TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Volumen I:
Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas

José Luis Vila Jato (Editor)

medilibros.com

EDITORIAL SINTESIS

PRESTAMO
SEMANAL

Tecnología farmacéutica

Volumen I:

Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos
y operaciones básicas

www.medilibros.com

EDITORIAL
SINTESIS

PROYECTO EDITORIAL
SÍNTESIS FARMACIA

Director:
César Nombela Cano

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOLOGIA
BIBLIOTECA
Sta. Ana

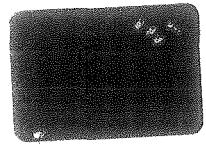
Tecnología farmacéutica

Volumen I:

Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas

Editor:
José Luis Vila Jato
Catedrático de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela

Supervisión editorial:
José Luis Lastres García
Catedrático de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid



BFFyB
Nº Acc. 10-6-2009
18.720
Compra

221
43
V.1
81.12

Primera reimpresión: mayo 2001

© José Luis Vila Jato (Editor)

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono (91) 593 20 98
http://www.sintesis.com

Depósito Legal: M. 17.434-2001
ISBN: 84-7738-537-8
ISBN (obra completa): 84-7738-539-4

Impreso en España. Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previsto en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

Relación de autores

Alonso Fernández, Mª José
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Blanco Méndez, José
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Bustamante Martínez, Pilar
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares.

Delgado Charro, Mª Begoña
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Gil Alegre, Mª Esther
Profesor Ayudante del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Gómez Amoza, José Luis
Profesor Titular del Departamento de Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Guzmán Navarro, Manuel
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares.

Herráez Domínguez, Marina
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Jiménez-Castellanos Ballesteros, Mª Rosa
Catedrática de Tecnología Farmacéutica en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Monedero Perales, Mª del Carmen
Colaboradora Honoraria del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Muñoz Ruiz, Ángel
Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Otero Espinar, Francisco Javier
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Pérez Marcos, María Belén
Doctora en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela.

Polache Vengut, Ana
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Remuñán López, Carmen
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Souto Pardo, Mª Consuelo
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Torrado Durán, Santiago
Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Torrado Durán, Juan José
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Torres Labandeira, Juan José
Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Torres Suárez, Ana Isabel
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Veiga Ochoa, Mª Dolores
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Velasco Antequera, María Victoria
Becaria de la CEE en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Índice

INTRODUCCIÓN 27

PARTE I

ASPECTOS FUNDAMENTALES
DE LOS SISTEMAS FARMACÉUTICOS

1. PREFORMULACIÓN 27
M.ª Dolores Veiga Ochoa, M.ª Esther Gil Alegre y Juan Torrado Durán

1.1. Concepto de preformulación 27
1.2. Consideraciones previas en el desarrollo del medicamento 28
1.3. Consideraciones biofarmacéuticas 30
1.3.1. Biodisponibilidad 30
1.3.2. Características fisiológicas de la vía de administración 32
1.3.3. Factores limitantes de la absorción 34
1.3.4. Características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad. 37
1.3.5. Factores de formulación que influyen en la solubilidad 38
1.3.6. Ensayos de velocidad de disolución *in vitro* 39
1.3.7. Correlación *in vitro/in vivo* 40
1.4. Consideraciones fisicoquímicas 42
1.4.1. Descripción del estado físico 42
1.4.2. Microscopia 43
1.4.3. Tamaño de partícula 43
1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo 44
1.4.5. Punto de fusión 49
1.4.6. Solubilidad 50
1.4.7. Propiedades de flujo 55
1.4.8. Estabilidad 57
1.4.9. Estudios de compatibilidad 69
Bibliografía 73

2. SÓLIDOS PULVERULENTOS 69
José Luis Gómez Amoza

2.1. Análisis granulométrico 69
2.1.1. Medida del tamaño de las partículas. Diámetros equivalentes 70
2.1.2. Distribución de tamaños 79
2.1.3. Etapas del análisis granulométrico 90
2.1.4. Técnicas de análisis granulométrico 94
2.1.5. Forma de las partículas 115
2.2. Superficie específica 118
2.3. Reología de los sólidos pulverulentos 121
2.3.1. Propiedades de flujo 122
2.3.2. Propiedades de deformación 135
2.3.3. Procedimientos tecnológicos para mejorar las propiedades reológicas 141
Bibliografía 142

3. DISOLUCIONES 143
Pilar Bustamante Martínez y Manuel Guzmán Navarro

3.1. Conceptos teóricos 143
3.1.1. Definiciones y expresiones de la concentración 144
3.1.2. ¿Cómo se produce la disolución? 147
3.1.3. Soluciones ideales y reales 149
3.1.4. Soluciones regulares: ecuación de Hildebrand 151
3.2. Factores que influyen en la solubilidad 154
3.2.1. Temperatura 154
3.2.2. Naturaleza y polaridad del medio 156
3.2.3. Influencia del pH 158
3.2.4. Factores dependientes de las propiedades del soluto en estado sólido 159
3.2.5. Interacciones en disolución 167
3.2.6. Efecto de los aditivos 170
3.3. Tipos de disolventes 171
3.3.1. Agua 172
3.3.2. Disolventes no acuosos e hidromiscibles 173
3.3.3. Disolventes liposolubles 175
3.4. Estimación teórica de la solubilidad 175
3.4.1. Estimación de la solubilidad en agua a partir del coeficiente de reparto 176
3.4.2. Estimación de la solubilidad en mezclas disolventes 178

3.4.3. Estimación de la solubilidad de electrólitos débiles 179
3.4.4. Estimación de la solubilidad de electrólitos fuertes 181
3.5. Velocidad de disolución 183
3.5.1. Ecuación de Noyes y Whitney 184
3.5.2. Ecuación de Hixon y Crowell, o ley de la raíz cúbica 187
3.5.3. Factores que afectan a la velocidad de disolución 189
3.6. Hidrosolubilización de medicamentos 195
3.6.1. Codisolventes 196
3.6.2. Formación de complejos 197
3.6.3. Dispersiones sólidas 201
3.6.4. Solubilización micelar 202
3.6.5. Otros métodos 203
Bibliografía 205

4. SISTEMAS DISPERSOS HETEROGÉNEOS 207
M.ª Begoña Delgado Charro, Francisco Javier Otero Espinar y José Blanco Méndez

4.1. Bases fisicoquímicas 207
4.1.1. Concepto y aplicación sistemas dispersos 207
4.1.2. Bases fisicoquímicas. Teoría molecular de la tensión superficial 211
4.1.3. Bases fisicoquímicas. Teoría molecular de la tensión interfacial 213
4.1.4. Bases fisicoquímicas. Agentes tensioactivos 216
4.1.5. Interfaz sólido-líquido. Humectación 223
4.1.6. Interfaces curvas. La ecuación de Kelvin 228
4.1.7. Bases fisicoquímicas: potencial electrocinético. Teoría de DLVO. 229
4.1.8. Bases fisicoquímicas: sedimentación 247
4.1.9. Reología 249
4.2. Emulsiones 260
4.2.1. Concepto de emulsión 260
4.2.2. Selección del tipo de emulsión y de la fase oleosa 261
4.2.3. Estabilidad de emulsiones 261
4.2.4. Emulsificación y agentes emulsificantes 267
4.2.5. Tipo de emulsión y agente emulsificante. Regla de Bancroft. 272
4.2.6. La escala HLB y la temperatura de inversión de fases. Su aplicación en la formulación de emulsiones 274
4.2.7. Tipos de agentes emulsificantes 281
4.2.8. Preparación de emulsiones 286
4.2.9. Aditivos en emulsiones 290
4.2.10. Caracterización y control de emulsiones 290

4.2.11. Emulsiones múltiples y microemulsiones 298
4.3. Suspensiones 299
4.3.1. Suspensiones farmacéuticas. Concepto y aplicación 299
4.3.2. Formulación de suspensiones. Humectación 300
4.3.3. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sedimentación .. 301
4.3.4. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sistemas floculados y defloculados 304
4.3.5. Formulación y estabilidad de suspensiones. Tamaño de partícula y crecimiento de cristales 307
4.3.6. Formulación y estabilidad de suspensiones. Reología 309
4.3.7. Preparación de suspensiones 313
4.3.8. Caracterización y controles de suspensiones 314
Bibliografía 316

5. ESTABILIDAD 317
Juan José Torres Labandeira y M.ª Belén Pérez Marcos

5.1. Introducción 317
5.2. Estabilidad de medicamentos en disolución 318
5.2.1. Aspectos cinéticos 318
5.3. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en disolución 330
5.3.1. Temperatura 330
5.3.2. pH 333
5.3.3. Fuerza iónica y sales 336
5.3.4. Composición del medio de disolución 338
5.3.5. Presencia de tensoactivos 338
5.4. Mecanismos de degradación de fármacos 339
5.4.1. Hidrólisis 339
5.4.2. Oxidación 339
5.4.3. Descomposición fotoquímica 341
5.4.4. Polimerización 342
5.5. Estabilización de fármacos en disolución 343
5.6. Estabilidad de fármacos en fase sólida 346
5.6.1. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en fase sólida 347
5.7. Estabilidad física y biofarmacéutica 349
5.8. Planificación de estudios de estabilidad 350
5.8.1. Estudios de estabilidad en preformulación 350
5.8.2. Estabilidad de formas de dosificación 353
5.8.3. Aspectos legales 360
Bibliografía 362

PARTE II

OPERACIONES BÁSICAS EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

6. OPERACIONES CON SÓLIDOS PULVERULENTOS 365
Consuelo Souto Pardo

6.1. Pulverización 365
6.1.1. Introducción 365
6.1.2. Teoría de la pulverización 365
6.1.3. Balance energético de la pulverización 371
6.1.4. Efecto de la pulverización sobre la distribución de tamaños de partícula 372
6.1.5. Equipos de pulverización 373
6.1.6. Criterios de selección del equipo de pulverización 385
6.2. Separación de partículas en función de su tamaño 385
6.2.1. Métodos de separación 387
6.2.2. Criterios de selección del procedimiento de separación 396
6.3. Mezclado de sólidos 396
6.3.1. Introducción 396
6.3.2. Mecanismo de mezclado 399
6.3.3. Mecanismos de segregación 400
6.3.4. Índices de mezclado 401
6.3.5. Velocidad de mezclado 404
6.3.6. Equipos de mezclado 406
6.3.7. Criterios de selección de equipos de mezclado 413
Bibliografía 417

7. FILTRACIÓN 415
Manuel Guzmán Navarro y Pilar Bustamante Martínez

7.1. Generalidades. Modalidades de filtración 415
7.1.1. Caracterización y objetivos de un proceso de filtración 416
7.1.2. Modalidades de filtración ..... 419.
7.1.3. Mecanismos de retención de las partículas 420
7.2. Teoría de la filtración 423
7.2.1. Expresiones para el fujo de filtrado 424
7.2.2. Factores que afectan a la velocidad de filtración 429
7.3. Medios filtrantes 433
7.3.1. Materiales filtrantes sueltos 438

7.3.2. Materiales porosos 438
7.3.3. Tejidos y membranas 438
7.3.4. Coadyuvantes de la filtración 442
7.3.5. Criterios de selección del filtro 443
7.4. Ultrafiltración 444
7.4.1. Aplicaciones de la ultrafiltración 448
7.5. Filtración tangencial 449
7.6. Dispositivos de filtración 451
7.6.1. Filtración de laboratorio 451
7.6.2. Filtración industrial 455
7.6.3. Filtros para gases 456
7.7. Controles del proceso de filtración 458
7.7.1. Ensayos de integridad 458
7.7.2. Determinación del caudal 460
7.7.3. Resistencia a la colmatación (volumen máximo filtrable) 461
7.7.4. Adsorción de componentes de la formulación 462
7.7.5. Extraíbles de la membrana 464
Bibliografía 466

8. DESECACIÓN Y LIOFILIZACIÓN 467
Ángel Muñoz Ruiz, M.ª Victoria Velasco Antequera, M.ª Carmen Monedero Perales y M.ª Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros

8.1. Introducción 467
8.2. Teoría del secado 467
8.2.1. Higrometría o psicrometría 468
8.2.2. Comportamiento de los cuerpos con la humedad 476
8.3. Cinética del secado 478
8.3.1. Períodos de secado 479
8.3.2. Mecanismos del secado 481
8.4. Tipos de secaderos 482
8.4.1. Sistemas de secado estático 483
8.4.2. Sistemas de lecho en movimiento 486
8.4.3. Sistemas de lecho fluido 487
8.4.4. Sistemas neumáticos 491
8.5. Secadero microondas 495
8.6. Liofilización 496
8.6.1. Temperatura, calor y frío 497
8.6.2. Estados físicos de la materia 498
8.6.3. Determinación del punto eutéctico 500
8.6.4. Esquema de un liofilizador 501
8.6.5. Etapas del proceso 502
Bibliografía 510

