



## **Preparación y caracterización de dispersiones sólidas de metronidazol-polietilenglicol 6000 para mejorar la velocidad de disolución del fármaco”**

<sup>a</sup>J. A. Moreno Rodríguez, <sup>a</sup>M. A. González Coronel, A. Reyes Díaz, <sup>a</sup>S. Rosas Castilla, <sup>\*a</sup>O.

Portillo Moreno. <sup>b</sup>L. A. Moreno Rodríguez.

<sup>a</sup>Facultad de Ciencias Químicas BUAP. Av. San Claudio y 24 Sur 105, Ciudad Universitaria Colonia San Manuel, Puebla, Puebla. C. P. 72001

<sup>b</sup>Facultad de Ciencias Físico Matemáticas BUAP. Av. San Claudio y 24 Sur 105, Ciudad Universitaria Colonia San Manuel, Puebla, Puebla. C. P. 72001

\*Corresponding author, e-mail: [osporti@siu.buap.mx](mailto:osporti@siu.buap.mx), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Tel. 229 55 00 ext. 7519

### **Resumen.**

En este trabajo el PEG6000 se fundió con el metronidazol para la formación de 3 dispersiones sólidas.. Las dispersiones sólidas obtenidas presentan una relación de 1:0.25; 1:0.50; 1:0.75 de metronidazol:PEG6000. Todas las muestras se caracterizaron por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y por Difracción de Rayos X (DRX), mostrando que el metronidazol puede estar retenido en la estructura del PEG6000. La evaluación de la velocidad de disolución de las dispersiones sólidas manufacturadas en tabletas, principalmente la que presenta la relación 1:0.50 respecto a las comerciales muestran un perfil de liberación superior en un intervalo de 45 y 90% al de las comerciales que fue de 29 y 56%. Estos resultados fueron sometidos a un análisis de regresión simple.

Palabras Clave: Dispersiones Sólidas, Velocidad de dilución, Metronidazol, PEG6000, DRX, DSC.

### **Abstract.**

There are studies in pharmaceutical systems that are used to improve the physico-chemical properties of the drugs. One of them, the method of solid dispersions, involves a carrier to achieve the required aim. The polyethylene glycol 6000 (PEG6000) was used as such carrier, since it has a high hydrophilic behavior and it is used in the pharmaceutical industry



as excipient or an active ingredient. In this work the PEG6000 mixed and later fused was fused with metronidazole for the obtention of solid dispersions. This drug is insoluble in water and it is employed as antiparasitic. In this work was prepared 1:0.25; 1:0.50; 1:0.75 solid dispersions of the drug. All the samples were characterized by DSC and XRD. It was observed that a part of the metronidazole is retained in the volume of PEG6000 and another part is fixed on it's the surface. The evaluation of the dilution rate for the solutions (manufactured in tabs), shows a better profile of liberation, between 45% to 90 %, with respect to comparison with commercial presentations (from 29% to 56 %). This result was subject to simple regression analysis.

Keywords: solid dispersions, dilution rate, metronidazole, PEG6000, XRD, DSC

## 1. Introducción.

Se han reportado estudios en sistemas farmacéuticos [1] con el objetivo de investigar las propiedades de los fármacos cuando éstos presentan problemas de solubilidad, irritación gástrica, absorción y biodisponibilidad. De los más comunes se encuentra la encapsulación de fármacos con matrices porosas y elaboración de dispersiones sólidas [2]. En las dispersiones sólidas se utilizan sustancias químicas poliméricas denominadas “acarreadores”, por ejemplo las ciclodextrinas, la hidroximetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa (urea, albumina) y los polietilenglicoles (PEGs), por mencionar solo algunas de estas que en la industria farmacéutica presentan un gran impacto comercial [3]. Los materiales poliméricos que son utilizados como excipientes presentan diversos pesos moleculares,. Los PEGs de bajo peso molecular (200-400) se emplean en preparaciones líquidas, en gotas oftálmicas, presentaciones parenterales y como rellenos para cápsulas de gelatinas, en materiales básicos en la fabricación de ungüentos y supositorios o como principios activos en la fabricación de demulcentes oftálmicos. Los PEGS 3350 se utilizan en laxantes y los que presentan pesos moleculares superiores mayor de 20000 daltones se emplean en la preservación de órganos [4]. El metronidazol es un fármaco derivado del imidazol con efecto terapéutico antiparasitario y es efectivo contra tricomonas, sin embargo presenta una baja solubilidad en agua (1000 mg/100 mL de agua) [5]. El presente trabajo tiene como objetivo principal estudiar, modificar la solubilidad y la velocidad de



