

Determinación de la solubilidad en función del tiempo de equilibrio y solubilidad estándar para algunas muestras de Metronidazol

FERNANDO JIMÉNEZ M.*
CLAUDIA E. MORA H.*
PILAR E. LUENGAS C.*

RESUMEN

La solubilidad a $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ para dos muestras de metronidazol del mercado nacional, fue determinada en los disolventes puros agua [W] (8.1 ± 0.2 mg/mL), etanol USP [EtOH] (17.8 ± 0.2 mg/mL), propilenoglicol USP [PG] (17.0 ± 0.2 mg/mL), polietilenoglicol 400 NF [PEG 400] (19.7 ± 0.5 mg/mL) y glicerina USP [G] (7.1 ± 0.46 mg/mL). Los ensayos de solubilidad en función del tiempo de equilibrio, permitieron concluir que para que éste sea alcanzado, son necesarias 24 h, incluyendo 1 h de agitación antes de dejar las muestras en reposo.

En los resultados se puso en evidencia la capacidad que presenta el PG para diferenciar por solubilidad, distintas formas cristalinas de una misma materia prima, efecto que ya ha sido reportado; se observó además, que el metronidazol puede presentar diferentes formas de cristalización dependiendo del disolvente en el que se realice su precipitación.

SUMMARY

Solubility in water [W] (8.1 ± 0.2 mg/mL), Ethanol USP [EtOH] (17.8 ± 0.2 mg/mL), Propylene glycol USP [PG] (17.0 ± 0.2 mg/mL), Polyethylene glycol 400 NF [PEG 400] (19.7 ± 0.5 mg/mL) and Glycerine USP [G] (7.1 ± 0.46 mg/mL), at $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ of two metronidazole samples was determined. The time to reach the equilibrium was 24 h, including 1 hour of agitation.

The results showed that by means of solubility in PG it is possible to differentiate polymorphs. This effect has already

been reported. In addition it was also observed that metronidazole presents different crystalline forms depending on the crystallization solvent.

INTRODUCCION

El metronidazol (1-etanol-2-metil-5-nitro-1-H-imidazol), es el fármaco de primera elección o de elección alternativa en Colombia para la profilaxis y/o tratamiento de muchas enfermedades parasitarias (1), posee un espectro extremadamente amplio de actividad antiprotozoaria y antimicrobiana siendo activo contra la mayoría de bacterias anaerobias estrictas y protozoarios (2,3), y se encuentra en el Formulario Terapéutico Nacional indicado para el tratamiento de giardiasis y como amebicida de acción intestinal y sistémica (4). Lo anterior conduce a la necesidad de disponer de este fármaco en una amplia gama de formas farmacéuticas de las cuales en el mercado están prácticamente ausentes las formas líquidas homogéneas (5).

Para realizar un estudio de preformulación, las investigaciones principales deben estar orientadas inicialmente, hacia la obtención de información exhaustiva sobre aquellas propiedades del compuesto que permitan diseñar sistemáticamente una formulación. Dentro de estas investigaciones, son importantes estudios completos de solubilidad del fármaco en diferentes sistemas solventes de uso farmacéutico, sin embargo, en la práctica, para el metronidazol sólo se dispone de valores de solubilidad a 20°C en agua y etanol (6) y los datos reportados a 25°C por Cho y col. (7).

De la extensa variedad de parámetros relacionados con la solubilidad de un fármaco, se seleccionaron para ser evaluados en el presente trabajo por su contribución a la sistematización de datos de preformulación y por su utilidad para establecer el grado de pureza y confirmar la identidad de una determinada sustancia (6), la determinación de la solubilidad estándar y la solubilidad en función del tiempo de equilibrio.

Teniendo en cuenta que el proceso de disolución es complejo y que es afectado por un sinnúmero de factores que

* Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Santafé de Bogotá, Colombia.

dependen tanto del soluto, como del solvente y de las condiciones experimentales, se incluyeron estudios preliminares encaminados a establecer parámetros uniformes para el desarrollo de los estudios de solubilidad que se adapten a las condiciones de cualquier laboratorio que disponga de una instrumentación mínima básica.

PARTE EXPERIMENTAL

A. Materiales y equipos

Para el desarrollo de la actividad experimental se emplearon dos muestras de metronidazol materia prima, una proveniente del laboratorio innovador [Mz 1] y otra de amplia utilización en el mercado nacional [Mz 2], las cuales cumplen con los requisitos de calidad exigidos por la USP XXII (6) y tienen de acuerdo a la metodología desarrollada previamente (10), una pureza de 100,2% y 100,1% respectivamente.

Los disolventes utilizados fueron agua destilada [W] (pH:5.3-7.7), etanol USP [EtOH], propilenoglicol USP [PG], polietilenoglicol 400 NF [PEG 400] y glicerina USP [G]; los cuales cumplieron con los ensayos límites establecidos por la USP XXII (6).

