



1
Ley

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**"CARACTERIZACION DE LA VELOCIDAD DE
DISOLUCION INTRINSECA DE DISTINTOS
RECRISTALIZADOS DE MEBENDAZOL"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JORGE ALBERTO ALVARADO HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Q. F. B. FERNANDO ANTONIO ALVAREZ NUÑEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, MEXICO

1988

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**



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 está 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.

VI

I N D I C E

	PAGINA
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE TABLAS.....	XI
LISTA DE GRAFICAS.....	XIII
I.- INTRODUCCION.....	1
1.1.0. Objetivos.....	3
II.- ANTECEDENTES.....	4
2.1.0 Parasitosis en México.....	4
2.2.0 Uso de los benzimidazoles como antiparasitarios.....	6
2.3.0 Uso del Mebendazol como antiparasitario.....	8
2.3.1 Espectro antihelmíntico.....	8
2.3.2 Actividad del Mebendazol contra helmintos que han producido las parasitosis intestinales -- más frecuentes en los últimos años.....	8
2.3.3 Actividad del Mebendazol contra algunos helmintos que producen infecciones extraintestinales.....	10
2.3.4 Biodisponibilidad del Mebendazol.....	11
2.3.5 Toxicología.....	14
2.3.6 Mecanismo de Acción.....	14
2.3.7 Formas Polimórficas del Mebendazol.....	19
2.3.8 Solubilidad del Mebendazol.....	21

VII

	PAGINA
2.3.9 Punto de fusión.....	23
III.- GENERALIDADES.....	26
3.1.0 Definición de polimorfismo.....	26
3.2.0 Recristalización como un método para alterar el estado cristalino.....	27
3.3.0 Consecuencias farmacéuticas debidas a la alteración de la estructura cristalina.....	29
3.4.0 Cristalización y Disolución.....	31
3.4.1 Consideraciones teóricas.....	31
3.5.0 Velocidad de disolución intrínseca.....	33
3.5.1 Difusión.....	33
3.5.2 Disolución.....	34
3.6.0 Aparato de "wood" y otros procedimientos similares..	38
3.7.0 Factores que influncian la velocidad de disolución-intrínseca de los fármacos.....	41
IV.- PARTE EXPERIMENTAL.....	46
4.1.0 Materiales.....	46
4.1.1 Principio activo, solventes, medio de disolución y diversos.....	46
4.1.2 Sistemas de solventes usados en la fabricación de los recristalizados a partir de Meben-- dazol U.S.P.....	46

VIII

	PAGINA
4.2.0 Equipos.....	47
4.2.1 Equipo de manufactura de comprimidos.....	47
4.2.2 Equipo de evaluaciones.....	47
4.3.0 Métodos.....	49
4.3.1 Métodos de manufactura de los recristalizados a partir de Mebendazol U.S.P.....	49
4.3.2 Manufactura de los comprimidos.....	52
4.3.3 Métodos de evaluación.....	52
4.3.3A Ensayo de Pureza.....	52
4.3.3B Determinación de las densidades reales aparentes y porosidades del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de los recrista- lizados.....	52
4.3.3C Determinación de la polaridad del <u>sis</u> tema de solventes.....	52
4.3.3D Determinación de Mebendazol en los <u>me</u> dios de disolución.....	53
4.3.3.D1 Curva patrón en el medio <u>Ac</u> <u>ido</u> fórmico/metanol.....	53
4.3.3.D2 Curva patrón para el medio-- HCl 1N.....	54
4.3.3.D3 Disolución.....	54
4.3.3.D3a Disolución intrín- seca en Acido fór- mico/metanol.....	54
4.3.3 D3b Disolución intrín- seca en HCl 1N....	55

IX

	PAGINA
4.3.3E Determinación de la solubilidad del-- Mebendazol en los medios de disolución	55
4.3.3F Determinación del punto de fusión del-- fármaco y de cada uno de sus recris-- talizados.....	56
V.- RESULTADOS.....	57
5.1.0 Tablas.....	57
5.1.1 Gráficas.....	58
VI.- DISCUSION.....	72
6.1.0 Sobre los procedimientos utilizados.....	72
6.2.0 Modelo matemático que describe la velocidad de diso- lución intrínseca.....	73
6.3.0 Discusión General.....	74
VII.- CONCLUSIONES.....	95
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	98

LISTA DE FIGURAS

	PAGINA
1.- Estructura Química del Mebendazol.....	20
2.- Análisis Térmico Diferencial (D.T.A.) de las tres formas polimórficas del Mebendazol.....	22
3.- Productos de descomposición termal del Mebendazol.....	25
4.- Representación esquemática del líquido absorbido sobre el sólido que forma la película de difusión; y en el gradiente de concentración en la película de difusión.....	35
5.- Representación del aparato de "Wood" para la prueba de disolución intrínseca.....	39
6.- Representación del dispositivo para la prueba de disolución intrínseca.....	42
7.- Montaje del aparato usado para la prueba de disolución intrínseca.....	48
8.- Diagrama de proceso de manufactura de los recristalizados...	50
9.- Efecto de la porosidad del comprimido sobre su velocidad de disolución	91

XI

LISTA DE TABLAS

	PAGINA
1.- Actividad antihelmíntica del Mebendazol.....	9
2.- Dosis recomendadas de Mebendazol contra algunas helmin- tiasis.....	12
3.- Solubilidades de las formas polimórficas A, B y C del Me- bendazol en agua.....	24
4.- Velocidad de disolución intrínseca de algunos fármacos --- calculadas por medio del aparato de "Wood".....	40
5.- Principales factores que afectan los parámetros de la ecua- ción de velocidad de disolución (Ecuación de Noyes-Whitney)	44
6.- Pureza del Mebendazol U.S.P., así como las polaridades de- los sistemas de solventes de recristalización y los puntos de fusión del fármaco y sus recristalizados.....	60
7.- Curso de la disolución del fármaco y de cada uno de sus -- recristalizados en el medio Acido Fórmico/metanol.....	61
8.- Curso de la disolución del fármaco y de sus recristaliza- dos 1, 4 y 5 en el medio HCl 1N.....	62
9.- Datos de correlación lineal por mínimos cuadrados para los perfiles de disolución intrínseca en Acido fórmico/metanol	63
10.- Datos de correlación lineal por mínimos cuadrados para los perfiles de disolución intrínseca en HCl 1N.....	64
11.- Relación de la constante de disolución intrínseca (k)-- con la solubilidad en los diferentes medios de disolución.	65

XII

	PAGINA
12.- Relación de la velocidad de disolución intrínseca con-- la solubilidad en los diferentes medios de disolución.....	66
13.- Porosidad y densidades (real y aparente) del fármaco y sus recristalizados.....	67

XIII

LISTA DE GRAFICAS

	PAGINA
1.- Curva patrón para la determinación del Mebendazol en Acido fórmico/metanol.....	68
2.- Curva patrón para la determinación del Mebendazol en - - - HCl 1N.....	69
3.- Representación de los perfiles de disolución intrínseca del fármaco y sus recristalizados en el medio Acido fórmico/metanol.....	70
4.- Representación de los perfiles de disolución intrínseca del fármaco y sus recristalizados (1, 4 y 5) en el medio - - - HCl 1N.....	71

I.- INTRODUCCION

El mebendazol es un antihelmíntico de gran espectro, que se introdujo al mercado en 1972, siendo conocido en la actualidad con diferentes nombres comerciales (1)

Es un miembro de la familia de los benzimidazoles (N-metil-5,6-Benzimidazol-2-benzimidazol carbamato) que presenta un bajo nivel de absorción en el hombre, debido a su baja solubilidad en medios acuosos (2), (3), (4), (5)

La baja solubilidad del fármaco es un importante factor limitante principalmente en el tratamiento de infecciones a nivel extraintestinal, no así en infecciones a nivel intestinal; ya que actúa directamente sobre el parásito a bajas concentraciones. (6), (7)

Se ha visto que el fármaco es altamente efectivo sobre las helmintiasis intestinales más comunes en la población (1), (3), (8), (9), (10), (37) (38) helmintiasis intestinal por Ascaris, Tricuriasis y oxiuriasis "ver sección 2.3". Mientras que en algunas helmintiasis extraintestinales, como algunas enfermedades hidatídicas cuando las lesiones son inoperables en tratamiento prolongado, ha sido usado con resultados variables (ver sección 2.3) (1), (2), (16)

Por otro lado al aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del compuesto es posible aumentar la efectividad del mismo sobre este tipo de helmintiasis y en general podría ser usado con buenos resultados sobre -

otro tipo de helmintiasis extraintestinales como la cisticercosis, y triquinia
sis ya que como se dijo al principio el fármaco es un antihelmíntico de gran
espectro.

Sabiendo que la solubilidad de un fármaco así como su velocidad de di-
solución son función de la estabilidad de su estructura cristalina (7), (19),
(24), (30), y que un camino para modificar la estabilidad de la estructura-
cristalina de un compuesto es recristalizándolo en distintos sistemas de sol-
ventes (7), (19), (30); así pues, es posible incrementar la solubilidad y ve-
locidad de disolución del fármaco.

En el presente trabajo se pretende aumentar la solubilidad y velocidad
de disolución del mebendazol U.S.P. recristalizándolo en diferentes sistemas
de solventes a determinadas condiciones.

El desarrollo de la investigación pretende también caracterizar la ve-
locidad de disolución intrínseca del fármaco en dos diferentes medios de --
disolución.

1.1.0 OBJETIVOS

1.1.1 - Evaluar la recristalización como método alternativo para modificar las características de disolución del Mebendazol U.S.P. ,

1.1.2 - Determinar la velocidad de disolución intrínseca de distintos recristalizados de Mebendazol U.S.P. en dos diferentes medios de disolución: mezcla Acido Fórmico/Metanol y HCl 1N.

II.- ANTECEDENTES

2.1.0 Parasitosis en México

Entre los padecimientos considerados como un problema importante en la salud pública de México, se encuentran las parasitosis. (23)

Por eso, son aún el prototipo de enfermedades de tipo agudo y crónico de suficiente gravedad para convertirse en un gran problema de la comunidad. Sobre todo en comunidades propicias, en cuanto a medio ambiente y economía se refiere; como son las comunidades rurales que se encuentran en climas tropicales y subtropicales, ya que de acuerdo a su distribución geográfica, en estos climas existen muchos parásitos capaces de infectar al hombre. (23)

Por ejemplo: las enfermedades parasitarias junto con las infecciosas, han sido la principal causa de defunciones de la población amparada al I.M.S.S. (Instituto Mexicano del Seguro Social) durante los últimos años; de ellas, la amibiasis se presentó con mayor frecuencia. (38)

Por otro lado existen muchos factores que propician la propagación de las parasitosis en la comunidad, como: la contaminación fecal del suelo, debido a la mala educación higiénica; propiciando este hecho que el suelo constituya un vehículo de infestación al hombre de algunas parasitosis; condiciones ecológicas favorables, presencia de individuos infestados, número

ro de huevos o larvas que consiguen evolucionar a infestantes, y la existencia de huéspedes adecuados.

En nuestro medio predominan las infestaciones parasitarias transmitidas desde el suelo, donde las que destacan son las helmintiasis. (15), (23)

Las helmintiasis ocuparon el séptimo lugar por morbilidad de padecimientos transmisible por causas de saneamiento, según frecuencia, de acuerdo a el I.M.S.S. en el año de 1980, dentro de las cuales la Ascariasis, -- Oxiuriasis y Tricuriasis estuvieron dentro de los veinte principales padecimientos notificados de enfermedades transmisibles (37), (38)

En otro orden de ideas, los helmintos que infestan al hombre y tienen relación estrecha con el suelo se designan con el nombre de geohelminos (15). (23)

De esta manera los geohelminos se han separado en tres grupos importantes: (15)

Grupo I

Están distribuidos ampliamente y son altamente prevalentes

1. Ascaris lumbricoides
2. Trichuris-tricnura
3. Ancylostoma duodenale
4. Necator americanus
5. Strongyloides-stercolaris

GRUPO II

Son menos comunes en el hombre, y su distribución está limitada a pequeñas áreas.

1. Trichostrongylidae
2. Ternides diminutus
3. Oesphagostonum brumpti
4. Toxocara canis

GRUPO III

Son también transmitidos al hombre pero la transmisión se lleva a cabo preferentemente por otras vías.

1. Hymenolepis nana
2. Enterobius vermiculares
3. Echinococcus granulosus

De acuerdo a la clasificación anterior, los más relevantes geohelmin--tos en nuestro medio, tanto por su importancia sobre la salud pública como por la frecuencia con que se presentan así como los cuadros clínicos tan severos que producen son los incluidos en el grupo I. (15), (23) De los cuales A. lumbricoides y T. trichura han sido en los últimos años los más frecuentes así como E. vermicularis que pertenece al grupo III. Aunque este último no se caracteriza por presentar cuadros clínicos tan severos.

2.2.0 Uso de benzimidazoles como antiparasitarios.

Los benzimidazoles han sido descritos, como agentes antihelmínticos-- de gran espectro, y algunos de ellos son los más potentes agentes quimio- -- terapéuticos conocidos al manifestar una completa actividad larvicida - - - "in-vitro". (14)

Estos compuestos derivados del anillo de benzimidazol, fueron en un - principio reportados como agentes que poseían actividad antihelmíntica con- tra parásitos gastrointestinales en animales domésticos. (14)

A partir de lo anterior se empezaron a sintetizar compuestos deriva- dos del anillo de benzimidazol para probar su actividad antihelmíntica y - al mismo tiempo se empezó a especular sobre su posible mecanismo de acción.

Los primeros estudios hechos al respecto demostraron que los benzimi- dazoles son potentes desacopladores de la fosforilación oxidativa en la mi- tocondria de los mamíferos, (6), (13) también se ha demostrado que inhiben la fosforilación oxidativa en la mitocondria de *Ascaris*. (13) Estudios recien- tes han sentado nuevas bases para elucidar su mecanismo de acción. (3), (6), (11), (13), (18)

Por otra parte, el primer benzimidazol probado con éxito fue el tiaben- dazol, que demostró remover una gran variedad de parásitos gastrointestina- les, e inhibir la producción de huevos además de interferir con el desarro- llo de formas larvarias. (14)

2.3.0 Uso del mebendazol como antiparasitario.

2.3.1 Espectro antihelmíntico.

En 1974 el mebendazol fue aprobado por la F.D.A. (Food and Drug Administration) para su uso en el tratamiento de A. Lumbricoides, E. vermicularis, algunas especies de Ancylostoma y "T. trichura". (7)

El fármaco no sólo afecta a helmintos gastrointestinales, sino también a helmintos que viven en la tráquea (13) además de que el fármaco también exhibe actividad contra helmintos que producen infestaciones extraintestinal (1), (12), (13) siendo los más importantes E. granulosus y E. multilocularis. En la tabla I se muestra todo el espectro antiparasitario del mebendazol y se observa que el fármaco posee actividad contra todos los geohelmintos del grupo I.

2.3.2 Actividad del mebendazol contra helmintos que han producido las parasitosis intestinales más frecuentes en los últimos años.

Su actividad contra T. trichura, es de especial interés porque antes de éste no existía fármaco efectivo contra esta infestación parasitaria. (8) Existen estudios en los cuales el porcentaje de cura para la trichuriasis, comprende del 68 al 100 % con una sola dosis de 100 mg.