disolución del metronidazol utilizando como acarreador PEG6000 mediante la técnica de dispersiones sólidas, variando la concentración del PEG6000 respecto al metronidazol. Se obtienen tres dispersiones sólidas: metronidazol (1)-(0.25) PEG6000 (M-PEG6000:1-0.25), Metronidazol (1)-(0.50) PEG6000 (M-PEG6000:1-0.50) y metronidazol (1)-(0.75) PEG6000 (M-PEG6000:1-0.75).

La fase cristalina de las dispersiones sólidas obtenidas, fueron investigadas mediante difracción de Rayos-X(DRX), utilizando un difractómetro Simens D500 acoplado a un tubo de Rayos X de cobre, la longitud de onda  $\lambda = 1.5\text{Å}$ .

Los cambios entre el metronidazol y las dispersiones sólidas se determinaron con un Calorímetro DSC-Q10 TA Instrumentos. Para la determinación de la velocidad de disolución de las respectivas dispersiones sólidas se utilizó un disolutor marca Vankel Industrias modelo VK7000 y la elaboración de los comprimidos fue con una tableteadora marca Korsh-Berlin.

## **2. Experimental.**

Se prepararon tres dispersiones sólidas diferentes de PEG6000-Metronidazol, variando la concentración del PEG6000 respecto al metronidazol. Por gramo de metronidazol se adicionaron 0.25, 0.50 y 0.75 g de PEG6000 (en experimentos diferentes), Esto se realizó en un crisol de platino hasta obtener una mezcla sólida homogénea, cada mezcla se funde a 85°C durante 5 minutos y se deja enfriar a temperatura ambiente. Los fundentes son triturados en un mortero de ágata. Las dispersiones sólidas obtenidas son etiquetadas con la nomenclatura: M-PEG6000:1-0.25; M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75, para diferenciarlas entre si. Las dispersiones sólidas se realizaron en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP. Los espectros de difracción de Rayos X fueron realizados en el Depto. de Química de la UAM-I.

## **2. Resultados experimentales.**

Los espectros de Difracción de Rayos X de las tres dispersiones sólidas del metronidazol grado analítico, PEG6000 y metronidazol tipo comercial se muestran en la Figura 1., utilizando los estándares. De estos difractogramas de las muestras se aprecia estructura



cristalina en fase monoclinica, con parámetros de red:  $a = 16.117$ ,  $b = 7.547$ ,  $c = 13.416$  Å, de estos difractogramas se observa que la concentración del metronidazol para muestra PEG6000, no se modifica la fase monoclinica. Los difractogramas muestra un pico de mayor intensidad localizado la posición angular  $2\theta = [12.5]$  para el metronidazol grado analítico y para el metronidazol de tipo comercial en  $2\theta = [14.1]$ . Las dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75 presentan picos de menor intensidad, localizados en las posiciones angulares:  $2\theta = [19.4, 23.1]$ , lo que nos indica que el metronidazol puede estar atrapado en el volumen del PEG6000 y no en la superficie de éste, debido a que no se observan picos de difracción característicos del metronidazol en las dispersiones sólidas y solo se observan el pico del PEG6000 cuya intensidad disminuye por efecto en la concentración de la impureza (metronidazol). Esto se concluye porque las soluciones sólidas homogéneas presentan una temperatura de fusión menor ( $57.5^{\circ}\text{C}$ - $58.6^{\circ}\text{C}$ ), respecto al punto de fusión del metronidazol ( $96^{\circ}\text{C}$ ), por lo que éste se encuentra en el volumen del PEG6000, como se confirma en los estudios de DSC. Las fases cristalográficas que presentan los difractogramas de las muestras obtenidas, podrían influir en la velocidad de disolución del metronidazol; esto se establece por la fase del cristal (rigidez cristalina) de la dispersión sólida M-PEG6000:1-0.75, por el incremento en la concentración de la impureza y la intensidad del pico, que es mayor respecto a la dispersión sólida M-PEG6000:1-0.50, provocando mayor movilidad molecular en esta última dispersión sólida. Esta rigidez cristalina estaría relacionada con el tamaño de cristal de las muestras obtenidas, en trabajos futuros cuantificaremos el tamaño de grano para obtener mas información de la estructura cristalográfica.