Los equipos utilizados fueron los siguientes: balanza analítica Mettler H15 con sensibilidad de $\pm 0,1$ mg, agitador MLW-THYS II, baños de agua con control de temperatura a $20 \pm 0,5$ °C Blue M Electric Company-Magni Whirl aislados del medio por una cubierta de icopor, espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 552 con celdas de cuarzo, densímetro PAAR-DMA 35, refractómetro Abbe Spencer Lens 7 modelo 473 con recirculación de agua, potenciómetro Schott-Mainz CG 117, viscosímetro Brookfield, fusiómetro Fisher- Johns, tensiómetro de DuNoy y microscopio Spencer Buffalo USA.

Para la filtración de las muestras se dispuso de un montaje que empleaba jeringas desechables, swinnex de polipropileno como portafiltro y papel de filtro Whatman N°3 como material filtrante.

En la determinación experimental de la solubilidad, se utilizaron frascos de vidrio incoloro tipo NP, de 25 mL de capacidad, con tapa de polipropileno y cierres recubiertos con cinta de teflón para asegurar la hermeticidad.

B. Condiciones previas para el trabajo de las muestras

Fueron validadas condiciones experimentales críticas durante el desarrollo de estudios de solubilidad, en las que se involucraban variables como temperatura y agitación. El sistema de filtración propuesto, fue evaluado comparativamente contra un portafiltro de polipropileno con membrana de

0.22 micras demostrándose que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de cada método (9).

C. Solubilidad de referencia

En un primer ensayo, se determinó la solubilidad del metronidazol por sobresaturación de cada uno de los diferentes disolventes empleando la siguiente metodología: A 1g de materia prima [Mz 2]^{*1} se le adicionaron 20g ^{*2} de disolvente y se sometieron a agitación en un baño de agua entre 50 y 60 °C hasta lograr la completa disolución de los cristales; luego se llevaron los frascos al baño con control de temperatura a $20 \pm 0,5$ °C donde permanecieron durante 20 días para asegurar la completa cristalización del exceso. Transcurrido este tiempo, se valoraron las soluciones^{*3} y a los cristales obtenidos se les analizó forma, tamaño y punto de fusión.

D. Solubilidad en función del tiempo de equilibrio

Se determinó a $20 \pm 0,5$ °C en cada uno de los disolventes puros (exceptuando glicerina) de acuerdo al método convencional estandarizado en trabajos previos (10) empleando en cada frasco 0,8g de metronidazol y 10g de disolvente, 1 hora de agitación, filtración a través del sistema propuesto y analizando el equilibrio alcanzado a las 2,4,6,12,24 y 36 horas para W y EtOH y a las 2,6,12,24 y 48 horas para PG y PEG 400^{*4}.

E. Solubilidad estándar

Para cada uno de los disolventes excepto glicerina, se siguió el procedimiento definido por la USP XXII (6), con las siguientes condiciones: Temperatura de $20 \pm 0,5$ °C, cantidades crecientes de metronidazol exactamente pesadas a cada una de las cuales se les adicionaron exactamente 10g de solvente, agitación durante una hora, y permanencia en el baño termostático durante 36 horas antes de ser filtradas y analizadas cuantitativamente.

^{*1} PARA EL CASO DE GLICERINA SÓLO SE EFECTUÓ EL ENSAYO DE SOLUBILIDAD DE REFERENCIA TANTO PARA Mz 1 COMO PARA Mz 2 DEBIDO A QUE PARA OBTENER RESULTADOS REPRODUCIBLES EN ESTE DISOLVENTE ERA NECESARIO A CAUSA DE SU ELEVADA VISCOSIDAD, MODIFICAR LAS CONDICIONES DE MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS (TEMPERATURA Y AGITACIÓN) DEFINIDAS PARA EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

^{*2} 20 GRAMOS DE DISOLVENTE PARA ASEGURAR LA DISOLUCIÓN COMPLETA DEL METRONIDAZOL.

^{*3} LA VALORACIÓN DE LAS MUESTRAS SE REALIZÓ DE ACUERDO A LA TÉCNICA ESPECTROFOTOMÉTRICA DESARROLLADA PARA TAL FIN EN LA PARTE I DE ESTE ESTUDIO (9). EN TODOS LOS ENSAYOS SE TRABAJÓ POR DUPLICADO Y CON REPLICACIÓN Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS FUERON SOMETIDOS A ANÁLISIS ESTADÍSTICO MEDIANTE PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA A UN NIVEL DE CONFIANZA DEL 95 %.

^{*4} PREVIAMENTE SE VERIFICÓ QUE EN ESTOS INTERVALOS DE TIEMPO LAS SOLUCIONES DE METRONIDAZOL PERMANECÍAN ESTABLES.