TABLA I

Actividad Antihelmíntica del Mebendazol.	
G E N E R O	
Nemátodos	Céstodos
<u>Strongyloides</u>	<u>Moniezia</u>
<u>Trichuris</u>	<u>Dipylidium</u>
<u>Capillaria</u>	<u>Hymenolepis</u>
<u>Trichinella</u>	<u>Raillietina</u>
<u>Strongylus</u>	<u>Taenia hydatigena</u>
<u>Ancylostoma</u>	<u>Hydatigera</u>
<u>Uncinaria</u>	<u>Taeniaeformis</u>
<u>Necator</u>	<u>Echinococcus*</u>
<u>Trichonema</u>	
<u>Oesophagostomum</u>	
<u>Chabertia</u>	
<u>Trichostrongylus</u>	
<u>Cooperia</u>	
<u>Hyostromylus</u>	
<u>Ostertagia</u>	
<u>Haemonchus</u>	
<u>Nematodirus</u>	
<u>Syngamus</u>	
<u>Oxyuris</u>	
<u>Enterobius</u>	
<u>Syphacia</u>	
<u>Heterakis</u>	
<u>Ascaris</u>	
<u>Parascaris</u>	
<u>Toxascaris</u>	
<u>Toxocara</u>	
<u>Ascaridia</u>	

Ref. (6), Ref. *(1)

dos veces al día durante tres días.^{(8), (9)} Y en lo que respecta al porcentaje de reducción de huevos varía del 94 al 97% con la misma dosis.

Se ha aumentado el porcentaje de restablecimiento en pacientes con diarrea o síntomas disentéricos, administrando el mebendazol con antidiarreales y/o aumentando el curso de la terapia.⁽¹⁰⁾

La actividad de este fármaco en contra de E. vermicularis es también altamente efectiva; se han reportado porcentajes de cura del 91 al 100% con una dosis de 75 o 100 mg.^{(3), (8)}

La actividad que presenta contra A. lumbricoides también es efectiva. Se han efectuado diferentes estudios en los cuales los porcentajes de restablecimiento en humanos oscilan entre el 86.6 al 98%, mientras que la reducción de huevos oscila del 99.6 al 100%.⁽¹⁾

2.3.3 Actividad del mebendazol contra algunos helmintos que producen infecciones extraintestinales.

Echinococcus granulosus y Echinococcus multilocularis (Equinocoquisis y enfermedades hidatídicas).

Se han demostrado la remisión de quistes producidos por enfermedades hidatídicas en ratones y en humanos cuando han sido tratados con mebenda-

zol. (1), (2), (16) sin embargo la dosis óptima y duración de la terapia-- de estas enfermedades hidatídicas no han sido bien establecidas, por lo -- cual se han usado dosis de 40 mg/kg diarios por períodos de 1 a 6 meses, o -- bién en secuencia de 2 semanas 150 mg/kg, 200 mg/kg y 500 mg/kg, con dura-- ción de 3 meses. (1)

En cuanto a la efectividad del fármaco en contra de enfermedades hi-- datídicas producida por E. multilocularis, el fármaco solo controla o re-- duce el crecimiento del parásito para las cuales se han establecido dosis-- de 40 mg/kg. por dos años. (1) "En la tabla II se muestran las dosis reco-- mendadas del fármaco para algunos helmintos "

2.3.4 Biodisponibilidad del mebendazol.

Estudios clínicos hechos al respecto, muestran los bajos niveles en - plasma del mebendazol y sus metabolitos, cuando fue administrado a diver-- sos sujetos en diferentes dosis. (3), (4), (5)

Un estudio radioquímico (3) mostró bajos niveles en plasma, del meben-- dazol y sus metabolitos, después de haber administrado una dosis oral de-- 0.1 mg/kg peso con mebendazol marcado con C^{14} . "alcanzándose un nivel plas-- mático máximo después de 2 a 4 horas postingestión." Los resultados mos-- traron que sólo de 5 a 10% de la dosis fue excretada por la orina. El vo-- lumen del material radiactivo fue eliminado en 24 horas, por dos sujetos y

TABLA II

Dosis recomendadas de Mebendazol contra algunas Helmintiasis.		
Helmineto	Dosis óptima	Duración
<u>Nemátodos</u>		
<u>Ascaris lumbricoides</u>	100mg 2 veces al día	3 días
<u>Capillaria phillipinesis</u>	200mg 2 veces al día	21 días
<u>Enterobius vermicularis</u>	100mg	1 sola dosis
<u>Especies de Necator y -</u> <u>Ancilostoma</u>	100mg 2 veces al día	1 días
<u>Strongyloides stercoralis</u>	desconocida	- - -
<u>Trichinella-spiralis</u>	desconocida	- - -
<u>Trichuris-trichura</u>	100mg 2 veces al día	3 días
<u>Céstodos</u>		
<u>Echinococcus granulosus</u>	40mg/kg peso	1-6 meses
<u>Echinococcus multilocularis</u>	40mg/kg peso	períodos prolongados
<u>Hymenolepis nana</u>	desconocida	- - -
<u>Taenia solium y</u> <u>Taenia saginata</u>	200 - 300 mg 2 veces al día.	3 días

Ref. (1)

en 48 horas, por la tercera parte de un total de 3 sujetos.

La mayoría del fármaco absorbido, el cual representó 0.2% de la radiactividad total, apareció sin cambios, y como 6-Amino-5(6)-benzimidazol-fenil cetona, estuvo presente en la orina durante las primeras 24 a 48 horas, el resto de la radiactividad fue de metabolitos sin identificar.

Los resultados similares fueron encontrados en estudios posteriores. (4), (5)

Por ejemplo, un estudio mostró concentraciones plasmáticas en un intervalo de 0.012 a 0.040 mg/ml, después de haber administrado una dosis de 40 -- mg/kg peso diariamente a 2 pacientes adultos como terapia con mebendazol contra el Quiste-hidatídico. (4)

Otro estudio mostró también bajos niveles plasmáticos de mebendazol, -- cuando se administraron comprimidos en goma de mascar del fármaco a 4 niños -- entre los 3 y 6 años con 100 mg de dosis; los niveles plasmáticos nunca excedieron de 0.020 mg/ml en cuanto al mebendazol intacto, mientras que el nivel plasmático del principal metabolito, 2-Amino-5(6)-benzimidazol-fenil cetona; fue de 0.090 mg/ml. (5)

Por otro lado, los bajos niveles plasmáticos de mebendazol, cuando se administra en diferentes dosis orales, pueden ser debidos a su baja solubilidad en medios acuosos, por lo que se ha pensado que la baja solubilidad del

mebendazol en medios acuosos es un factor limitante en su absorción intestinal y por lo tanto sobre una efectividad en algunas parasitosis extraintestinales. (16)

2.3.5. Toxicología.

La virtual ausencia de efectos colaterales del mebendazol ha sido confirmada en casi todos los ensayos clínicos.

Estudios toxicológicos hechos sobre el mebendazol han mostrado que el fármaco es extremadamente tolerado por varias especies animales. (12)

Con dosis orales de 32 a 64 veces mayor que la terapéutica, no se produjo efecto tóxico, sobre estos animales, (perros, conejos, ratas, etc.)

En dosis altas dadas a ratas los testículos mostraron degeneración de los túbulos, con descamación e inhibición de la actividad espermatogénica, mientras que los descubrimientos "en perros fueron normales".

El patrón metabólico del mebendazol en el hombre y en las ratas, sugieren que los resultados de la evaluación de seguridad en ratas son "referenciales" al hombre y por lo tanto no son esperados en el hombre efectos tóxicos. (3)

2.3.6 Mecanismo de acción.

Parece razonable asumir que el mebendazol actúa directa y específicamente sobre el parásito. (3)

A este respecto se han llevado a cabo diferentes investigaciones para "elucidar el posible mecanismo de acción".

Como se ha mencionado, el fármaco posee un gran espectro antihelmíntico, tiene actividad contra Syngnamus, que es un helmineto aeróbico, pero también posee actividad en contra de Enterobius, que es anaeróbico; por lo tanto el mecanismo de acción no puede ser la inhibición del aprovechamiento del oxígeno. (13)

Se ha demostrado que el mebendazol afecta el aprovechamiento de la glucosa "in-vitro" e "in-vivo" para Ascaris, S. trachea y algunos helminetos más de manera irreversible a bajas concentraciones, (6), (13) lo cual conduce a una gran depleción de glicógeno y pérdida de energía, produciendo la muerte del parásito. Esto último ha sido demostrado "in-vivo" como "in-vitro". (6), (13)

De estos estudios se ha concluido que el efecto antihelmíntico del mebendazol, no es debido a la interferencia vía producción de energía ya que éste como los demás benzimidazoles, inhibe la fosforilación de la mitocondria de Ascaris usando concentraciones mayores de 4×10^{-3} M. Sin embargo, el 50% de la inhibición del aprovechamiento de la glucosa "in-vitro"

para Ascaris, es llevado a cabo por unos cuantos microgramos del mebendazol.

Por otra parte también se sabe, que la depleción de glicógeno no puede deberse al efecto del mebendazol sobre la actividad de la fosforilasa-- porque la fosforilación de la glucosa no es afectada en el intestino del parásito en presencia del fármaco,⁽¹³⁾ sino que se ha encontrado que actúa principalmente sobre las células intestinales del parásito,⁽⁶⁾ porque existe un decremento en el contenido del glicógeno en células musculares de Ascaris después de 24 horas, de tratamiento con 30 ppm. Además de que, el 50% de la reducción de la síntesis glicógeno en la célula del sistema reproductivo y muscular de Ascaris, es llevado a cabo sólo con concentraciones de 5 a 10 veces respectivamente más grandes que la necesaria para obtener igual inhibición en células intestinales, cuando se han usado concentraciones del fármaco de 13 mg/ml en mezcla de incubación.⁽⁶⁾

En otros estudios se han encontrado daños en las células intestinales de dos helmintos (A. suum y S. trachea) y daños en el citoplasma de células tegumentarias de la larva de T-taeniformis, después del tratamiento con mebendazol de sus respectivos hospederos. Estas deterioraciones fueron sucesivamente las siguientes:

- 1). La desaparición de los microtúbulos citoplasmáticos, (los microtúbulos son estructuras tubulares, aproximadamente de 220-250 Å de diámetro).

- 2). Un bloqueo en el transporte de los gránulos secretorios que se piensa son acarreadores del material de la capa de microvellosidades en Ascaris.
- 3). El citoplasma se lisa completamente y las células de absorción degeneran completamente.

En contraste, los microtúbulos de las células del hospedero quedan -- intactos. (6), (7)

La gran concentración de mebendazol encontrada en fracción de células de Ascaris, su contenido de proteínas solubles y el hecho de que algo haya sido encontrado asociado con una proteína o proteínas de alto peso molecular, parece ser un punto de enlace entre la localización del mebendazol en las células intestinales de Ascaris y la deterioración de éstas. (6), (7)

Un estudio posterior propone a la tubulina como receptor, o sea que puede ser la proteína de alto peso molecular encontrada en los extractos -- intestinales de A. suum. Esta proteína podría ser el receptor común para el mebendazol y para otros benzimidazoles, tanto en el desarrollo de los -- embriones como para el parásito adulto de A. suum. (11)

La tubulina es una proteína estructural de los microtúbulos, y del -- aparato mitótico de la célula. Los procesos de ruptura y de embriogénesis son parte dependientes de la tubulina. (11)

En los primeros estudios realizados sobre la actividad de los benzimidazoles sobre la tubulina, se utilizó tubulina de cerebro de rata y de bovino, (17) en los cuales se llegó a la conclusión de que existía una interferencia de benzimidazol con el proceso de ensamble de los microtúbulos por el enlazamiento del fármaco con la tubulina.

Debido a ésto, se hicieron posteriores estudios en los cuales se observaba la capacidad de enlace de diferentes benzimidazoles hacia la tubulina de cerebro de bovino como un modelo para la tubulina de helminto, (18) resultando que los benzimidazoles que poseen un metil carbamato en la posición dos y una sustitución en la posición 5 (como el mebendazol) son los más potentes inhibidores de la polimerización tanto para la tubulina de mamífero como para la tubulina de helminto (caenorhabditis elegans).

Por otra parte también se ha llegado a la conclusión de que, el hecho que el mebendazol interfiera con el sistema microtubular citoplasmático de A. suum mientras que los microtúbulos citoplasmáticos del hospedero permanecen sin afectar, puede ser debido a que, la capacidad de enlazamiento con la tubulina de helminto puede ser marcadamente diferente bajo condiciones fisiológicas, (18) o sea que pueden existir diferentes afinidades de enlace entre la tubulina del helminto y la de mamífero.

De lo anterior se pone de manifiesto, la evidencia de que la tubulina puede ser el receptor común para el mebendazol en embriones y adultos de A. suum. (11)

Se puede concluir, que el mebendazol es un potente antihelmíntico de gran espectro y de gran margen de seguridad, el cual es usado preferentemente en helmintiasis intestinales; actuando de manera directa sobre el parásito y requiriendo para su acción pequeñas cantidades.

Mientras, que para algunas parasitosis extraintestinales ha sido usado con diferentes resultados, administrándolo durante tiempo prolongado, - estas diferencias observadas pueden ser debidas al estado cristalino del fármaco, ⁽²⁾ por lo que esto sugiere, que la baja solubilidad y por lo tanto su baja velocidad de disolución es un factor que limita su uso en el tratamiento de estos padecimientos.

2.3.7 Formas polimórficas del Mebendazol.

La estructura química del mebendazol se muestra en la figura 1.

El mebendazol es el nombre genérico del N-metil-5,6,-Benzoil-2-Benzimidazol carbamato, que es obtenido a través de síntesis de laboratorio, - del cual en los últimos años se han obtenido 5 formas polimórficas, las que se han generado bajo ciertas condiciones de compresión. ⁽³²⁾ Sin embargo, existen 3 formas polimórficas identificadas como A, B y C, que pueden ser obtenidas usando procedimientos de cristalización controlada. ⁽²⁾

Hemmelreich et-al ⁽²⁾ han concluido el orden de estabilidad termodinámica de las 3 formas polimórficas, siendo $A > B > C$.

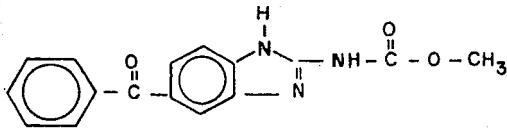


FIGURA. 1.- Estructura Química del Mebendazol

Porqué, cuando se sometieron a D.T.A. (Análisis Térmico Diferencial)- como se muestra en la fig. 2, las formas B y C se transforman completamente, a 210°C y a 170°C respectivamente en la forma A.

Así mismo, las estabilidades de las 3 formas fueron establecidas también, por dos experimentos más:

- a) Determinación de las solubilidades relativas en agua de las 3 formas -- siendo $A < C < B$
- b) Sembrando la solución saturada del cristal B con los cristales A y C, -- en cada caso se observó la conversión de cristal B a la forma que había sido sembrada.