9. ESTERILIZACIÓN 511
Santiago Torrado Durán y Ana Isabel Torres Suárez

9.1. Concepto de esterilidad 511
9.2. Técnicas de esterilización. Clasificación 512
9.3. Esterilización por calor húmedo 512
9.3.1. Introducción 513
9.3.2. Estudio matemático 513
9.3.3. Equipos de esterilización por calor húmedo 516
9.3.4. Ventajas e inconvenientes de la esterilización por calor húmedo. 518
9.3.5. Controles de la esterilización por calor húmedo 520
9.4. Esterilización por calor seco 522
9.4.1. Introducción 522
9.4.2. Equipos 523
9.4.3. Esterilización y/o depirogenización del material de vidrio . 526
9.4.4. Controles de la esterilización por calor seco 527
9.4.5. Despirogenización 529
9.4.6. Ventajas e inconvenientes de la esterilización por calor seco. 531
9.5. Esterilización por radiaciones 532
9.5.1. Esterilización por radiación UV 532
9.5.2. Esterilización por radiaciones ionizantes 534
9.6. Esterilización por filtración 540
9.6.1. Aplicaciones 541
9.6.2. Ventajas e inconvenientes 541
9.6.3. Equipos 542
9.6.4. Proceso 547
9.7. Esterilización por agentes químicos 551
9.7.1. Óxido de etileno 552
9.7.2. Betapropiolactona 561
9.7.3. Vapor de agua a baja temperatura y formaldehído 561
9.8. Agentes conservantes 561
9.8.1. Espectro de actividad de los agentes conservantes 563
9.8.2. Toxicidad de los agentes conservantes 564
9.8.3. Factores de los que depende la actividad de un conservante 564
9.9. Control del producto acabado 567
9.9.1. Controles de materias primas 568
9.9.2. Controles sobre el material de envase primario 568
9.9.3. Controles durante el proceso 569
9.9.4. Controles en el producto acabado 569
9.10. Elaboración aséptica. Zonas limpias 569
9.10.1. Zonas limpias 570
9.10.2. Material de envasado 570
9.10.3. Productos que hay que esterilizar 572

9.11. Recintos de flujo de aire laminar 573
Bibliografía 575

10. MICROENCAPSULACIÓN DE MEDICAMENTOS 577
Carmen Remuñán López y M.ª José Alonso Fernández

10.1. Introducción 577
10.2. Aplicaciones de la microencapsulación de medicamentos 579
10.3. Materiales utilizados en la microencapsulación 581
10.4. Métodos de microencapsulación 582
10.4.1. Coacervación o separación de fases 582
10.4.2. Extracción-evaporación del disolvente 592
10.4.3. Polimerización interfacial 596
10.4.4. Atomización y atomización-congelación 597
10.4.5. Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido 600
10.4.6. Gelificación iónica 601
10.5. Caracterización de las microsferas 603
10.5.1. Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna 603
10.5.2. Rendimiento de producción 605
10.5.3. Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo . 605
10.5.4. Estudio de liberación de la molécula activa 606
10.5.5. Estado físico e interacciones medicamento-polímero 606
10.6. Criterios para la selección de materiales y procedimientos de microencapsulación 607
Bibliografía 609

11. AGUA PARA USOS FARMACÉUTICOS 609
Marina Herráez Domínguez y Ana Polache Vengut

11.1. Aplicaciones del agua en Farmacia 609
11.2. Tipos de agua 610
11.2.1. Agua potable 610
11.2.2. Agua purificada 610
11.2.3. Agua para la preparación de inyectables 610
11.3. Métodos de obtención de agua para uso farmacéutico 611
11.3.1. Destilación 611
11.3.2. Intercambio iónico o permutación 615
11.3.3. Ósmosis inversa 618
11.4. Agua para inyectables 621
11.5. Almacenamiento del agua 622
11.6. Validación de sistemas de agua purificada y agua para inyectables 622
Bibliografía 623

Introducción

La preparación y formulación de los medicamentos se consideró durante muchos años como un arte, y su estudio como disciplina estaba constituido por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado, en la actualidad, en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo. La indicación, aún mantenida por tradición en prescripciones magistrales, de "Hágase según arte" debe ser sustituida por "Hágase según ciencia", porque el horizonte intelectual y de preocupación científica se ha ampliado considerablemente para el logro de unos objetivos que pueden resumirse en la obtención de unos preparados farmacéuticos eficaces, seguros y coste-efectivos.

En este planteamiento se encuentran incluidos aspectos relacionados con el estudio de las formulaciones convencionales de administración de medicamentos al organismo, el diseño de nuevos sistemas de administración de medicamentos, el desarrollo de nuevas metodologías para el control de los preparados farmacéuticos y el conocimiento de las variables que dependen del sujeto y del medio ambiente en que éste se desenvuelve. Todos ellos constituyen factores que pueden modificar la respuesta terapéutica esperada.

Este conjunto de elementos ha venido siendo estudiado en una disciplina denominada Farmacia Galénica, cuyo fin primordial es la transformación de drogas y principios activos en medicamentos fácilmente administrables al organismo y que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica. Su fin y razón de ser es el medicamento, en su aspecto técnico y, aunque este objetivo ha permanecido invariable a lo largo del tiempo, sin embargo resultan evidentes las profundas diferencias que se han ido produciendo, particularmente en lo que se refiere a los productos que manipula, a la metodología utilizada y a los términos concretos y específicos que persigue.

De acuerdo con el Profesor Cadórniga, la problemática del medicamento, desde su génesis hasta la consecución de una respuesta farmacológica, se puede representar según el siguiente esquema en el que se señalan las fases más significativas:

Génesis de un medicamento (Producto natural o síntesis química) ⟶ Desarrollo ⟶ Elaboración ⟶ Administración ⟶ Respuesta

A la vista de este esquema, es fácil comprender que existen tres áreas de proyección inmediata que configuran la preparación y manipulación de los medicamentos: Área Química, Área Tecnológica y Área Biológica. Tradicionalmente, y también en el actual plan de estudios, las asignaturas conducentes a la obtención del título de Licenciado en Farmacia se han encuadrado en alguna de las mencionadas áreas. A lo largo de los diferentes planes de estudio de la Licenciatura de Farmacia se ha querido destacar cada área pero, si aceptamos que el farmacéutico debe ser un profesional del medicamento, evidentemente adquieren cada vez mayor importancia las materias que se configuran en las áreas tecnológica y biológica.

La Farmacia Galénica, en el esquema expuesto anteriormente, se enmarcaría en las fases de desarrollo, elaboración y administración de los medicamentos con vistas a la obtención de una respuesta terapéutica. Confluyen en ella aspectos encuadrados dentro del área química como del área biológica, ya que sería totalmente ilógico realizar el desarrollo y elaboración de un medicamento sin conocer las características físicas y químicas de los principios activos que intervienen, así como no tener en cuenta las circunstancias con las que se va a encontrar el medicamento cuando se administra a un organismo para obtener una respuesta terapéutica.

En el actual plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia, la Farmacia Galénica se ha desglosado en una serie de disciplinas, tanto troncales como de libre configuración, que se pueden englobar todas ellas en la Tecnología Farmacéutica, encuadrada en el Área Tecnológica, y Biofarmacia y Farmacocinética, pertenecientes al Área Biológica. Es indudable que la Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia y Farmacocinética tienen una entidad suficiente para justificar su estudio individualizado; sin embargo, la necesidad de recurrir a su conjunto para resolver los problemas que les son propios determina que se mantenga el término de investigación galénica como aquella que se realiza para la resolución de un problema terapéutico haciendo uso de los conocimientos que proporciona la Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y la Farmacocinética.

Tecnología Farmacéutica: conceptos básicos

Debe entenderse por *tecnología,* de acuerdo con la definición dada por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua, el "conjunto de los conocimientos pro-

pios de un oficio mecánico o arte industrial". Si se le aplica el término *farmacéutica* nos estamos refiriendo al conjunto de los conocimientos aplicables al arte de elaborar medicamentos. En definitiva, la Tecnología Farmacéutica se ocupa de todos los aspectos relacionados con el diseño, la elaboración y evaluación de las formas de dosificación de los medicamentos. El término *tecnología* no supone un desmerecimiento frente al de *ciencia,* ya que ambos términos acercan cada vez más sus posiciones y, en un mundo industrial, se asocian cada vez con mayor firmeza. De forma alternativa una de ellas se adelanta respecto a la otra, pero los progresos que se producen en los dos ámbitos se condicionan mutuamente y su interdependencia crece sin cesar. Así, del mismo modo que los procedimientos industriales se benefician de los avances de la ciencia, en ocasiones innovaciones importantes en el campo de la tecnología, originadas muchas veces por imperativos económicos, se sitúan a la vanguardia de la ciencia y actúan como estímulo de ésta.

Llegados a este punto, es conveniente establecer el significado de algunos de los términos que ya aparecen en la definición de Tecnología Farmacéutica o que van a surgir a lo largo de los diferentes capítulos de este libro.

— *Medicamento.* Todo producto que, convenientemente administrado al organismo, es capaz de prevenir, curar, paliar o diagnosticar un estado patológico. En esta definición se encuentran implícitos dos elementos característicos de todo medicamento.

— *Principio activo o fármaco.* Es la sustancia responsable de la aparición de un efecto farmacológico que permite cumplir, después de administrar un medicamento en una situación patológica, con la finalidad deseada.

— *Forma de dosificación.* Está implícitamente incluido en la expresión "convenientemente administrado", ya que habitualmente es necesario dotar al principio activo de unas características que lo hagan adecuado para su administración al organismo. El concepto *forma de dosificación* ha evolucionado ampliamente hasta el concepto actual; durante muchos años se consideró simplemente como la forma que había que dar a un fármaco o principio activo para su administración a un organismo, pero actualmente las exigencias son mayores, ya que la forma de dosificación debe contener el o los principios activos en las cantidades adecuadas, mantenerlos inalterados durante su conservación en las condiciones especificadas y garantizar que va a producir una respuesta terapéutica satisfactoria. Por ello la forma de dosificación se considera como el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento características adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia terapéutica. Aunque la denominación *forma de dosificación* recoge mejor la definición expuesta, sin embargo es también muy frecuente el empleo de *forma farmacéutica,* por lo que se pueden considerar ambas denominaciones como sinónimas. Los objetivos que se persiguen con la transformación de un principio activo en una forma de dosificación son muy numerosos; cabe señalar, como más habituales, los siguientes:

- Posibilitar la administración de principios activos utilizados en dosis muy reducidas.
- Proteger el principio activo de los agentes atmosféricos.
- Proteger el principio activo de los efectos destructivos del medio gástrico.
- Mejorar las características organolépticas del principio activo.
- Proporcionar formas líquidas a partir de principios activos sólidos.
- Posibilitar la administración de principios activos a través de una determinada vía.
- Controlar la absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.

Las posibilidades de administrar un medicamento a un organismo son actualmente muy numerosas, dado el elevado número de vías de administración, algunas de las cuales se recogen en el siguiente cuadro:

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE ADMINISTRACIÓN
Corazón	Intracardiaca
Arterias	Intraarterial
Venas	Intravenosa
Boca	Oral
Tracto gastrointestinal	Peroral
Recto	Rectal
Uretra	Intrauretral
Vagina	Vaginal
Piel	Cutánea Transdérmica
Tejido subcutáneo	Subcutánea
Músculo	Intramuscular
Cavidad nasal	Intranasal
Conjuntiva	Conjuntival
Pulmón	Pulmonar

Si se combina el lugar de administración con el estado físico de la forma de dosificación, se puede establecer la siguiente clasificación de las formas de dosificación:

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMA DE DOSIFICACIÓN
Oral	Sólido	Cápsulas, comprimidos, grageas, granulados
	Líquido	Soluciones orales, jarabes, elixires, suspensiones y emulsiones orales
Rectal	Sólido	Supositorios
	Líquido	Enemas
Parenteral	Sólido	Comprimidos de implantación
	Líquido	Soluciones inyectables, suspensiones y emulsiones inyectables
Piel y mucosas	Semisólido	Pomadas
	Líquido	Colirios, gotas nasales y gotas óticas
	Gas	Aerosoles

La administración de un principio activo a través de una vía alternativa, controlar su absorción y fundamentalmente dirigirlo selectivamente, no es posible con las clásicas formas de dosificación que se acaban de exponer. Sin embargo el desarrollo del concepto *sistema terapéutico* y su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de las tecnología farmacéutica de tal forma que hoy día se habla de formas de dosificación convencionales y de nuevas formas de dosificación.

— *Sistemas terapéuticos.* Son formas de dosificación que liberan uno o más principios activos de forma continua, bajo una pauta preestablecida y durante un período de tiempo determinado. La idea y posterior desarrollo se debe a Zaffaroni, el cual pensó hacer medicamentos de manera que su principio activo no se liberara de forma masiva en el organismo, tal como sucedía con las clásicas formas de dosificación, sino hacerlo a menor velocidad pero constante o, mejor aun, constantemente adaptada a las necesidades del momento. El término de *sistema terapéutico* no ha tenido mucho éxito; es más frecuente hablar de *sistemas de liberación controlada* o bien de *sistemas vectorizados* en el caso en que el medicamento sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido.

El proceso de transformación de un principio activo en medicamento implica la incorporación de una serie de sustancias auxiliares, denominadas excipientes, y de una serie de procesos, más o menos complejos, que a su vez pueden estar constituidos por una serie de operaciones tipo, conocidas como *operaciones unitarias* u *operaciones básicas.*

— *Excipientes.* Son sustancias o mezclas de sustancias carentes, por sí mismas, de actidad farmacológica que se usan conjuntamente con el principio activo para facilitar la preparación y empleo del medicamento. En algunos casos la finalidad de un excipiente es posibilitar la obtención de una determinada forma de dosificación, como por ejemplo cuando a un principio activo se le adiciona un excipiente que proporcione una mezcla apta para obtener un comprimido. En otros casos el excipiente tiene que ver más con el mantenimiento de la integridad del principio activo, no sólo durante las operaciones de obtención de una forma de dosificación, sino también durante el período de almacenamiento del medicamento hasta su administración a un organismo.