RESULTADOS Y DISCUSION

A. Solubilidad de referencia

La **Tabla 1** ilustra el comportamiento de la solubilidad del metronidazol en los distintos disolventes, obtenida mediante el procedimiento de sobresaturación a alta temperatura. El orden de magnitud de los valores de solubilidad obtenidos corresponden a $W = G < PG < EtOH < PEG\ 400$). Los resultados del tratamiento estadístico Test T de Dunnett (11) indican que para la misma muestra, en el mismo sistema solvente, los valores de solubilidad no son reproducibles. Estas variaciones posiblemente pueden ser atribuibles a que se empleó una técnica de precipitación. Puesto que el propósito de este ensayo es encontrar un valor de referencia y no un valor absoluto de solubilidad, los datos recopilados en la tabla, corresponden al promedio de los valores encontrados.

Para el caso de glicerina, el análisis se efectuó por triplicado para cada una de las muestras de metronidazol en estudio. Los valores de solubilidad obtenidos se encuentran entre 6.70 mg/mL \pm 0.23 mg/mL para [Mz 1] y 7.54 mg/mL \pm 0.23 mg/mL para [Mz 2]. Este ensayo de solubilidad de referencia fue el único efectuado con glicerina, debido a la dificultad de manejo de las muestras a causa su elevada viscosidad.

Para todos los disolventes, la observación por medio del microscopio ordinario de los cristales obtenidos por precipitación, permitió concluir que el metronidazol [Mz1] se presentaba en forma acicular cuando provenía de las soluciones en W o en G y en forma columnar en EtOH, PG y PEG 400. Las distribuciones de frecuencia acumulada - que ilustran el comportamiento de las dimensiones (largo y ancho) determinadas de forma preliminar sobre una población de 100 partículas de cada uno de los precipitados obtenidos - se presentan en las **Figuras 1a y 1b** y permiten apreciar que los cristales, exceptuando los obtenidos de EtOH, son dimensionalmente irregulares. Sin embargo, independientemente del disolvente empleado para la precipitación, el punto de fusión de los cristales fué de $158 \pm 0.5^\circ\text{C}$, valor que coincide con el de las muestras originales empleadas en el ensayo.

La importancia de estas observaciones radica en que los cosolventes ensayados son los de uso más frecuente en la formulación de formas farmacéuticas líquidas y en el caso del metronidazol, cualquier variación que ocasione precipitación de este fármaco puede dar origen a cristales con una forma diferente alterando por ende sus propiedades biofarmacéuticas.

TABLA NO. 1

DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE REFERENCIA A $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ EN LOS DIFERENTES SISTEMAS DISOLVENTES EVALUADOS

Solvente	Concentración * Promedio (mg/ml)
W	7.50 ± 0.21
EtOH	18.39 ± 0.79
PG	17.30 ± 0.15
PEG 400	22.73 ± 0.47
G-Mz 1	6.71 ± 0.23
G-Mz 2	7.54 ± 0.23

* Valor \pm límite de confianza con $\alpha = 0.05$

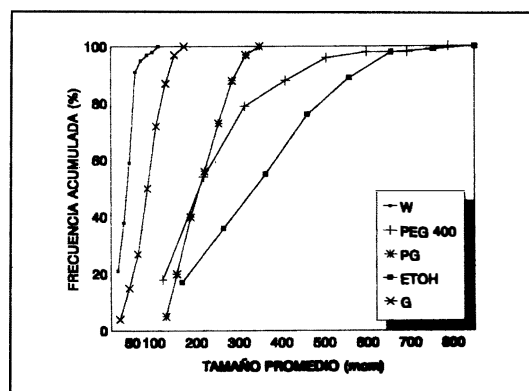


FIGURA 1a: Ojivas correspondientes a los anchos de los cristales obtenidos a partir de soluciones sobresaturadas de metronidazol Mz2 en los cosolventes trabajados.

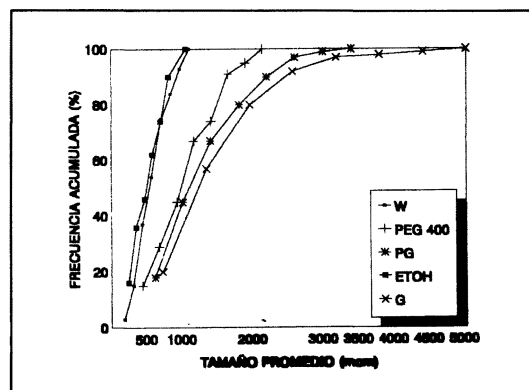


FIGURA 1b: Ojivas correspondientes a los largos de los cristales obtenidos a partir de soluciones sobresaturadas de metronidazol Mz2 en los cosolventes trabajados.

B. Solubilidad en función del tiempo de equilibrio

Los resultados obtenidos en este ensayo se recopilan en la **Tabla 2** y a partir de ella se construyeron las gráficas que permitieron el análisis del comportamiento de la propiedad en función de cada disolvente.