Se han identificado cada uno de los polimorfos A, B y C del mebendazol por espectrografía de absorción infraroja. ⁽²⁾

2.3.8 Solubilidad del mebendazol

En general la literatura menciona que la solubilidad del mebendazol es baja en la mayoría de los solventes acuosos y en algunos de los más comunes solventes orgánicos. ^{(2), (3), (9), (12)} Por ejemplo, aproximadamente 50% - en ácido fórmico, 10% en Benzaldehído, 2.5% en D.M.S. (Dimetil sulfóxido) y menor de 0.01% en agua acidificada o alcalinizada, hexano, cloroformo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, éter, benceno, PEG 2000 o - - - 6000. ⁽¹²⁾

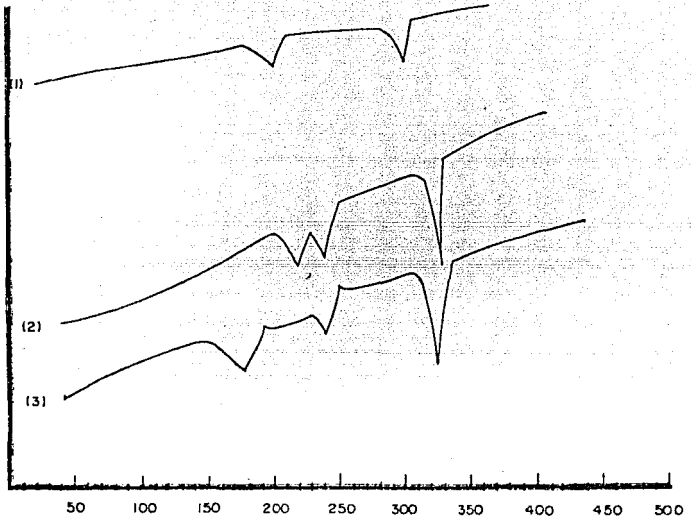


FIGURA. 2.- Análisis Térmico Diferencial (D.T.A.) de las tres formas polimórficas del Mebendazol (1) polimorfo A (2) polimorfo B y (3) polimorfo C

Ref. (2)

Himmelreich et-al⁽²⁾, determinaron las solubilidades relativas de los polimorfos del mebendazol en agua, como se muestra en la tabla III, confirmando así la baja solubilidad del mebendazol en medios acuosos.

2.3.9 Punto de fusión

Se ha citado que el mebendazol posee un punto de fusión arriba de - - 280°C con descomposición.⁽¹²⁾ Sin embargo, Himmelreich et-al⁽²⁾ muestran que el mebendazol tiene un punto de fusión de 320°C, ya que, como se observa en la fig. 2 los termogramas registrados para cada uno de los polimorfos poseen un endoterma común en los 320°C. Existe también otro endoterma común en 235°C las que confirmaron la descomposición térmica del compuesto,-- debido a la pirólisis del mebendazol, produciendo una mezcla de compuestos (II, III, IV) como se observa en la fig. 3

Los productos de descomposición II y IV fueron los principales componentes.

De esta manera en ese estudio se concluyó que las formas polimórficas del Mebendazol se descomponen en función de la temperatura a 235°C con la producción de una mezcla de compuestos los cuales funden a 320°C

TABLA III

Solubilidades de las formas polimórficas A, B y C del Mebendazol en agua	
Forma Polimórfica	Solubilidad (mg cm^{-3}) $\times 10^{-2}$
A	$0.984 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 0.005$
B	$7.13 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 0.05$
C	$3.54 \begin{matrix} + \\ - \end{matrix} 0.05$

Ref. (2)

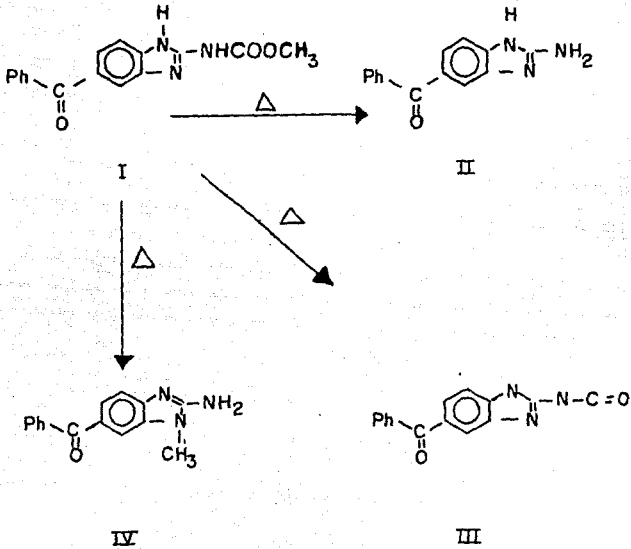


FIGURA. 3.- Productos de descomposición térmica del Mebendazol, en --
donde I es el Mebendazol

Ref. (2)

III. GENERALIDADES

3.1.0 Definición de polimorfismo

Polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto de - - cristalizar en distintas estructuras cristalinas las cuales son químicamente idénticas entre si.^{(30), (31)}

Por lo tanto, un fármaco polimórfico es aquel que exhibe más de una -- estructura cristalina químicamente idénticas entre si;⁽³⁹⁾ a esta clase de estructuras cristalinas se les conoce como polimorfos del fármaco.

Por otra parte la estructura cristalina es el resultado del arreglo -- espacial de las partículas que forman el cristal (átomos, moléculas, o iones). Este acomodamiento tridimensional es lo que se conoce como red cristalina,⁽³⁰⁾ la cual forma las diferentes caras del cristal enlazadas en ciertos ángulos - característicos.

Aunque el tamaño y la forma de los cristales de un compuesto dado pue- - dan variar, esto es que el desarrollo de una de las caras sea mayor o menor o el número de caras cambie, si los ángulos entre ellas permanecen constantes se dice que ellos poseen diferentes hábitos cristalinos.⁽³⁰⁾

Por lo que el hábito cristalino puede ser definido como el tipo de for- - ma externa del cristal, la cual resulta de las distintas velocidades - -

de crecimiento de cada una de las caras de un cristal. (39)

3.2.0. Recristalización como un método para alterar el estado cristalino.

La cristalización de una sustancia en una solución puede ser considerada como el resultado de 3 pasos básicos. (36)

- 1) Supersaturación o superenfriamiento de la solución.
- 2) Formación del núcleo cristalino
- 3) Crecimiento del cristal alrededor del núcleo

Los 3 procesos pueden ocurrir simultáneamente en diferentes regiones del sistema de cristalización. La cristalización ideal, por supuesto sería controlar los 3 pasos sucesivos mencionados antes.

La supersaturación del sistema puede ser efectuada por enfriamiento, -- por evaporación, por adición de un agente precipitante o por reacción química la cual cambia la naturaleza del soluto. (30) La supersaturación por sí misma no es suficiente para causar cristalización del sistema; antes de que el cristal pueda crecer es necesario que existan en la solución, centros de cristalización llamados núcleos cristalinos, formados por la colisión de las moléculas del soluto en la solución. Esta nucleación puede ocurrir espontáneamente o puede ser inducida artificialmente, por adición de un cristal de siembra o por presencia de impurezas. (19). (30)

Una vez que los núcleos cristalinos son formados en el sistema supersaturado ellos empezarán a crecer a un tamaño visible.

Cuando se efectúa una recristalización de una sustancia, la forma cristalina exhibida puede resultar de una variación en la temperatura de cristalización o cambio de solvente. Por ejemplo la forma I de la α -Bromo isovaleril urea cristaliza en metanol a temperatura ambiente, ⁽¹⁹⁾ la forma III - cristaliza en metanol a -20°C , transformándose de la forma I a la forma III durante 2 días o más.

El hecho de modificar la forma cristalina por medio de recristalización no implica necesariamente la obtención de formas polimórficas; diferentes hábitos pueden aparecer sin que exista polimorfismo, en otras palabras, bajo ciertas condiciones de recristalización una de las caras puede ser inducida a crecer más rápido que otra, o este crecimiento puede ser retardado.

Los cristales de una sustancia dada, producidos por diferentes métodos pueden ser completamente distintos en apariencia, aunque los ángulos entre sus caras se conserven constantes, esto es, modificar el hábito, pero no la estructura.

Un gran número de factores pueden afectar el hábito cristalino; entre ellos se encuentran: el tipo de solvente usado, grado de supersaturación, velocidad de enfriamiento, temperatura de cristalización, grado de agitación

del sistema, presencia de impurezas, (30) etc. Por ejemplo, se ha modificado el hábito cristalino de fenobarbital por medio de recristalización en -- presencia de una pequeña cantidad de un compuesto estructuralmente muy similar a él, (5), (21) obteniéndose de esta manera diferentes formas de fenobarbital, como son: forma II-Ba que fue generada a partir de la forma II -- por medio de recristalizar en acetato de etilo, en presencia de barbital, a temperatura ambiente durante 3 días; forma III Cr^A, forma III-Ph^B fueron -- también obtenidas a distintas condiciones de cristalización.

Por otro lado hay que señalar que mediante la modificación de solvente de cristalización es posible obtener diferentes formas solvatadas del soluto, debido a la incorporación del solvente, a la red cristalina, obteniéndose -- formas hidratadas del soluto; si el solvente es agua, o solvatos no acuosos -- si el solvente es orgánico. (30)

3.3.0 Consecuencias farmacéuticas debidas a la alteración de la estructura cristalina.

Ya que los polimorfos involucran diferencias en la estructura cristalina, es evidente que tengan diferente estado energético, el cual concierne - - -

A = ciclobarbital

B = fenitoina

a las fuerzas entre las moléculas de su estructura; y es esencialmente a la diferencia entre sus energías de enlace, la forma polimórfica será más estable, mientras su energía libre sea menor, por lo que es de esperarse que se alteren propiedades fisicoquímicas tales como: punto de fusión, solubilidad, disolución, etc.

Por ejemplo, la forma III de la α Bromo isovaleril urea funde a 142°C y⁽¹⁹⁾ cristaliza inmediatamente para dar lugar a la forma II la cual funde a 152°C.

Por otra parte la absorción de las formas α y β de los cristales de palmitato de cloranfenicol⁽²²⁾, en conejos es diferente, y ocurre en el siguiente orden: forma α > forma β

En otro estudio⁽²⁰⁾ en conejos se observó que la absorción "in-vivo" -- comparada con la disolución "in-vitro" de las formas polimórficas I y II de amobarbital sigue el siguiente orden: disolución y absorción "in-vivo" de la forma II más rápida que la de la forma I.

La modificación de la estabilidad cristalina de un compuesto también -- se puede deberse a la modificación del hábito de la forma cristalina por -- pseudo polimorfismo, (obtención de diferentes formas solvatadas de un compuesto), tautomerismo, isomerismo, etc.^{(30), (32)}

Por ejemplo como ya se había mencionado se ha alterado el hábito de una forma cristalina de fenobarbital por recristalización en presencia de una pequeña cantidad de un compuesto muy similar a él; o también un estudio menciona que las formas anhídras de la cafeína, teofilina, glutetimida y colesterol, mostraron una mayor velocidad de disolución que sus hidratos, mientras que los solvatos no acuosos tendieron a ser más solubles que sus formas no solvatadas. (31)

De lo anterior se puede concluir que la alteración de la estabilidad -- cristalina de un fármaco no siempre puede ser debida al polimorfismo; ya que también existen diversos estados cristalinos que la pueden modificar.

3.4.0 Cristalización y Disolución

3.4.1 Consideraciones teóricas

El proceso de disolución así como el proceso inverso, la cristalización pueden ser considerados como tipos específicos de ciertas reacciones heterogéneas, (24), (39) en las cuales la transferencia de masa es efectuada a través del escape neto resultante y la deposición de la molécula del soluto, en la superficie del sólido. Estas reacciones pueden ser clasificadas de acuerdo a los siguientes tipos generales:

- a) La reacción o interacción en la superficie ocurre mucho más rápido que la velocidad del transporte de reactivos y productos desde la interfase.

La velocidad por lo tanto, es determinada por el proceso de transporte.

b) La velocidad de reacción en la interfase es mucho más lenta que el proceso de transporte y por lo tanto, determina la velocidad. Si esto ocurre en disolución en el proceso de liberación y deposición de las moléculas del soluto en la interfase podrían determinar la velocidad.

c) Ambas velocidades intrínsecas o constante de velocidad intrínseca, son del mismo orden, así que la velocidad total es función de ambos mecanismos.

Estas condiciones no necesariamente se cumplen de la misma manera para ambos procesos, en otras palabras no se puede asumir, estrictamente hablando, que el proceso de cristalización sea el inverso del proceso de disolución, ya que se ha observado que los cristales se disuelven más rápidamente que lo que ellos crecen, ^{(30), (39)} bajo las mismas condiciones de temperatura y concentración

Estos hechos sugieren que hay 2 pasos en la deposición del soluto, en el proceso de cristalización; la difusión o transporte del soluto del seno de la solución a la interfase por la reacción o interacción de la molécula del soluto en la interfase sólido-líquido.

Para los casos de extrema rapidez de reacción o interacción del soluto en la interfase el proceso de cristalización es controlado por el mecanismo de difusión (de acuerdo al caso a). Igualmente si existe una gran rapidez en el

proceso de difusión, la cristalización será controlada por el mecanismo de -- reacción o interacción en la interfase (de acuerdo al caso b). En cambio si -- ambos mecanismos son del mismo orden de magnitud el proceso de cristalización es función de ambos de acuerdo al caso c).

Por otro lado el mecanismo por el cual el proceso de disolución es controlado es por medio de la difusión de las moléculas hacia el seno de la solución, ⁽²⁴⁾ asumiendo que la reacción de superficie ocurre extremadamente -- rápida como se describe en el caso a).

3.5.0 Velocidad de disolución intrínseca

3.5.1 Difusión

Fundamentalmente la difusión es el movimiento de la molécula del fármaco de una región de alta concentración a otra menor concentración.

El flujo del fármaco que se desplaza a través de una membrana en la dirección de concentración decreciente esta dado por la primera ley de Fick:

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots (1) \quad (34)$$

donde:

J = flujo de masa por unidad de área

D = coeficiente de difusión en $\text{cm}^2 \text{seg}^{-1}$

$\frac{dc}{dx}$ = cambio de la concentración c en mg cm^{-3} con respecto a la distancia x en cm.

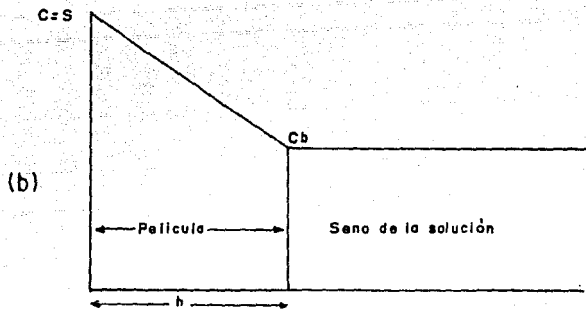
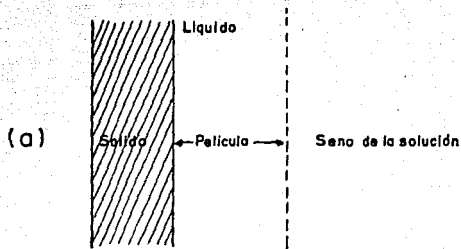
3.5.2 Disolución

Se puede entender el proceso de disolución como un fenómeno de difusión controlada donde las moléculas del soluto desde la superficie del sólido al seno de la solución, tiene como paso limitante el atravesar una película líquida inmóvil. Una representación esquemática de este proceso se muestra en la fig. 4⁽³⁴⁾

Como se muestra en la fig. 4 existe un estancamiento de líquido que se encuentra absorbido sobre la superficie del sólido, este líquido absorbido constituye la película que tiene espesor h .

El líquido de la película el cual se encuentra en contacto directo con la superficie del sólido, se encuentra saturado ($c=s$) fig. (4 "b) y conforme aumenta la distancia desde la superficie del sólido, entonces la concentración empezará a descender y en el fin de la película la concentración es la misma que en el seno de la solución.