El conocimiento del importante papel que los excipientes pueden desempeñar en la liberación de un principio activo y, por lo tanto, en la actividad terapéutica de un medicamento constituye uno de los avances más significativos en el campo de la tecnología farmacéutica. La introducción de nuevos excipientes que facilitan los procesos de transformación de un fármaco en medicamento, así como el empleo de excipientes de tipo polimérico que, bien a través de procesos fisicoquímicos o bioquímicos, son capaces de controlar la liberación de un principio activo, permiten vislumbrar el creciente interés de la tecnología farmacéutica por estas sustancias, que no deben ser consideradas, como así ha sucedido durante muchos años, como meras sustancias inertes, pues desempeñan un papel primordial en el diseño de las modernas formas de dosificación. Ello ha llevado a establecer que los excipientes deben cumplir una serie de exigencias, tanto físicas como químicas, cuya aplicación sistemática ha hecho posible una estandarización cada vez más estricta de los mismos.

— *Operaciones básicas.* La inclusión de un principio activo en una forma de dosificación puede ser un largo proceso que requiere un cierto número de manipulaciones, cada una de las cuales se conoce con el nombre de *operación básica.* Así por ejemplo, si queremos obtener un comprimido se podrían necesitar las operaciones de pulverización del principio activo hasta que tenga el tamaño de partícula adecuado, seguidamente se incorporaría el o los excipientes que se mezclarían con el principio activo y, finalmente, se realizaría la compresión de la mezcla obtenida. La pulverización, mezcla y compresión constituirían, en este ejemplo, las operaciones básicas utilizadas para la obtención del comprimido.

Algunos autores prefieren denominar las operaciones básicas como *operaciones farmacéuticas* porque son operaciones ejecutadas con el fin de obtener una forma de dosificación. No obstante se debe tener en cuenta que muchas de las operaciones farmacéuticas son comunes a otras muchas actividades industriales, por lo que no es aconsejable adjetivar la denominación de *operación básica,* y sí en cambio se deben considerar como operaciones básicas en tecnología farmacéutica algunas operaciones como la esterilización o la purificación del agua para uso farmacéutico.

— *Sistemas farmacéuticos.* Con frecuencia, en el largo proceso de transformación de un principio activo en un medicamento, se obtienen productos intermedios que pueden dar lugar a diferentes formas de dosificación. Estos productos intermedios se conocen con el nombre de *sistemas farmacéuticos* y la necesidad de producir medicamentos a escala industrial ha determinado un mayor conocimiento de los aspectos físicos y fisicoquímicos de los mismos. Como sistemas farmacéuticos podemos considerar los sólidos pulverulentos, las suspensiones, emulsiones, etc.

Desarrollo de la Tecnología Farmacéutica

La Tecnología Farmacéutica ha experimentado un rápido desarrollo en las dos últimas décadas, el cual se justifica por razones de muy diversa naturaleza. Una de las razones es de tipo económico, ya que en los últimos años han crecido de forma extraordinaria los costes asociados a la introducción en el mercado farmacéutico de un nuevo principio activo, tal como se recoge en el presente cuadro:

Gastos de investigación y productividad en la industria farmacéutica norteamericana

	1960	*1965*	*1975*	*1990*
Gastos de investigación (millones de dólares)	< 100	365	1.062	8.229
Productividad (nº medicamentos que recibieron su aprobación)	50	25	15	23
Eficiencia	< 2	15	71	358
Tiempo necesario para obtener una aprobación	2	–	10-15	> 12

El creciente coste de la investigación farmacéutica, el largo tiempo necesario para la comercialización de un nuevo medicamento y el reducido tiempo de que se dispone para la explotación de la patente de un medicamento determinaron la necesidad de incorporar principios activos, ya conocidos, a nuevas formas de dosificación con el fin de obtener un mejor perfil terapéutico.

La necesidad de producir medicamentos de forma masiva ha determinado importantes progresos en el campo de la tecnología farmacéutica, entre los que se pueden citar los siguientes:

— La introducción de un gran número de nuevos excipientes, cuyas adecuadas características hacen posible la elaboración, por procemientos relativamente sencillos, de formas de dosificación de alta calidad como sucede con los denominados excipientes de compresión directa que facilitan, en algunas ocasiones, la obtención de comprimidos que requerían largos procesos de elaboración.

— El desarrollo de numerosas técnicas útiles para la caracterización tanto de los principios activos como de los excipientes implicados en la elaboración de formas de dosificación, cuya aplicación sistemática ha permitido una estandarización de los mismos. En el campo de los sólidos pulverulentos, la aplicación de técnicas como la microscopia electrónica o el procesado digital de imágenes ha permitido llegar en la caracterización a niveles insospechados no hace muchos años.
— El mejor conocimiento de los principios fisicoquímicos que rigen los fenómenos que tienen lugar en los sistemas dispersos. En este sentido los avances en el campo de la tecnología de las suspensiones y emulsiones representa un buen exponente de la repercusión práctica de un profundo conocimiento de las bases teóricas sobre las que se asienta la elaboración de estos sistemas.
— La profundización en el estudio de los fundamentos científicos de las operaciones básicas que constituyen el entramado de los procesos industriales y la introducción de ciertas variantes en algunas operaciones clásicas, ha hecho posible la resolución de importantes problemas. En este campo, un buen ejemplo lo constituye la filtración cuya importancia en farmacia se ha visto reforzada con la aparición de técnicas de filtración que permiten realizar la esterilización de preparados farmacéuticos termolábiles.
— La generalización del uso de las técnicas de automatización que, además de una gran reducción en trabajo, tiempo y espacio, permiten una autorregulación de los procesos por medio de circuitos *feed-back*. En este sentido son los procesos de granulación y compresión los que están recibiendo una mayor atención, así como el empleo de máquinas comprimir instrumentalizadas que interpretan las señales de fuerza de compresión en términos de la cantidad de material que se está comprimiendo y que, de manera automática, permiten un rejusten de las condiciones del proceso.
— La necesidad de diseñar formas de dosificación adecuadas para administración de medicamentos cuyos principios activos difieren en muchas de sus características de los que hoy en día son habituales. La mayor parte de estos nuevos principios activos son péptidos y proteínas, y su utilización en terapéutica depende de la capacidad de su producción a escala industrial y del desarrollo de formas de dosificación adecuadas que permitan resolver los serios problemas de estabilidad que presentan. En este sentido la tecnología del ADN recombinante y la preparación de anticuerpos monoclonales permitirán, la primera, producir moléculas complejas en cantidades suficientemente grandes y coste-efectivas para su utilización en terapéutica. El primer producto de biotecnología comercializado fue la insulina humana, seguida de la hormona de crecimiento y del factor activador del plasminógeno tisular; asimismo se encuentran varias moléculas más en diversas fases de investigación clínica.

La preparación de anticuerpos monoclonales, que permitan dirigir de forma selectiva un principio activo o un sistema farmacéutico hacia su lugar de acción, constituye un interesantísimo campo de investigación para muchos medicamentos y particularmente los antineoplásicos, cuyos serios efectos adversos pueden quedar muy disminuidos al ir dirigidos específicamente a las células tumorales.

Otro aspecto relacionado con estos nuevos principios activos es el desarrollo de procedimientos de mejora de la difusión y transporte a través de membranas biológicas, ya que ello permitiría su utilización a través de vías alternativas a la vía parenteral y un mayor grado de cumplimiento por parte del paciente. En este sentido, podemos citar la administración de moléculas polipeptídicas por vía nasal y los numerosos trabajos que se están realizando con la finalidad de administrar la insulina por una vía alternativa a la subcutánea.

La producción industrial de medicamentos y los retos que plantean los nuevos principios activos de la era biotecnológica, constituyen un motor importante de la investigación en tecnología farmacéutica, aunque también se deben considerar las crecientes exigencias en cuanto a la calidad que han de satisfacer los medicamentos. Las condiciones de conservación de los medicamentos fueron expresadas, durante muchos años, por las vagas normas oficiales de "consérvese en lugar fresco y seco", pero con la introducción de los productos biológicos comienzan a vislumbrarse, aunque todavía no asentadas con una base teórica y proyección práctica, los conceptos de *estabilidad* y *caducidad* que fueron desarrollados a partir de los años cincuenta. Se establece en esta década que principios activos, hasta entonces considerados como estables, podían sufrir una pérdida de su actividad, por lo que los preparados farmacéuticos debían considerarse como sistemas fisicoquímicos de vida limitada, lo que se traduce en la necesidad de establecer una pérdida de actividad aceptable y fijar el tiempo transcurrido desde su preparación hasta alcanzar el límite establecido.

Un cambio importante en cuanto a las exigencias que deben cumplir los preparados farmacéuticos comienza a producirse en la década de los años sesenta en la que se comienza a vislumbrar la posibilidad de que aparezcan problemas de ineficacia terapéutica en formulaciones que cumplían con los criterios de calidad vigentes hasta entonces. Los resultados de los estudios llevados a cabo en esta línea revelaron la insuficiencia de unas especificaciones, basadas exclusivamente en criterios analíticos y farmacotécnicos, por lo que se requiere una aproximación biológica al diseño y elaboración de las formas de dosificación. Fruto de esta aproximación es el nacimiento de la Biofarmacia y el fuerte impulso que experimenta la Farmacocinética que, a su vez, marcan profundamente el desarrollo posterior de la Tecnología Farmacéutica.

Si, dentro de la complejidad de una evolución tan importante, hubiese que señalar una idea como responsable en mayor medida de la misma, se señalaría el concepto de *biodisponibilidad*, el cual se puede definir como la cantidad de principio activo contenido en una forma de dosificación que alcanza inalterado la circulación sistémica y la velocidad con que se realiza este proceso. Sea cual sea la perspecti-

va desde la que se contemple la forma de dosificación, la biodisponibilidad se ha convertido en un criterio determinante para la evaluación de su calidad.

Dados los numerosos factores, tanto tecnológicos como biofarmacéuticos, que confluyen en la obtención de una forma de dosificación, incluso en las más sencillas, resulta de importancia capital en su diseño el empleo de técnicas de optimización estadística adecuadas para que, con un reducido número de experiencias, se puedan desvelar aquellos factores que resulten más críticos en su desarrollo e identificar la formulación más adecuada.

Finalmente, de acuerdo con la idea de que la calidad de un producto debe entenderse como algo que se genera a lo largo del proceso de elaboración, ha surgido la necesidad de delimitar los riesgos asociados a un determinado proceso y de reducirlos en la mayor medida posible. Ello ha generado el concepto de *validación de procesos* definido por la FDA como un programa documentado que proporciona un elevado grado de seguridad de que un proceso específico conduce a la obtención de un producto con las especificaciones y los atributos de calidad previstos. Aunque inicialmente los protocolos de validación se aplicaron a los procesos de esterilización, se han generalizado y se han convertido en habituales para la elaboración de cualquier forma de dosificación, materias primas, métodos analíticos, etc.

La Tecnología Farmacéutica, en el momento actual, se encuentra en una posición excelente tras la resolución de los numerosos problemas que la han llevado desde una ciencia artesanal hasta una ciencia con una fuerte base científica. Su futuro se presenta altamente atractivo e ilusionante por los retos con los que se debe enfrentar, particularmente con la introducción de los nuevos medicamentos obtenidos por biotecnología, cuya posibilidad de utilización terapéutica está fuertemente condicionada a la obtención de adecuadas formas de dosificación.

José Luis Vila Jato

Parte I

Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos

1

Preformulación

1.1. Concepto de preformulación

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. Para obtener el medicamento es necesario mucho trabajo multidisciplinar hasta que se obtiene la forma farmacéutica más adecuada para ese principio activo. Parte de los muchos aspectos a tener presentes en el desarrollo de un medicamento se muestran en el cuadro 1.1.

Todos esos aspectos y características están relacionados entre sí, por lo que los trabajos a realizar se deben coordinar y en muchas ocasiones repetir varias veces hasta llegar a la formulación definitiva. Por ejemplo, las características de absorción *in vivo* se estudian con el principio activo en una primera fase de preformulación, y luego se repiten los estudios con las distintas formulaciones desarrolladas y que se pretenden comercializar. Si se cambia el tamaño de partícula del principio activo utilizado como materia prima, se debe estudiar su influencia en la absorción. Lo mismo sucede si se detecta la presencia de polimorfos, si se utilizan distintas sales o ésteres del princio activo... Por todo ello no es de extrañar que los estudios de formulación de un medicamento puedan durar varios años. Incluso se considera al medicamento como "vivo" en el sentido cambiante, ya que con el tiempo varían sus propiedades (es preciso estudiar su estabilidad) y puede ser necesario realizar cambios de formulación, incluso después de haberse comercializado (estudios de reformulación) para mejorarlo, adaptarlo a nuevos requerimientos del mercado evitar algunos inconvenientes que se manifiestan con el uso.

El trabajo que abarca el conocimiento de las características básicas tanto biofarmacéuticas como fisicoquímicas que van a influir en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento se conoce como estudios de *preformulación.*

A lo largo de este capítulo se van a estudiar los siguientes aspectos que afectan el desarrollo de un medicamento:

- Consideraciones previas farmacodinámicas y generales.
- Características biofarmacéuticas.
- Características fisicoquímicas y farmacotécnicas.

CUADRO 1.1
Distintos aspectos que hay que tener presentes en la etapa de preformulación

CONSIDERACIONES PREVIAS
Propiedades farmacodinámicas: — Finalidad terapéutica — Efectos tóxicos — Reacciones adversas — Dosis — Características farmacocinéticas — Frecuencia de administración *Características de los enfermos a los que se dirige:* — Aceptación y comodidad del medicamento — Coste del medicamento
CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS
— Biodisponibilidad — Vía de administración — Características biofarmacéuticas de la formulación
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y FARMACOTÉCNICAS
— Cristalinidad y polimorfismo — Punto de fusión — Solubilidad — Fluidez — Estabilidad — Compatibilidad

1.2. Consideraciones previas en el desarrollo del medicamento

Una vez que se conoce una molécula que tiene unas buenas propiedades farmacológicas que la hacen interesante para su utilización terapéutica (con más ventajas terapéuticas que efectos secundarios tóxicos), es necesario poner a punto la forma farmacéutica que se quiere utilizar con ese fármaco.