En el caso del agua destilada (**Figura 2**), a medida que avanza el proceso de disolución de ambas muestras de metronidazol, probablemente se presenta una etapa de ligera sobresaturación inicial; el efecto es menos marcado y de menor duración para la muestra [Mz 1] y la diferencia posiblemente pueda ser atribuible a la incidencia directa del tamaño de partícula [dvs*⁵ Mz1: 156.9 mcm; dvs Mz2: 240.4 mcm] sobre la superficie de sólido en contacto con el solvente.

Del comportamiento obtenido para la solubilidad del metronidazol en este disolvente en función del tiempo de equilibrio, se presume que la molécula en cuestión posee un alto grado de hidrofobicidad. Al agitar el sistema fármaco - disolvente, se incrementa su energía cinética, se rompen los agregados formados por el sólido, se facilitan las interacciones soluto - solvente, disminuyen las fuerzas de repulsión entre ellos y permiten con ello una mayor solubilidad (periodo de transición 0 - 8 h). A medida que las muestras se encuentran en reposo a temperatura constante, esta energía cinética se transforma en energía potencial disminuyendo la facilidad de interacción dentro del sistema. Lo anterior se evidencia en un menor valor de solubilidad a tiempos inferiores a 24 h y un valor constante a tiempos superiores (periodo de estabilización).

Los valores de solubilidad alcanzados en este ensayo por las dos muestras durante el periodo de estabilización son estadísticamente diferentes, debido posiblemente al tamaño no equivalente de las materias primas, puesto que como ya se indicó, su grado de pureza es similar.

*5 UTILIZANDO LA ECUACION DE HATCH - CHOATE.

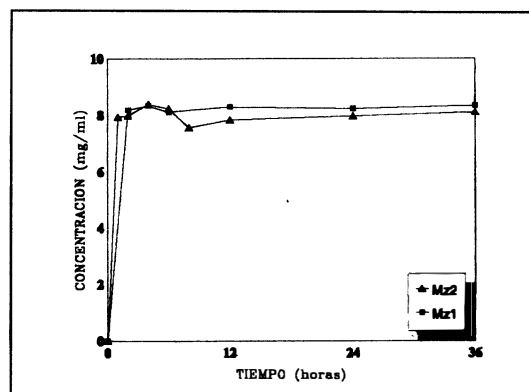


FIGURA 2: Comportamiento de la solubilidad de metronidazol a 20 ± 0.5 °C en función del tiempo de equilibrio utilizando AGUA DESTILADA como disolvente.

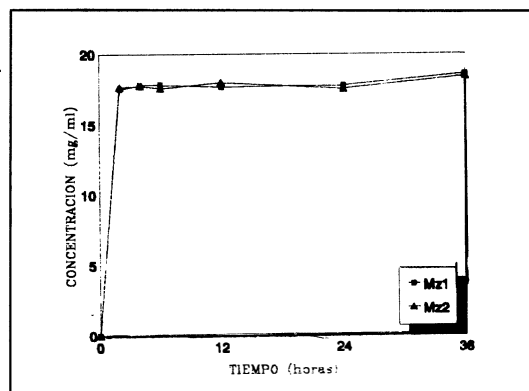


FIGURA 3: Comportamiento de la solubilidad de metronidazol a 20 ± 0.5 °C en función del tiempo de equilibrio utilizando PEG 400 como disolvente.

TABLA 2. Comportamiento de la solubilidad del metronidazol a 20 ± 0.5 °C en función del tiempo de equilibrio en los diferentes sistemas disolventes evaluados

Tiempo (h)	Solubilidad (mg/mL)*							
	W		ETOH		PG		PEG 400	
	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2
2	8.18 \pm 0.05	7.98 \pm 0.09	17.53 \pm 0.16	17.69 \pm 0.26	17.22 \pm 0.65	15.89 \pm 0.40	20.20 \pm 0.63	19.23 \pm 0.34
4	8.34 \pm 0.06	8.39 \pm 0.12	17.83 \pm 0.24	17.77 \pm 0.18	-	-	-	-
6	8.12 \pm 0.07	8.24 \pm 0.14	17.86 \pm 0.09	17.59 \pm 0.24	17.75 \pm 0.30	15.64 \pm 0.19	20.45 \pm 0.33	19.75 \pm 0.21
8	-	7.57 \pm 0.12	-	-	-	-	-	-
12	8.30 \pm 0.03	7.84 \pm 0.17	17.69 \pm 0.25	18.02 \pm 0.46	18.27 \pm 0.38	16.94 \pm 0.24	20.90 \pm 0.25	20.25 \pm 0.26
24	8.24 \pm 0.05	7.97 \pm 0.06	17.80 \pm 0.29	17.55 \pm 0.10	16.77 \pm 0.58	16.36 \pm 0.10	20.25 \pm 0.55	19.84 \pm 0.48
36	8.34 \pm 0.06	8.11 \pm 0.04	18.59 \pm 0.82	18.40 \pm 0.50	-	-	-	-
48	-	-	-	-	17.18 \pm 0.43	16.56 \pm 0.18	19.90 \pm 0.63	19.57 \pm 0.50

