma cilíndrica, su cavidad central algo hidrofóbica así como su superficie exterior hidrofílica. La polaridad de la cavidad de la ciclodextrina ha sido estimada como similar a la de una mezcla de etanol 40% en agua (Szejtli et al, 1994). Debido a la carencia de libre rotación de los enlaces que conectan las unidades de glucopiranososa, las ciclodextrinas no son moléculas perfectamente cilíndricas pero sí con algo de forma cónica. Todos los grupos hidroxilos primarios se localizan en el lado más amplio. Las ciclodextrinas naturales más comunes son α , β y la γ -ciclodextrina. Para mejorar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de las ciclodextrinas originales, estas han sido modificadas químicamente. Los derivados de las ciclodextrinas pueden ser obtenidos haciendo reaccionar las ciclodextrinas con glucosa o maltosa. Otros derivados comunes de las ciclodextrinas son las formadas por alquilación (metil y etil β CD) o por hidroxialquilación de los grupos hidroxilos (hidroxipropil e hidroxietil- derivados de la α , β y la γ -ciclodextrina). Estas manipulaciones frecuentemente transforman a la ciclodextrina cristalina en mezclas amorfas de derivados de ciclodextrinas isoméricas y por consiguiente, la solubilidad acuosa de los derivados es generalmente mayor que la de las ciclodextrinas originales.

Debido a que nuestro trabajo práctico está realizado con la HP β CD, en la figura 1 se muestra la configuración espacial de dicha ciclodextrina.

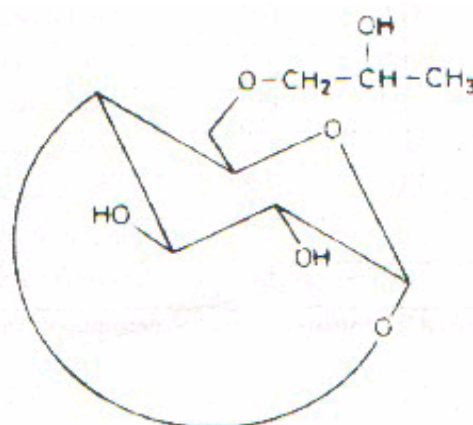


Figura 1. Esquema de la HP β CD.

Propiedades Fisicoquímicas

Propiedades Físicas:

Las ciclodextrinas, según el número de unidades de glucosa varían en sus dimensiones. Cada ciclodextrina tiene distinta capacidad para la formación de complejos de inclusión con moléculas de distinto tamaño, esto es debido a los diferentes diámetros de su cavidad interna, en donde: $\alpha < \beta < \gamma$.

La siguiente tabla muestra las dimensiones y propiedades físicas y químicas de las ciclodextrinas naturales (Duchême et al, 1990).

Cavidad	α	β	γ
Diámetro interior (Å)	5	6	8
Diámetro exterior (Å)	14.6	15.4	17.5
Profundidad (Å)	7.9	7.9	7.9
Volumen/g (Å)	174	262	427
Volumen/mol (ml)	104	157	256
Volumen/g (ml)	0.1	0.14	0.20
Peso molecular	973	1135	1297
Solubilidad (g/100ml)	14.5	1.85	23.2
Punto de fusión (°C)	275	280	275
Tensión superficial (mN/m)	71	71	71
Contenido de agua (%)	10	13	16

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de las ciclodextrinas.(Duchême et al, 1990).

Propiedades en solución.

Las ciclodextrinas naturales son solubles en agua. Al poseer una estructura no coplanar, por lo tanto más flexible. La γ -ciclodextrina es la más soluble de las tres ciclodextrinas naturales. La tabla 2 muestra las diferentes solubilidades de las ciclodextrinas naturales en función de la temperatura.

Ciclodextrina (g/100 ml)

Temperatura (°C)	α	β	γ
25	17.70	1.88	25.60
35	20.40	2.83	39.00
45	28.50	4.40	58.50

Tabla 2. Solubilidad de las ciclodextrinas a diferentes temperaturas.

La baja solubilidad de la β CD se explica debido a la existencia de múltiples enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilos secundarios. El hidroxilo que se encuentra en el C₂ de una unidad glucopiranososa puede formar un puente de hidrógeno con el hidroxilo adyacente. Debido a la formación de estos enlaces de hidrógeno intramoleculares se produce una estabilización de la estructura macrocíclica de la ciclodextrina, formándose esta vez un anillo rígido. La formación de estos enlaces impiden que se hidrate la molécula, lo cual viene a acentuar probablemente la baja solubilidad de la β CD (Szente^{2º}, 1991).

Estructura Cristalina

Las moléculas de ciclodextrinas pueden presentar dos tipos de estructura cristalina: en entramado y en canal. En las estructuras cristalinas tipo entramado, la cavidad de cada molécula de ciclodextrinas se encuentra bloqueada en ambas caras por moléculas adyacentes, dando lugar a la aparición de cavidades aisladas. Dentro de este tipo de estructuras, las moléculas de ciclodextrinas pueden presentar dos formas de empaquetamiento: tipo empalizada y tipo pared de ladrillos (Szejtli, 1988).

Los diferentes tipos de estructuras cristalinas y de empaquetamientos que presentan las ciclodextrinas se reflejan en la figura 2.

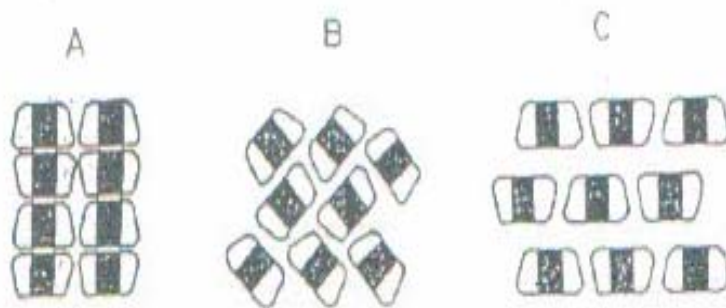


Figura 2. Tipos de empaquetamiento que pueden presentar las ciclodextrinas: Canal (A), en empalizada (B), y en pared de ladrillos (C).

Las estructuras tipo canal se diferencian de las de tipo entramado en que las moléculas de ciclodextrina se encuentran apiladas unas encima de otras. Las moléculas del fármaco están embebidas dentro de los canales sin fin, constituidos por las alineaciones de las cavidades de las ciclodextrinas. Estas alineaciones pueden ser de dos tipos: cara – cara o tipo cara – cruz (Moyano et al., 1994), tal y como se observa en la figura 3.

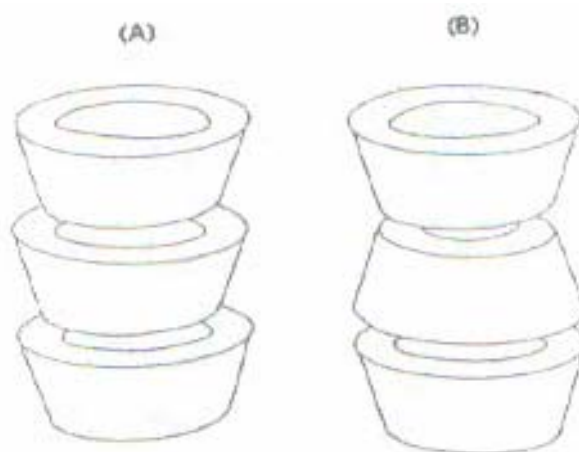


Figura 3. Estructuras tipo cara - cruz (A) y cara - cara (B).

Las ciclodextrinas cristalizadas obtenidas a partir de soluciones acuosas no poseen sus cavidades vacías, sino que contienen moléculas de agua en su interior. Los compuestos de inclusión se obtienen sustituyendo estas moléculas de agua por moléculas de un fármaco adecuado. También el agua de cristalización es parte integrante de la estructura cristalina de la ciclodextrina (Szejtli, 1988).

Comportamiento térmico.

El punto de fusión de las ciclodextrinas ronda 300°C, aunque comienzan a sufrir degradación por oxidación a los 250°C. Existen factores tales como la composición atmosférica, estructura cristalina, velocidad de calentamiento, contenido de agua que pueden modificar las propiedades termoanalíticas. La posible aparición de diferentes picos exotérmicos es responsabilidad de contenido de agua cuando la ciclodextrina está hidratada (Claudy et al., 1990).

Las ciclodextrinas son productos estables en medio alcalino, pero en medio ácido pueden hidrolizarse, produciendo glucosa si se trata de las ciclodextrinas naturales (Uekama et al., 1998). Estas sustancias son resistentes a la hidrólisis enzimática que es habitual en el almidón y poseen la condición de no mostrar características reductoras.