Por otro lado; si el gradiente de concentración $\left(\frac{dc}{dx}\right)$ es lineal, y en la superficie del sólido $c=s$, y $x=0$ y en el fin de la película $c=c_b$ (concentración en el seno de la solución) y si $x=h$ en el fin de la película, enton-



Distancia en cm desde la superficie "X"

FIGURA. 4.- Representación esquemática, del líquido absorbido sobre el sólido que forma la película de difusión; y el gradiente de concentración en la película de difusión, donde h = película c = concentración, s = solubilidad del sólido, y c_b = concentración en el seno de la solución.

ces el gradiente en el fin de la película es:

$$\frac{dc}{dx} = \frac{cb-s}{h} \dots (2)$$

Si sustituimos la ecuación 2 en 1 obtenemos:

$$J = -D \left(\frac{cb-s}{h} \right) \dots (3)$$

Por otra parte el flujo de masa define como: el flujo de material que atraviesa 1 cm² de superficie esto es:

$$J = (1/A) \frac{dm}{dt} \dots (4)$$

donde:

J = flujo de masa por unidad de área

A = área superficial en cm²

m = masa de material en mg

t = tiempo en segundos

Igualando las ecuaciones (3) y (4) obtenemos:

$$\frac{1}{A} \left(\frac{dm}{dt} \right) = -D \left(\frac{cb-s}{h} \right) = \frac{1}{A} \left(\frac{dm}{dt} \right) = D \left(\frac{-cb+s}{h} \right) =$$

donde: $cb = c$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D}{h} (s-c) A \dots (5)$$

La ecuación (5) la podemos reescribir a:

$$\frac{dm}{dt} = KA(s-c) \dots (6)$$

donde:

K = constante de disolución intrínseca en cm seg⁻¹

A = área sup. en cm²

s = solubilidad en mg cm^{-3}

c = concentración en mg cm^{-3}

La ecuación (6) se conoce como la ecuación de Noyes Whitney; la cual predice una velocidad de liberación constante, durante el lapso para el cual la solubilidad del fármaco permanezca constante y el área superficial expuesta al medio de disolución, no cambie.

En general el área expuesta "A" no es constante excepto inicialmente cuando muy pequeñas cantidades del fármaco han sido disueltas, siendo esto en el inicio de la disolución cuando la concentración "c" es pequeña en el inicio ($c \ll s$).

Cuando: $c \ll s$ durante la disolución; se dice que existen condiciones "Sink". En general se consideran condiciones "Sink" si $c < 15\%$ de la solubilidad del fármaco. (34)

Si durante la prueba de disolución se mantiene el área constante se puede integrar la ecuación (6) a la forma siguiente:

$$c = \frac{(KAS)}{V} t \dots (7)$$

Si se grafica "c" en función "t" se obtiene una línea recta tan larga como las condiciones "Sink" prevalezcan.

3.6.0 Aparato de "Wood" y otros procedimientos similares

Las alteraciones sobre el área de exposición, las cuales se controlan en estudios sobre la disolución intrínseca de los fármacos; pues como se observa en la ecuación (7) una variación en el área de exposición del medio de disolución, modifica la concentración y esto por lo tanto, modifica la velocidad de disolución. Por lo que es más conveniente que el área permanezca constante en este tipo de estudios de disolución intrínseca, para lo cual un aparato como el de la fig. (5) ha sido usado para estos fines con buenos resultados (aparato de "Wood").

A grandes rasgos el funcionamiento del aparato consiste en comprimir el fármaco en una matriz por medio de una prensa hidráulica, el aparato es colocado después en el medio de disolución y es agitado.

Por medio del aparato de "Wood" se ha determinado la velocidad de disolución intrínseca de algunos fármacos, ⁽²⁵⁾ como se muestra en la tabla IV.

Otro procedimiento usado en disoluciones intrínsecas, consiste en la veutilización de un disco de metal, al cual el fármaco queda adherido al ser comprimido éste en una matriz por medio de una prensa hidráulica y conectado a un agitador para su disolución. Por este método se ha determinado la velocidad de disolución intrínseca del carbonato de litio en diferentes medios de disolución y a distintas velocidades de agitación. ⁽²⁶⁾

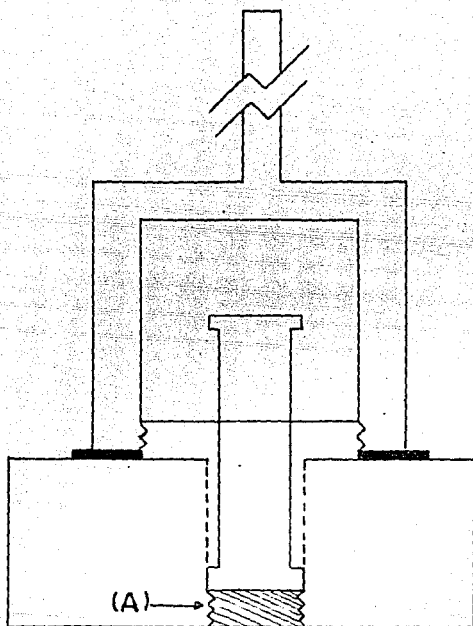


FIGURA. 5.- Representación del aparato diseñado por Wood et-al para la prueba de disolución intrínseca, en donde (A) es el fármaco.

TABLA IV

Velocidad de disolución intrínseca de algunos fármacos, calculadas por medio del Aparato de "Wood" en HCl 0.1N a 37°C con agitación de 430 rpm.	
Compuesto	Velocidad de disolución μ moles/cm ² /min
Monohidrato de cafeína	106
Aspirina	9.73
Salicilamida	12.3
Acetaminofén	41.7

Ref. (25)

El método más sencillo para conseguir que el área superficial expuesta--- durante la disolución no cambie consiste en la utilización de un material - - inerte que recubra al sólido que se está disolviendo de tal manera que forme una barrera que impida el cambio en el área de exposición.⁽³⁶⁾ Por ejemplo -- usando un tubo de vidrio de un diámetro conocido y montándolo sobre una tableta del fármaco a disolver, a modo que recubra a la tableta, excepto por una de sus caras, la cual estará expuesta directamente al medio de disolución como se muestra en la fig. (8)

3.7 Factores que influyen en la velocidad de disolución intrínseca de los fármacos.

Los factores que presentan alguna influencia sobre la velocidad de disolución intrínseca de un sólido son:

- a) Influencias aplicadas al sistema físico total, tales como: temperatura, -- grado de agitación y área de exposición del fármaco al medio de disolución.
- b) Influencias resultantes por cambios en las características del soluto, tales como: polimorfismo, pseudopolimorfismo, tautomerismo, solubilidad en - el medio.
- c) Influencias por cambios en el medio de disolución, tales como: pH del medio de disolución volumen de disolución, viscosidad del medio de disolución,

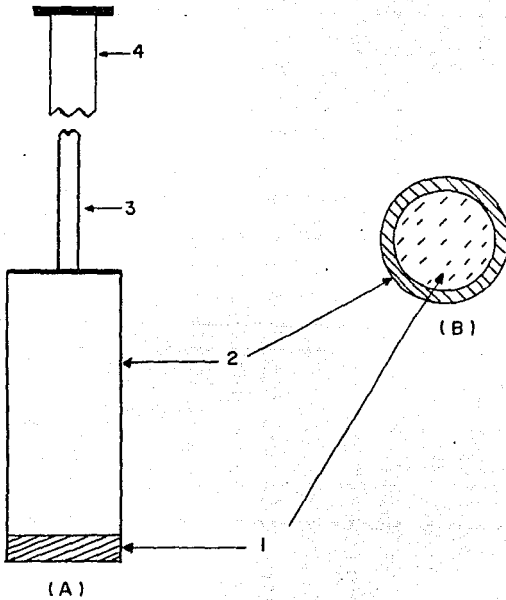


FIGURA. 6.- Representación del dispositivo para la prueba de disolución intrínseca, en donde el fármaco se encuentra montado en un tubo de vidrio; (A) vista lateral, (B) vista frontal.

- 1.- Fármaco
- 2.- Tubo de vidrio de diámetro conocido
- 3.- Varilla de vidrio
- 4.- Agitador mecánico

polaridad del medio de disolución.

En la tabla V se muestran las influencias que tienen estos factores sobre los parámetros de la ecuación de velocidad de disolución intrínseca.

Los factores resultantes por cambios en las características del fármaco, tales como sus propiedades químicas, solubilidad y formas cristalinas, ya han sido discutidos anteriormente en la sección 3.4.

En cuanto a la influencia que se presenta de una manera externa al fármaco, (casos "a" y "b") como son: las influencias aplicadas al sistema físico total, como la temperatura, grado de agitación y las influencias en el medio de disolución y sus propiedades intrínsecas, como el pH, viscosidad, etc., se debe agregar que tales variables se pueden imponer durante la disolución de acuerdo a las características del fármaco de la manera más conveniente.

Por otro lado, se han efectuado algunas investigaciones involucrando el efecto de la velocidad de agitación del sistema sobre la velocidad de disolución las cuales han conducido a la siguiente relación empírica.⁽²⁴⁾

$$K = a (N)^b$$

donde:

K = velocidad de disolución

N = velocidad de agitación

a y b = constantes (b es igual a 1 o cercano a 1)

TABLA V

Principales factores que afectan los parámetros de la ecuación de velocidad de disolución (Ecuación de Noyes-Whitney).	
F a c t o r	Parámetro dependiente
Temperatura	K,S
Viscosidad del medio de disolución	K
Grado de agitación del sistema	K
Solubilidad del fármaco en el medio	S
Area de exposición del fármaco al medio.	A,K
Volumen de disolución	V,C
Cambios en las características intrínsecas del fármaco	K,S
pH del medio de disolución	S,K

De acuerdo a la relación anterior, se observa que, mientras la velocidad de agitación del sistema sea mayor; mayor será la velocidad de disolución del fármaco, ésta afirmación esta de acuerdo con la ecuación (6) de velocidad de disolución, en virtud de que la constante de disolución intrínseca "K" es un término puramente difusional el cual está en función del coeficiente de difusión del fármaco (D) y del espesor de la película (h) donde $K = \frac{D}{h}$ por lo que al aumentar la velocidad de agitación del sistema disminuye el espesor de la película (h) aumentando por lo tanto la constante de disolución intrínseca -- (K) y por consiguiente la velocidad de disolución de acuerdo a la relación anterior el término h también aumentará si se incrementa el área de exposición del fármaco.

Un estudio sobre el efecto de la velocidad de agitación del sistema en relación a la velocidad de disolución intrínseca del carbonato de litio, (26) muestra que la velocidad de disolución del fármaco es función de la velocidad de agitación del sistema; ajustándose a la relación antes mencionada.

Los autores obtuvieron relaciones lineales entre la velocidad de agitación del sistema y la velocidad de disolución intrínseca, en tres diferentes medios: tomando el exponente b un valor de 0.5 en solución amortiguadora de fosfatos en pH = 7, y siendo escasamente menor en fluido gástrico simulando (S.F.G.) y agua.

IV PARTE EXPERIMENTAL

4.1.0 Materiales

4.1.1 Principio activo, solventes medio de disolución y diversos

- A) Mebendazol U.S.P.
 - B) 2-metil, propanol
 - C) Metanol
 - D) Piridina
 - E) Tolueno
 - F) Acido acético glacial
 - G) Dimetil formamida (DMFA)
 - H) Alcohol isopropílico
 - I) HCl 1N
 - J) Solución de: Acido fórmico/metanol 40%
 - K) Papel filtro. Whatman # 41
 - L) Sellador de silicón para vidrio
- (B) a (I) J.T. Baker-chemical Co.

4.1.2 Sistemas de solventes usados en la fabricación de los recristalizados a partir de Mebendazol U.S.P.

- A) Solución de: 2-metil, propanol/DMFA. 50%
- B) Solución de: Acido acético glacial/metanol. 10%

- C) Solución de: Piridina/tolueno 33.34
- D) Solución de: Metanol/DMFA 50%
- E) Piridina

4.2.0 Equipos

4.2.1 Equipo de manufactura de comprimidos

- A) Prensa hidráulica de laboratorio (ENCB, IPN)

4.2.2 Equipo de evaluaciones

- A) Aparato de disolución de acuerdo a la fig. 7 que consta de:
 - i) Agitador mecánico con regulación de velocidad (rotor)
 - ii) Baño de agua a temperatura constante
 - iii) Toma de muestras
 - iv) Termómetro

- B) Dispositivo para mantener el área de disolución constante que consta de:
 - i) Tubo de vidrio con un diámetro interior de 1 cm.
 - ii) Varilla de vidrio
 - iii) Tapón de hule

- C) Espectrofotómetro espectral 700 Bausch & Lomb
- D) Microscopio estereoscópico, con equipo fotográfico, Olympus 223 396

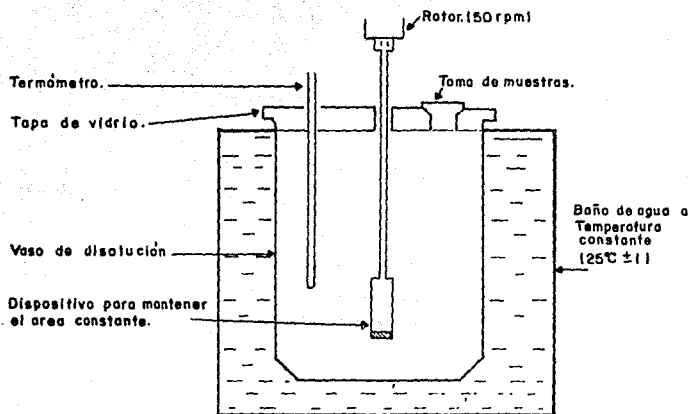


FIGURA. 7.- Montaje del aparato usado para la prueba de disolución - - intrínseca.

E) Aparato Fisher-Johns para punto de fusión. Fisher Scientific Company

F) Microscopio óptico, marca Rossbach

4.3.0 Métodos

4.3.1. Métodos de manufactura de los recristalizados a partir de Mebendazol U.S.P.

El método utilizado para llevar a cabo la fabricación de cada uno de los recristalizados consistió en seleccionar los solventes o sistemas de solventes en los cuales la supersaturación del sistema fuese llevada a cabo por enfriamiento o por adición de un agente precipitante¹ de acuerdo al diagrama de proceso de la fig. 8.

A continuación se describe el modo de preparación de cada uno

A) Piridina/tolueno (1) 33.3%

Se disolvieron aproximadamente 10g de mebendazol U.S.P. en 500 ml. de piridina en un baño de agua a 90°C. Una vez, que se disolvió esta cantidad, se le agregaron 1000 ml de tolueno y se dejó enfriar esta solución en un baño de hielo durante 24 hrs.

¹ Un solvente determinado según el caso

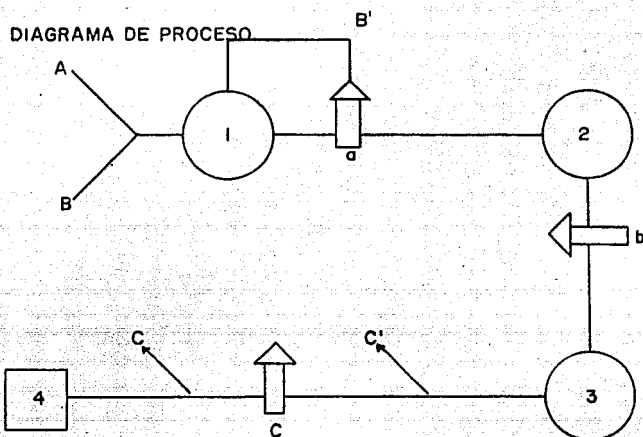


FIGURA. 8.- Representación esquemática del proceso de manufactura de los recristalizados del fármaco.