* VALOR + / - LÍMITE DE CONFIANZA CON $\alpha = 0.05$

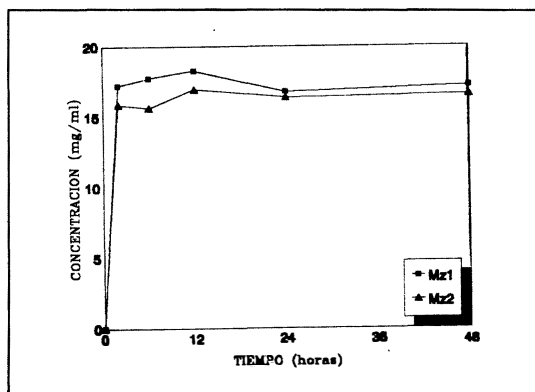


FIGURA 4: Comportamiento de la solubilidad de metronidazol a 20 ± 0.5 °C en función del tiempo de equilibrio utilizando ETANOL como disolvente.

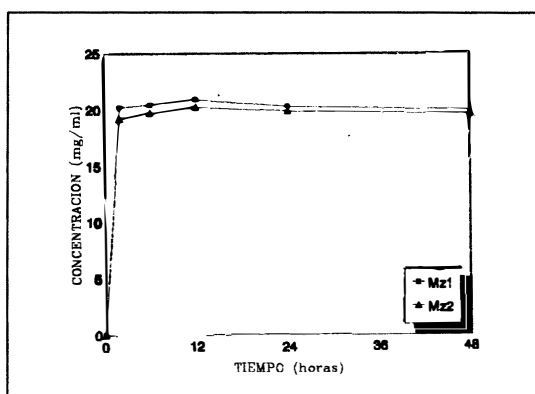


FIGURA 5: Comportamiento de la solubilidad de metronidazol a 20 ± 0.5 °C en función del tiempo de equilibrio utilizando PROPILENOGLICOL como disolvente.

La **Figura 3** ilustra el comportamiento de la solubilidad en función del tiempo de equilibrio para [Mz 1] y [Mz 2] cuando el disolvente es EtOH. El equilibrio en ambos casos es alcanzado en 2 h y el valor es reproducible a las 24 y 36 h.

En este caso, el proceso de disolución del metronidazol es diferente al presentado por los demás solventes, probablemente debido a que por sus características fisicoquímicas el EtOH facilita la difusión de las moléculas de soluto permitiendo una rápida velocidad de disolución.

Se esperaría que la solubilidad de la molécula de metronidazol en PG, se vea favorecida en gran medida por la estructura del disolvente, el cual posee una cadena carbonada que interactúa con los grupos no polares del soluto y grupos hidroxilo que permiten la formación de puentes de hidrógeno. Esto se corrobora con el comportamiento observado en la **Figura 4** elaborada a partir de los datos recopilados en la **Tabla 2**.

Para este solvente el proceso de disolución se encuentra afectado por dos parámetros importantes: la viscosidad del medio disolvente que aumenta el tiempo de transición para lograr el equilibrio en solubilidad a 24 h y el tamaño de las partículas de fármaco. Con la muestra [Mz 1] que posee un menor dvs que [Mz 2], es mayor la interacción soluto - solvente permitiendo la presencia de una ligera sobresaturación (2 - 24 h). El resultado alcanzado en este punto disminuye hasta un valor, a partir del cual se inicia un nuevo equilibrio; en cambio para [Mz 2] el equilibrio en solubilidad es alcanzado gradualmente disolviéndose inicialmente una cantidad cercana a los 16 mg/mL y posteriormente hacia las 12 h se incrementa la porción disuelta hasta un valor de solubilidad que permanece constante aún a las 48 h y que es menor al obtenido con [Mz 1].

El comportamiento de la muestra [Mz 2] hace presumir la presencia de polimorfismo en los cristales originales (solubilidad invariante en el periodo de 2 - 6 h pero significativamente diferente a la alcanzada a partir de las 12 h y hasta las 48 h); esta conducta del soluto únicamente se presentó en PG y podría eventualmente ser utilizada esta prueba para diferenciar muestras de distinta procedencia o forma de cristalización (12,13).

La **Figura 5** ilustra un comportamiento de la solubilidad de [Mz 1] y [Mz 2] en PEG 400 similar al observado en los otros disolventes; un periodo de transición de 24 h a partir del cual se logra un valor de solubilidad que se mantiene a las 48 h y que es estadísticamente equivalente para las 2 muestras. El proceso de disolución se encuentra influenciado por los mismos aspectos estructurales mencionados para el PG, sin embargo, en este caso, la mayor viscosidad del solvente retarda la ocurrencia de las interacciones soluto - solvente disminuyendo el nivel de posible saturación.