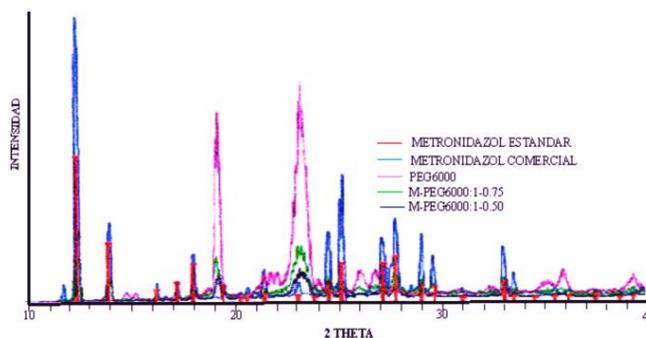


Figura 1. DRX del metronidazol comercial y de las dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75.

En los termogramas de la figura 2 se aprecia la cristalinidad en todas las muestras (metronidazol, PEG6000 y de las dispersiones sólidas). El metronidazol presenta un pico endotérmico, con temperatura de fusión es de  $T_f = 96.3^\circ\text{C}$  y entalpía de fusión de  $\Delta H_f = 38.9 \text{ J/g}$ . En la muestra etiquetada PEG6000 se aprecia un pico endotérmico a  $62.0^\circ\text{C}$ , con entalpía de fusión de  $\Delta H_f = 239.9 \text{ J/g}$  y las dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75 muestran picos endotérmicos con un punto de fusión de  $57.5^\circ\text{C}$  y  $58.6^\circ$  respectivamente. Se evidencia la cristalinidad de las muestras a pesar de la disminución de la temperatura de fusión de las dispersiones sólidas, en donde la concentración del metronidazol tiende a modificar la cristalinidad del PEG6000, pero no lo suficiente como transformar la fase cristalográfica del mismo. Esto se atribuye al estado líquido en donde no se observa una miscibilidad entre ambos compuestos y se ha podido formar una mezcla eutéctica. La variación de los picos endotérmico de las dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75 respecto al PEG6000 en los termogramas de la figura 2, indican que la cristalinidad del M-PEG6000:1-0.75 tienda a ser más rígida que la del PEG6000:1-0.50, por incremento en la concentración de metronidazol, haciendo que la velocidad de disolución de este último sea mayor respecto a la dispersión sólida M-PEG6000:1-0.75.

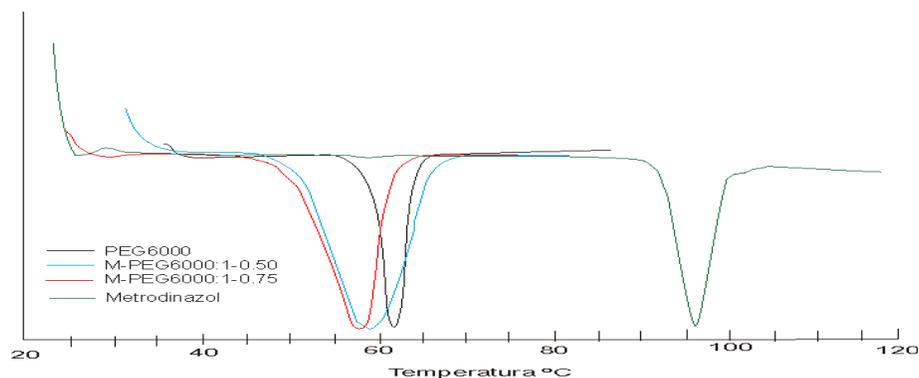


Figura 2. Termogramas de DSC de metronidazol puro, PEG6000 y de las Dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75.

