

RESUMEN

El diseño de las formulaciones de los medicamentos se basa en gran medida en el conocimiento de sus características fisicoquímicas para producir un medicamento seguro, eficaz y estable.

Los azoles son antifúngicos utilizados en el tratamiento de infecciones fúngicas tanto superficiales como sistémicas, problema de salud de gran importancia en pacientes inmunodeprimidos. Las estatinas son un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento de las dislipidemias porque inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol y que han resultado ser muy efectivas en la disminución de los niveles de colesterol.

Se realizó el estudio del coeficiente de partición y la constante de disociación de los azoles y estatinas y la cinética de degradación de lovastatina, simvastatina y atorvastatina por espectrofotometría derivada de segundo orden, información de interés para un laboratorio de producción farmacéutica de la zona.

En base a los resultados del coeficiente de partición, es posible observar que las diferencias en la lipofilia de algunos inhibidores del citocromo P-450, se deben a diferencias estructurales en las moléculas. La presencia del anillo imidazol hace que el miconazol y el ketoconazol sean más lipofílicos, $\log P = 5.00$ y 3.70 , $pK_{app} = 6.58$ y $2.42 - 6.50$ respectivamente, y tengan mayor afinidad por la unión a las proteínas plasmáticas. Mientras los anillos triazoles del fluconazol hacen que éste sea menos lipofílico, $\log P = 1.09$, $pK_{app} = 2.01$, y se una en menor proporción a las proteínas plasmáticas. Esto último constituye una ventaja ya que entre todo los compuestos azólicos, el fluconazol es el que alcanza concentraciones más elevadas en el sistema nervioso central siendo el fármaco de elección en micosis sistémicas. Las tres estatinas son muy lipofílicas a pH fisiológico (pH 7.4), $\log P$ lovastatina 1.48, simvastatina 2.05, atorvastatina 1.23, y pK_{app} lovastatina 5.06, simvastatina 4.45, atorvastatina 5.25, debido a su alta lipofilidad son más susceptibles al metabolismo oxidativo por el sistema CYP450.

La degradación de las estatinas sometidas a diferentes condiciones de estrés, sigue una cinética de pseudo primer orden, pH dependiente a pH 1 y 10. Los valores determinados de la constante de velocidad de degradación para las estatinas a diferentes pH y temperatura se encuentran en el intervalo de $1.20 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ a $10.90 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$.