Sustancia	Operación
A) Mebendazol U.S.P.	1.- Baño de agua con control de temperatura
B y B') Solvente adecuado-según el caso.	2.- Baño de hielo.
C y C') Recristalizado del fármaco	3.- Filtración al vacío.
	4.- Operaciones y método de -- evaluaciones de los cristales obtenidos.
 Proceso	
a) Disolución.	
b) Precipitación por enfriamiento.	
c) Secado a 80°C durante 1-hora.	

B) 2-metil, propanol/DMFA (2) 50%

Aproximadamente 5g. de mebendazol U.S.P. fueron disueltos en 800 ml. de una mezcla de 2-metil, propanol y DMFA al 50% en un baño de agua a una temperatura de 70°C. Posteriormente esta solución se dejó enfriar en un baño de hielo durante 24 hrs.

C) Metanol/DMFA (3) 50%

Se disolvieron aproximadamente 5 g. de mebendazol U.S.P. en 1200 ml. de una mezcla de metanol y de DMFA al 50% en un baño de agua a 60°C. Posteriormente esta solución se dejó enfriar en un baño de hielo durante 24--hrs.

D) Piridina (4)

Aproximadamente 5g. de mebendazol fueron disueltos en 250 ml. de piridina en un baño con agua a 70°C. Posteriormente esta solución se enfrió en un baño de hielo durante 24 hrs.

E) Acido acético glacial/metanol (5) 10%

Aproximadamente 1g. de mebendazol U.S.P. fue disuelto en 50 ml. de ácido acético glacial en un baño de agua con una temperatura de 60°C. A esta-

solución se le agregó 500 ml. de metanol, la solución formada se dejó enfriar en un baño de hielo durante 24 hrs.

Todos los recrystalizados formados se filtraron al vacío y se dejaron secar en una estufa a 80°C durante una hora.

4.3.2 Manufactura de los comprimidos.

100 mg. de todos los recrystalizados y del mebendazol U.S.P. fueron comprimidos en una prensa hidráulica con una fuerza de compresión de 100 kg. durante 20 seg.

4.3.3 Métodos de evaluación

4.3.3A El ensayo de pureza se realizó de acuerdo a la monografía de la U.S.P. (40) XX.

4.3.3B Determinación de las densidades reales aparentes y porosidades de mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recrystalizados.

Una pequeña cantidad del fármaco y de cada uno de sus recrystalizados, se introdujeron en una probeta graduada de 10 cm³, se midió el volumen que ocupó la muestra y se pesó para obtener la densidad aparente de la muestra la cual es igual al peso dividido entre el volumen. Posteriormente, la probeta la cual contenía a la muestra se dejó caer sobre una superficie lisa y dura en forma consecutiva desde una altura aproximadamente de 10 cm. durante 40 ocasiones o hasta que el volumen de la muestra no sufría ninguna

variación se midió el nuevo volumen que ocupó la muestra para obtener su densidad real. La porosidad se calculó de acuerdo a la siguiente relación: (34)

$$E = 1 - \left(\frac{\rho'}{\rho} \right)$$

donde:

E = porosidad

ρ' = densidad aparente

ρ = densidad real

4.3.3 C Determinación de la polaridad del sistema de solventes.

La polaridad de cada uno de los sistemas de solventes de recristalización se determinó de acuerdo a la siguiente relación: (28)

$$\epsilon_{ss} = \frac{\epsilon_{s1} (\%1) + \epsilon_{s2} (\%2)}{2}$$

donde:

ϵ_{ss} = constante dieléctrica del sistema de solventes

ϵ_{s1} = constante dieléctrica del solvente 1

ϵ_{s2} = constante dieléctrica del solvente 2

%1 = porcentaje en volumen del solvente 1

%2 = porcentaje en volumen del solvente 2

4.3.3 D Determinación de mebendazol en los medios de disolución

4.3.3D1 A curva patrón en el medio de ácido fórmico/metanol.

Se realizó de acuerdo a Alton et al⁽²⁷⁾ con algunas modificaciones: 50 mg. de mebendazol U.S.P. fueron disueltos en aproximadamente 40 ml. de ácido fórmico al 98% y diluidos con metanol en un matraz aforado de 100 ml. Por otro lado se preparó un blanco, con ácido fórmico y metanol, siguiendo la misma relación. Con el blanco se prepararon diferentes diluciones de la solución patrón anterior, desde 5 ug/ml hasta 50 ug/ml. Y se les determinó su absorbancia a 313 nm.

4.3.3. D2 Curva patrón para el medio de HCl 1N.

Se realizó de la misma manera que la anterior, excepto que; en lugar de diluir con metanol se diluyó con alcohol isopropílico y se determinó la absorbancia a 256 nm, de acuerdo con su monografía por Janssen Pharmaceutica. (29)

4.3.3 D3 Disolución

A Disolución intrínseca en ácido fórmico/metanol.

4.3.3.D3a Se montó un comprimido (ya sea de mebendazol U.S.P. o de sus diferentes recristalizados). De acuerdo al dispositivo que muestra la fig. (6) sellándose éste con silicón para vidrio, para evitar la entrada del medio al interior.

El comprimido montado se sumergió en 250 ml. de medio de disolución, la rotación del tubo se mantuvo a 50 rpm, la temperatura de operación fue de $25^{\circ}\text{C} \pm 1$ durante 1 hora.

A intervalos de 10 min. se extrajeron muestras de 1 ml con un sistema de succión fijo. La muestra se diluyó a 5 ml con un blanco adecuado y se detectó la absorbancia a 313 nm.

4.3.3 D3b Disolución intrínseca en HCl 1N

Se procedió de la misma manera que para el medio de disolución anterior, excepto que la duración de la disolución en este medio fue de 2 hrs. y la muestra se diluyó con alcohol isopropílico; y con un blanco adecuado se detectó la absorbancia 256 nm.

La presencia del silicón durante las disoluciones no interfirió en el ensayo; ya que se colocó una pequeña muestra de silicón en los medios de disolución a 25°C con agitación periódica durante varios días. Para que después se les determinara su absorbancia a las longitudes de onda mencionadas contra un blanco adecuado. No se obtuvieron diferencias de absorbancia para cada longitud de onda en relación a los blancos.

4.3.3.E Determinación de la solubilidad del mebendazol en los medios de disolución.

La solubilidad tanto del mebendazol U.S.P. como de sus recristalizados, en ambos medios de disolución a 25°C se determinó de la siguiente manera:

A un pequeño volumen de los medios de disolución se sobre saturaron con las muestras de mebendazol y se colocaron en un baño de agua a temperatura -

controlada de $25 (+ 1)^{\circ}\text{C}$ en el que se dejó 4 días con agitación periódica.

Una muestra de cada solución saturada se filtró y se diluyó con un volumen apropiado de cada uno de los medios de disolución, y se les determinó su contenido de mebendazol, midiendo su absorbancia a 313nm y 256nm respectivamente.

4.3.3 F Determinación del punto de fusión del fármaco y cada uno de sus recristalizados.

Los diferentes puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns para punto de fusión.

V RESULTADOS

Todas las evaluaciones realizadas, tanto al mebendazol U.S.P. como a los distintos recristalizados obtenidos, fueron 3 veces repetidas. Excepto para los datos de solubilidad los cuales correspondieron a un promedio de 5 determinaciones a $25 (+1)^{\circ}\text{C}$ en ambos medios de disolución.

5.1.0. Tablas

En la tabla VI se reportan los resultados que presentó el fármaco en cuanto a la pureza, polaridades de los sistemas de solventes usados para las recristalizaciones; su punto de fusión y el de cada uno de sus distintos recristalizados.

Las tablas VII Y VIII reportan el curso de la disolución intrínseca para el mebendazol U.S.P. y para cada uno de sus recristalizados, que corresponden a la cantidad de fármaco disuelto a $25 (+1)^{\circ}\text{C}$ en función del tiempo, con área constante de 0.785 cm^2 .

Las tablas IX, X reportan los valores de correlación lineal obtenidos por mínimos cuadrados, el valor de la pendiente y el valor de la ordenada al origen de los perfiles de disolución del fármaco y de cada uno de sus recristalizados para los medios: Mezcla, ácido fórmico/metanol y HCl 1N.

La tabla XI reporta la relación de la constante de disolución intrín-

seca ("K") en cm/seg, del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados con su respectiva solubilidad en mg/cm^3 para cada uno de los medios de disolución.

La tabla XII reporta la relación de la velocidad de disolución intrínseca del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados, dada por la pendiente del perfil de disolución en mg/cm^3 , con sus respectivas solubilidades en mg/cm^3 para cada uno de los medios de disolución.

La tabla XIII reporta los valores de porosidad, densidad real y aparente en g/cm^3 del Mebendazol U.S.P. y de sus distintos recristalizados.

Todos los datos entre paréntesis corresponden a una desviación, estándar de la muestra.

5.1.1 Gráficas

Las gráficas 1 y 2 representan las curvas patrón utilizadas para la determinación del Mebendazol para cada uno de los medios de disolución.

A pie de gráfica para cada una de las curvas patrón se reportan los valores de correlación lineal obtenidos por mínimos cuadrados, el valor de la pendiente y el valor de la ordenada al origen, así mismo el valor del coeficiente de absortividad con celdas de 1cm.

Las gráficas 3 y 4 son la representación de los datos correspondientes -

a las tablas VII y VIII respectivamente, que muestran los perfiles de disolución intrínseca del Mebendazol U.S.P. y sus recristalizados.

TABLA VI

Pureza del Mebendazol U.S.P. así como las diferentes - polaridades de los sistemas de solventes de recristalización y sus respectivos puntos de fusión en °C.			
Fármaco	Pureza (%)	Polaridad (E)	Punto de - Fusión (°C)
Mebendazol USP	94.77		334 - 336
Recristalizados	Sistemas de solventes		
(1)	Piridina/ Tolueno	2.84	325 - 333
(2)	2-metil-propanol/DMFA	5.95	329 - 334
(3)	metanol/DMFA	9.68	330 - 334
(4)	Piridina	12.3	315 - 317
(5)	Ac. acético - glacial / me- tanol	15.2	334 - 336

TABLA VII

Curso de la disolución del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados en Acido Fórmico/Metanol a 25°C con una velocidad de agitación de 50 rpm.							
Fármaco \ t. (min).	10	20	30	40	50	60	mg/cm ³ x 10 ⁻²
Mebendazol USP	1.1 ^A (1)	2.4 ^A (1)	3.5 ^A (0.7)	4.7 ^A (0.4)	5.3 ^A (4)	5.3 ^A (3)	
Recristalizado							
(1)	1.0 ^A (1)	1.75 ^A (1)	2.35 ^A (3)	3.1 ^A (4)	3.4 ^A (3)	4.2 ^A (1)	
(2)	0.6 ^A (2)	1.05 ^A (1)	1.4 ^A (1)	1.65 ^A (1)	2.2 ^A (3)	2.6 ^A (1)	
(3)	0.2 ^A (2)	0.5 ^A (0.03)	0.80 ^A (2)	0.3 ^A (.07)	1.55 ^A (.07)	1.9 ^A (1)	
(4)	0.1 ^A (0.3)	0.35 ^A (1)	0.55 ^A (0.7)	0.5 ^A (0.6)	0.85 ^A (0.7)	1.05 ^A (1)	
(5)	0.4 ^A (0.03)	0.65 ^A (1)	0.95 ^A (2)	1.05 ^A (2)	1.3 ^A (0.07)	1.5 ^A (.7)	

^A Desviación Estandar (10⁻³)

TABLA VIII

Curso de la disolución del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados en HCl 1N a 25°C con una velocidad de 50 rpm.							
Fármaco	t. (min)	50	60	80	100	120	mg/cm ³ x 10 ⁻²
Mebendazol USP		0.92 (0.29) ^A	1.18 (0.1) ^A	1.66 (1.6) ^A	2.24	2.7 (0.14) ^A	
Recristalizado							
(1)		1.1 (1.7) ^A	1.32 (0.23) ^A	1.74 (0.59) ^A	2.1 (1.9) ^A	2.48 (1.5) ^A	
(2)		-	-	-	-	-	
(3)		-	-	-	-	-	
(4)		0.38 (1.7) ^A	0.45 (0.44) ^A	0.8 (1.19) ^A	1.08 (1.18) ^A	1.5 (1) ^A	
(5)		0.66 (4.7) ^A	0.82 (3.7) ^A	1.24 (3.1) ^A	1.68 (2.2) ^A	2 (0.14) ^A	

^A Desviación Estandar (10⁻³)

TABLA IX

Correlación lineal, pendiente e intercepto de los perfiles de disolución obtenidos por mínimos cuadrados del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados para el medio de disolución Acido Fórmico / metanol.			
Fármaco	Correlación	Pendiente (m) $(\text{mg}/\text{cm}^2 \text{min}) 10^{-3}$	Intercepto $(\text{mg}/\text{cm}^2 \text{min}) 10^{-3}$
Mebendazol USP	0.9947	1.025	2.933
Recristalizado			
(1)	0.9955	0.62	4.633
(2)	0.9959	0.3914	2.133
(3)	0.9969	0.3471	-1.733
(4)	0.9703	0.1771	-0.533
(5)	0.9943	0.2157	2.2

TABLA X

Correlación lineal, pendiente e intercepto de los perfiles de disolución obtenidos por mínimos cuadrados del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados para el medio de disolución HCl 1N.			
Fármaco	Correlación (r)	Pendiente (m) $\text{mg}/\text{cm}^3 \text{min}) 10^{-3}$	Intercepto $\text{mg}/\text{cm}^3 \text{min}) 10^{-3}$
Mebendazol USP	0.9994	0.2567	- 3.65
Recristalizado			
(1)	0.9994	0.1961	1.4
(2)	-	-	-
(3)	-	-	-
(4)	0.9946	0.1609	- 4.77
(5)	0.9986	0.197	- 3.35

TABLA XI

Relación de la constante de disolución intrínseca (K) del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados con su respectiva solubilidad en los diferentes medios de disolución.				
Fármaco	(K) (cm/seg) (10 ⁻³)	Sol. (mg/cm ³) Ac. Fórmico/ metanol	(K) (cm/seg) (10 ⁻³)	Sol. (mg/cm ³) HCl 1N
Mebendazol USP	3.5	1.54 _A (1.3) ^A	2.72	0.5 _B (12) ^B
Recristalizado				
(1)	2.7	1.54 _A (4)	2.26	0.46 _B (3.5) ^B
(2)	1.66	1.25 _A (2.2) ^A	-	0.38 _B (3.5) ^B
(3)	2.14	-0.86 _A (2.8) ^A	-	0.36 _B (6.3) ^B
(4)	1.56	0.6 _A (5.9) ^A	2.37	0.36 _B (2.6) ^B
(5)	0.65	1.74 _A (2.2) ^A	1.9	0.54 _B (10) ^B

A Desviación Estandar (10⁻²)B Desviación Estandar (10⁻³)

Sol. = Solubilidad

Ac. = Acido

TABLA XII

Relación de la velocidad de disolución intrínseca de los recristalizados 1, 2, 3 y 4 de Mebendazol U.S.P. en ambos medios de disolución con sus respectivas solubilidades.				
Fármaco	m(mg/cc min) 10^{-3} HCl 1N 25°C 50 rpm	Sol. en HCl 1N 25°C (mg/cc)	m(mg/cc min) 10^{-3} Ac. fórmico/metanol a 25°C 50 rpm	Sol. Ac. fórmico/metanol a 25°C (mg/cc)
Mebendazol USP	0.2567	0.5 (1.2) ^B	1.025	1.54 (1.3) ^A
Recristalizado				
(1)	0.1961	0.46 _B (3.5)	0.62	1.54 ^A (4)
(2)	-	0.38 _B (7)	0.3914	1.25 ^A (2.2)
(3)	-	0.36 _B (6.3)	0.3471	0.6 ^A (5.9)
(4)	0.1609	0.36 _B (2.6)	0.1771	0.6 ^A (5.9)