La disociación ácida de las ciclodextrinas naturales se ha estudiado como una función de la temperatura y se ha determinado que están involucrados los grupos (C₂)OH y los (C₃)OH.

Derivados de ciclodextrinas.

A mediados de los años 70, la mayor parte de las investigaciones farmacéuticas se centraron en las ciclodextrinas sin modificar, es decir la α , β y la γ - ciclodextrinas. La nefrotoxicidad de éstas ciclodextrinas descritas por Frank et al (1976) y también por

Perrin et al., (1978) limitó posteriores estudios sobre las ciclodextrinas naturales. Se buscaron entonces otras vías de administración no parenterales para estas ciclodextrinas naturales y derivados de las ciclodextrinas naturales menos tóxicos y aptos para su uso parenteral.

Muchos fármacos que poseen grupos aromáticos se acomodan bien en la cavidad de la β CD ya que ésta posee una cavidad con un diámetro de 6 Å, que es generalmente más apropiado que la α -ciclodextrina. La γ -ciclodextrina tiene una cavidad mucho mayor que la β CD pero su uso se ha visto limitado inicialmente debido a su mayor costo.

La baja solubilidad de la β CD (18.8 mg/ml) ha limitado su uso. Para intentar aumentar la solubilidad, se han hecho numerosas modificaciones a la β CD. Las ciclodextrinas de mayor interés para el farmacéutico se pueden clasificar de manera general en 5 tipos:

1. Ciclodextrinas metiladas y alquiladas,
2. Hidroxipropil e hidroxietil ciclodextrinas,
3. Ciclodextrinas ramificadas como la glucosil, diglucosil, maltosil y la dimaltosil ciclodextrina.
4. Carboximetil ciclodextrinas.
5. Sulfoalquileter ciclodextrinas (Rajewski et al., 1996). Estos tipos de ciclodextrinas, se logran a partir de los grupos hidroxilos que se encuentran disponibles para hacer posibles estas modificaciones estructurales, pudiéndose incorporar diferentes grupos funcionales a las moléculas de ciclodextrinas.

Debido a que nuestro trabajo práctico está realizado con HP β CD hablaremos solo de las ciclodextrinas hidroxipropiladas.

Ciclodextrinas hidroxipropiladas.

Este tipo de ciclodextrinas ha sido preparado con el objetivo primordial de aumentar la solubilidad acuosa de la ciclodextrina original consiguiendo las ventajas simultáneas de obtener un derivado hidrosoluble, así como también una estructura amorfa.

El proceso de hidroxipropilación no da como resultado una sustitución selectiva como sucede con la metilación, sino que produce una mezcla de productos con diferentes grados de sustitución. La existencia simultánea de varios tipos de HP β CD en el mismo producto explica su incapacidad para cristalizar y en consecuencia, la obtención de un producto amorfo. Estos derivados presentan una elevada solubilidad acuosa, superiores al 50% p/v, debido a su naturaleza química y también a su estructura amorfa. Hay que hacer notar la baja higroscopicidad de estos productos, esto es muy importante ya que la liberación de humedad puede dar inicio a procesos hidrolíticos en productos sólidos. La ventaja principal que se deriva de estos productos, es que se pueden emplear en la administración parenteral, debido a que presentan una actividad hemolítica inferior a la de la ciclodextrina original correspondiente.

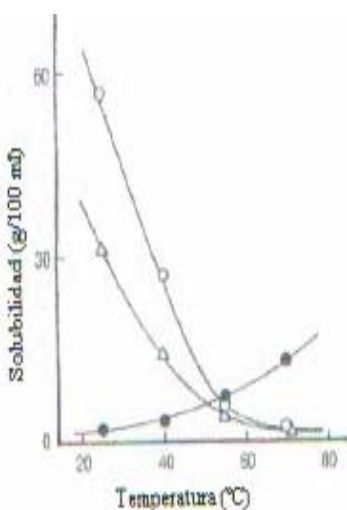


Figura 4. Solubilidad de la β CD y sus derivados metilados en agua, en función de la temperatura. (Referencia: ●= β CD ; ○= dimetil β CD; Δ= trimetil β CD.

Característica biofarmacéuticas y farmacocinéticas

Administración Oral:

La inclusión de un principio activo en un complejo con ciclodextrinas pueden reducir su sabor amargo, y lo más importante, algunos efectos secundarios nocivos, tal como la destrucción de las membranas de las mucosas estomacales por ciertas sustancias antiinflamatorias no esteroides.

Referente a la biodisponibilidad, se observa generalmente una mejoría si la inclusión del ingrediente activo ya ha mejorado su disolución. No solamente es la concentración sanguínea más alta ($>C_{max}$), con la aparición de los picos más pronto ($<t_{max}$), sino que el área bajo la curva es más grande ($>AUC$) (concentración plasmática/tiempo). En algunos casos, la mejoría en la biodisponibilidad causada por la inclusión es tal, que algunas veces se puede considerar una reducción en la dosis a administrar, lo cual se refleja en un incremento en el efecto terapéutico. Esto fue observado por Koizumi et al., (1980), que investigó cinco barbitúricos. Sus dosis eficaces fueron reducidas gracias a la inclusión en la β CD. Otros estudios han descrito el aumento de la biodisponibilidad oral del fármaco entre los que podemos mencionar el publicado por Soliman et al., (1997); Savolainen et al., (1998).

Toxicidad y metabolismo.

Uno de los requisitos que deben cumplir los excipientes, entre ellos las ciclodextrinas, es que no deben tener citotoxicidad intrínseca, o si tiene algo, deben ser niveles aceptablemente bajos. Estudios con eritrocitos aislados, que no poseen núcleo, mitocondria, retículo endoplasmático u otros organelos han proporcionado medidas simples y fiables para clasificar a las ciclodextrinas según su citotoxicidad a causa de su

interacción con las membranas plasmáticas que es donde se dan los pasos iniciales del daño celular. Se sabe que las ciclodextrinas inducen cambios en la forma de la invaginación de la membrana de los eritrocitos humanos y, a altas concentraciones, inducen a la lisis.

Se ha descrito que la actividad hemolítica de las ciclodextrinas naturales se da en el siguiente orden: α -CD > β -CD > γ -CD > δ -CD. Esta categorización se debe a las diferentes velocidades de solubilización de los componentes de la membrana por cada una de las ciclodextrinas. La que tiene menor selectividad lipídica de las tres ciclodextrina es la γ -CD.

Las ciclodextrinas después de ser administradas oralmente no se hidrolizan durante su tránsito por el intestino delgado; la degradación enzimática por hidrólisis de la flora bacteriana ocurre en el colon. Las ciclodextrinas naturales son resistentes a las β -amilasas, que atacan las terminaciones de los grupos, pero pueden ser atacadas por las α -amilasas, que están activas dentro de la molécula. Las velocidades de degradación para la α , β y la γ -ciclodextrinas son muy diferentes; la velocidad máxima de hidrólisis para la β y la γ -ciclodextrinas son, respectivamente, casi 30 y 500 veces mayor que la medida para la α -ciclodextrina. Hasta ahora se ha demostrado que la α y la β -ciclodextrinas pueden ser absorbidas, pero muy poco, por el intestino delgado.

La administración oral de ciclodextrinas no da lugar a problemas de toxicidad aguda o crónica ni a cambios significativos en los órganos o en los valores sanguíneos biológicos normales.

Las consecuencias derivadas de la administración parenteral de las ciclodextrinas naturales son completamente diferentes. De hecho, la aplicación intramuscular de la β -CD da lugar a ulceraciones, y la administración intravenosa produce nefrotoxicidad y efectos hemolíticos. Probablemente debido a su alta solubilidad y rápida degradación enzimática. La γ -CD no presenta tan marcada nefrotoxicidad, y por lo tanto, su actividad hemolítica es mucho menor que la de las α -CD y la β -CD. La actividad hemolítica de las

ciclodextrinas puede ser la consecuencia de la rotura de membranas causado por la disolución y la separación de los componentes de dichas membranas tales como los fosfolípidos, proteínas y colesterol. Los derivados de ciclodextrinas presentan diferentes perfiles tóxicos y metabólicos.

Hidroxiopropilciclodextrinas.

Las HP β CD no son hidrolizadas por las amilasas gastrointestinales. Estudios de toxicidad a largo plazo de HP β BC en ratas no revelan ni toxicidad, ni signos visibles de alteraciones patológicas, aunque el grupo experimental mostró un ligero incremento en peso cuando se comparó con el grupo control. El peso de los órganos no varió perceptiblemente con excepción del hígado, donde las células tenían un citoplasma ligeramente más hidrotópico. Esto puede ser explicado por el hecho de que la HP β CD forman complejos con los ácidos biliares, inhibiendo su absorción desde el intestino y conduciendo por lo tanto a un incremento en su síntesis, que puede haber sido responsable del alargamiento observado en el hígado.