En conclusión, los valores de solubilidad alcanzados en cada uno de los solventes que se evaluaron están relacionados de acuerdo a los valores de la tabla 2, así: $W < PG < EtOH < PEG\ 400$, orden correspondiente a la disminución en el valor de la constante dieléctrica aparente del medio. Lo anterior corrobora la importancia de la afinidad estructural entre soluto y solvente que facilite su interacción así ésta se encuentre influenciada por la viscosidad de los sistemas, la constante de difusión del soluto y por la superficie disponible de las partículas de sólido para el proceso de disolución.

Adicionalmente, al realizar un estudio comparativo del comportamiento de solubilidad en función del tiempo de equilibrio en los diferentes sistemas disolventes evaluados, en general se requiere de por lo menos 24 h para asegurar reproducibilidad en los resultados obtenidos.

C. Solubilidad estándar

Los diagramas de solubilidad del metronidazol en los diferentes disolventes se muestran en las Figuras 6 a 9, los cuales fueron elaborados a partir de los datos experimentales recopilados en la Tabla 3.

Tal como lo recomienda la USP XXII (6), los diagramas de fases obtenidos se analizaron considerando por separado sus dos segmentos principales. Respecto al primero de ellos, se encontró que independientemente del solvente y de la muestra de metronidazol empleados, la pendiente de la recta no es estadísticamente diferente de la unidad.

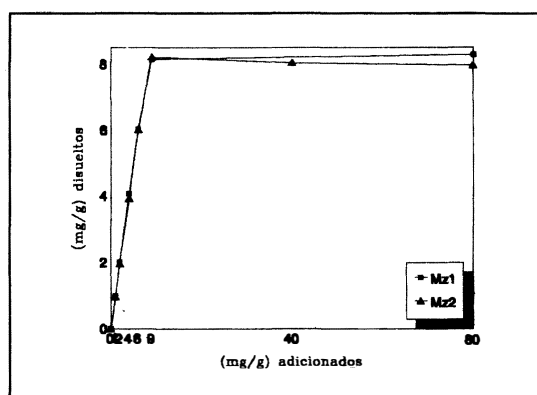


FIGURA 6: Solubilidad estándar a 20 ± 0.5 °C para dos muestras de metronidazol (Mz1 y Mz2) en AGUA DESTILADA como medio disolvente.

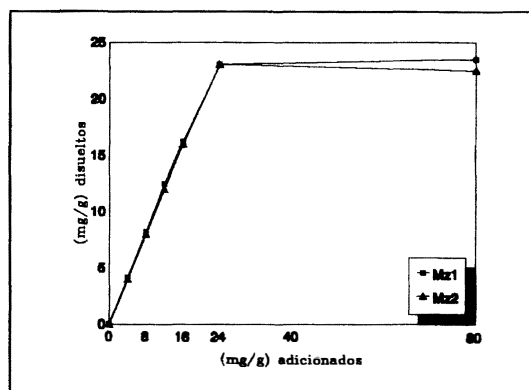


FIGURA 7: Solubilidad estándar a 20 ± 0.5 °C para dos muestras de metronidazol (Mz1 y Mz2) en POLIETILENOGLICOL como medio disolvente.

El PEG 400 constituye la excepción ya que en este caso la pendiente para ambas muestras es más inclinada respecto a la obtenida con los demás sistemas solventes siendo este fenómeno más pronunciado en el caso de la muestra Mz 2.

El segundo segmento de los diagramas de fases presenta comportamientos diferentes según la muestra y el solvente empleados. Para Mz 1 las gráficas en todos los sistemas disolventes poseen un valor de pendiente que no es estadísticamente diferente de cero. Mz 2 ofrece el mismo comportamiento presentado para Mz1 cuando el solvente es W o EtOH. En PG y PEG 400, Mz 2 evidencia un fenómeno que puede

TABLA 3. Solubilidad estándar a 20 ± 0.5 °C para dos muestras de metronidazol [Mz1 y Mz2] en los diferentes sistemas disolventes