La figura 3 muestra la gráfica del perfil de disolución del metronidazol puro, que está en forma de materia prima obtenida de la empresa Cosmos S.A de C.V y con pureza del 100% metronidazol comercial que está en forma de tabletas de 250 mg del sector salud y dispersiones sólidas. Para evaluar la velocidad de disolución del fármaco en las dispersiones sólidas M-PEG6000:1-0.50 y M-PEG6000:1-0.75 se comprimieron en una tableteadora Korsh para obtener tabletas con una presión de  $P = 300 \text{ kg/cm}^2$ . Y el disolutor utilizado fue de la marca Vankel 7000, las condiciones para este trabajo fueron a 75 RPM de agitación mecánica y el medio de disolución usado fue un buffer de fosfatos a pH 4,5. Y las concentraciones obtenidas de cada medición se determinaron en un espectrofotómetro Beckman a 300nm de absorbancia, siendo las muestras determinadas por triplicado. El perfil de disolución de las dispersiones sólidas se comparó con tabletas comerciales, los resultados obtenidos muestran liberación de fármaco de 48 -190 % mayor comparado con las muestras comerciales. Se debe mencionar que la fuerza de compresión utilizada da la dureza adecuada de las tabletas para asegurar su desintegración y la disolución del fármaco. Los resultados de la Figura 3 nos indican que la dispersión sólida que mayor velocidad de disolución presenta es el M-PEG6000:1-0.50 seguida de las dispersiones M-PEG6000:1-0.25, M-PEG6000:1-0.75 y mayor que las tabletas comerciales de metronidazol. De los resultados del perfil de disolución de las muestras obtenidas podemos establecer que el efecto en la disminución en el tamaño de partícula del



metronidazol se incrementa de aumento en el área superficial de contacto, favoreciendo el aumento en su velocidad de disolución, conforme se disuelve el PEG6000, de acuerdo a los resultados de DSC y DRX.

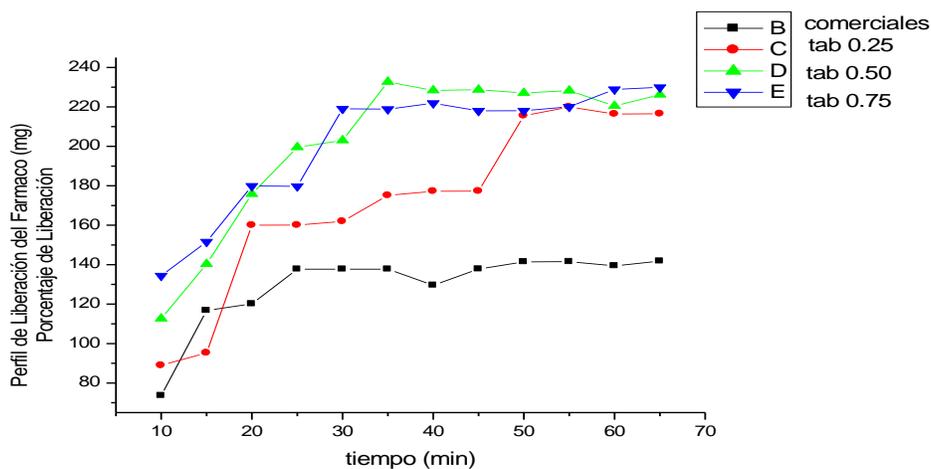


Figura 3. Gráfica de liberación del metronidazol comparando las dispersiones sólidas con respecto de la forma comercial.

Los resultados del perfil de disolución se ajustaron con técnica de regresión lineal (Figura 4), en donde la dispersión sólida M-PEG6000:1-0.50 presenta comportamiento más adecuado en disolución. La línea continua representa lo que se considera un perfil de disolución ideal.