La HP β CD presenta menor actividad hemolítica que la β CD y la 2, 3-HP β CD es algo menos hemolítica que la 2- y 3-hidroxiopropil derivadas. La actividad hemolítica de la HP β CD disminuye linealmente con un aumento en su grado de sustitución. La capacidad que tiene la HP β CD de movilizar el colesterol y la proteína de la membrana del eritrocito humano es menor que la de la β CD y de la 3-HP β CD (con el correspondiente grado de sustitución) y disminuye con un incremento en el grado de sustitución. Además, la di HP β CD no causa irritación al músculo aún a una concentración de 100mg/ml.

Ventajas y aplicaciones de los derivados de las ciclodextrinas.

Los complejos de inclusión con ciclodextrinas son compuestos de forma única u original de complejo químico en el cual una molécula es incluida dentro de otra molécula. Se caracterizan por la ausencia de enlaces químicos ordinarios, en la cual la molécula huésped debe ser adecuada en tamaño y forma para poder encajar dentro de la cavidad de una estructura sólida formada por la molécula receptora.

Al igual que las ciclodextrinas naturales, los derivados de las ciclodextrinas pueden atrapar moléculas huéspedes, cambiando sus propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas, y especialmente su solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad y poder de irritación. A continuación se presentan algunos ejemplos del uso de la ciclodextrinas.

Aumento de la solubilidad

La aplicación farmacéutica más común de las ciclodextrinas es promover la solubilidad acuosa de los fármacos escasamente solubles. Debido a que la predicción de la solubilización de un fármaco continúa siendo empírica, varias observaciones que pueden considerarse prácticas permiten señalar varias relaciones generales:

Primero: mientras más baja sea la solubilidad acuosa del fármaco puro, mayor será el aumento de la solubilidad obtenida a través de la complejación con ciclodextrinas. Los fármacos que poseen una solubilidad del orden de $\mu\text{M/L}$ generalmente muestran un aumento mucho mayor que los fármacos que tienen una solubilidad superior.

Segundo: los derivados de ciclodextrinas de menor sustitución molar son mejores solubilizantes que los derivados del mismo tipo pero de mayor sustitución.

Tercero: las ciclodextrinas cargadas pueden ser poderosos solubilizantes, pero su efecto solubilizante parece estar en dependencia de la relativa proximidad de la carga a la cavidad de la ciclodextrina. Mientras más lejos esté la carga, las propiedades complejantes son mejores. Comparadas con las ciclodextrinas neutras, frecuentemente se observa una complejación mayor cuando el fármaco y la ciclodextrina poseen cargas opuestas pero disminuye la complejación si tienen el mismo tipo de carga. Por ejemplo, la 2-hidroxi-3-(trimetil)propil)- β CD es un excelente solubilizador para muchos fármacos ácidos capaces de formar aniones.

Cuarto: otro hallazgo es que muchos fármacos ionizables son capaces de formar complejos con ciclodextrinas, la constante de formación de complejo (K_c) es mucho mayor para la fracción no ionizada que la ionizada. Frecuentemente es posible promover la solubilización a través de la complejación con ciclodextrinas de fármacos ionizables mediante un ajuste adecuado del pH. Así, para algunos fármacos es posible promover la complejación y, por consiguiente, el efecto solubilzante de la ciclodextrina mediante la adición de polímeros o hidroxiácidos a las soluciones de ciclodextrinas. Se ha demostrado que los polímeros tales como derivados acuosolubles de celulosa y otros agentes reológicos, pueden formar complejos con ciclodextrinas y que tales complejos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes de aquellas ciclodextrinas originales. En soluciones acuosas los polímeros acuosolubles aumentan el efecto solubilzante de las ciclodextrinas sobre varios fármacos hidrofóbicos mediante el aumento de la constante de formación del complejo fármaco-ciclodextrina. Los polímeros son también capaces de aumentar la solubilidad acuosa de las ciclodextrinas originales sin disminuir sus propiedades complejantes, haciéndolas más factibles como excipientes farmacéuticos. Por otro lado, la adición de hidroxiácidos tales como los ácidos cítricos, málico y tartárico pueden aumentar el efecto solubilzante de las ciclodextrinas a través de la formación de supercomplejos o sales. Frecuentemente es posible obtener mayores índices de solubilización mediante la aplicación simultánea de varios métodos. Por último, las formulaciones farmacéuticas deben contener la menor cantidad posible de ciclodextrina ya que un exceso de éstas pueden reducir en algunos casos la biodisponibilidad del fármaco o la eficacia del conservante.

La mayoría de los derivados de ciclodextrinas son altamente solubles en agua y se puede, por lo tanto, esperar un mayor aumento en la solubilidad acuosa de la molécula huésped que la que tendría en la ciclodextrina original.

La hidroxipropil, metil, glicosil y maltosil son amorfas, y por lo tanto los complejos de inclusión que forman son del tipo A según clasificación de Higuchi, es decir sin meseta de solubilidad, como se da en el caso de compuestos de inclusión tipo B.

Incrementar la solubilidad depende de qué derivado de ciclodextrina se esté empleando, inclusive hay algunos derivados que tienen un efecto menor que la ciclodextrina original.

Comparar el poder solubilizante de la dimetil β CD con la HP β CD es bastante difícil, porque cualquier comparación depende tanto de las concentraciones respectivas de cada ciclodextrina y particularmente del grado de sustitución del derivado hidroxipropilado; de hecho, parece ser que las HP β CD con bajo grado de sustitución tienen un mayor poder solubilizante que las que tiene un mayor grado de sustitución.

Las HP β CD han sido usadas con éxito para solubilizar varios fármacos, entre los que se incluyen fármacos esteroídicos, agentes antiinflamatorios no esteroídicos, benzodiazepinas, ácido retinóico y mostazas nitrogenadas. Según Yoshida, las HP β CD son más eficientes que los derivados hidroxietilados.

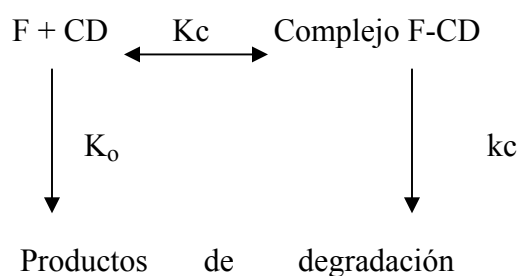
Aumento de la biodisponibilidad.

La 2-HP β CD es un eficaz promotor de la permeabilidad transdérmica. La poli β CD y la HP β CD son muy buenas promotoras de la absorción dando lugar a altos niveles plasmáticos de la testosterona, cuando ésta se aplica por vía sublingual. Empleando esta misma ruta pero esta vez utilizando dimetil β CD se observó que ésta es algo ineficaz. La

HPBCD se puede emplear como promotor de absorción cuando se usa la administración subcutánea. En un estudio realizado con fenitoína y varios derivados de ciclodextrinas se observó que se incrementó la biodisponibilidad de este fármaco.

Aumento de la estabilidad.

Los efectos de las ciclodextrinas en la estabilidad química de los fármacos es otra propiedad útil de estos excipientes y está extensamente revisada en la literatura científica. La interacción de las ciclodextrinas con compuestos lábiles puede originar varios resultados: las ciclodextrinas pueden retrasar la degradación, no tener efecto en la reactividad, o incluso pueden acelerar la degradación del fármaco. Por lo tanto, de distintas formas, las ciclodextrinas pueden simular la catálisis enzimática o inhibirla. Las similitudes incluyen la unión del sustrato previo a la reacción, cinéticas de saturación, inhibición competitiva e interacciones estereoespecíficas. Debido a las cinéticas de saturación, las constantes de reacción de primer orden observadas (k_{obs}) se aproximan asintóticamente a un valor máximo (catálisis) o mínimo (inhibición) con el incremento en la concentración de la ciclodextrina. La dependencia de la concentración de k_{obs} puede usarse para derivar tanto K_c como k_c , la constante de reacción del compuesto incluido, mediante métodos análogos a los análisis de Michaelis- Menten. Para la formación de un complejo 1:1, se aplica el siguiente equilibrio:



Donde k_o representa la constante de primer orden observada para la degradación del fármaco libre (F); CD es la ciclodextrina; y F-CD es el complejo 1:1 fármaco-ciclodextrina.

La estequiometría (es decir, la relación molar entre el huésped y el hospedador) afectará el efecto estabilizante/desestabilizante del complejo.