Comp. Sistema (mg/g)	Composición de la Solución (mg/g)*							
	W		ETOH		PG		PEG 400	
	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2	Mz1	Mz2
1	1.00+/-0.03	0.97+/-0.03	-	-	-	-	-	-
2	2.02+/-0.01	1.98+/-0.01	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	2.65+/-0.04	2.72+/-0.06	-	-
4	4.09+/-0.05	3.93+/-0.08	4.17+/-0.02	4.01+/-0.06	-	-	3.98+/-0.10	3.89+/-0.06
6	6.03+/-0.07	6.03+/-0.05	-	-	6.11+/-0.06	5.55+/-0.17	-	-
8	-	-	8.20+/-0.08	7.99+/-0.06	-	-	7.86+/-0.19	7.01+/-0.43
9	8.16+/-0.12	8.23+/-0.09	-	-	9.11+/-0.07	8.89+/-0.16	-	-
12	-	-	12.48+/-0.09	12.02+/-0.07	11.85+/-0.22	11.55+/-0.22	11.81+/-0.07	10.76+/-0.19
16	-	-	16.22+/-0.19	15.99+/-0.07	-	-	14.98+/-0.09	13.89+/-0.65
18	-	-	-	-	16.50+/-0.16	14.61+/-0.24	-	-
24	-	-	23.05+/-0.15	23.07+/-0.10	-	-	18.29+/-0.11	15.89+/-0.26
40	-	8.05+/-0.28	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	15.84+/-0.06	-	17.53+/-0.06
80	8.29+/-0.06	7.97+/-0.06	23.50+/-0.25	22.50+/-0.58	16.48+/-0.41	16.26+/-0.23	18.20+/-0.09	17.83+/-0.20

* VALOR + / - LÍMITE DE CONFIANZA CON $\alpha = 0.05$

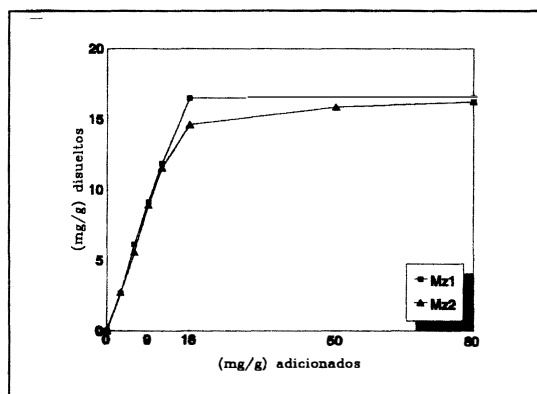


FIGURA 8: Solubilidad estándar a 20 ± 0.5 °C para dos muestras de metronidazol (Mz1 y Mz2) en ETANOL como medio disolvente.

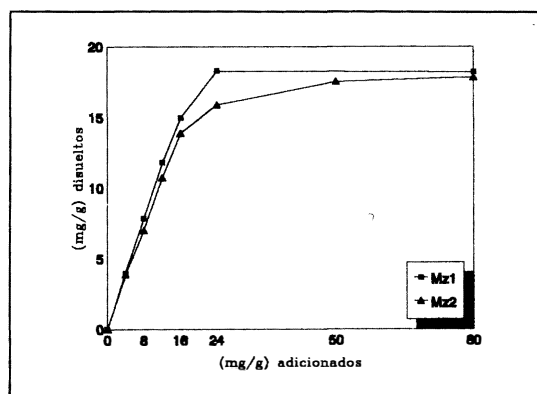


FIGURA 9: Solubilidad estándar a 20 ± 0.5 °C para dos muestras de metronidazol (Mz1 y Mz2) en PROPILENOGLICOL como medio disolvente.

asociarse con la presencia de impurezas en el sistema, no detectables aplicando las especificaciones farmacopeicas (6), o debido a una marcada influencia tanto de la viscosidad del medio sobre la difusión de las moléculas de soluto, como de la superficie en contacto sólido-líquido. Se observa además, que al incrementar la cantidad de soluto en equilibrio con la solución, el valor de solubilidad aumenta hasta aproximarse al obtenido con la muestra **Mz 1**, lo cual conduce a pensar que posiblemente la superficie de sólido en contacto con el líquido se incrementa y esto resta importancia a la difusión más lenta ocasionada por la alta viscosidad del disolvente.

Los valores de solubilidad estándar obtenidos experimentalmente, corresponden a 8.2 ± 0.1 mg/g, 23.1 ± 0.1 mg/g, 16.5 ± 0.2 mg/g y 18.3 ± 0.1 mg/g para W, EtOH, PG y PEG 400 respectivamente cuando se obtienen mediante el punto de intersección con el eje Y del segmento con pendiente que tiende a cero (en los casos de PG y PEG 400 no se consideraron

los puntos correspondientes a la muestra **Mz 2** por las razones expuestas previamente). Es importante anotar que los valores de solubilidad estándar no presentan diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos en el ensayo de solubilidad en función del tiempo de equilibrio cuando los resultados son transformados a las mismas unidades, haciendo uso de la densidad de la solución.

En este trabajo se presenta un modelo metodológico útil para ser tenido en cuenta en la realización de trabajos posteriores y que ilustra el conjunto de procedimientos para el desarrollo sistemático de un estudio conducente a la generación de información para preformulación (9).