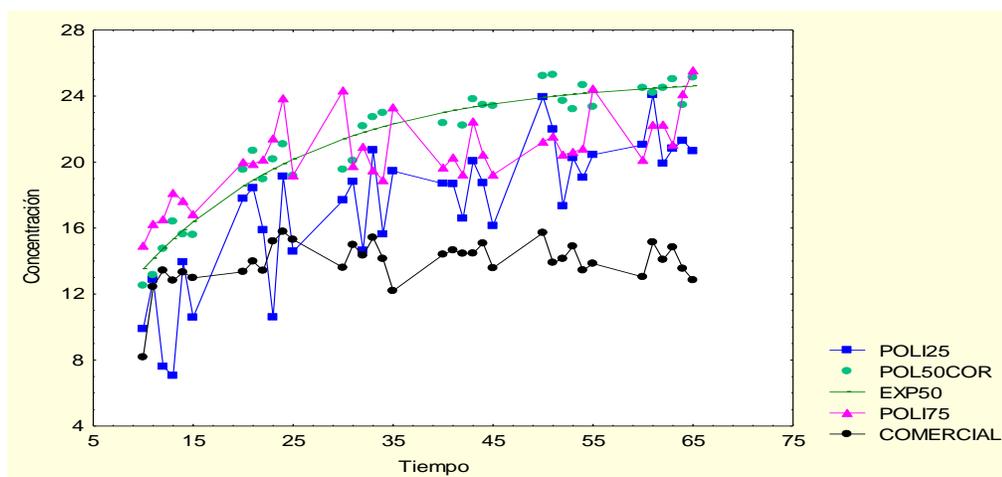


Figura 4. Perfiles de disolución corregidos por mínimos cuadrados de las muestras de metronidazol puro y comercial y dispersiones sólidas.

### 3. Conclusiones.

De los resultados obtenidos para la liberación del fármaco se observa que el PEG 6000 presenta mayor liberación del fármaco por erosión de la matriz polimérica. en las dispersiones sólidas en 90% respecto al metronidazol comercial, mejorando considerablemente su velocidad de disolución y liberación del metronidazol en las dispersiones sólidas en el orden siguiente: M-PEG6000:1-0.50>M-PEG6000:1-0.25>M-PEG6000:1-0.75 metronidazol comercial. De acuerdo a los estudios obtenidos de Difracción de Rayos X y Calorimetría se corrobora la cristalinidad de las dispersiones sólidas y que el metronidazol se encuentra atrapado en la matriz del PEG600 ya que no modifica la fase cristalina. A medida que se incrementa la concentración del metronidazol en el PEG6000, se presenta una rigidez cristalina en las dispersiones sólidas, provocando un aumento en la inmovilidad de las moléculas del metronidazol en la malla del PEG6000.

### Agradecimientos

A la M. C. Bertha Alvarado Hidalgo directora de la facultad de Ciencias Químicas y al Dr. Pedro Hugo Hernández Tejeda Vicerrector de Investigación y estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por el apoyo en la publicación de este trabajo.



## Referencias

- [1] H. A. Lieberman, Rieger M. Martin and Banker G. S, Pharmaceutical Dosage Forms Disperse System, 3, 87-93, 2000.
- [2] A. Forster, T. Rades, J. Hempenstall; Selection of Suitable Drug and Excipient Candidates to Prepare Glass Solutions by Melt extrusion for Immediate Release Oral Formulations; pharmaceutical technology Europe, 1-8, 2002.
- [3] J. M. Butler; Method of producing a solid dispersion of a poorly water soluble drug, Pharmaceutical Patents, 5985326, 2-7, 1998.
- [4] M. Franco, G. Trapani, A. Latrofa, C. Tullio, M. R. Provenzano, M. Serra, M. Muggironi, G. Biggio, G. Liso; Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone solid dispersions. International Journal of Pharmaceutics, 225, 63-73, 2001.
- [5] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ta edición, 121-125, 275 y 777, 2001.
- [6] Sigma-Aldrich, Méxi