La complejación con ciclodextrinas puede considerarse que es una encapsulación molecular, es decir, la encapsulación de un fármaco a nivel molecular. La molécula de ciclodextrina protege, al menos parcialmente, la molécula del fármaco del ataque de las moléculas reactivas. Es decir, que la ciclodextrina puede aislar un compuesto lábil de un medio potencialmente hostil y, de esta manera, reducir o mejor aun prevenir la hidrólisis, oxidación, rearreglo estérico, racemización, o alguna otra forma de isomerización, polimerización, o descomposición enzimática del fármaco.

La cinética de degradación en el estado sólido es, de manera general, más complicada y su avance es más lento que en el estado acuoso. Por lo tanto, existen pocos informes del efecto de las ciclodextrinas sobre la descomposición de fármacos en estado sólido.

Los complejos fármaco-ciclodextrina son más acuosolubles que el fármaco liposoluble puro, y por lo tanto mediante la formación de complejos fármaco – ciclodextrina acuosolubles podría acelerarse la descomposición en el estado sólido mediante la absorción de humedad.

Moléculas de mayor tamaño como péptidos y proteínas pueden formar complejos con ciclodextrinas y frecuentemente la complejación da como resultado una mejoría tanto en la estabilidad química como física. Sin embargo se sabe que el mecanismo de estabilización es completamente diferente del empleado con moléculas de menor tamaño. Por consiguiente, el máximo beneficio se obtiene a bajas concentraciones de ciclodextrina y los beneficios obtenidos son sólo parcialmente dependientes de la concentración.

Aunque la complejación de moléculas con las ciclodextrinas usualmente resulta en una mejoría de la estabilidad, existen casos en donde se acelera la degradación, un ejemplo de este caso son los antibióticos.

La inclusión de un principio activo en una ciclodextrina o en un derivado de éstas es un medio para mejorar su estabilidad, especialmente en medio acuoso. Sin embargo, los resultados dependen en gran medida de la naturaleza exacta del principio activo y de la ciclodextrina usada.

Numerosos ejemplos se citan en la literatura científica en donde se mencionan principios activos tales como: prostaglandinas, estradiol, clorambucil, melphalam, digoxina, digitoxina, clomipramina; con todos estos fármacos se han tenido buenos resultados pero no siempre las ciclodextrinas actúan favorablemente por ejemplo la dimetil β CD no produce ninguna mejoría de la mitocina en medio ácido (pH 2.8), igual sucede con la aspirina. Se ha mencionado que la HPBCD acelera la hidrólisis de la timoxamina en condiciones alcalinas, no así con la dimetil β CD que ejerce un efecto contrario.

Preparación y caracterización de complejos de inclusión en disolución.

En los últimos años, las sustancias que han despertado mayor interés en Tecnología Farmacéutica, son las ciclodextrinas, debido a que tienen la capacidad de formar complejos de inclusión con muchas sustancias activas. Los fármacos así encapsulados pueden ver modificadas sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas tales como la solubilidad y la biodisponibilidad.

La formulación de un fármaco como complejo de inclusión en una forma farmacéutica implica su elaboración en estado sólido para lo cual se han descrito numerosos procedimientos. La elección del método ideal dependerá de las características del principio activo y de la ciclodextrina, entre otros factores.

Al obtener el polvo cristalino después de mezclada la ciclodextrina con un huésped potencial en solución, suspensión o pasta, no se puede tener la completa seguridad de que es un complejo de inclusión homogéneo hasta que se estudian sus características. Algunos fármacos no son capaces de formar complejos; otros lo forman en estado de solución pero no en estado sólido. En ocasiones, el producto sólido puede ser solamente una mezcla finamente dispersada de huésped y hospedador. En otros casos, el producto obtenido es una mezcla de complejo, fármaco sin formar complejo y ciclodextrina libre.

Preparación y caracterización de complejos de inclusión en disolución.

La preparación de complejos de inclusión es bastante sencilla. Dicha formación del complejo puede realizarse ya sea por mezcla física, dispersión sólida, amasado, atomizado o liofilización.

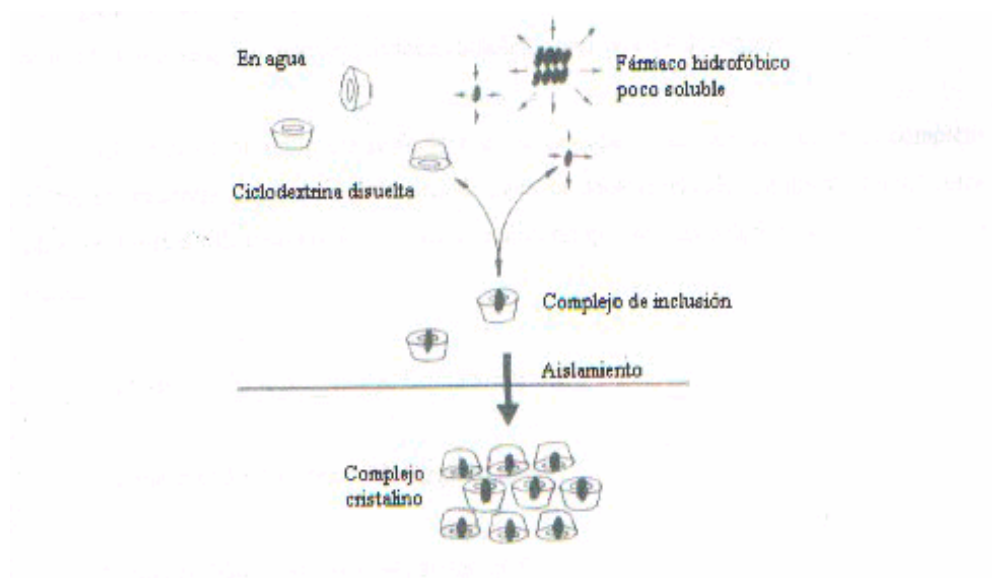
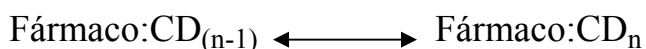
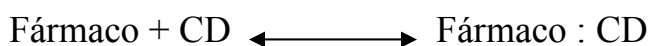


Figura 5. Representación esquemática de la formación de complejos cristalinos de ciclodextrinas (tomado de Szejtli¹⁸, 1994).

Se ha dicho que existen factores que pueden limitar la formación del complejo; uno de estos es la relación que existe entre los tamaños de las ciclodextrinas y la sustancia que forma el complejo, debido a que la cavidad de la ciclodextrina limita el volumen molecular del producto que va a encapsular. Otro factor importante involucrado es la polaridad de la molécula a complejar. De manera general, las moléculas de carácter hidrofóbico tienen mayor afinidad por la cavidad de la ciclodextrina en solución acuosa.

Complejo en solución.

Al preparar un complejo en solución es absolutamente necesaria la presencia de agua. Esta puede ser pura o un sistema acuoso que también incluya un solvente orgánico. El uso de solventes orgánicos es a veces necesario cuando el fármaco es hidrofóbico, o su punto de fusión es superior a los 100 °C. En estos casos, el fármaco no puede ser finamente dispersado en una solución acuosa de ciclodextrina, es entonces cuando se hace necesario el uso de solventes orgánicos para lograr la solubilización del fármaco. Son pocos los solventes orgánicos que se pueden usar ya que la mayoría forman complejos con las ciclodextrinas. En solución, la molécula se incluye en la cavidad de la ciclodextrina y el complejo entero se encuentra rodeado de moléculas de agua, es decir solvatado. La formación del complejo se puede calificar como un proceso de equilibrio que se puede definir según el siguiente esquema:



Por consiguiente la estequiometría puede variar dependiendo del tamaño del fármaco y de la ciclodextrina que se esté utilizando. La estequiometría obtenida

habitualmente es la 1:1 (M:M), pero también se han descrito complejos con estequiometrías 1:2; 1:3.

Como las constantes de equilibrio están referidas al balance de masas, el valor obtenido de dichas constantes afectará al comportamiento biofarmacéutico del fármaco incluido en el complejo de inclusión.

Caracterización de complejos.

Una vez obtenido el complejo de inclusión, su análisis y comprobación se puede hacer recurriendo a técnicas analíticas convencionales tales como fluorescencia, fosforescencia, dicroísmo circular, espectrofotometría, análisis térmico diferencial, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja, diagramas de solubilidad, resonancia magnética nuclear, cromatografía líquida de alta resolución, etc.

Métodos de estudio de complejos en fase líquida.

Diagramas de solubilidad. Este método propuesto por Higuchi, es el más utilizado y experimentalmente es el más sencillo, ha ayudado a la determinación de la constante de formación del complejo (K_c) midiendo los cambios que se dan en la solubilidad del fármaco al estar en presencia de diferentes concentraciones de ciclodextrina.

La mayoría de los trabajos de investigación de complejos fármaco-ciclodextrina usan este método para determinar la presencia del complejo.