Los aspectos terapéuticos se deben tener siempre presentes en el desarrollo de una formulación. Así, si el objetivo es el tratamiento de un proceso patológico agudo, la formulación a desarrollar debe tener una acción lo más rápida posible, mientras que si es un tratamiento preventivo de una alteración crónica hay que tener presentes la duración del efecto del medicamento y puede ser interesante utilizar formulaciones de larga duración. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de un infarto con nitroglicerina la formulación varía si es para el tratamiento agudo de infarto (formulaciones sublinguales) o si es como preventivo de infarto (parches transdérmicos).

En el desarrollo y puesta a punto de la forma farmacéutica más adecuada para un medicamento es necesario tener siempre presente al enfermo al cual va destinado. Por lo que siempre que sea posible se debe intentar desarrollar formulaciones cómodas de administrar y que produzcan el efecto terapéutico buscado. Si el medicamento se toma por vía oral y tiene un sabor desagradable puede no ser bien aceptado por el paciente y lo lógico es intentar enmascarar el sabor desagradable mediante formulaciones en las que se recubra el principio activo y/o incluir edulcorantes y aromas que mejoren su tolerancia por parte del enfermo. También es importante tener presente la frecuencia de aplicación en el desarrollo de las formulaciones. Desde el punto de vista de la comodidad para el paciente, se considera que la administración de 1 o 2 veces al día por vía oral es la situación ideal. Medicamentos que se deben tomar más frecuentemente (por ejemplo 4 veces al día) pueden generar problemas de adecuado seguimiento de las pautas posológicas y son más incómodos de utilizar.

Desde el punto de vista de la comodidad para el enfermo lo ideal es utilizar la vía de administración oral, ya que ésta es la forma de entrada fisiológica de sustancias en el organismo. Por esta razón, la mayor parte de las nuevas formulaciones que aparecen en el mercado lo hacen en formas de dosis orales, generalmente comprimidos o cápsulas. Solamente cuando por requerimientos patológicos (por ejemplo enfermedades de la piel), problemas de biodisponibilidad oral (caso de la insulina), casos de urgencia (tratamiento de choque anafiláctico), pérdida de conciencia o alteraciones digestivas (tratamiento postquirúrgico) así lo requieran se necesitará utilizar otras vías alternativas a la oral. En estudios de distribución de formas farmacéuticas comercializadas en los últimos años en la Unión Europea los comprimidos y cápsulas representan aproximadamente el 60%, líquidos orales el 16% e inyectables 15%. El resto de formas farmacéuticas (supositorios, preparados tópicos, colirios, aerosoles...) en total no llegan al 11%. Como se puede apreciar, las formas orales (comprimidos, soluciones y cápsulas) representan prácticamente el 75% de las formulaciones comercializadas.

Las características farmacocinéticas se deben tener muy en cuenta en el desarrollo de nuevas formulaciones, ya que las peculiaridades de absorción y eliminación pueden influir en el tipo de formulación a emplear. Así, en los medicamentos con rápida eliminación del organismo puede ser interesante el desarrollo de formulaciones de cesión prolongada para intentar alargar su acción y distanciar las

tomas, facilitando la administración al enfermo, como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, las características de absorción varían según la vía utilizada y dependiendo de cómo se aplique el medicamento se pueden obtener distintas características de biodisponibilidad, como se verá posteriormente con más detalle.

1.3. Consideraciones biofarmacéuticas

Para conseguir el efecto terapéutico buscado es necesario que el principio activo llegue a su lugar de acción. La cantidad de fármaco y el tiempo que tarda en llegar y en desaparecer del lugar de acción condicionan la respuesta farmacológica (efecto y duración de efecto). Esta respuesta depende de una serie de características propias del fármaco (cualidades fisicoquímicas), pero también de las particularidades de la formulación (peculiaridades farmacotécnicas). Ambas están relacionadas e influyen en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento. El conocimiento en detalle de todos estos atributos se debe abordar durante la etapa de preformulación y es lo que se va a desarrollar a continuación, aunque muchas de ellas se verán con más detalle en otros capítulos.

1.3.1. Biodisponibilidad

La forma en que un medicamento se administra condiciona su actividad farmacológica. Mediante la ciencia conocida como Biofarmacia se intenta racionalizar el desarrollo de medicamentos para que el aprovechamiento del fármaco sea máximo y sus efectos secundarios en el enfermo mínimos.

La Biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en la formulación y su absorción a través de membranas. De especial importancia en Biofarmacia es el estudio de la biodisponibilidad. Se define la *biodisponibilidad* como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre. Hay que tener presente que la mayoría de los medicamentos que se utilizan deben su acción farmacológica a su distribución en el organismo mediante la sangre y, de esta manera, alcanzan su lugar de acción. Por lo tanto, cualquier modificación en las concentraciones plasmáticas puede alterar las características farmacodinámicas y toxicológicas del medicamento. El objetivo en Biofarmacia es conseguir que la cantidad de medicamento que entre en el organismo produzca el máximo efecto terapéutico para el enfermo.

Las concentraciones plasmáticas que se obtienen con un principio activo después de su administración se pueden representar de forma gráfica según la relación entre concentraciones plasmáticas a distintos tiempos como se muestra en la figura 1.1.

En la curva de concentraciones plasmáticas de dicha figura se aprecian dos fases. En la primera fase predomina la absorción y existe un crecimiento de con-

centraciones en plasma hasta que se alcanza el valor máximo de concentración (Cmax). El tiempo al que se alcanza ese valor máximo es conocido por las siglas Tmax. Una vez que se alcanza el valor máximo comienza la segunda fase, en la que disminuyen los valores de concentración plasmática. Se puede calcular la biodisponibilidad según el valor del área bajo la curva que se obtiene al representar las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (en la figura se representa como área punteada) y se la suele conocer por las siglas en inglés de AUC *(Area Under Curve)*. Cuando se comparan las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de distintos principios activos y distintas formulaciones puede ser interesante contrastar la velocidad de absorción, lo que se puede hacer con facilidad mediante la comparación de los valores de Tmax. También se pueden cotejar las cantidades totales absorbidas mediante los valores de AUC; en ocasiones el Cmax puede suministrar información preliminar. Así, por ejemplo, en la figura 1.2 se comparan las concentraciones plasmáticas de dos formulaciones distintas administradas por vía oral.

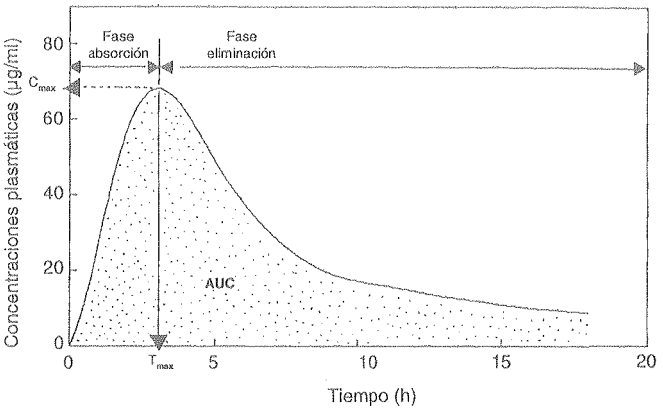


FIGURA 1.1. Curva de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos después de la administración oral.

Como se observa en la figura 1.2 se pueden obtener distintas concentraciones al modificar las formulaciones. En la formulación A se obtiene una absorción más rápida, por lo que tiene un Tmax menor que en la formulación B. En cuanto a los valores de Cmax, generalmente disminuyen al retrasarse la absorción, como se puede ver en la figura 1.2 (Cmax de A > Cmax de B). Los valores de AUC también varían según la formulación; en este ejemplo el de A es mayor que el de B, por lo que A tiene mayor biodisponibilidad que B.

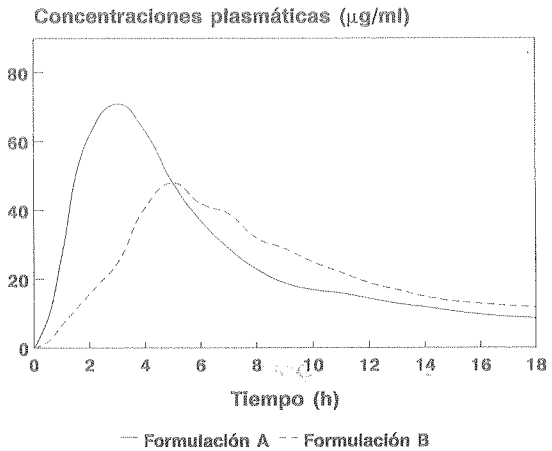


FIGURA 1.2. Curva de concentraciones plasmáticas a distintos tiempos después de la administración oral de dos formulaciones.

Los estudios biofarmacéuticos permiten desarrollar las formulaciones de medicamentos de una forma racional a partir de sus características farmacocinéticas. En algunos principios activos que se utilizan para el tratamiento local de una alteración, puede no ser necesaria la presencia del mismo en sangre, ya que ésta implicaría una acción en órganos que podría producir efectos secundarios no deseados. En estos casos es preferible, si es posible, la administración directa en los órganos afectados, que pueden ser piel, ojos, nariz, garganta, recto... De esta manera se pueden administrar medicamentos con acción antiinfecciosa, antihistamínicos, antiinflamatorios... En otros muchos casos puede sí ser necesario administrar el medicamento buscando una acción sistémica (paso a la sangre del principio activo). En esta última se hace imprescindible tener en consideración las características fisiológicas de la vía de administración elegida porque ésta condiciona el desarrollo de la formulación.

1.3.2. Características fisiológicas de la vía de administración

Cada vía de administración tiene unas características fisiológicas distintas que dan lugar a diferentes condicionantes biofarmacéuticos a tener presentes cuando se desarrolla una forma farmacéutica. Lógicamente los excipientes y las peculiaridades de la formulación varían con la vía de administración. Por ejemplo no serán iguales las propiedades de una solución tópica antialopécica que las de una solución oftálmica. Los excipientes en cada caso deben adaptarse a los requerimientos fisiológicos del lugar donde se va a aplicar el medicamento. En un colirio se deben

tener presentes requerimientos de pH e isotonicidad que no suelen ser tan estrictos en la administración tópica en la piel, ya que la mucosa ocular es más sensible que la epidermis. En estos dos ejemplos citados se debería estudiar cómo se administra el medicamento, la cantidad que queda disponible para su acción; y si se produce o no absorción del principio activo, qué cantidad llega a sangre ya que esto puede implicar efectos secundarios no deseados en un tratamiento local.

Dependiendo de la vía de administración y con un adecuado desarrollo del medicamento, se puede conseguir que la biodisponibilidad varíe entre una absorción completa y rápida o una absorción lenta y prolongada durante largos períodos de tiempo, e incluso en ocasiones puede ser deseable obtener una absorción sistémica prácticamente nula, situación de la administración tópica comentada anteriormente. En cada caso depende del objetivo terapéutico deseado. Una vez que el principio activo se absorbe, su distribución y eliminación en el organismo no suele estar influida por la formulación.

El efecto de la vía de administración en las características biofarmacéuticas de un medicamento se puede ver en la figura 1.3 en la que se muestran las concentraciones plasmáticas obtenidas después de la administración por tres vías diferentes (oral, intramuscular e intravenosa) del mismo fármaco a la misma dosis.

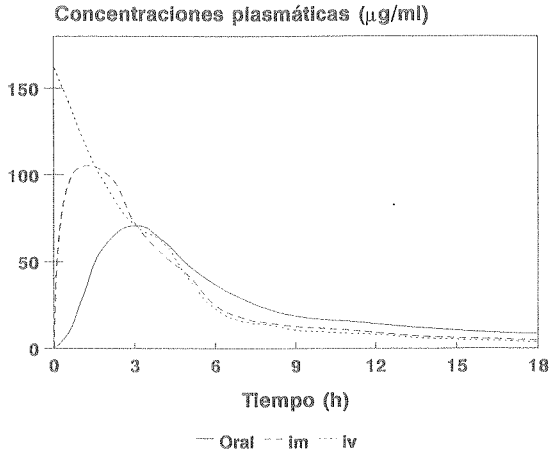


FIGURA 1.3. Concentraciones plasmáticas obtenidas después de la administración del mismo fármaco por vía oral, intramuscular e intravenosa.

Como se puede observar, por vía intravenosa se obtiene instantáneamente la máxima concentración plasmática, por lo que está considerada como la vía de urgencia. Tiene, sin embargo, el inconveniente de la incomodidad de su administración y la posibilidad de aparición de efectos secundarios debidos a las grandes

concentraciones que se obtienen durante los primeros momentos después de su aplicación. Otro inconveniente es que los efectos duran menos tiempo que cuando se administran por otras vías, lo que hace necesario en muchos casos repetir la dosis.

En el ejemplo de la figura 1.3, se muestra que después de la administración intramuscular se obtienen con rapidez concentraciones plasmáticas. En la práctica las formulaciones intramusculares pueden ser de rápida cesión como la mostrada en la figura, pero en ocasiones se formulan con sustancias oleosas para retrasar la liberación del principio activo en el músculo donde se inyecta el preparado, es decir, retrasar así la absorción y prolongar el efecto.