^A Desviación Estandar (10^{-2})

^B Desviación Estandar (10^{-3})

m=Pendiente

Sol. = Solubilidad

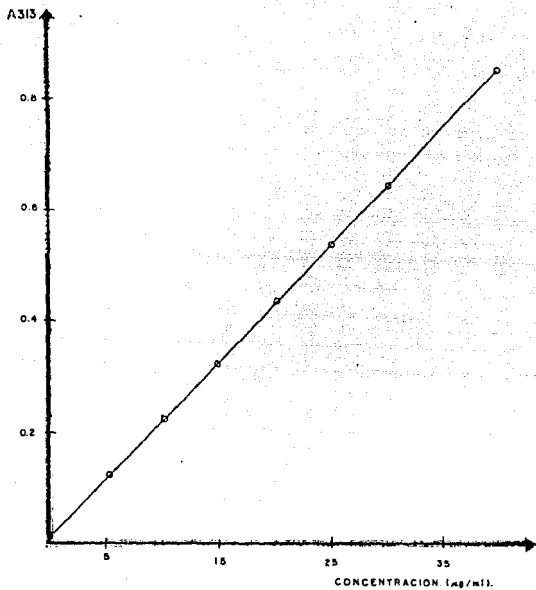
Ac. = Acido

TABLA XIII

Porosidad y densidades (real y aparente) del Mebendazol U.S.P. y sus diferentes recristalizados.			
Fármaco	E	ρ' (g/cm ³)	ρ (g/cm ³)
Mebendazol U.S.P	0.28	0.42	0.302
Recristalizado			
(1)	0.25	0.40	0.30
(2)	0.30	0.60	0.40
(3)	0.33	0.57	0.38
(4)	0.33	0.63	0.42
(5)	0.95	0.20	0.01

E = Porosidad

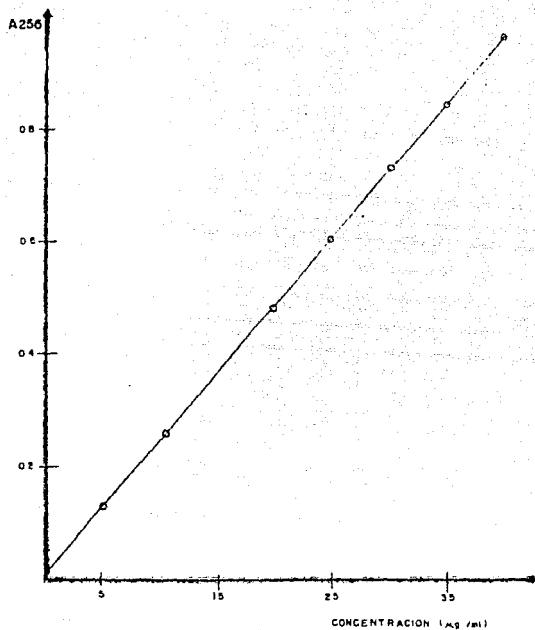
 ρ = Densidad ρ' = Densidad aparente



GRAFICA. 1.- Curva patrón para la determinación del Mebendazol en --
Acido fórmico/metanol.

$$r = 0.999; r^2 = 0.998; b = 0.015; m = 0.021$$

$$E = 21.0 \text{ cm}^3/\text{mg} \text{ (celda de 1 cm.)}$$

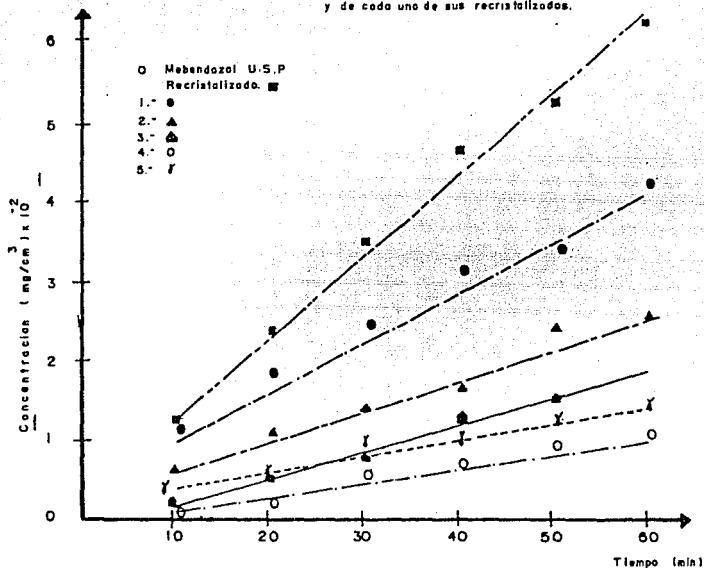


GRAFICA. 2.- Curva patrón para la determinación del Mebendazol en - -
HCl 1N.

$$r = 0.999; r^2 = 0.998; b = 0.015; m = 0.023$$

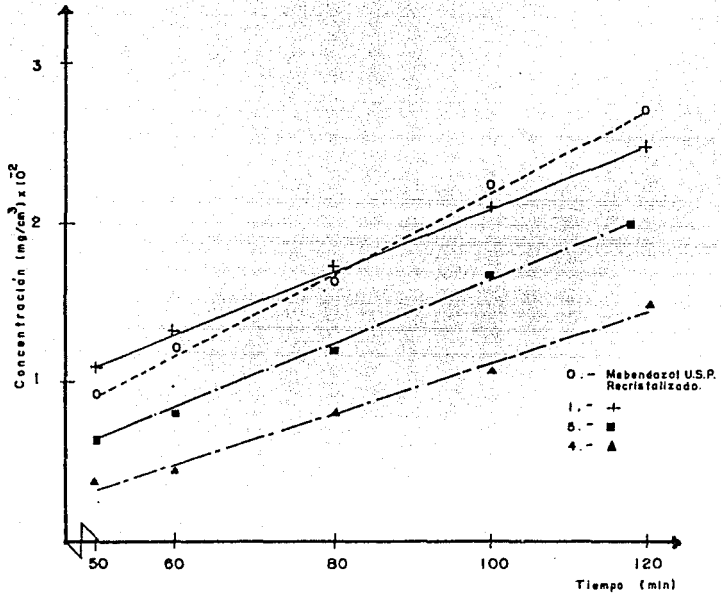
$$\epsilon = 25.0 \text{ cm}^3/\text{mg} \text{ (celda de 1 cm.)}$$

Gráfico de concentración contra tiempo para la disolución intrínseca del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recristalizados.



GRAFICA. 3.- Representación de los perfiles de disolución, para la - prueba de disolución intrínseca, del Mebendazol U.S.P. y sus distintos recristalizados en el medio Acido fórmico/metanol.

Gráfica de concentración contra tiempo para la disolución intrínseca del Mebendazol U.S.P. y de cada uno de sus recrystalizados.



GRAFICA. 4.- Representación de los perfiles de disolución para la prueba de disolución intrínseca, del Mebendazol U.S.P. y sus recrystalizados 1, 4 y 5 en el medio HCl 1N.

VI DISCUSION

6.1.0 Sobre los procedimientos utilizados

En relación a los medios de disolución empleados fue necesario la utilización de un medio de disolución orgánico para la mejor comparación de las propiedades de disolución de los distintos recristalizados de mebendazol obtenidos; ya que como se mencionó el fármaco presenta baja solubilidad en medios acuosos.

Por otra parte, el medio de disolución acuoso (HCl 1N) fue también considerado para ratificar las propiedades de solubilidad y disolución de los recristalizados debido a que es un medio comúnmente utilizado en estas pruebas.

No obstante, solamente fue posible en este medio, efectuar la prueba de disolución intrínseca de 3 recristalizados de los 5 obtenidos, por problemas de desintegración de sus respectivas tabletas, debido esto a la penetración del medio de disolución al comprimido lo cual provocó hinchamiento en él para que posteriormente se desintegrara.

En lo que se refiere a la temperatura de corrimiento de las disoluciones se determinó que fuera de 25°C y no de 37°C por la facilidad de manejo de un medio de disolución orgánico en estas condiciones.

En otro orden de ideas, es conveniente aclarar que los mg. no disueltos en la disolución intrínseca de cada comprimido, no se determinaron, - - -

por la presencia de silicón adherido a las paredes de éste, a pesar de ello se descartó la posibilidad de algún error en relación al método de cuantificación; pues como se observan en las tablas VII Y VIII la desviación estándar de cada disolución representan diferencias insignificantes en la misma determinación; además, como ya se dijo, el silicón utilizado no absorbe las longitudes de onda designadas para las determinaciones.

6.2.0 Modelo matemático que describe la velocidad de disolución intrínseca.

El modelo de velocidad de disolución intrínseca que sigue un fármaco, siempre que la solubilidad no cambie durante la prueba, se encuentra dado por las siguientes ecuaciones: (34)

$$\frac{dm}{dt} = KAS \dots (1)$$

$$c = \frac{(KAS)}{V} T \dots (2)$$

$$\log (S-C) = \frac{-KA}{2.3V} T + \log S \dots (3)$$

Como se mencionó anteriormente la ecuación (1) se puede integrar para llegar a la ecuación (2), si durante la prueba se mantienen las condiciones "Sink". Mientras que si estas no prevalecen entonces la ecuación (1) se puede integrar obteniéndose la ecuación (3). Como se observa en las tablas VII y VIII que muestran el curso de la disolución intrínseca de cada recris - - -

talizado, las condiciones "Sink" se mantuvieron para ambos medios de disolución (incluyendo para el mebendazol U.S.P.)

Debido a ésto, las gráficas III y IV que muestran el perfil de disolución de ellos son una línea recta la cual esta dada por la ecuación (2) por lo tanto, es posible utilizar esta ecuación para encontrar la constante de disolución intrínseca "K" del fármaco y de sus recristalizados la cual indica la velocidad con que el fármaco se esta difundiendo en el medio de disolución (tabla XII).

6.3.0 Discusión General

El punto de fusión obtenido en el presente trabajo para el mebendazol-U.S.P. osciló en un intervalo de 334 y 336°C (tabla VI), el cual esta de acuerdo con el punto de fusión reportado en la literatura⁽⁹⁾ donde se menciona que el fármaco posee un punto de fusión arriba de 280°C con descomposición. Sin embargo, Himmelreich et al⁽²⁾ reportan que el punto de fusión del mebendazol es de 320°C, cuando realizaron un D.T.A. (Análisis Térmico Diferencial) a los 3 polimorfos del fármaco (A, B y C) que se obtienen por recristalización controlada.⁽²⁾

Esta discrepancia entre los valores de punto de fusión para el compuesto es atribuida al método de determinación utilizado; ya que la determina-

ción del punto de fusión de un compuesto implicando la utilización de un D.T.A. es mucho más sensible que el método llevado a cabo en este trabajo, ya que esta prueba detecta todos los cambios exotérmicos y endotérmicos provocados por el estado cristalino de la sustancia en función de la temperatura, siendo inclusive el punto de fusión mucho mayor que el obtenido mediante D.T.A. (2)

Por otro lado la tabla VI muestra la solubilidad del mebendazol U.S.P. en dos diferentes medios de disolución, uno orgánico (mezcla ácido fórmico/metanol) y otro acuoso (HCl 1C). Como se esperaba, el fármaco fue más soluble en el medio de disolución orgánico.

Para el medio de disolución acuoso tenemos lo siguiente: En la tabla XI se muestra la solubilidad del fármaco en HCl 1N caracterizada en la presente investigación, la cual es de 0.5 mg/cm^3 , mientras que la solubilidad de las 3 formas polimórficas del mebendazol obtenidas por recristalización controlada osciló en un intervalo de $0.0098\text{-}0.035 \text{ mg/cm}^3$ (2) cuando fue determinada en agua. Esto quiere decir que la solubilidad del compuesto en solventes acuosos es función del pH del medio, siendo que a mayor pH aumenta su solubilidad.

En cuanto a la constante de disolución intrínseca encontrada para el mebendazol U.S.P. se relaciona con la solubilidad (tablas XI, XII), esto es: a mayor solubilidad del fármaco mayor constante de disolución (K) en ambos-

medios; lo cual está de acuerdo con lo observado en trabajos de disolución intrínseca de diversos fármacos encontrándose en general que a mayor solubilidad del fármaco mayor constante de disolución.⁽³⁴⁾

Con lo que respecta al punto de fusión, solubilidad y constante de disolución intrínseca caracterizadas para los recristalizados formados a partir del mebendazol U. S.P. se tiene lo siguiente:

Tanto el punto de fusión como la solubilidad y la constante de disolución de cada uno de ellos son diferentes a los valores obtenidos para el mebendazol U.S.P., lo que indica que hubo una modificación de la estabilidad cristalina del fármaco cuando se recristalizó en diferentes sistemas de solventes.

En relación a ésto ya se mencionó que la estabilidad cristalina de un compuesto esta en función de su estado cristalino debido a polimorfismo, pseudopolimorfismo (formación de solvatos) o tautomerismo.^{(30), (32)}

Existen algunos métodos reportados para caracterizar el estado cristalino de un compuesto:⁽³²⁾ métodos microscópicos (cristalografía óptica), difracción de rayos X, análisis térmico diferencial (D.T.A.), espectrografía infraroja etc. Ya que en el presente trabajo no fue posible el uso de algunos de estos métodos, no se puede afirmar que el cambio en la estabilidad cristalina del fármaco cuando fue sometido a recristalización en diferentes

sistemas de solventes, fue debido a la formación de polimorfos o pseudopolimorfos, sin embargo; en base a los resultados obtenidos se puede afirmar que el cambio en la estabilidad cristalina es función de la formación de solvatos del fármaco cuando se recrystalizó en los sistemas de solventes-- 1, 2, 3 y 4 lo anterior se fundamentó en lo siguiente:

Himmelreich et-al⁽²⁾ reportan un punto de fusión constante de 320°C - para los tres polimorfos de mebendazol obtenidos por recrystalización controlada, porque descompone rápidamente antes de llegar a fundir.^{(2), (12)} El hecho de que el fármaco posea un punto de fusión constante independientemente de su polimorfismo, se explica por esta descomposición, que ocasiona la formación de productos característicos, determinando ellos el punto de fusión. Por lo anterior la medida del punto de fusión del fármaco, no se puede tomar como un método para identificar polimorfismo, pero si como un criterio de pureza.

En la presente investigación, se reporta un punto de fusión para el mebendazol U.S.P. de 334-336°C, el cual es aceptado como ya se había dicho. No obstante, éste no fue constante para los recrystalizados 1, 2, 3 y 4 -- (tabla VI) este hecho sugiere, que los cristales de mebendazol en estos -- sistemas de solventes no fueron completamente puros, es decir químicamente idénticos entre sí. ¡Como se sabe las formas solvatadas de los compuestos pueden llegar a alterar el punto de fusión de los mismos,⁽³⁰⁾ por lo tanto, es factible pensar que estos recrystalizados (1, 2, 3 y 4) hayan atrapado-

moléculas del solvente de recristalización formándose así diferentes formas solvatadas del fármaco las cuales afectaron su estabilidad química o reactividad química en función de la temperatura y por consiguiente su punto de fusión.