Según este método puede darse la existencia de dos tipos de perfiles de diagramas (tipo A o tipo B), los cuales se muestran en la figura 6.

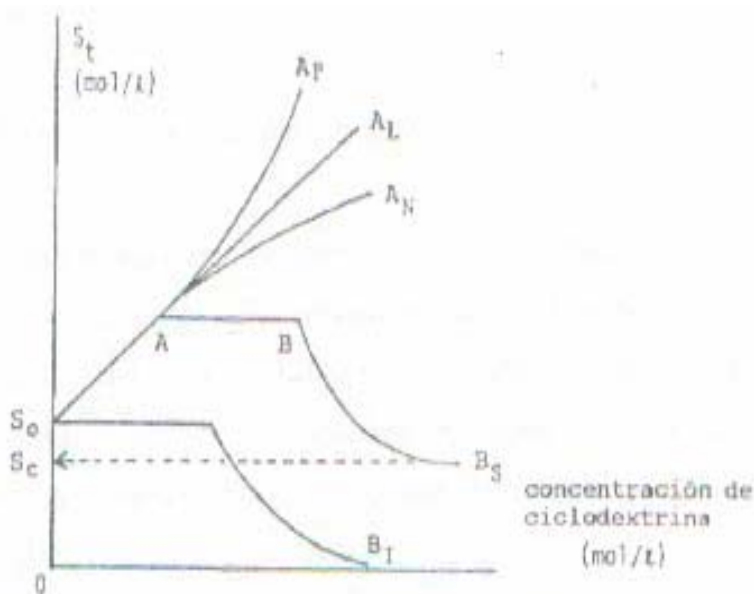


Figura 6. Tipos de diagramas de solubilidad de fases de Higuchi.

Métodos espectroscópicos.

- ▶ *Espectrofotometría ultravioleta.*
- ▶ *Espectroscopía IR.*
- ▶ *Espectroscopía RMN.*
- ▶ *Difracción de rayos X.*
- ▶ *Reflectancia*
- ▶ *Fluorescencia.*

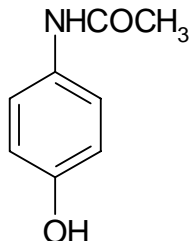
Espectrofotometría ultravioleta.

La espectrofotometría o espectroscopía de absorción consiste en la medida de la absorción por las diferentes sustancias de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha esencialmente monocromática.

La luz ultravioleta se extiende aproximadamente de 10 a 350 nm y la visible de 350 a 800 nm. La región ultravioleta se divide por comodidad en ultravioleta lejano (de 10 a 200 nm) y ultravioleta próximo (de 200 a 400 nm).

Esta técnica permite estudiar tanto la formación del complejo de inclusión como el cálculo de la constante de formación (K_c) del mismo. Por medio de esta técnica, se puede estudiar el efecto de la concentración de la ciclodextrina en el espectro ultravioleta de un determinado fármaco. La presencia de un determinado desplazamiento batocrómico del máximo de absorción del espectro, acompañado de una ligera disminución en la intensidad del máximo de absorción, es indicativa de un complejo de absorción.

Principios activos a estudiar

AcetaminofénC₈H₉NO₂

MM 151.16

4-hidroxiacetanilida.

Descripción. Polvo blanco cristalino.

Solubilidad. Fácilmente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y solución 1 N de hidróxido de sodio; poco soluble en cloroformo.

Solubilidad en agua 14 mg/ml.

Propiedades químicas. La actividad antipirética reside en su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los éteres de alquil fenólicos, como la fenacetina, y con las aminas (como el acetaminofén y la fenacetina).

Propiedades farmacológicas. El acetaminofén posee efectos analgésico y antipiréticos muy similares a los de la aspirina. Sin embargo, tiene únicamente acción antiinflamatoria débil. El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones

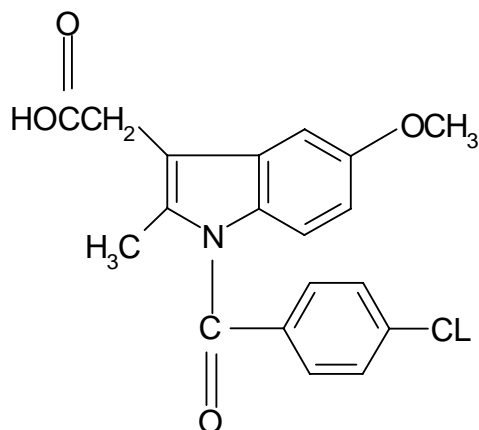
inflamatorias. Aún más, el fármaco en cuestión no inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros.

Farmacocinética. Después de ingerir el acetaminofén, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 min y la vida media en plasma es de unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. El acetaminofén se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Después de dosis terapéuticas, en orina es posible identificar 90 a 100 % del fármaco, en las primeras 24 h.

Aplicaciones terapéuticas. El acetaminofén es un sustitutivo útil de la aspirina, como analgésico o antipirético; es particularmente útil en sujetos en quienes aquella está contraindicada (p. ej., enfermos con úlcera péptica) o cuando sería desventajosa la prolongación del tiempo de sangrado causada por el ácido acetilsalicílico.

Efectos tóxicos. A dosis terapéuticas recomendadas, el acetaminofén suele ser bien tolerado. A veces surgen erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. La erupción por lo común es eritematosa o urticaria, pero en ocasiones es más grave y se acompaña de fiebre medicamentosa y lesiones de mucosa. En unos cuantos casos aislados, el consumo de acetaminofén se ha acompañado de neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia.

El efecto colateral más grave de la sobredosificación aguda de acetaminofén es la necrosis hepática que depende de la dosis y que puede ser mortal. En ocasiones, también se observan necrosis tubular renal y coma hipoglucémico.

Indometacina

$C_{19}H_{16}ClNO_4$.

MM 357.81

Acido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético.

Descripción. Polvo cristalino, de color amarillo. Es sensible a la luz. Presenta polimorfismo.

Solubilidad. Poco soluble en etanol, cloroformo y éter. Prácticamente insoluble en agua. (100mcg/ml)

Propiedades químicas. La indometacina es un derivado indólico metilado.

Propiedades farmacológicas. La indometacina posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, que son semejantes a las de los salicilatos.

Los efectos antiinflamatorios de la indometacina se manifiestan en sujetos con artritis reumatoide y gota aguda. El fármaco en cuestión es más potente que la aspirina. La indometacina posee propiedades analgésicas diferentes de sus efectos antiinflamatorios, y hay datos de que actúa a nivel del sistema nervioso central y del periférico; es también antipirética.

La indometacina constituye un potente inhibidor de la ciclooxigenasa que forma prostaglandinas, y también anula la movilidad de los polimorfonucleares.

Farmacocinética. Después de ingerida, la indometacina se absorbe en forma rápida y casi completa por vías gastrointestinales. La concentración máxima en plasma se alcanza en término de dos horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. La indometacina se liga 90% a las proteínas plasmáticas y también lo hace en forma extensa a los tejidos. Su concentración en LCR es pequeña, pero la que priva en líquido sinovial es igual a la del plasma en término de cinco horas de la administración.

Se sabe que 10 a 20% del fármaco se excreta sin modificaciones en orina, y ello se debe en parte a la secreción tubular. La vida media en plasma es variable, quizá por la recirculación enterohepática, pero es de unas tres horas en promedio.

Interacciones medicamentosas. La concentración plasmática total de indometacina y la de sus metabolitos inactivos aumenta si se administra de manera concomitante probenecid. La indometacina no modifica los efectos de los anticoagulantes orales. Sin embargo, puede ser peligrosa proporcionarla de modo concomitante por el mayor peligro de hemorragia gastrointestinal. La indometacina antagoniza los efectos natriurético e hipertensivo de la furosemida; también puede disminuir los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos; los agentes de bloqueo β -adrenérgicos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Aplicaciones terapéuticas. Ante la gran incidencia y gravedad de los efectos colaterales la indometacina no se usa a menudo como analgésico o antipirético. Sin embargo, tiene utilidad probada como antipirético en algunas situaciones (como en enfermedad de Hodgkin) cuando la fiebre sea rebelde a otros fármacos.

El fármaco reduce el dolor, disminuye la hinchazón y la hipersensibilidad articulares; incrementa la potencia de presión manual y reduce la duración de la rigidez matinal. En los efectos comentados, la indometacina es mejor que el placebo y el cálculo de su potencia en relación con los salicilatos señala que es de 10 a 40 tantos mayor.

La indometacina suele ser más eficaz que la aspirina en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la osteoartritis; es muy útil para combatir la gota aguda, pero no es uricosúrica.