En la figura 1.3 se puede observar que con la toma oral es necesario que pase más tiempo hasta obtener la concentración plasmática máxima, lo cual supone un inconveniente para el enfermo, que se compensa por la comodidad de la administración. Otro posible inconveniente de la vía oral es que en muchas ocasiones la biodisponibilidad es menor que por vía intravenosa. En el ejemplo, no es el caso puesto que el area bajo la curva (AUC) es aproximadamente el mismo en las tres formulaciones representadas (biodisponibilidad prácticamente 100%). Sin embargo, en principios activos que se puedan alterar a pH ácido al administrarlos por vía oral se pueden degradar en estómago y su biodisponibilidad será inferior al 100%. Una forma de evitar esto es utilizar formas con cubiertas gastrorresistentes. Otra razón de disminución en la biodisponibilidad oral son los problemas de solubilidad; para resolverlos se usan en ocasiones como solventes aceites o polialcoholes que pueden aumentar la biodisponibilidad oral de fármacos lipófilos. En otras ocasiones, el problema puede ser que el fármaco no es lo suficientemente lipófilo para difundir y absorberse cuando se administra por vía oral, como sucede por ejemplo con los antibióticos aminoglucósidos.

Las características biofarmacéuticas (liberación y absorción) del principio activo condiciona la dosis y forma farmacéutica final del medicamento.

1.3.3. Factores limitantes de la absorción

La absorción de fármacos se suele producir como consecuencia de los siguientes procesos (figura 1.4):

— Disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo.
— Disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico.
— Absorción a través de membrana y paso a circulación sistémica.

La velocidad de absorción del principio activo depende al final del proceso que se desarrolle más lentamente, dicho proceso se conoce como factor limitante de absorción. En algunos fármacos con bajas características de solubilidad en medio

acuoso el factor limitante será la disolución del principio activo. En medicamentos en los que se quiere prolongar la absorción se recurre en ocasiones a formas de cesión sostenida en las que se puede controlar la disgregación (formas matriciales) y/o la disolución del principio activo, siendo en estos casos las etapas limitantes de la absorción la disgregación y/o la disolución. En otros casos el límite puede ser el proceso de absorción, caso de productos muy lipídicos como vitaminas liposolubles que necesitan la presencia de sales biliares en el tracto digestivo para la formación de micelas y su posterior absorción por pinocitosis. En otros principios activos muy hidrosolubles el factor limitante también puede ser la absorción (caso por ejemplo de la vitamina B_{12}), ya que para que se produzca la absorción suele ser necesario un cierto carácter lipídico que facilite la difusión del principio activo a través de la membrana.

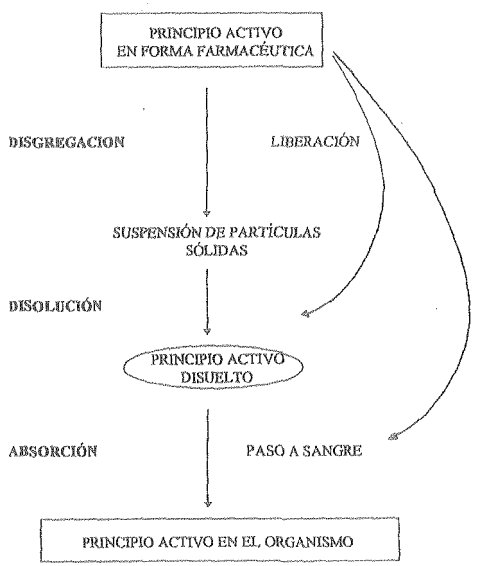


FIGURA 1.4. Procesos implicados en la absorción de medicamentos.

La absorción del principio activo, y por lo tanto su biodisponibilidad, depende, en consecuencia, de las características de liberación de la forma farmacéutica en que se administre el fármaco (en la que puede estar implicada la disgregación), de la velocidad de disolución del principio activo y de las cualidades de absorción de las membranas en las que se debe producir la absorción del mismo. Estas características se describen con mayor detalle a continuación.

A) Disgregación

Puede definirse la disgregación como el proceso mediante el cual el medicamento en contacto con un medio acuoso pierde su forma y queda disuelto o en suspensión de partículas sólidas. Suele ser un paso previo a la disolución y, aunque hubo una época en la cual se aceptó que una rápida disgregación implicaba una rápida disolución y valores altos de biodisponibilidad, la experiencia demostró que no siempre es así. Hoy en día los ensayos de disgregación recogidos en las farmacopeas son controles farmacotécnicos simples y sencillos para conocer y garantizar la calidad de los lotes de formas orales sólidas (comprimidos y cápsulas) producidas en los laboratorios, pero, desde el punto de vista biofarmacéutico, el control más importante es el estudio de la velocidad de disolución, que es el que se correlaciona con mayor exactitud con las características de biodisponibilidad.

B) Disolución

La disolución se define como el proceso en el que una sustancia química se disuelve en un disolvente. En medios biológicos la disolución se realiza siempre en medio acuoso y suele ser un paso previo a la absorción sistémica (algunas sustancias muy lipídicas se pueden absorber por procesos de pinocitosis, sin disolución previa). En principios activos con baja hidrosolubilidad la velocidad de disolución es el factor limitante de la absorción.

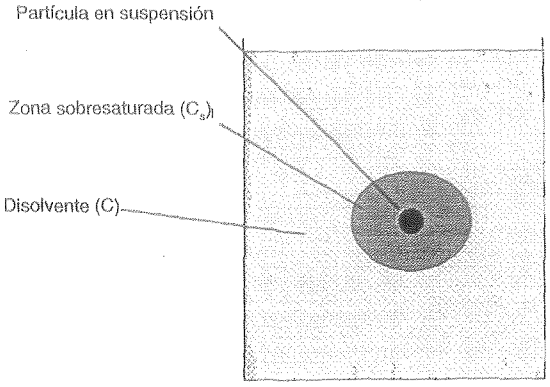
La velocidad de disolución está condicionada por una serie de parámetros relacionados mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dc/dt = K\,A\,(C_s - C) \qquad [1.1]$$

Donde dc/dt es la velocidad de disolución, K es la constante de velocidad que describe su difusión al medio, A es la superficie del sólido a disolver, C_s es la concentración a saturación en el medio líquido que rodea el sólido a disolver, y C es la concentración en el disolvente. De forma gráfica se puede ver en la figura 1.5.

Como se puede apreciar por la ecuación de Noyes-Whitney, la cinética de disolución depende de las características fisicoquímicas del principio activo, pero también de las características de formulación y del disolvente. El disolvente en el organismo, especialmente en el tracto gastrointestinal, es un medio acuoso en el cual el proceso de disolución se lleva a cabo a 37 °C y con agitación.

La disolución está condicionada por distintos factores fisicoquímicos y de formulación que pueden modificar la cantidad disuelta y la velocidad de disolución y, por ello, la biodisponibilidad.



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
BIBLIOTECA
Bg. As.

FIGURA 1.5. Disolución de una partícula sólida en un disolvente.

1.3.4. Características fisicoquímicas implicadas en la solubilidad

Aunque se comentarán con más detalle en un apartado posterior, merece la pena abordar aquí algunos de las propiedades que más pueden afectar a la solubilidad:

- Tamaño de partícula.
- Coeficiente de solubilidad.
- Cristalinidad.

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie de la partícula y, por lo tanto, según se vio en la ecuación de Noyes-Whitney, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño (por ejemplo, al micronizar un principio activo), aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución.

El coeficiente de solubilidad depende, entre otros factores, de si la molécula puede o no ser ionizada, si se utiliza una sal (y el tipo de sal), si es una forma anhidra o hidratada (generalmente las formas anhidras son más solubles). Todas estas características influyen en la solubilidad.

Que el principio activo esté o no cristalizado también afecta a la solubilidad y la velocidad de disolución. Las formas amorfas son generalmente más solubles que las formas cristalinas. Otra peculiaridad importante, en el caso de formas cristalinas, es la posible formación de polimorfos. Los polimorfos pueden presentar distintas características de solubilidad y, por lo tanto, distinta biodisponibilidad.

Por todas estas razones es necesario una buena caracterización fisicoquímica, como se comenta con más detalle en un apartado posterior.

1.3.5. Factores de formulación que influyen en la solubilidad

Los excipientes que se utilizan en la elaboración de la formulación pueden afectar a las propiedades de solubilidad del principio activo y, por lo tanto, a las características de absorción y biodisponibilidad. En el cuadro 1.2 se resume el efecto de varios excipientes en las características biofarmacéuticas (Shargel y Yu, 1993).

CUADRO 1.2
Efecto de distintos excipientes utilizados en formulaciones de administración oral en algunas características biofarmacéuticas

EXCIPIENTES	EJEMPLOS	K_a	Tmax	AUC
Disgregantes	Celulosa, almidón...	↑	↓	↑/–
Lubrificantes	Talco, estearato...	↓	↑	↓/–
Viscosizantes	Derivados celulósicos	↓	↑	↓/–
Agentes de recubrimiento hidrosolubles	Hidroxipropilmetil celulosas	–	–	–
Cubiertas entéricas	Acetoftalato de celulosa	↓	↑	↓/–
Cubiertas de cesión sostenida	Metilcelulosa, etil-celulosas, derivados acrílicos...	↓	↑	↓/–

↑: aumento; ↓: disminución; –: *sin efecto*; K_a: *constante de absorción*; Tmax: tiempo en que se alcanza la máxima concentración plasmática, AUC: es la sigla de área bajo la curva que relaciona concentraciones plasmáticas obtenidas a distintos tiempos y que refleja la biodisponibilidad.

Así, los agentes disgregantes, al disminuir el tiempo de disgregación, pueden aumentar la velocidad de disolución y absorción, con lo que se alcanzan antes las concentraciones plasmáticas máximas y pueden elevar la biodisponibilidad de principios activos con problemas de solubilidad. Los excipientes lubrificantes suelen ser lipídicos, por lo que repelen el agua y cuando se usan en cantidades grandes pueden disminuir la velocidad de disolución, retrasar la absorción y en algunos casos reducir la biodisponibilidad. Los polímeros de recubrimiento suelen menguar las características de absorción, aumentar el Tmax y pueden disminuir el valor de AUC, aunque en algunos casos, si son polímeros muy hidrosolubles, no alteran la velocidad de disolución, e incluso la aumentan en vez de retrasarla, como se ha descrito con algunas hidroxipropilmetil celulosas de baja viscosidad o con polivinilpirrolidonas. Con algunos de estos productos se puede conseguir elevar los valores de absorción, disminuir el Tmax y aumentar el AUC. Con otros excipientes los efectos en la solubilidad pueden variar según la cantidad de excipiente.

En otros casos se pueden producir interacciones entre los excipientes y determinados principios activos que pueden influir en la solubilidad y en sus características de absorción. Así, excipientes con carácter básico (como el bicarbonato sódico) pueden aumentar la solubilidad de principios activos ácidos (por ejemplo, el

ácido acetilsalicílico) y hacer más rápida la absorción. Otros excipientes pueden interaccionar formando complejos de distinta solubilidad; quiza el ejemplo más conocido es la interacción de las tetraciclinas con excipientes cálcicos (por ejemplo, el carbonato cálcico) en que se forman complejos insolubles que retrasan la velocidad de disolución.

Por todas estas razones, en los estudios de preformulación es necesario estudiar las características de velocidad de disolución del principio activo solo y en combinación con distintos excipientes. Estos estudios se realizan mediante pruebas *in vitro* que se encuentran tipificadas y estandarizadas en las farmacopeas.

1.3.6. *Ensayos de velocidad de disolución* in vitro

Estos ensayos sirven para conocer la velocidad con que un principio activo se disuelve en un medio líquido (generalmente acuoso) y la cantidad total que se disuelve. De esta manera, se puede conocer si existe alguna interacción excipiente/principio activo que afecte a la velocidad de disolución y, por lo tanto, pueda influir en la biodisponibilidad. Dado que la absorción se lleva a cabo en un tramo más o menos concreto del tracto digestivo, es primordial que, cuando el fármaco alcance la denominada ventana de absorción, esté ya al estado molecular, es decir, disuelto; de ahí la importancia que tiene el estudio del proceso de disolución del principio activo en la fase de preformulación y de la forma de dosificación en la fase de formulación. Un proceso de disolución inadecuado obliga a rediseñar la composición para asegurar la disolución del fármaco en el tiempo prefijado y según el objetivo marcado.

Para realizar los estudios de disolución se utilizan los dispositivos cuyas características aparecen recogidas en los códigos oficiales. En términos generales, se pueden describir como unos recintos termostatizados donde se encuentran las vasijas que contendrán el medio de disolución. Las vasijas pueden ser de vidrio o de policarbonato, de forma cilíndrica con el fondo redondo. Su capacidad es tal que permite utilizar hasta 1.000 ml de medio de disolución. Para mantener el medio homogéneo un vástago en forma de paleta, o con otro accesorio donde se incluirá la forma de dosificación que se va a ensayar, gira a una velocidad que se puede fijar de antemano. El conjunto permanece aislado del exterior para evitar evaporaciones. Mediante un orificio practicado en la tapa se pueden extraer las muestras durante el tiempo que dure el ensayo.

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución en distintas condiciones hasta comprobar y elegir cuáles son las más idóneas para caracterizar la disolución del principio activo y de sus formulaciones. Es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo* y posteriormente como medio de control rutinario de los lotes industriales a realizar cuando se comercialice el medicamento. Por estas razones, es necesario establecer las relaciones entre los estudio de cesión y disolución *in vitro* y las experiencias *in vivo*.