CONCLUSIONES

Los parámetros útiles para evaluar la solubilidad de la molécula de metronidazol, permiten concluir que la solubilidad de este fármaco para las muestras estudiadas [**Mz 1** y **Mz 2**] en cada uno de los disolventes estudiados: PEG 400, EtOH, PG, W y G corresponde a 19.7 ± 0.5 mg/mL, 17.8 ± 0.2 mg/mL, 17.0 ± 0.2 mg/mL, 8.1 ± 0.2 mg/mL, y 7.1 ± 0.46 mg/mL respectivamente. El equilibrio de solubilidad se alcanzó al cabo de 24 horas de contacto soluto - solvente. (En ese tiempo se incluye un periodo de agitación de 1 h).

El proceso de disolución observado presenta inicialmente una posible etapa de sobresaturación (cuya intensidad y duración está determinada por factores tales como tamaño de partícula del sólido, viscosidad y estructura química del solvente), evidenciada por valores máximos de solubilidad que disminuyen progresivamente con el tiempo hasta lograr el equilibrio final.

Los diagramas de fases obtenidos en solubilidad estándar en sus dos segmentos principales, se comportan de forma particular dependiendo de la muestra analizada y el solvente en estudio. Es así como el primer segmento para ambas muestras [**Mz 1** y **Mz 2**] presenta una pendiente que tiende estadísticamente a la unidad en todos los disolventes excepto PEG 400. La pendiente del segundo segmento, en todos los casos cuando se trabaja con [**Mz 1**] es cero; para [**Mz 2**] en W y EtOH la pendiente es tendiente a cero y en PG y PEG 400 la recta presenta inclinación significativa correspondiente a ángulos de 6 y 12 grados respectivamente.

La concentración de las formas farmacéuticas líquidas homogéneas presentes en el mercado nacional (5 mg/mL), según los resultados obtenidos en el presente trabajo, puede lograrse sin la necesidad de recurrir al empleo de sales derivadas del metronidazol, tales como el clorhidrato o el fosfato, puesto que la solubilidad del metronidazol base, incluso en agua destilada es suficiente para tal fin. Al emplear

agua destilada y el fármaco como base en una formulación líquida homogénea, se eliminan inconvenientes que eventualmente podrían surgir en el diseño del producto (como por ejemplo en la selección de los excipientes) o en su aceptación por parte del paciente.

Durante el estudio de solubilidad se observó la presencia de distintas formas de cristalización del metronidazol (formas irregulares predominantemente), según el disolvente en el que se haya llevado a cabo la precipitación; además se evidenció una vez más la propiedad que presenta el PG para diferenciar formas cristalinas de un soluto, lo cual permite ampliar sus aplicaciones en el control de calidad de materias primas (9).

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue desarrollado dentro del proyecto de Investigación "DISEÑO, DESARROLLO, ELABORACION Y EVALUACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS" financiado por COLCIENCIAS y del cual es director el Doctor Alfonso Rodríguez.

BIBLIOGRAFIA

1. J. REMINGTON, *Farmacología* 17a. Ed, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987, pp. 361-476, 1659-1660.
2. D. BOTERO, *Guías para el Tratamiento de las Parasitosis Intestinales Frecuentes en Colombia*, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, 1989.
3. A. GOODMAN, T. RALL, F. MURAD, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 7a. Ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987, pp. 1006-1008.
4. Ministerio de Salud, República de Colombia, *Formulario Terapéutico Nacional*, 1992.
5. A. ROSENSTEIN, A. MARTIN, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*, 21a. Ed., Editorial para los Médicos, Bogotá, 1993.
6. *United States Pharmacopoeia* USP XXII, NF XVII, United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 1990, pp. 1697-1699, 1831.
7. M. J. CHO, R. R. KURTZ, C. LEWIS, et. al., *J. Pharm. Sci.*, **71**, 410 (1982).
8. J. BOYLAN, en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. por Lea & Febigel, Philadelphia, 1986. pp. 457-473.
9. P. E. LUENGAS, C. E. MORA. *Estudio de Algunos Factores Asociados con la Solubilidad como Base para la Preformulación de Formas Farmacéuticas Líquidas de Metronidazol*. Tesis. Universidad Nacional de Colombia. (1994).
10. V. FERRO, P. AVILA. *Perfiles de Solubilidad en Diferentes Sistemas Solventes para Algunos Derivados de la Anilina con Acción Analgésica*. Tesis. Universidad Nacional de Colombia. (1986).
11. M. J. MARQUES, *Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas*, Mc Graw Hill, México D.F., 1990, pp. 361-476.
12. F. JIMÉNEZ, A. CASTILLO, L. M. GORDILLO, *Rev. Col. Quim. Far.*, **18**, 60 (1991).
13. S. D. ERIKSSON, *Sven. Farm. Tidskr.*, **65**, 353 (1961).
14. E. PARROT, *Pharmaceutical Technology*, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 1971, pp. 158-169.
15. M. KISLALIÖBLU, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 779 (1991).
16. A. SAILESH, M. FAUSTINO, A. THAKUR, et. al., *J. Pharm. Sci.*, **80**, 872 (1991).