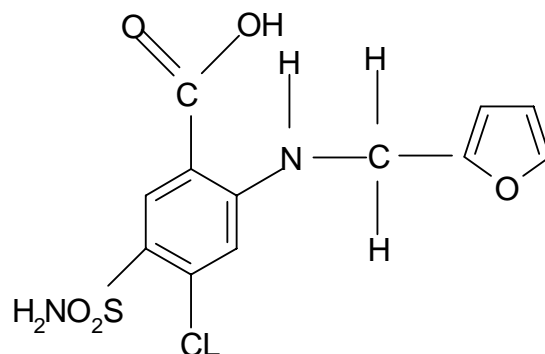
La indometacina tiene dos usos como mínimo en obstetricia y neonatología. Puede utilizarse como agente tocolítico para suprimir las contracciones uterinas en trabajo de parto pretérmino. Además con la administración del antiinflamatorio es posible controlar la insuficiencia cardiaca en neonatos causada por persistencia del conducto arterioso.

Las contraindicaciones de la indometacina incluyen insuficiencia renal, enterocolitis, trombocitopenia o hiperbilirrubinemia.

Efectos tóxicos. Casi todos los efectos colaterales dependen de la dosis. Los síntomas y complicaciones gastrointestinales consisten en anorexia, náuseas y dolor abdominal. Se han señalado úlceras solas o múltiples en todas las vías gastrointestinales superiores, a veces con perforaciones y hemorragia. También se han señalado casos de pancreatitis aguda. Es posible la aparición de diarrea y a veces se acompaña de lesiones ulcerosas del intestino. El efecto más frecuente en SNC es la cefalea frontal intensa. También es frecuente observar mareos, vértigo, obnubilación y confusión mental.

Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y, en infrecuentes ocasiones, anemia aplásica.

Contraindicaciones: no debe utilizarse en embarazadas, mujeres que amamantan a su hijo, personas que operan maquinaria o individuos con trastornos psiquiátricos, epilepsia o mal de Parkinson. El fármaco también está contraindicado en individuos con nefropatías o lesiones ulcerosas de estómago o intestinos.

Furosemida
 $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

MM: 330.74

Acido benzoico,5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil-amino)]

Descripción: Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo e inodoro.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua (100mcg/ml); fácilmente soluble en acetona, dimetilformamida, soluciones de hidroxidos alcalinos, soluble en metanol, bastante soluble en alcohol, soluble en éter, muy poco soluble en cloroformo.

Propiedades químicas. Los inhibidores del simporte de $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ constituyen un grupo de fármacos diversos, desde el punto de vista químico. La furosemida contiene una mitad sulfonamida.

Mecanismo y sitio de acción. Los inhibidores del simporte de $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ actúan de manera primaria en la rama ascendente gruesa. La micropunción del túbulo contorneado distal muestra que los diuréticos de asa aumentan la liberación de solutos hacia fuera del asa de Henle. Asimismo, la microperfusión in situ de esta última y la microperfusión in vitro de la rama ascendente gruesa cortical indican inhibición del transporte mediante concentraciones bajas de furosemida en el líquido de perfusión. Algunos inhibidores del simporte de $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$, en particular la furosemida, pueden tener otros efectos en los túbulos proximales.

Como su nombre lo indica, los inhibidores del sistema de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ se unen al simportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa y bloquean su función, lo cual lleva el transporte de sal de este segmento de la nefrona a un paro virtual. Se desconoce su mecanismo molecular por el cual esta clase de fármacos bloquea al simportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, pero las pruebas sugieren que estos fármacos se fijan al sitio de unión del Cl^- del simportador.

Los diuréticos de asa, en particular la furosemida, incrementan de manera aguda la capacitancia venosa sistémica; por ende, disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

Farmacocinética. Absorción oral 11Q 90%. Tiempo de vida media 0.3 a 3.4 horas. Vía de eliminación 60% renal, 40% muscular.

Dado a que la furosemida se encuentra extensamente unida a proteínas plasmáticas, la liberación de éste fármaco hacia los túbulos por filtración está limitada. Empero, son secretados de manera eficaz por el sistema de transporte de ácidos orgánicos en los túbulos proximales y, así, ganan acceso a sus sitios de unión en el simporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la membrana luminal de la rama ascendente gruesa.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.

Casi todos los efectos adversos se deben a anormalidades del equilibrio de líquidos y electrolitos. El uso demasiado acucioso de diuréticos de asa causa disminución grave de Na^+ corporal total. Es posible que esto se manifieste como hiponatremia o disminución del líquido extracelular, o ambas, relacionada con hipotensión, filtración glomerular reducida, colapso circulatorio, episodios de tromboembolia y, en sujetos con enfermedades del hígado, encefalopatía hepática. Si la ingestión de K^+ en la dieta no es suficiente, puede aparecer hipopotasemia y quizás esto induzca arritmias cardíacas, sobre todo en sujetos que toman glucósidos cardíacos. La excreción aumentada de magnesio y calcio tal vez produzca hipomagnesemia e hipocalcemia. Los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad que se manifiesta como tinnitus, alteraciones de la audición, sordera, vértigo y sensación de plenitud en oídos. Las alteraciones de la audición y la sordera por lo general son reversibles. La ototoxicidad se presenta de manera más frecuente con la administración por vía intravenosa rápida, y menos con la oral. Otros efectos adversos

incluyen exantemas cutáneos, fotosensibilidad, parestesias, depresión de médula ósea y alteraciones gastrointestinales.

Las contraindicaciones para los diuréticos de asa incluyen reducción grave del Na^+ y volumen, hipersensibilidad a las sulfonamidas, y anuria que no desaparece con una dosis-prueba de diurético de asa.

Interacciones farmacológicas cuando los diuréticos de asa se coproporcionan con: aminoglucósidos, anticoagulantes, glucósidos digitálicos, litio, propranolol, sulfonilureas, cisplatino, antiinflamatorios no esteroides, probenecid, diuréticos tiazida.

Aplicaciones terapéuticas. Un uso importante de los diuréticos de asa comprende el tratamiento del edema pulmonar agudo. Los diuréticos de asa también se utilizan para tratar insuficiencia cardiaca congestiva crónica cuando es deseable la disminución de líquido extracelular con objeto de minimizar la congestión venosa y pulmonar. Los diuréticos se usan mucho en el tratamiento de la hipertensión, también se emplean para tratar edema y ascitis por cirrosis hepática.

Material y Método.

Materiales.

Materias primas utilizadas y su procedencia.

Productos

Acetaminofén
Indometacina
Furosemida.
HPBCD

Proveedor.

Laboratorio Mauricio Díaz Muller.
Laboratorio Mauricio Díaz Muller.
Laboratorio Mauricio Díaz Muller.
Dr. José Calero Montoya.

Equipos.

Balanza analítica.	AC 115V 50/60 HZ 11 VA
Tubos de ensayos	10 ml
Pipetas	0.5 ml y 1 ml
Beaker	250 ml
Balones	25 ml y 250 ml.
Termómetro.	
Gradilla.	
Embudo.	
Espátula.	
Cocina eléctrica.	
Pana de loza.	

Reactivos.

Metanol.
NaOH 0.1N
H₂O desionizada.

Método:

Elaboración de las rectas de calibración por espectrofotometría ultravioleta.

Se utilizó un espectrofotómetro ultravioleta-visible HP-8453, Computadora HP-ventra, Software chemstation UV-visible.

Preparación de las muestras a estudiar.

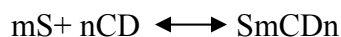
Acetaminofén: Se pesaron 100mg de acetaminofén y se disolvieron en 25 ml de metanol y luego se aforó con agua hasta 100ml, a partir de ésta solución madre de 1mg/ml se prepararon patrones de concentraciones comprendidas entre 10 - 50 mcg/ml. Estas muestras fueron leídas a una longitud de onda de 273nm.

Furosemida: Se pesaron 20 mg de furosemida y se disolvieron en 100 ml de NaOH 0.1 N a partir de ésta solución madre de 0.2 mg/ml se prepararon patrones de concentraciones comprendidas entre 4 y 20 mcg/ml, dichas muestras fueron leídas a una longitud de onda de 274 nm.

Indometacina: Se pesaron 50 mg de indometacina y se disolvieron en 100 ml de NaOH 0.1 N a partir de ésta solución madre de concentración 0.5 mg/ml se prepararon patrones de concentraciones comprendidas entre 10 y 50 mcg/ml, las muestras fueron leídas a una longitud de onda de 275 nm.

Diagramas de solubilidad.