1.3.7. Correlación in vitro/in vivo

Como se ha comentado anteriormente, una vez que el método de velocidad de disolución se ha puesto a punto debe servir para correlacionar los resultados de un experimento en laboratorio, el de velocidad de disolución (método *in vitro*) con las características biofarmacéuticas de absorción (método *in vivo*). Esta correlación se puede hacer en aquellas formulaciones con principios activos en los que la absorción tiene como etapa limitante la velocidad de disolución y son probablemente las formulaciones del ácido acetilsalicílico las más estudiadas. Se pueden intentar correlacionar varios parámetros como son velocidad de disolución *in vitro* y velocidad de absorción *in vivo*, porcentaje de medicamento disuelto y porcentaje absorbido (indicaría biodisponibilidad), cantidad de medicamento disuelto y concentraciones plasmáticas... La figura 1.6 muestra la relación existente entre la biodisponibilidad y la cantidad de ácido acetilsalicílico disuelto a los 60 minutos en un aparato de velocidad de disolución, según el método de cestillos, utilizando seis formulaciones distintas con la misma cantidad de principio activo.

Como se puede apreciar en la figura 1.6, existe una relación directa entre la cantidad absorbida (expresada en la figura como biodisponibilidad) y los resultados del ensayo *in vitro* de velocidad de disolución. En general, al aumentar la velocidad de disolución suele aumentar la absorción y, por ello, la biodisponibilidad. En los principios activos cuyo proceso de absorción oral es rápido, pequeñas modificaciones en la formulación que alteren la velocidad de disolución se reflejan en cambios en la absorción y en las curvas de niveles plasmáticos obtenidos. Sin embargo, en aquellos fármacos en los que el proceso de absorción se produce lentamente (en los que la absorción es la etapa limitante), alteraciones en las formulaciones que afecten la disolución del principio activo puede que no se vean reflejadas en las características *in vivo*.

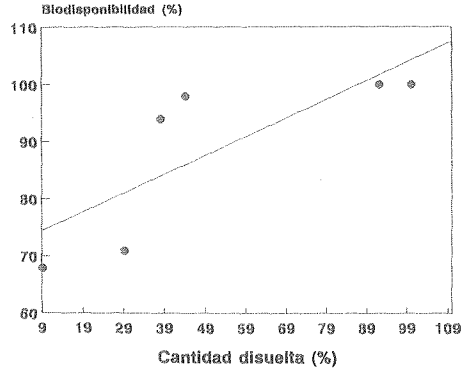


FIGURA 1.6. Relación entre la cantidad de medicamento disuelto *in vitro* y la biodisponibilidad obtenida con seis formulaciones distintas de ácido acetilsalicílico.

La figura 1.7 muestra los resultados de un estudio de velocidad de disolución de tres formulaciones distintas de paracetamol en solución amortiguadora pH 7,4 con paletas como medio de agitación. Las formulaciones representadas se corresponden con un granulado de paracetamol (formulación 1), paracetamol microencapsulado con ovoalbúmina (formulación 2) y paracetamol microencapsulado recubierto con polímero acrílico (formulación 3). Las curvas de concentraciones plasmáticas obtenidas con estas tres formulaciones administradas por vía oral se pueden ver en la figura 1.8. Como se puede apreciar en la figura 1.7, existen diferencias en la velocidad de disolución de las tres formulaciones. La formulación 1 cede muy rápido el paracetamol que se disuelve en muy poco tiempo y se absorbe con rapidez. La formulación 2 cede un poco más lentamente el paracetamol (de hecho, es útil para enmascarar su sabor amargo), pero el retraso en la disolución no es suficiente como para que se alteren las características farmacocinéticas cuando se compara con la formulación 1. Sin embargo, cuando se recubren las microcápsulas con polímeros acrílicos y se retrasa más la velocidad de disolución (formulación 3), entonces sí se aprecian algunas diferencias significativas en cuanto a sus características biofarmacéuticas y farmacocinéticas.

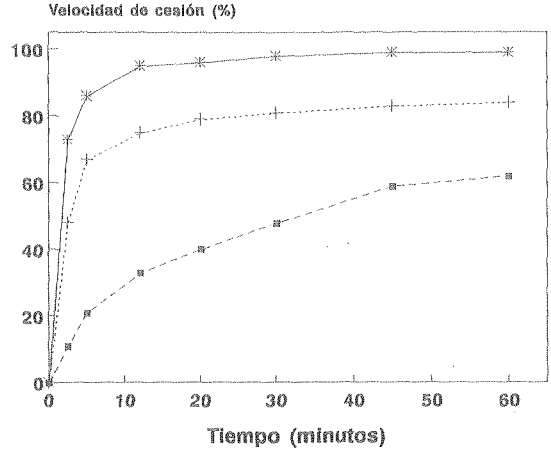


FIGURA 1.7. Velocidad de cesión *in vitro* de tres formulaciones de paracetamol en tampón pH 7,4. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

Existen numerosos casos de medicamentos en los que no hay buena correlación entre los ensayos de cesión *in vitro* y las características de biodisponibilidad *in vivo*. En estos casos conviene estudiar todas las posibles modificaciones que se

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de eritromicina.

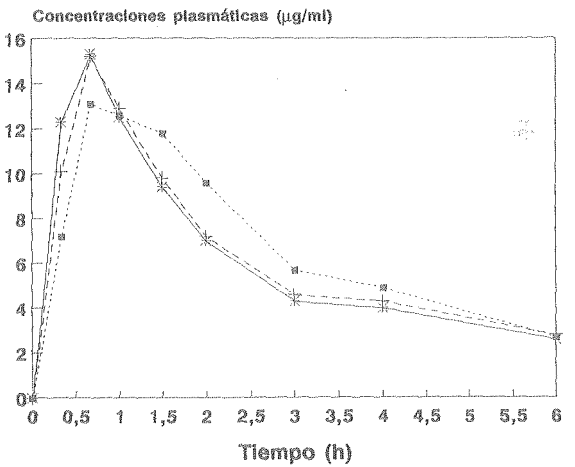


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz , humedad y oxígeno para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son sóli-

dos a las condiciones de temperatura y presión ambientales. Los principios activos al estado líquido son menos habituales y aún son menos frecuentes las moléculas activas gaseosas.

Entre los escasos fármacos de naturaleza líquida que se emplean en la actualidad se encuentran el nitrato de amilo (vasodilatador), el clofibrato (antihiperlipidémico), el dimecaprol (antídoto para el envenenamiento producido por arsénico, oro o mercurio), la nitroglicerina (antianginoso), la parametadiona (anticonvulsivante) y el ácido undecilénico (antifúngico), entre otros.

Los principios activos líquidos entrañan algunos problemas adicionales cuando se aborda su preformulación. Muchos de ellos son sustancias volátiles y, en consecuencia, deben de ser manejados en recipientes herméticamente cerrados para aislarlos de la atmósfera y así evitar pérdidas. El nitrato de amilo, por ejemplo, es un líquido amarillento volátil e inflamable incluso a bajas temperaturas. Se formula al estado líquido y se dosifica en ampollas de vidrio selladas que contienen una gasa. En el momento de la administración se rompe la ampolla con los dedos, el líquido humecta la gasa y se producen los vapores que inhala el paciente.

Este tipo de fármacos líquidos no se puede formular en forma de comprimidos, pero la nitroglicerina constituye una excepción. Se formula en comprimidos para su administración sublingual. Como tiene tendencia a liberarse del comprimido durante el período de almacenamiento, es importante que los comprimidos se acondicionen en recipientes de vidrio, si no van provistos de un recubrimiento que les aisle.

1.4.2. Microscopia

El exámen microscópico de la materia prima constituye una etapa importante dentro de la fase de preformulación. Esta técnica suministra información sobre la forma de las partículas: si son aciculares, laminares, de aspecto rugoso, etc. Asimismo se puede determinar si son de aspecto cristalino o amorfo. El tamaño de partícula es un parámetro que también se puede determinar por microscopia, e incluso puede proporcionar información de si ha habido modificaciones relativas al tamaño medio o a la forma a causa a la manipulación de la materia prima en alguna fase de los estudios de preformulación, o incluso detectar con las microfotografías las posibles diferencias entre las partículas de un lote a otro.

1.4.3. Tamaño de partícula

La disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma y

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopia óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopia óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, creci-

miento cristalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absorción, es decir, su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

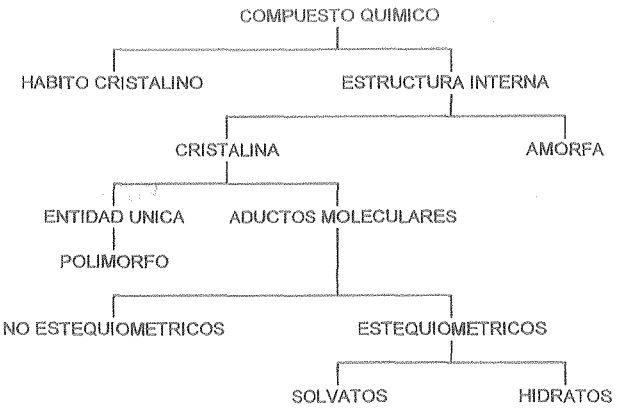


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, por las dificultades que entraña su reproductibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo se incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen tipificadas todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible la aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una tempera-

tura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces hay más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se han identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza adjudicándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pase de utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfo/cristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar alteraciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo que, incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos suficientes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al disolverse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Este hecho se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de cloranfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad.

Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproductibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

— Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproductible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se puede evitar en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario realizar un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la proporción de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas que se utilizan para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para distinguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia electrónica de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico por la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que resulta el manejo y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

— La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los cambios que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros fenómenos se puede determinar cualitativamente la pérdida de disolvente de cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y recristalización, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
— La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
— La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta la muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a dos polimorfos y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro que es característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al ser una técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización incluso de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre una posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un polimorfo en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que se dice

que el espectro de rayos X es como la huella digital de cualquier compuesto al estado sólido.

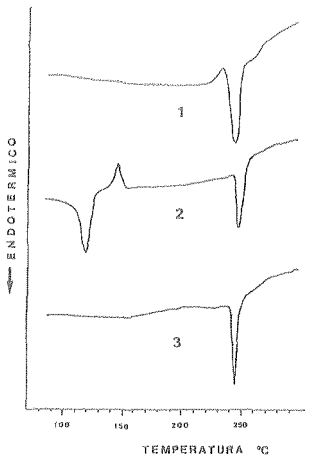


FIGURA 1.10. Curvas de DSC de prednisolona: (1) forma I, anhidra; (2) hidrato de la forma I; (3) forma II.

En la figura 1.10 se recogen los espectros de difracción de rayos X de las diferentes formas de ampicilina según la Farmacopea de los Estados Unidos de 1995 (USP 23).

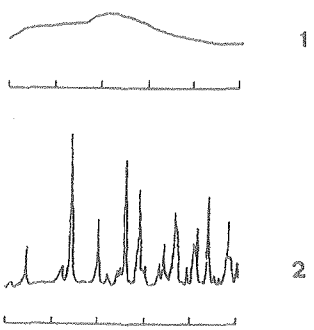


FIGURA 1.11. Espectros de difracción de rayos X de cuatro formas sólidas de ampicilina (USP 23): (1) ampicilina amorfa (anhidra), (2) ampicilina trihidrato.

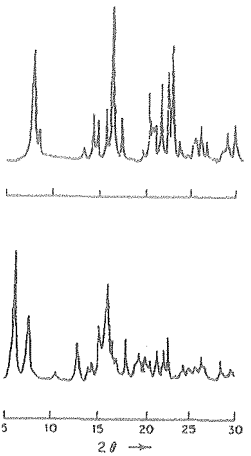


FIGURA 1.11. (continuación) (3) polimorfo 1 de ampicilina anhidra, (4) polimorfo 2 de ampicilina anhidra.

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión de un principio activo puede medirse utilizando fundamentalmente tres técnicas:

— Método del capilar.
— Microscopia de platina caliente.
— Calorimetría diferencial de barrido.

El método del capilar consiste en la observación directa, o bajo lupa, de la muestra introducida en un capilar, el cual se encuentra en contacto con una pieza metálica con calentamiento programado. Así se obtiene información sobre el intervalo de fusión, pero resulta difícil determinar de forma exacta el punto de fusión.

La microscopia de platina caliente permite la observación microscópica de las partículas, tal y como se indicó en el apartado de polimorfismo. El microscopio va equipado con una platina que se calienta a una velocidad controlable y se puede registrar el inicio de la fusión, la temperatura a la que funde la mitad de la muestra y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido proporciona, no sólo el punto de fusión exacto, sino también el calor de fusión. La presencia de impurezas se detecta con este método de análisis térmico como se ha comentado anteriormente. En la figura 1.12 se recogen las curvas de DSC del ácido benzoico con diferentes grados de impurezas.

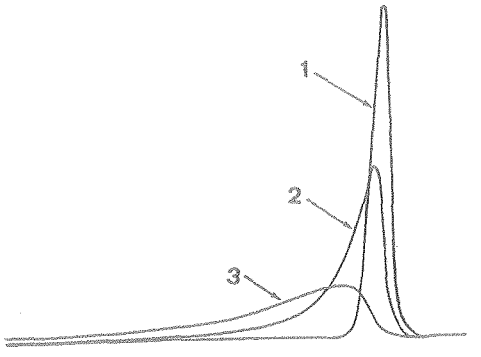


FIGURA 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

1.4.6. Solubilidad

Uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. Tanto si el posible fármaco se va a incluir en una forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se llevaría a cabo, bien después de la administración (formas sólidas), inmediatamente antes de ésta (formas de disolución extemporánea) o en la etapa de fabricación (formas líquidas).

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales que se obtienen después de la administración oral suelen ser bastante frecuentes en el caso de fármacos poco hidrosolubles.

El polimorfismo, el grado de hidratación, la cristalinidad, así como el que el fármaco se presente como una u otra sal son factores que condicionan su solubilidad. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles, se diseñarán teniendo en cuenta los factores citados. Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen:

- Determinación de pKa.
- Influencia de la temperatura.
- Perfil de solubilidad en función del pH.
- Coeficiente de reparto.
- Mecanismos de solubilización.
- Velocidad de disolución.