Se han reportado investigaciones en las cuales hay cambios en la estabilidad química o reactividad química de los fármacos, por presencia de impurezas⁽³¹⁾ las cuales pueden ser debidas al solvente ocluido en el proceso de obtención o solvente que forma parte del excipiente,⁽³¹⁾ por ejemplo: Burger⁽³³⁾ menciona que las sales amorfas de sodio y potasio de penicilina-G obtenidas por evaporación de una solución, son menos estables químicamente que sus formas cristalinas en suspensión, ya que esta sal cristalina de potasio soportó el secado por calentamiento varias horas sin descomposición, en cambio bajo condiciones similares las formas amorfas fueron inactivadas, concluyéndose que este cambio de estabilidad química pudo ser debido al solvente ocluido por parte de la forma cristalina en suspensión.

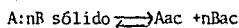
Por otra parte la formación de solvatos de un compuesto también pueden afectar la solubilidad de este.^{(30), (39)} Como se observa en la tabla XI -- se modificó la solubilidad del fármaco cuando fué recristalizado en estos sistemas de solventes (1, 2, 3 y 4) siendo menor que la del mebendazol U.S.P.

En relación a este punto se ha visto que generalmente los solvatos de un fármaco son más solubles que el fármaco puro en medios acuosos.^{(30), (31)} Así por ejemplo, T. Higuchi et-al⁽³¹⁾ sometió a disolución en un medio acuoso

so diferentes fármacos puros y solvatados (succinil-sulfatiazol y su solvato de pentanol y acetato de fluorocortisona y sus solvatos de pentanol y acetato de etilo), encontrando para los solvatos solubilidades de 5 a 10 veces más grandes que las solubilidades de los fármacos puros; sin embargo, estos autores trabajaron con formas solvatadas menos estables a esas condiciones que los fármacos puros es decir formas metaestables, mientras que en la presente investigación los recrystalizados 1, 2, 3 y 4 en función de la solubilidad son más estables, que el compuesto puro. Es importante señalar que el orden de estabilidad de los recrystalizados obtenidos se tomó en función de su solubilidad y no se relacionó con sus respectivos puntos de fusión; ya que el punto de fusión correspondiente fue función de los productos de descomposición formados y no del producto inicial. Por otra parte en lo que se refiere al punto de fusión encontrado para el recrystalizado 5 se mantuvo constante, y su solubilidad aumentó en relación al fármaco sin recrystalizar. Estos hechos sugieren que la estructura química de este recrystalizado es idéntica a la del mebendazol U.S.P. (debido al punto de fusión), mientras que su estado cristalino puede ser distinto (debido al cambio en solubilidad en ambos medios). Sin embargo, las afirmaciones hechas sobre los cambios sufridos en el estado cristalino del mebendazol U.S.P. cuando fue recrystalizado en diferentes sistemas de solventes, no pudieron ser confirmadas por métodos específicos relativos a los estados cristalinos de los compuestos, no obstante la medida del punto de fusión y sus solubilidades sirvieron de alguna manera para explicar estos cambios.

Por otro lado se caracterizó la constante de disolución intrínseca de--

los recristalizados obtenidos a partir de mebendazol U.S.P. por medio de la ecuación (2) para condiciones "Sink". Pero ya que se ha puesto de manifiesto la formación de solvatos del fármaco cuando se recristalizó en los sistemas de solventes 1, 2, 3 y 4 se debe aclarar que la ecuación de Noyes-Whitney (ecuación 1) no puede ser utilizada para predecir la constante de disolución intrínseca de este tipo de compuestos. (31) En relación a esto T. Higuchi et-al (31) menciona que para solvatos cristalinos del tipo A:nB donde A y B son las dos especies en solución y n en el número de moléculas de B, el cual disocia en medios acuosos como sigue:



y su constante de producto de solubilidad es:

$$[A]^n [B] = KPS$$

donde: CA = Concentración de A KPS = Constante de producto de solubilidad
CB = Concentración de B

La ecuación (1) de velocidad de disolución intrínseca puede ser escrita de la siguiente forma:

$$\frac{dm}{dt} = KA(S-C) \dots (1)$$

$$G = \frac{dm_A}{dt} = kD_A (C_A - C_{A'}) = \frac{1}{n} \frac{dm_B}{dt} = \frac{kD_B}{n} (C_B - C_{B'}) \dots (4)$$

donde:

G = Es la velocidad de disolución de las dos especies =

$$\frac{dm_A}{dt} = \frac{dm_B}{dt}$$

C_A y C_B = Es la concentración de las dos especies en solución en mg cm^{-3}

C_A y C_B = Son las respectivas solubilidades de las dos especies en mg cm^{-3}

D_A y D_B = Sus respectivas coeficientes de difusión en $\text{cm}^2 \text{seg}^{-1}$

k = Es una constante resultante al relacionar el área de exposición --
del sólido y el factor de agitación (grosor de la película ($k = \frac{A}{h}$))

n = Número de moléculas de B

Es obvio pensar que los solvatos del tipo $A:nB$ (es decir cuando existen n , moléculas del solvente orgánico B atrapadas por el fármaco A) siguen la misma disociación tanto para un medio acuoso como para un medio orgánico, dependiendo por supuesto de la constante dieléctrica del medio de disolución.

Si en nuestro caso consideramos a A como el fármaco en cuestión (por ejem. mebendazol), B el solvente atrapado (por ejem. piridina), $n=1$, $D_A = D_B$ y si existen condiciones "Sink" entonces de la velocidad de disolución de A - (conforme la ecuación anterior "4") y del producto de solubilidad (KPS) tenemos:

$$G = kD_A \left(\frac{kps}{C_B} \right) \dots (5)$$

Del mismo modo la velocidad de disolución de A es igual de acuerdo a Higuchi "etal" a la velocidad de disolución de B por lo que:

$$G = kD_B (C_B)$$

resolviendo para C_B tenemos:

$$C_B = \frac{G}{kD_B} \dots (6)$$

Si sustituimos (5) en (6) se obtiene la ecuación (7):

$$G = \sqrt{kD_A K_{ps} kD_B} \dots (7)$$

La ecuación (7) se puede reescribir a la ecuación (8); ya que,

$$G = \frac{dm_A}{dt} \text{ y } k = \frac{A}{h} :$$

$$\frac{dm_A}{dt} = \sqrt{K_A K_B K_{ps} A^2} \dots (8)$$

donde: K_A y K_B son las constantes de disolución intrínsecas de las dos especies en solución y su producto es una constante; a la que podemos llamar constante de disolución intrínseca del solvato.

$$K_A K_B = K_{\text{solvato}} = s$$

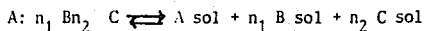
Así que la ecuación (8) se puede escribir:

$$\frac{dmA}{dt} = \sqrt{k \text{ solvato } K_{ps} A^2} \dots (9)$$

La ecuación (9) representa la velocidad de disolución intrínseca del fármaco "A" en presencia de una especie en solución "B" como son los solvatos del tipo A:nB; bajo las condiciones anteriores.

Antes de explicar la utilidad de esta ecuación. De la misma manera es posible encontrar una ecuación similar bajo las mismas condiciones. Para sistemas de 3 especies, como son los solvatos que se forman al atrapar el recristalizado del compuesto, dos moléculas diferentes del sistema de solventes de recristalización; de acuerdo a esto es posible representarlos como sigue:

A: n_1 B n_2 C donde A, B y C son las 3 especies en solución n_1 y n_2 , es el número de moléculas atrapadas de B y C respectivamente. Si consideramos la disociación del solvato como la ruptura del cristal, el cual libera a las moléculas de solvente atrapadas, ya sea en un medio orgánico o acuoso, se puede escribir como sigue:



y al producto de solubilidad como:

$$K_{ps} = [A] [B]^{n_1} [C]^{n_2}$$

(donde:

A = es el fármaco (por ejem. mehendazol)

B y C = las 2 diferentes moléculas del sistema de solventes (por ejem. Piridina/tolueno, metanol/DMFA, etc.)

La ecuación (1) de velocidad de disolución intrínseca de acuerdo con Higuchi "etal" se puede reescribir a la siguiente forma;

$$G = \frac{dmA}{dt} = kD_A (C_A - C_{A'}) = \frac{1}{n_1} \frac{dmB}{dt} = kD_B (C_B - C_{B'}) = \frac{1}{n_2} \frac{dmC}{dt} = kD_C (C_C - C_{C'}) \quad (10)$$

donde:

G = Es la velocidad de disolución de las 3 especies $G = \frac{dmA}{dt} = \frac{1}{n_1} \frac{dmB}{dt} = \frac{1}{n_2} \frac{dmC}{dt}$

k = Es una constante = $\frac{A}{h}$

D_A, D_B, D_C = las difusiones de las 3 especies respectivamente en cm^2/seg .

$C_B, C_{A'}, C_{C'}$ = las concentraciones de las 3 especies en solución en mg cm^{-3}

C_A, C_B, C_C = las solubilidades de las 3 especies en mg cm^{-3}

n_1, n_2 = el número de moléculas de las especies B y C respectivamente.

Si se hacen las mismas consideraciones utilizadas para llegar a la ecuación (9) entonces: de la velocidad de disolución de A (conforme a la ecuación "10") y del producto de solubilidad se tiene:

$$G = \frac{dm_A}{dt} = kD_A \left(\frac{K_{ps}}{C_B C_C} \right) \dots (11)$$

y ya que:

$$C_B = \frac{G}{kD_B} \dots (12)$$

Del mismo modo la velocidad de disolución de A es igual a la velocidad de disolución de C por lo que:

$$G = \frac{dm_A}{dt} = kD_C (C) \text{ despejando } C :$$

$$C = \frac{G}{kD_C} \dots (13)$$

si sustituimos (12) y (13) en (11) se obtiene:

$$G = \sqrt[3]{kD_A kD_B kD_C K_{ps}} \dots (14)$$

la ecuación (14) se puede reescribir a la ecuación (15); ya que

$$G = \frac{dm_A}{dt} \text{ y } k = \frac{A}{h}$$

$$\frac{dm_A}{dt} = \sqrt[3]{K_A K_B K_C A^3 K_{ps}} \dots (15)$$

donde K_A , K_B , K_C son las constantes de disolución intrínseca de las 3 especies en solución y si su producto es igual a la constante de disolución intrínseca del solvato:

$$K_A K_B K_C = K_{\text{solvato}} \text{ entonces:}$$

$$\frac{dm_A}{dt} = \sqrt[3]{K_{\text{solvato}} A^3 K_{ps}} \dots (16)$$

La ecuación (16) representa la velocidad de disolución intrínseca de A en presencia de las especies B y C como son los solvatos del tipo $n_1 B n_2 C$ bajo las condiciones ya establecidas.

Tanto de las ecuaciones (9) y (16) se observa que la velocidad de disolución cuando existe más de una sola especie de solución, como es la formación de solvatos de un compuesto, depende de su K_{ps} y sus respectivas difusiones dadas por la K del solvato, por otra parte si se integran las ecuaciones se obtiene:

$$C = \sqrt[2]{K_{\text{solvato}} A^2 K_{ps}} t \dots (17)$$

$$C = \sqrt[3]{K_{\text{solvato}} A^3 K_{ps}} t \dots (18)$$

donde:

C = la concentración del fármaco al tiempo t .

t = tiempo

V = volumen de disolución

Las ecuaciones (17) y (18) predicen una línea recta mientras las condiciones "Sink" permanezcan; por lo cual estas ecuaciones son útiles teóricamente para calcular la constante de disolución intrínseca de diferentes formas solvatadas de un compuesto; a partir de la pendiente de su perfil de disolución; no obstante, ya que no se confirmó por métodos específicos la formación de solvatos del fármaco cuando se recristalizó en los sistemas de solventes 1, 2, 3 y 4 no se obtuvieron los valores de K_{ps} respectivos, y por lo tanto fue imposible utilizar estas ecuaciones (17 y 18) para caracterizar su constante de disolución intrínseca; sin embargo, el propósito de incluir estas ecuaciones en la presente discusión, es hacer mención de su utilidad como modelo matemático que describe la velocidad de disolución intrínseca de este tipo de compuestos, para un posible uso en investigaciones posteriores, así mismo el de tener más evidencias de la posible formación de solvatos del fármaco en estos solventes de recristalización debido a que no existió una clara relación entre la solubilidad de ellos y sus respectivas constantes de disolución intrínseca calculadas con el modelo matemático descrito en la sección 5.1.0 (como la hubo para el mebendazol U.S.P. donde se observó que a mayor solubilidad del fármaco en el medio de disolución mayor constante de disolución intrínseca), siendo que sí se relacionó la solubilidad con su velocidad de disolución; dada por la pendiente del perfil de disolución de cada uno de ellos. (tabla XII); observándose que a mayor solubilidad en el medio de disolución

mayor velocidad de disolución; por lo que estos hechos sugieren que las constantes de disolución intrínseca calculadas, no fueron exactas, debido a la formación de solvatos del fármaco (en los sistemas de recristalización 1, 2, 3 y 4) los cuales tendrían como modelo matemático para su velocidad de disolución la ecuación (17) para solvatos del tipo $A:nB$ y la ecuación (18) para solvatos del tipo $A:n_1 Bn_2 C$.

Aunado a la posible formación de solvatos del fármaco es importante considerar algunos factores, que caracterizan la disolución de un soluto en función de su estado cristalino; los cuales se modificaron por el proceso de recristalización y por lo tanto afectaron a la prueba de disolución. Estos factores debidos al estado cristalino del soluto y que caracterizan su disolución, independientemente de la solubilidad son la densidad y el tamaño de partícula sólido. (16), (19), (30), (36)

En cuanto a la densidad del fármaco se puede decir que es directamente proporcional al coeficiente de difusión. La ecuación de Stokes-Einstein, muestra que el radio molecular del compuesto es inversamente proporcional al coeficiente de difusión, es decir, que a medida que aumente la densidad del compuesto aumenta su difusión a una determinada temperatura y viscosidad. (34), (35)

Además la densidad del fármaco es función de su porosidad (34) de acuerdo con la siguiente relación:

$$E = 1 - \left(\frac{\rho'}{\rho} \right)$$

donde:

E = porosidad

ρ' = densidad aparente

ρ = densidad real

En la relación anterior, se observa, que la porosidad del fármaco depende de la relación entre su densidad aparente y su densidad verdadera:-- sin embargo, es bien sabido que la densidad aparente se puede modificar -- por una variación en el tamaño de partícula del sólido debida a la mezcla de finos y partículas grandes, es decir que es posible modificar la densidad aparente del fármaco cuando existen partículas grandes generadas por -- la fusión de los cristales del fármaco debidas principalmente, al proceso de obtención.⁽³⁹⁾ Por lo que podemos decir que tanto la variación en el tamaño de partícula del fármaco y sus propiedades intrínsecas como lo es su densidad real caracterizan su porosidad. En relación a esto se ha -- visto que el aumento en la porosidad del comprimido del fármaco; puede -- disminuir su velocidad de disolución.