Los diagramas de solubilidad se elaboraron según el método de Higuchi; mediante éste diagrama es posible determinar la composición del compuesto de inclusión sustrato:ciclodextrina (SmLn) formado según el siguiente esquema:



Estos diagramas nos permiten observar como se ve afectada la solubilidad de un fármaco en presencia de un agente acomplejante. Para tal efecto se adicionaron en tubos de 10 ml, cantidades en exceso de los fármacos estudiados a soluciones acuosas de

Hidroxipropil- β -ciclodextrina a diferentes concentraciones más agua desionizada . Y un control que contenía al fármaco más agua desionizada para comparar el aumento de solubilidad de los principios activos estudiados.

Cada combinación se realizó por triplicado, para así obtener resultados más exactos. Las muestras preparadas se mantuvieron en agitación a una temperatura comprendida entre 40 y 45 °C en baño María. Al pasar el tiempo de una semana, se eliminó la agitación y se dejaron en reposo por una hora. A continuación se procedió a filtrar el sobrenadante con filtro de 45 μ m. Con el filtrado obtenido se realizan las respectivas diluciones las cuales fueron:

- ▶ Acetaminofen: Se tomó una muestra de 0.5 ml y se aforó en un balón de 250 ml de agua desmineralizada.
- ▶ Furosemida: Se tomó una muestra de 1 ml y se aforó en un balón de 25 ml de agua desmineralizada.
- ▶ Indometacina: Se tomó una muestra de 1 ml y se aforó en un balón de 25 ml de agua desmineralizada.

Estas diluciones fueron las adecuadas para leer, ya que de ésta manera obtuvimos absorbancias menores de 1. Posteriormente la concentración del fármaco disuelto se determina por espectrofotometría ultravioleta – visible a la misma longitud de onda a la cual fué obtenida la curva de calibración para cada uno de los fármacos estudiados.

La constante de disociación de los complejos formados se calcularon teniendo en cuenta el perfil obtenido, usando para ello la ecuación propuesta por Higuchi basándose en una estequiometría 1:1.

$$K_c = \frac{\text{pendiente}}{S_0(1 - \text{pendiente})}$$

Los resultados obtenidos en los diagramas de solubilidad se trataron estadísticamente mediante el programa STAGRAPHICS PLUS 4.0.

Los valores de solubilidad (S_o) se obtienen de dos maneras. Por un lado, un valor experimental a partir de los datos de las muestras sin ciclodextrina. Así se calcula un valor de solubilidad en saturación que corresponde al coeficiente de solubilidad (S_o).

Al estar calculado a partir de los datos experimentales lo llamaremos S_o experimental. Por otro lado a partir del ajuste lineal los datos obtenidos con diferentes concentraciones de ciclodextrina se obtiene en el punto de corte del eje de las Y otro valor de S_o al que llamaremos S_o gráfico. No siempre van a coincidir los dos valores y la diferencia entre ambos se deberán a errores analíticos de determinación, o más probablemente a falta de linealidad a bajas concentraciones de ciclodextrina.

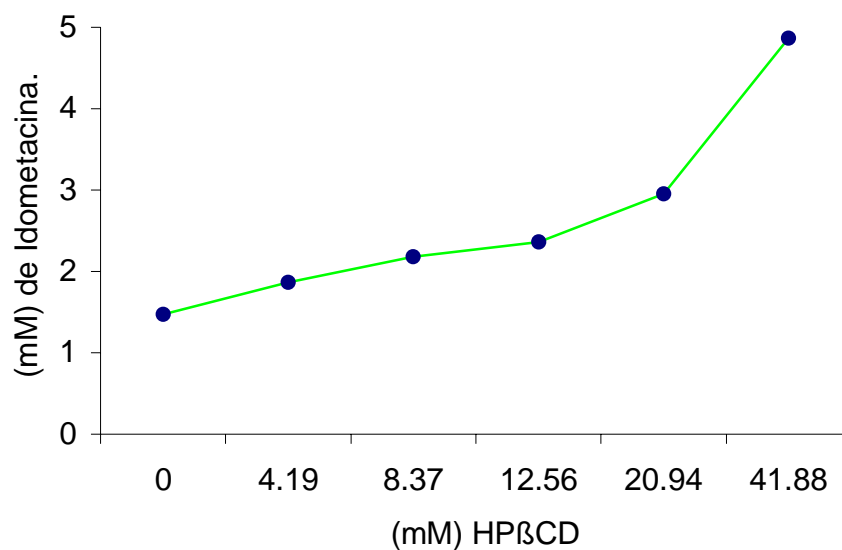
Estudios de Estabilidad

El efecto de la utilización de la HP β CD a diferentes concentraciones (0 – 42 mM) en la estabilidad en medio acuoso de acetaminofen, furosemida e indometacina fueron estudiados a un PH de 7. Para el correspondiente estudio se utilizaron las mismas muestras que fueron leídas en el estudio de solubilidad que se han descrito anteriormente, una vez leídas las muestras se incorporaron de nuevo las soluciones a baño María a la misma temperatura con agitación, luego se procedió a su análisis en intervalos de un mes durante tres meses que es el tiempo requerido para un estudio de estabilidad acelerada.

**Resultados
y
Análisis de Resultados.**

RESULTADOS DE SOLUBILIDAD.

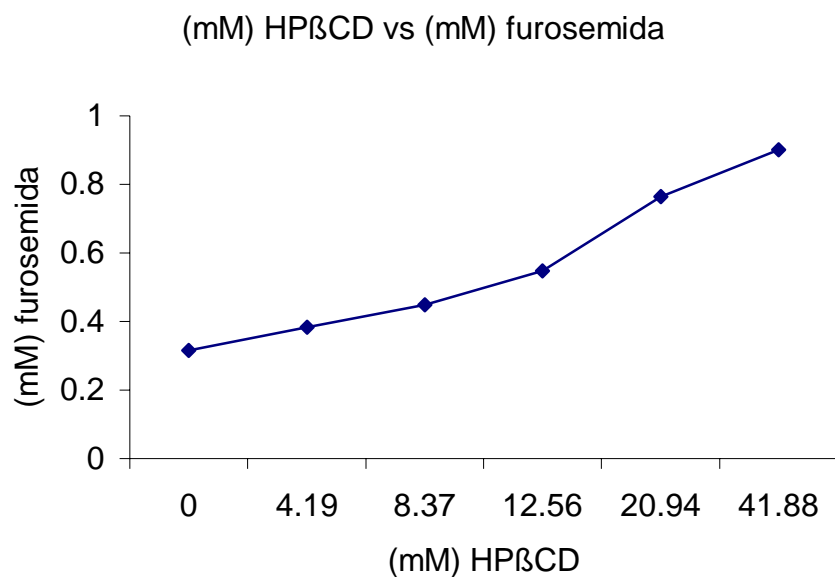
Gráfico #1

(mM) HP β CD vs (mM) Indometacina.

Fármaco	So (mM) experimental	So (mM) gráfico	Kc (M ⁻¹)	r	p
Indometacina	1.4721	1.4547	58.6795	0.996	< 0.01

Tal como se observa en el gráfico anterior a medida que aumentamos las concentraciones de HP β CD se observa un incremento en la solubilidad de la indometacina. Desde el punto de vista estadístico, los aumentos de solubilidad son significativos ($p < 1\%$).

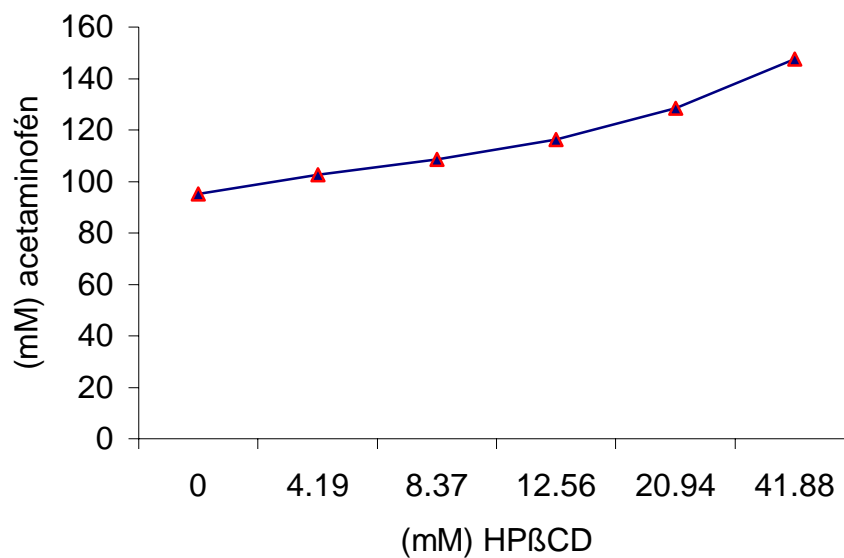
Gráfico #2



Fármaco	So (mM) experimental	So (mM) gráfico	Kc (M ⁻¹)	r	p
Furosemida	0.3163	0.3471	46.6319	0.965	< 0.01

En el gráfico anterior se muestra un incremento en la solubilidad de la furosemida a medida que aumentamos las concentraciones de HP β CD, desde el punto de vista estadístico los aumentos de solubilidad son significativos ($p < 1\%$).