Al realizar un estudio de solubilidad o de velocidad de disolución se han de prefijar factores cómo la temperatura, el pH del medio, la composición del medio, etc. Para determinar la solubilidad en equilibrio de un soluto en un disolvente, se mantiene un exceso de soluto en el disolvente elegido a temperatura constante. Después de transcurrido un período de tiempo suficiente para alcanzar la saturación, se procede a filtrar el líquido y se evalúa la cantidad de soluto disuelto. Si el soluto es un líquido inmiscible (líquido oleoso), hay que recurrir a la centrifugación para eliminar la fracción no disuelta.

En el caso de sustancias no estables en medio acuoso, la determinación de su solubilidad se realizará de forma similar, pero los datos obtenidos serán evaluados de forma diferente a la habitual para evitar errores.

Los estudios de solubilidad se suelen hacer en agua, ClH 0,01M, ClH 0,1M y NaOH 0,1M, todos a temperatura ambiente, así como en solución amortiguadora de pH 7,4 a 37 °C. Estos últimos datos son útiles cuando se vayan a preparar formulaciones como suspensiones y disoluciones para estudios farmacológicos y de toxicidad.

Los estudios de solubilidad *in vitro* no predicen la acción biológica de una sustancia, pero proporcionan información útil para los posteriores estudios *in vivo* y para la etapa de desarrollo, antes de evaluar el fármaco en seres humanos.

A) Determinación de pKa

En el caso de sustancias con carácter ácido o básico débil, la determinación de su pKa reviste gran interés, dado que la relación numérica entre el pKa del fármaco y el pH del medio condiciona su grado de ionización y, como es sabido, en términos generales, sólo las formas no ionizadas son susceptibles de absorción a través de membrana.

En los ácidos carboxílicos la forma ionizada absorbe con frecuencia en la región del ultravioleta y su concentración puede determinarse por espectrofotometría directa. La forma no ionizada absorberá a diferente longitud de onda, de forma que la relación forma ionizada/forma no ionizada podrá determinarse en una serie de soluciones amortiguadoras de diferentes valores de pH. Así, el valor del pKa corresponderá a la ordenada al origen que se obtiene al representar el pH frente al logaritmo de la relación fracción ionizada/fracción no ionizada, según la ecuación de Hendersson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log (A^-/AH) \qquad [1.2]$$

B) Influencia de la temperatura

En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico; por tanto, al aumentar la temperatura, aumentará el parámetro solubilidad. Pero no pue-

de olvidarse que para algunos solutos su disolución es un proceso que transcurre con desprendimiento energético, en cuyo caso un aumento de la temperatura supondría una disminución en la solubilidad. El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil a la hora de diseñar una forma de dosificación y para fijar las condiciones de almacenamiento.

C) Perfil de solubilidad en función del pH

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior de determinación del pKa, el pH del medio donde se lleva a cabo la disolución condiciona la solubilidad de los solutos con carácter ácido y básico débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la expresión:

$$S = S_{AH} + C_{A^-} \qquad [1.3]$$

donde S es la solubilidad total, S_{AH} es la solubilidad de la forma no ionizada, y C_{A^-} es la concentración de la forma ionizada.

D) Coeficiente de reparto

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

Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede estar muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto aceite/agua.

En el caso de emulsiones de administración parenteral, el valor del coeficiente de reparto proporciona información sobre la duración de efectos del fármaco. Si el coeficiente de reparto es alto (favorable a la fase lipídica), cabe esperar un efecto sostenido si el medicamento se disuelve en la fase oleosa de la emulsión. Los datos de coeficiente de reparto también resultan útiles para poner a punto métodos de separación analítica en la valoración del fármaco.

E) Mecanismos de solubilización

En el caso de sustancias activas que presenten baja solubilidad en fluidos acuosos, se deben incluir en la fase de preformulación estudios destinados a solubilizar dicho principio activo. Una forma de incrementar la solubilidad es incorporar un cosolvente al sistema acuoso. Como cosolvente para preparar formas líquidas se suele utilizar propilenglicol, etanol, glicerina, dimetilacetamida, polietilenglicol, etc., formando mezclas binarias con agua, o ternarias si dos cosolventes se incorporan al agua. Estas mezclas tienen como finalidad presentar un valor de constante dieléctrica adecuado a los requisitos de solubilidad de las sustancias activas poco hidrosolubles. Así, estas mezclas binarias y ternarias se utilizan para preparar formas líquidas de fármacos como reserpina, digoxina, diazepam, clordiazepóxido, fenitoína, etc.

La complejación es otra forma de mejorar la solubilidad en agua de compuestos insolubles. La complejación puede describirse según la expresión:

$$n[D]_s + m[L]_s = [D_n : L_m]_s \qquad [1.4]$$

donde $[D]_s$ es la concentración del fármaco libre en disolución; $[L]_s$ la concentración del ligando libre en disolución, y $[D_n : L_m]_s$ la concentración del complejo en disolución.

Un complejo es una entidad que se forma cuando dos moléculas, como, por ejemplo, un fármaco y un agente solubilizante (ligando), se unen entre sí por fuerzas débiles tipo dipolo-dipolo o enlace de hidrógeno. Para que tenga lugar la formación del complejo es necesario que las moléculas de fármaco y ligando sean capaces de dar o aceptar un par de electrones. En el clásico ejemplo del complejo formado entre benzocaína y cafeína, la unión se produce debido a la parcial carga negativa del oxígeno del carboxilo de la benzocaína y la parcial carga positiva del nitrógeno de la cafeína.

La formación de un complejo soluble se puede determinar con la técnica de solubilidad de fases.

Otra forma de mejorar la solubilidad puede ser con la incorporación a la formulación, al estado sólido o en disolución, de un agente tensioactivo, preferentemente de carácter no iónico, en concentraciones tales que, al disolverse, se encuentre a concentraciones por encima de la crítica micelar. Así, las micelas formadas pueden ocluir en su interior parte de las moléculas del soluto no hidrosoluble, aumentando su solubilidad en medios acuosos.

F) Velocidad de disolución

La disolución de un soluto al estado sólido está influenciada por diferentes propiedades fisicoquímicas, como la estructura cristalina, la forma y el tamaño de las partículas, la solubilidad y la humectabilidad de las partículas.

Dentro de una misma sustancia con idéntica forma y hábito cristalino, el tamaño de partícula es el factor que condiciona el tiempo que tarda en disolverse el sólido.

Las condiciones para realizar estos ensayos se encuentran normalizadas en las farmacopeas. De esta manera, se regulan las siguientes condiciones que pueden influir en los ensayos de disolución:

— Tipo de recipiente (vaso).
— Medio de disolución.
— Temperatura.
— Tipo de agitador y velocidad de agitación.

El recipiente y sus medidas se encuentran descritos en la farmacopea; suelen ser de vidrio, con fondo redondo, con una capacidad de 1.000 ml. Si el principio activo es muy insoluble, puede ser necesario utilizar recipientes más grandes.

El medio de disolución suele ser acuoso, ya que éste es el medio fisiológico normal en el que se debe producir la disolución del principio activo en el organismo. Generalmente se emplea un volumen de líquido de 900 ml. Es muy frecuente utilizar soluciones amortiguadoras con distinto pH que varían entre pH 1 hasta pH neutro de 7,4. Estos son los valores de pH que presentan los fluidos con los que se van a encontrar los medicamentos que se ingieran por vía oral al atravesar las distintas partes del tracto digestivo. Los estudios a distintos pH pueden predecir si el principio activo se va a disolver en el estómago o en el intestino y a qué velocidad. En comprimidos recubiertos, la utilización de soluciones amortiguadoras y el estudio de la velocidad de disolución puede servir como medio de control de calidad para saber si las cubiertas son o no gastrorresistentes, de cesión sostenida... En ocasiones, además de soluciones amortiguadoras, se añaden al medio de disolución enzimas o tensoactivos para intentar reproducir con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, donde puede haber secreciones de enzimas como pancreatina o tripsina y tensoactivos como las sales biliares.

La temperatura de los ensayos suele ser de 37 °C, aunque existe la posibilidad de utilizar otras distintas. Por ejemplo, para estudiar la cesión en formulaciones tópicas, se pueden utilizar temperaturas menores (la piel suele estar aproximadamente a 32 °C).

Existen varios dispositivos de agitación que simulan los movimientos peristálticos que existen en el tracto digestivo a los que van a estar expuestos los medicamentos administrados por vía oral. Normalmente se utilizan dos dispositivos de rotación conocidos como "de cestillo" o "de palas". En el sistema de cestillo el medicamento se encuentra en el interior de un cilindro metálico formado por una

malla, mientras que en el dispositivo de palas el medicamento se encuentra en el fondo del vaso en el que se produce una agitación a consecuencia del giro de unas paletas. Las velocidades de giro en ambos casos varían según el medicamento generalmente entre 25 y 150 rpm.

Los métodos de farmacopea pueden variar, dependiendo del sistema de agitación y la colocación de la muestra que se vaya a estudiar: cestillo (aparato 1 de USP 23), paletas (aparato 2 de USP 23), disco para formulaciones tópicas (aparato 3 de USP 23), cilindro para preparados transdérmicos tópicos (aparato 4 de USP 23), disco con movimiento rotatorio para formulaciones tópicas (aparato 5 de USP 23). Los aparatos también pueden ser de flujo continuo, en los que, como su nombre indica, el líquido en que se estudia la disolución está pasando constantemente por el dispositivo donde se localiza el medicamento. De este último sistema existen distintas variantes para estudiar formas orales sólidas (comprimidos, cápsulas, gránulos) o semisólidas de administración rectal o vaginal (supositorios y óvulos).

1.4.7. Propiedades de flujo

Las sustancias pulverulentas de interés en la industria farmacéutica se pueden subdividir en dos grupos según sus propiedades de flujo:

— Sustancias de flujo libre.
— Sustancias cohesivas.

Las propiedades de flujo de una sustancia pulverulenta están afectadas por los cambios de tamaño de partícula, la densidad, la forma, las cargas electrostáticas y la humedad absorbida, factores que pueden producirse durante la etapa de formulación o en el curso de la fabricación. Como resultado, una sustancia activa que inicialmente presentaba buenas propiedades de flujo puede volverse cohesiva durante la etapa de desarrollo, lo que obliga a cambiar completamente la formulación. Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer de forma cuantitativa las modificaciones debidas a la incorporación de cada nuevo componente y también sirven para orientar los tratamientos a efectuar con el fin de que el flujo sea óptimo. Para medir la fluidez se pueden utilizar mecanismos más o menos complicados que permitan evaluar la velocidad de caída de la masa pulverulenta a través de orificios de diferentes diámetros.

La densidad aparente, el ángulo de reposo y la compresibilidad son características o parámetros íntimamente relacionados con la fluidez de una masa pulverulenta.

A) Densidad aparente

La densidad aparente de un sólido depende fundamentalmente del método de cristalización empleado en su purificación y del grado de pulverización. Cuando la

densidad aparente de una sustancia no es la adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa.

El valor numérico de densidad aparente de una materia activa tiene gran interés sobre todo en los casos siguientes:

— Cuando se va a dosificar una dosis grande en cápsulas o sobres.
— Cuando va a formar parte de una formulación en la que es minoritaria y su densidad es muy diferente de la del resto de los componentes.

Para evaluar la densidad aparente, ha de distinguirse entre la densidad aparente de la masa sólida sin manipular y la densidad aparente de la masa sólida apelmazada. El método implica pesar 100 gramos del producto y dejarlos caer en una probeta. El volumen que ocupe servirá para determinar la densidad aparente de la masa sólida sin apelmazar (ecuación 1.5). A continuación se deja caer desde una altura de 3 mm la probeta cargada 1.250 veces, consiguiendo así su apelmazamiento (normas DIN). Se anota el nuevo valor de volumen que ocupa la masa apelmazada, que servirá para determinar la densidad aparente de la masa apelmazada (ecuación 1.6). Es decir:

$$da = m/va \qquad [1.5]$$

$$daa = m/vaa \qquad [1.6]$$

donde *da* es la densidad aparente de la masa sin apelmazar; *m* es la masa de la sustancia; *va* es el volumen que ocupa la masa sin apelmazar; *daa* es la densidad aparente de la masa apelmazada; y *vaa* es el volumen que ocupa la masa apelmazada.

Así mismo, siempre que sea posible, se calculará la densidad real de la sustancia, para lo que se puede utilizar el método del picnómetro.

B) Ángulo de reposo

Cuando una masa pulverulenta se deja caer libremente, las partículas de sólido se agrupan formando un cono. El ángulo formado por la horizontal y la generatriz del cono se denomina "ángulo de reposo" y su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir de la masa pulverulentea. Así, se considera que las sustancias con ángulo inferior a 25 °C fluyen libremente, mientras que las que tienen un ángulo superior a 45 °C son sustancias cohesivas en las que se tiene que mejorar su fluidez.

C) Compresibilidad

El término "compresibilidad" se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Numéricamente es una relación de densidades aparentes de la masa sin apelmazar y apelmazada, según la expresión:

$$\text{Compresibilidad}\ (\%) = (daa - dald aa)\ 100 \qquad [1.7]$$

La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez. En el cuadro 1.3 se recogen los valores de compresibilidad y fluidez de algunos excipientes.