Un estudio de disolución en el cual la relación área-peso de comprimidos cilíndricos no se mantuvo constante;⁽²⁴⁾ esto es se varió la porosidad, indicó que el área superficial del poro fue expuesta incompletamente al solvente debido a su oclusión por aire. Cuando el aire fue evacuado de -- los poros, aumentó el área de superficie efectiva expuesta al solvente, -- por lo que la velocidad de disolución aumentó. En relación a esto se ob-

servó también, que la porosidad disminuye la velocidad de disolución, ya que el proceso de disolución desde la superficie del poro ocurre más lentamente que en la superficie externa del comprimido; debido a que se incrementa la ruta difusional de la molécula del soluto.⁽²⁴⁾ Este proceso es entendido mejor esquemáticamente como se muestra en la fig.⁽⁹⁾

De acuerdo a lo antes mencionado, se comprobó a través del microscopio estereoscópico y óptico en los objetivos 10x y 40x que existió variación en el tamaño de partícula cuando el fármaco fue recristalizado en los sistemas de solventes 2, 3 y 4 en comparación con el fármaco sin recristalizar, por la fusión de los cristales (independientemente de que haya cambiado el tamaño de la partícula real del cristal) ya que este factor no se controló durante la prueba de disolución y han sido considerados como formas solvatadas del fármaco (incluyendo el recristalizado 1), es de esperarse que tanto la densidad aparente como la densidad real, hayan cambiado y por lo tanto, su porosidad también.

Como se observa en la tabla XIII las porosidades de estos recristalizados aumentaron en comparación a la del fármaco en su forma inicial (excepto para el recristalizado 1) sin embargo, estos cambios son muy insignificantes (tabla XIII) afectándose mínimamente la prueba de disolución desde este punto de vista. Aunque de cualquier manera este incremento en porosidad disminuyó su velocidad de disolución.

Por otra parte junto con la porosidad, es claro que el cambio en la

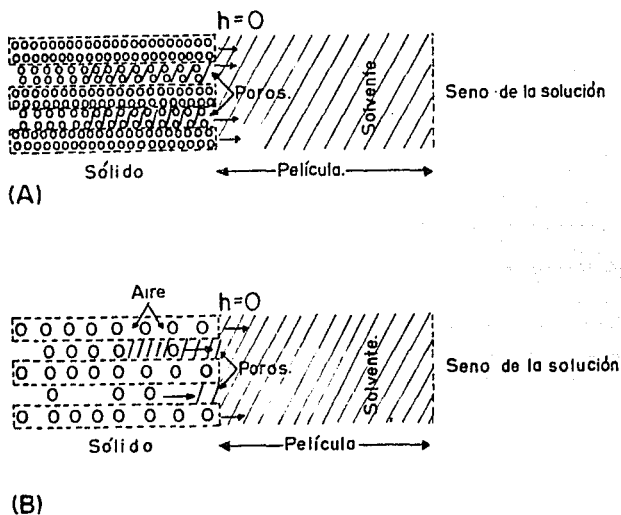


FIGURA. 9.- Efecto de la porosidad del comprimido sobre su velocidad de disolución.

- A. Porosidad pequeña, aumenta el área efectiva de disolución y además el solvente que constituye la película penetra fácilmente.
- B. Gran porosidad, que incrementa la ruta difusional de las moléculas del soluto (representan este incremento las flechas desde $h=0$), así como la disminución en el área efectiva de disolución por el aire atrapado del comprimido que además impide la fácil penetración del solvente que constituye la película.

densidad, también influyó en sus disoluciones, en función de sus respectivas difusiones. Este cambio en la densidad no se puede relacionar de una manera tan simple con la difusión; debido a que han sido considerados como formas solvatadas, siendo su difusión función de la difusión de cada una de las especies en solución.

No obstante estos cambios como se presumió no influyeron considerablemente sobre la velocidad de disolución de estos recrystalizados (1, 2, 3 y 4) debido a que la caracterización fue del orden esperado al relacionarse con su respectiva solubilidad, aunque a pesar de ello, hay que considerar alguna influencia sobre la prueba de disolución; ya que sus respectivas constantes de disolución no siguieron la mencionada relación.

No así para el recrystalizado 5 (el cual no es considerado como solvato del fármaco) como se observa en la tabla XI no existe relación entre su constante de disolución y su respectiva solubilidad en ambos medios, pero si la hay con su velocidad de disolución, (tabla XII). Sin embargo, no es del orden esperado, porque este recrystalizado fue el más soluble de todos para cada uno de los medios de disolución (inclusive más soluble que el fármaco en su estado inicial). Esta discrepancia esta relacionada con su gran porosidad, generadas por sus bajas densidades (tanto aparente como real) al compararse con las del fármaco sin recrystalizar (tabla XIII) probablemente modificadas por un cambio en el estado cristalino del fármaco, más que por una variación en su tamaño de partícula debida a la fusión de los cristales (ya que no se comprobó esto de una manera visual al ser obser

vado al microscopio estereoscópico y óptico con los objetivos 10x y 40x)

Resulta claro que el cambio de densidad del fármaco en estado sólido, que se obtuvo cuando se recristalizó en este sistema de solventes no afectó su difusión, ya que, es la misma que tienen en solución, tanto su forma - - inicial como su forma recristalizada por ser considerados químicamente idénticos (debido a sus puntos de fusión)

Por lo anterior; estos cambios influyeron en la disolución de los recristalizados del fármaco.

No obstante estos cambios, la caracterización de la constante de disolución intrínseca, en dos diferentes medios de disolución del mebendazol -- U.S.P. y sus recristalizados; cumplen con los objetivos planteados al principio. Estableciéndose así un antecedente sobre este tipo de caracterización del fármaco en cuestión. Además que se confirmó su baja solubilidad en medios acuosos siendo de un orden de 0.50 mg/cm^3 para HCl 1N (para el mebendazol U.S.P.)

Por otro lado, el desarrollo de la investigación permitió aumentar la solubilidad del fármaco cuando se recristalizó en el sistema de solventes 5 (1.74 mg/cm^3 en ácido fórmico/metanol y 0.54 mg/cm^3 en HCl 1N), lo cual es de gran utilidad ya que obviamente puede aumentar la efectividad que posee el mebendazol; ya sea, en parasitosis intestinales o extraintestinales al -

controlar la disolución de este recristalizado, en función de su porosidad, pudiendo ésta ser modificada al controlar su tamaño de partícula, por ejemplo, se sabe que los micronizados de los fármacos tienen mayor disolución que sus formas no micronizadas, porque aumenta el área efectiva de disolución (16), (30), por lo tanto es claro que esto se debe a que los comprimidos de estos fármacos micronizados son poco porosos.

Si bien, es cierto que el mebendazol posee gran efectividad sobre helmintiasis intestinales (1), (3), (8), (9), (10), la utilización de este recristalizado podría reducir la dosis terapéutica y/o su frecuencia en el tratamiento de estas infestaciones (ya que es más soluble que el mebendazol - U.S.P.) por lo que se propone lo siguiente:

1). Caracterizar el estado cristalino de este recristalizado, por la utilización de métodos específicos, como los mencionados en un principio.

2). Efectuar pruebas "in-vivo" sobre su biodisponibilidad; toxicidad y efectividad sobre diversas infestaciones por helmintos.

Para finalizar esta discusión, podemos decir que la investigación permitió confirmar, las recristalizaciones de un fármaco, en diferentes solventes, como un método relativamente sencillo para poder cambiar su estabilidad cristalina, evidenciándose este cambio por la variación en algunas de sus propiedades intrínsecas como son: punto de fusión, solubilidad, densidad y disolución.

VII- CONCLUSIONES

1.- La velocidad de disolución del Mebendazol U.S.P. y sus recristalizados siguieron la ecuación de Noyes-Whitney al relacionarse la velocidad de disolución con la solubilidad es decir, que a mayor solubilidad en el medio mayor velocidad de disolución, siendo además sus perfiles de disolución en condiciones Sink, líneas rectas.

2.- La constante de disolución intrínseca del Mebendazol U.S.P. se relacionó con la solubilidad, es decir, que a mayor solubilidad en el medio -- mayor constante de disolución, siendo ésta de 3.5×10^{-3} cm/seg y 1.54 mg/cm^3 de solubilidad para la mezcla Ac. Fórmico/metanol. Mientras que para el medio HCl 1N fue la constante de disolución de 2.72×10^{-3} cm/seg. con una solubilidad de 0.5 mg/cm^3 .

3.- La recristalización del fármaco modificó la estabilidad de su estructura cristalina, debido a que se observó disminución de la solubilidad del mismo, cuando se recristalizó en los sistemas de solventes 1, 2, 3 y 4 - y aumentó de esta cuando se recristalizó en el sistema de solventes 5, además de que este procedimiento también cambió sus propiedades de disolución, densidad y punto de fusión.

4.- Los recristalizados del fármaco obtenidos en los solventes 1, 2, 3 y 4 son probablemente formas solvatadas al presentarse diferencias entre su punto de fusión con el del fármaco sin recristalizar. Siendo que la medida de éste es un criterio de pureza. Mientras que el recristalizado 5, -

ésta medida se matuvo constante por lo que el cambio de estabilidad cristalina del fármaco en este sistema de solventes pudo ser debido a otros factores tales como una modificación en el hábito y/o en su estructura cristalina; por lo que se propone la utilización de métodos específicos que caractericen el estado cristalino de los recristalizados obtenidos como pueden ser: Difracción de rayos "X", espectrografía infraroja, D.T.A., etc.

5.- La velocidad de disolución de los recristalizados del fármaco se vio alterada por cambios de densidad y tamaño de partícula los cuales afectaron la relación entre la constante de disolución intrínseca y la solubilidad. Además de que la posible formación de solvatos del fármaco influyó sobre el cálculo de la constante de disolución intrínseca para los recristalizados obtenidos en los sistemas de solventes 1, 2, 3 y 4. Sin embargo -- estos cambios fueron mínimos en ellos, mientras que para el recristalizado 5 estos cambios fueron difinitivos sobre esta prueba.

6.- Ya que se aumentó la solubilidad del fármaco al recristalizarlo en el sistema de solventes 5. Siendo del 1.74 mg/cm^3 en Ac. Fórmico/metanol y 0.54 mg/cm^3 HCl 1N. Es posible aumentar su efectividad sobre las helmintiasis extraintestinales, al aumentar su disolución por medio de un control en su porosidad

7.- La utilización del recristalizado 5 del fármaco podría reducir la dosis terapéutica y/o su frecuencia sobre el tratamiento de helmintiasis intestinales.

8.- La recristalización de un fármaco en diferentes sistemas de solventes es un método sencillo para cambiar algunas de sus propiedades intrínsecas como son: punto de fusión, solubilidad, densidad y disolución.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- KEYSTONE Y MURDOCH, "Annals of Internal Medicine", 91, 582 (1979).
- 2.- HIMMELREICH RAWSON Y WATSON, "Australian Journal of Pharmaceutical Sciences", 6 (4), 123 (1977).
- 3.- BRUGMANS, ET-AL, "Journal American Medicine Association", 217, 313- (1971).
- 4.- DAWSON Y WATSON, "British Journal Clinical Pharmaceutical", 19, 87- (1985).
- 5.- KATO ET-AL, "Chemical & Pharmaceutical Bulletin", 29 (11) 3410 - - (1981).
- 6.- VAN DEN BOSSCHE, "Biochemistry of Parasites and Host-Parasite- -- Relationships", VAN DEN BOSSCHE, H, ED, North-Holland, Amsterdam, 553-572 (1976).
- 7.- BORGERS ET-AL, "Microtubules and Microtubule Inhibitors", BORGERS, M. and DE BRABANDER, M. EDS. North-Holland, 497-508 (1975).
- 8.- MILLER ET-AL, "Journal American Medicine Association", 230, 1412, (1974).

- 9.- WOLFE, y WERSHING, "Journal American Medicine Association", 230, 1408 (1974).
- 10.- SCRAGG y PROCTER, "The American Journal of Tropical Medicine and - Hygiene", 27, 225 (1978).
- 11.- FRIEDMAN y PLATZER, "Biochimica et Biophysica Acta", 630, 271, (1978)
- 12.- MARSBOOM, "Toxicology and Applied Pharmacology", 24, 371, (1973)
- 13.- VAN DEN BOSSCHE, "In Comparative Biochemistry of Parasites", VAN DEN-BOSSCHE, H. ED. Academic Press Inc. New York, 139-157, (1972).
- 14.- ZEISSIG ET-AL, "Journal American Chemical Society", 83, 1765, (1966)
- 15.- MARTUSCELLI, "Boletín Médico del I.M.S.S.", 3 (1972)
- 16.- GEMMELL, JOHNSTONE y OUDEMANS, "Journal Pharmaceutical and Pharmacology", 37, 659, (1985)
- 17.- HOEBEDI, VAN NIJEN y DE BRABANDER, "Biochemical and Biophysical Research-Communications", 69, 319, (1976).
- 18.- FRIEDMAN y PLATZER, "Biochimica et Biophysica Acta", 544, 605, (1978)

- 19.- KIWADA, TAKAMI y KATO, "Chemical & Pharmaceutical Bulletin", 28, - (15), 1351, (1980).
- 20.- KATO y KONKETSU, "Chemical & Pharmaceutical Bulletin", 29 (1), 268 (1981).
- 21.- KATO OKAWOTO y NAGASAWA, "Chemical & Pharmaceutical Bulletin", - 32, (10), 4170, (1984)
- 22.- MAEDA ET-AL, "Chemical & Pharmaceutical Bulletin", 28 (2), 431, -- (1980)
- 23.- FLORES, BRETON, "Boletfn Médico del I.M.S.S.(Méx)", 19, 217, (1977)
- 24.- WURSTER y TAYLOR, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 54, (2), -- 169, (1965).
- 25.- WOOD, SYARTO y LETTERMAN, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 64, 1068, (1965)
- 26.- WALL, PARKIN y SUNDERLAND, "Journal Pharmaceutical and Pharmacology", 37, 338, (1985)
- 27.- ALTON, PATRICK y MCGUIRE, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 68, 880, (1979)

- 28.- "Handbook of Chemistry and Physics", 55th, Editorial, circ. Press.
(1974-1975)
- 29.- Specification Report of Mebendazole R-17635, (1985)
- 30.- ATTWOOD y FLORENCE, "Physicochemical Principles of Pharmacy", Cap.
2 "Properties of the Solid State", Ed. Chapman and Hall. New York,
16-30, (1983)
- 31.- HIGUCHI y SHEFTER, "Journal of Pharmaceutical Sciences", 52, 781,-
(1963)
- 32.- WALL, "Pharmaceutical Manufacturing", Feb., 33-42, (1986)
- 33.- BURGER, "The Relevance of Polymorphism". Instiwfur Pharmakognosie--
der Universllat, A-6020 Innsbruck (Austria), 347-58 (1983). Else--
vier Science Publishers B.v. Topic in Pharmaceutical Sciences 1983,
D. Breimer and P. Speiser editors.
- 34.- CARSTENSEN, "Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms", Cap.
III. "Dissolution of Solids". A. Wiley-Interscience Publication,--
63-70 (1977)
- 35.- WILKIE, "Chemical Engineering Progress", 51 (3), 218, (1949).

- 36.- SANTIAGO, A. "Influencia de la Solubilidad de tres fármacos, en su velocidad de liberación de una matriz cerosa "in-vitro". Tesis, - - FES-C, UNAM (1987).
- 37.- Morbilidad por Padecimientos transmisibles, según grupo de causas, Instituto Mexicano del Seguro Social. Boletín Médico del I.M.S.S.-- 12, (1980).
- 38.- Veinte principales padecimientos notificados de enfermedades transmisibles según frecuencia: Instituto Mexicano del Seguro Social. -- "Boletín Médico del I.M.S.S.", 11, (1980).
- 39.- MULLIN, "Crystallization". Cap. 1 "The crystalline State", Cap. 5. "Mechanism of Crystallization", 2 and Edition, Butter worths, London, 13-16, 101-127 (1972).
- 40.- "The United States Pharmacopeia". 20ªed. Mack, Publishing Co., Easton Filadelfia, E.E.U.U. (1980).