Gráfico #3

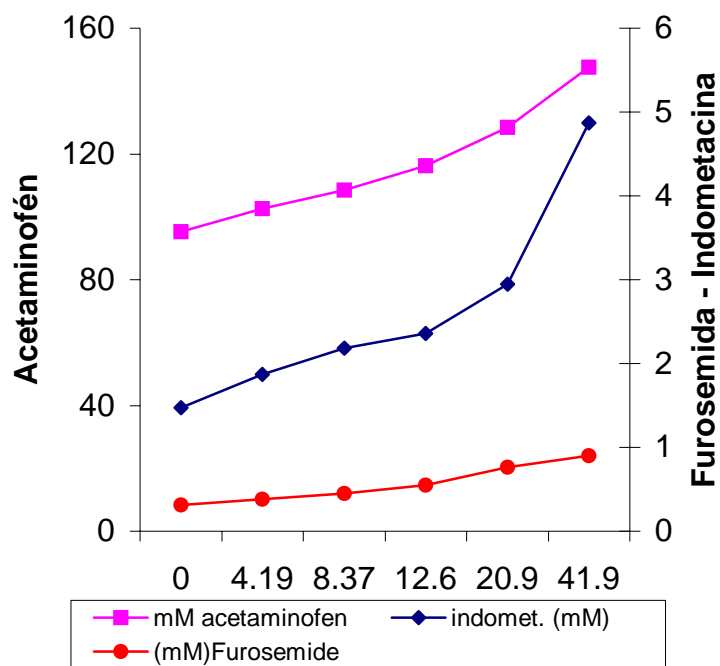
(mM)HP β CD vs (mM) acetaminofén

Fármaco	So (mM) experimental	So (mM) gráfico	Kc (M ⁻¹)	r	p
Acetaminofen	95.2632	94.8349	53.8778	0.9889	< 0.01

En éste gráfico se puede observar un ligero aumento de la solubilidad del acetaminofen a medida que se aumenta las concentraciones de HP β CD, desde el punto de vista estadístico los aumentos de solubilidad son significativos ($p < 1\%$).

Consolidado de los tres fármacos.

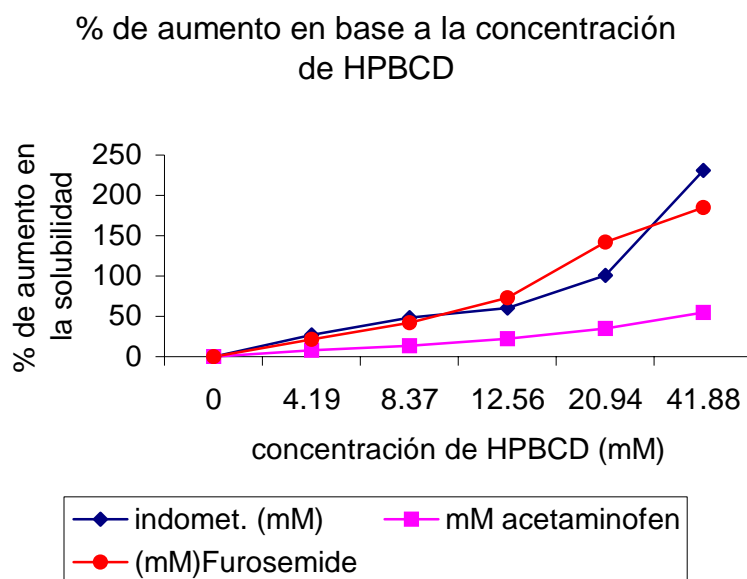
Gráfico # 4



Fármaco	So (mM) experimental	So (mM) gráfico	Kc (M ⁻¹)	r	p
Indometacina	1.4721	1.4547	58.6795	0.996	< 0.01
Furosemida	0.3163	0.3471	46.6319	0.965	< 0.01
Acetaminofén	95.2632	94.4983	53.8778	0.9889	< 0.01

Representación de la solubilidad de los fármacos estudiados vs HPβCD en base a su concentración. El acetaminofén está representado en el eje izquierdo del gráfico y la furosemida e indometacina en eje derecho del gráfico.

Gráfico # 5



En el siguiente gráfico observamos el incremento en base a % de aumento en el cual al adicionarse el máximo de HPBCD de 41.8760mM se incrementó la solubilidad de la indometacina en un 230.72 %.

Con la concentración máxima de HPBCD de 41.8760 mM se incremento la solubilidad de la furosemida en 184.60 %.

Con la concentración máxima de HPBCD de 41.8760 mM se incremento la solubilidad del acetaminofen de 54.86 %.

Resultados y Análisis de Resultados de Estabilidad.

En el estudio de estabilidad de los fármacos escasamente solubles en agua (acetaminofén, furosemida e indometacina) a 45 °C en presencia de la HPβCD, se observó que al paso del tiempo (3 meses) no se había presentado degradación en las muestras testigo las cuales no tenían presencia de HPβCD, por lo tanto tampoco se observó una disminución en la concentración de los principios activos en las muestras que sí presentaban HPβCD por lo que consideramos que el tiempo que se estableció para la realización de dicho estudio de estabilidad (3 meses) es demasiado corto a dicha temperatura, ya que los fármacos a pesar de que sufren hidrólisis, su velocidad de degradación en medio neutro o ligeramente básico no es significativo por tal motivo no se presentan datos ni gráficos.

Conclusiones

1. Mediante los análisis por espectroscopía ultravioleta se demuestra que los fármacos estudiados (acetaminofen, furosemida e indometacina) presentan interacción con la HPβCD, lo que nos permite afirmar que para principios activos poco solubles se comporta como un buen agente acomplejante.
2. En el caso específico de la furosemida pudo aumentar hasta 180 %, para indometacina 230 %, pero éste aumento es poco en el acetaminofen ya que solo aumento 50 %, lo que demuestra que la ciclodextrina tiene mayor efecto sobre los fármacos más insolubles en agua.
3. En la industria farmacéutica extranjera las concentraciones utilizadas de ciclodextrina son hasta de un 20 % lo que nos hace pensar que si hubieramos utilizado ésta concentración, los resultados obtenidos hubiesen sido mucho mayores.
4. En el estudio de estabilidad no logramos concluir sí la HPβCD protege a los fármacos de la degradación debido a que el tiempo que se estableció para la realización de dicho estudio no fué el suficiente ya que las muestras a PH neutro, a 45 °C y por un tiempo de tres meses no presentan degradación.

Recomendaciones

1. Como consecuencia de la formación de complejos, la solubilidad de los fármacos estudiados pudo aumentar hasta más de un 100 %. Por lo cual recomendamos a la Industria Farmacéutica Nacional hacer estudios con las Ciclodextrinas, para reducir concentraciones de principios activos y por ende costos de producción.

2. Al realizar el estudio de estabilidad de alguno de estos principios activos con HPβCD a 45 °C. Recomendamos realizar el estudio de estabilidad por un período de tiempo más prolongado (6 –12 meses), a fin de comprobar el efecto de la HPβCD en la estabilidad de los principios activos, ya que en tres meses no se observó ninguna degradación en las muestras testigo ni en las muestras que contenían HPβCD.

BIBLIOGRAFIA

-Calero Montoya, José. Tesis doctoral: Efecto de la Utilización de Ciclodextrinas en la Solubilidad y Estabilidad del aciclovir, ketoprofeno, talidomida y ricobendazol. Madrid, España. 2001. P: 2 - 47.

-Dar, Alfred. Tecnología Farmacéutica. 4 ed. Zaragoza, España Editorial Acribia. 1981. P: 117 – 121.

-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6 ed. México. 1994. P: 597-598, 687- 688.

-Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. 1. 9 ed. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 1996. P: 677- 680, 748, 750 - 752.

-Helman, José. Farmacotecnia Técnica y Práctica. 3 impresión. Mexico. Editorial Continental s.a. Tomo I. 1962. P: 2359, 2395.

-Sánchez, Yader. Tesis, Validación de un Método Analítico para la Determinación Cuantitativa de Drogas Antihistaminicas H₁ y Antitusivas. 1999. P: 3.

-Vila Jato, José Luis. Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. España. Editorial Sintesis. P: 154 – 156.

-Voigt,Rudolf. Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3 ed. Zaragoza, España. Editorial Acribia. 1982. P: 517 – 548.

Anexos

Glosario

Simporte: transporte acoplado de dos moléculas o iones diferentes a través de una membrana en la misma dirección, por un mecanismo común de transporte.

Resorbilidad: Es el grado de formación de una nueva sustancia ósea.