CUADRO 1.3
Características de fluidez y compresibilidad de diferentes excipientes de uso farmacéutico

MATERIAL	COMPRESIBILIDAD	FLUIDEZ
Celutab	11	Excelente
Emcompress	15	Excelente
Lactosa monohidrato	19	Aceptable
Almidón de maíz	26	Débil
Estearato magnésico	31	Débil
Dióxido de titanio	34	Mala
Talco	49	Mala

1.4.8. Estabilidad

El principio activo es el objeto de los estudios de estabilidad a nivel de preformulación. Normalmente, las características de estabilidad de las sustancias auxiliares empleadas en una formulación son conocidas. Si no es así, se procede de la misma forma que con las sustancias activas.

Los objetivos de un programa de estabilidad en la etapa de preformulación son:

— Establecer las principales causas de alteración o factores de inestabilidad del principio activo (efecto de la luz, temperatura, humedad, oxígeno y pH del medio).
— Determinar las vías de degradación y la cinética a las que cursan (orden cero, orden uno, etc.).
— Identificar o establecer la naturaleza de los posibles productos de degradación.
— Obtener información para el diseño de estudios sucesivos.

En la determinación de los principales factores de alteración de una sustancia medicamentosa se recurre con frecuencia a incrementar la degradación aumentando la incidencia de los posibles agentes responsables de la misma. Los datos obtenidos bajo estas condiciones "forzadas" son extrapolados con el fin de hacer una predicción de la estabilidad en condiciones normales de almacenamiento, estudio que, de llevarse a cabo directamente, supondría una inversión de tiempo mucho mayor. Esta extrapolación no es siempre posible y hay que ser extremadamente cauto a la hora de interpretar sus resultados. No obstante, los estudios acelerados de estabilidad son muy empleados en preformulación porque proporcionan un pronóstico temprano, rápido y sencillo de la estabilidad del fármaco.

En el caso de detectarse alguna alteración química del principio activo, la determinación de la cinética a la que cursan las reacciones de degradación es interesante para caracterizar al proceso, si bien es cierto que se comienza a observar diferencias apreciables entre las cinéticas solamente a partir de un 10-20% de degradación.

Los productos formados como consecuencia de la degradación de los fármacos, aunque en general carezcan de actividad farmacológica, pueden ser potencialmente tóxicos o dar lugar a alteraciones en las características organolépticas.

Estos estudios permiten determinar las condiciones de almacenamiento del principio activo como materia prima y de los productos intermedios, y fijar las precauciones que hay que tomar en su manipulación durante las etapas de elaboración y control del medicamento.

A la hora de abordar un estudio de estabilidad, es necesario, en primer lugar, la definición, puesta a punto y validación de métodos analíticos del principio activo. Además, durante la validación son especialmente críticos los parámetros de selectividad y precisión.

La cromatografía en capa fina ha sido usada clásicamente en los estudios de estabilidad en la fase de preformulación. Actualmente, la técnica analítica de elección es la cromatografía líquida de alta resolución, dada su elevada especificidad y su capacidad para cuantificar las sustancias, incluso en sistemas complejos. Pero se pueden necesitar datos procedentes de la aplicación de otras técnicas analíticas, como fluorescencia o espectroscopia UV/VIS.

Otra técnica analítica es la espectroscopia reflectante difusa, de reciente uso en la detección de productos de degradación.

Para estudiar las numerosas reacciones posibles al estado sólido, se puede necesitar algo más que una técnica específica para el principio activo intacto. Por ejemplo, los cambios polimórficos se suelen detectar por calorimetría diferencial de barrido (DSC) o por un análisis cuantitativo con infrarrojos (IR). En el caso de la decoloración de la superficie debida a una oxidación, por ejemplo, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, termogravimetría, etc.) son muy útiles en los estudios de estabilidad en la etapa de preformulación. La microcalorimetría se está introduciendo en los estudios de estabilidad. Hasta ahora se ha empleado, funda-

mentalmente, como complemento de otras técnicas analíticas. Sin embargo, se ha demostrado que sirve para determinar la interacción de sustancias con la humedad ambiental; se ha aplicado para estudiar la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en soluciones con distintos valores de pH y para estudiar el proceso de oxidación en cefalosporinas o lovastatina al estado sólido.

Durante el desarrollo del principio activo, se elaboran diversos lotes del mismo con el fin de mejorar su rendimiento, pureza y cristalinidad, de forma que estos estudios de estabilidad se realizan sobre:

— *Lotes experimentales de fármaco, al principio del desarrollo galénico.* Son lotes en los que el método de síntesis o elaboración del fármaco no está validado. Los resultados con ellos obtenidos no pueden generalizarse al producto, son sólo indicativos de ese lote, no pueden ser representativos del lote que se va a comercializar. Pero estos resultados proporcionan una información básica, fundamental para la manipulación y formulación del mismo, para el diseño de futuros estudios de estabilidad e incluso para abordar una estabilización del fármaco. Además, esta información inicial sobre el principio activo se suele aplicar en la preparación de la solicitud de permiso para la realización de los *estudios preclínicos*. Tradicionalmente, la investigación preclínica incluye la caracterización del perfil biofarmacéutico y farmacocinético de nuevos principios activos en diferentes especies animales. Estos estudios preclínicos suministran información necesaria para el correcto diseño de una forma de dosificación.
— *Lotes representativos.* El proceso de síntesis o elaboración del principio activo está validado, lo que garantiza una cierta homogeneidad de lote a lote. Por lo tanto, los resultados con ellos obtenidos pueden generalizarse a todo el producto.

Debido a que los estudios toxicológicos se realizan en los primeros momentos del desarrollo de un principio activo nuevo, a menudo es recomendable evaluar la estabilidad y la homogeneidad de muestras procedentes de las preparaciones destinadas a estos estudios. Generalmente, el fármaco se administra a los animales incluido en su alimentación o por vía oral en forma de solución o suspensión acuosa. Los alimentos contienen numerosas sustancias y grupos funcionales (vitaminas, enzimas, minerales, etc.), que pueden mermar la vida media de un principio activo. Cuando las preparaciones para este estudio son soluciones o suspensiones acuosas, muestras de las mismas se envasan en ampollas cerradas y se almacenan a distintas temperaturas.

La degradación de una sustancia puede tener lugar fundamentalmente por tres procesos: hidrólisis, oxidación y fotolisis. Los dos primeros son los más comunes.

La hidrólisis es el proceso de degradación que se da con mayor frecuencia en la formulación de principios activos. Se suele presentar con ésteres, lactonas, amidas, imidas y oximas. Algunos ejemplos de fármacos que sufren este tipo de reacción son la procaína, la penicilina y la eritromicina.

Desde un punto de vista cinético, las reacciones de hidrólisis son de segundo orden porque la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos: el principio activo y el agua. Sin embargo, en soluciones acuosas, donde el agua se suele presentar en exceso, la concentración de agua es virtualmente constante y las reacciones se ajustan a una cinética de primer orden.

Son varias las condiciones que catalizan la hidrólisis:

- Presencia de H^+ y OH^- (la velocidad de hidrólisis puede verse afectada por la concentración de iones hidrógeno u oxidrilo, cuando el proceso hidrolítico depende del pH).
- Presencia de iones metálicos divalentes.
- Calor.
- Luz.
- Polaridad y fuerza iónica de la solución.
- Concentración de principio activo.

Cuando el ataque es debido a un solvente distinto del agua, la reacción se conoce por el nombre de "solvolisis". Este término también se emplea para hacer referencia a cualquier cambio en la polaridad del solvente (normalmente medida por la constante dieléctrica) como resultado de un aumento de la fuerza iónica, que es equivalente a un aumento de la polaridad del mismo. En general, si un compuesto da lugar a productos de degradación más polares que él mismo, la adición de un solvente menos polar estabilizará la formulación. Lo contrario ocurre si los productos de degradación son menos polares. En el caso de principios activos neutros, no polares (por ejemplo esteroides), la transición será no polar, sin cargas en la red. En esta situación, lo solventes no afectarán a la velocidad de degradación y se pueden usar sin problemas para aumentar la solubilidad. Finalmente, aunque la solvolisis puede ser significativa, la ventaja de utilizar un cosolvente para mejorar la solubilidad del principio activo puede ser más interesante que los problemas de estabilidad que genera la incorporación de dicho cosolvente. Es el caso, por ejemplo, del cloranfenicol.

La oxidación es también importante en la evaluación preliminar de la estabilidad. Compuestos como los fenoles, las aminas aromáticas, los aldehídos, los éteres y los compuestos alifáticos insaturados reaccionan fácilmente con el oxígeno atmosférico; este proceso es comúnmente denominado "autoxidación". Ejemplos representativos de fármacos susceptibles de procesos oxidativos son la adrenalina, la vitamina A y la vitamina C.

La fotolisis o degradación a causa de la luz, está presente normalmente en productos farmacéuticos como la riboflavina, el nifedipino, los esteroides. La oxidación y algunos casos de hidrólisis son a menudo catalizados por la luz; sin embargo, las reacciones de fotolisis no se limitan a estas reacciones solamente.

La mayoría de las reacciones de degradación son de primer orden, algunas son de orden cero y muy pocas de segundo orden, por ejemplo, la hidrólisis del clorbutol.

A menudo es más cómodo expresar la velocidad de degradación en términos de tiempo. Los más comunes son $t_{1/2}$ o t_{50}, tiempo en el cual la cantidad de principio activo se ha reducido a la mitad, y t_{90}, tiempo necesario para un 10% de degradación.

En la etapa de preformulación, la determinación de las características de estabilidad del principio activo supone:

— Estudios de la estabilidad del principio activo en diferentes solventes, estabilidad-pH, es decir, estudios sobre la sustancia medicamentosa en forma de disolución o en sistemas líquidos.
— Estudios de estabilidad de las materias primas al estado sólido.

La importancia de los resultados de estos estudios sobre el fármaco en disolución o al estado sólido depende de la forma farmacéutica que se vaya a desarrollar. El cuadro 1.4 recoge algunas de las formas farmacéuticas más comunes y representa la menor o mayor importancia de estos estudios, en cada caso, según sea menor o mayor el número de símbolos "+" y la carencia de la misma con el símbolo "–".

CUADRO 1.4
Importancia de los estudios de estabilidad sobre el fármaco en disolución o al estado sólido según la forma farmacéutica a desarrollar

	COMPRIMIDOS	CÁPSULAS RIGIDAS	SOLUCIONES ORALES	SOLUCIONES PARENTERALES	SUSPENSIONES	EMULSIONES
ESTABILIDAD EN SOLUCION	+	+	++	++	+	++
ESTABILIDAD AL ESTADO SOLIDO	++	++	–	–	+	–

A) Estabilidad del principio activo en disolución

Es un estudio enfocado fundamentalmente a la evaluación de la estabilidad química del principio activo. Éste puede estar disuelto en diferentes medios:

— *En disolución acuosa.* Puede ser útil para detectar la fotolabilidad, la termolabilidad y el efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución; disponer en poco tiempo de productos de degradación, establecer el pH de máxima estabilidad, y, en consecuencia, predecir si se afecta su biodisponibilidad oral. Normalmente, se empieza sometiendo a las muestras a condiciones extremas de temperatura y pH (por ejemplo, a 90 °C, en agua; HCl 0,1N y NaOH 0,1N). Esto sirve para confirmar la especificidad del método analítico, así como para estimar la velocidad máxima de degradación.

— *En disolventes de distinta naturaleza.* Su finalidad es conocer las características de estabilidad del principio activo en medios que habitualmente se utilizan en preformulación para aumentar su solubilidad, como el propilenglicol, el polietilenglicol, el etanol, etc. Asimismo, puede ser necesario incluir en el estudio disolventes de distinta naturaleza (alcoholes, polioles y otros líquidos orgánicos) que puedan ser utilizados como líquidos humectantes en un proceso de granulación, como disolventes para recubrimiento, etc.

Teniendo en cuenta que las reacciones en disolución se desarrollan a mayor velocidad que las que se producen al estado sólido, la utilización de preparados líquidos es un método rápido para la obtención de productos de degradación y facilita su tipificación y la determinación de su posible acción terapéutica y/o tóxica.

El conocer la estabilidad en disoluciones acuosas con distintos valores de pH tiene su importancia, no sólo cuando se pretende desarrollar una forma farmacéutica líquida (determinación del pH de máxima estabilidad), sino también cuando se desea desarrollar cualquier forma farmacéutica destinada a la administración oral, para comprobar si durante su recorrido por el tracto gastrointestinal se puede ver comprometida su estabilidad química y, por tanto, su biodisponibilidad. Por ejemplo, un principio activo sensible a pH ácido que se pretende administrar por vía oral debe ser protegido del ambiente ácido del estómago. Se estudia la labilidad de la sustancia disuelta en soluciones amortiguadoras en un intervalo de valores de pH entre 1 y 8. Es frecuente forzar la degradación manteniendo las muestras a temperaturas elevadas.

Los resultados de estos estudios de estabilidad del principio activo en solución condicionan la forma de proceder a continuación. Si el principio activo en disolución muestra inestabilidad, entonces son necesarias investigaciones adicionales (estabilización, etc.) y, sólo en este caso, se comprueba si también se ve comprometida su estabilidad al estado sólido. Por otro lado, debido a las diferencias observadas entre el comportamiento de los principios activos al estado sólido o en contacto con cantidades limitadas de agua, y su comportamiento en solución, los estudios de estabilidad del principio activo en soluciones diluidas, a menudo pueden carecer de significado y no se deben hacer extrapolaciones para la estabilidad al estado sólido.

1. Estabilidad-pH

Las reacciones en soluciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Este hecho se puede monitorizar, midiendo las velocidades de degradación frente a distintos pH manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de solvente. En este sentido, en el estudio de la influencia del pH en la estabilidad química de un fármaco son especialmente útiles los diagramas pH-degradación, en los que se establece esta relación entre el valor del pH del medio

y la constante de velocidad de la reacción del principio activo. El punto mínimo de esta curva es el pH de máxima estabilidad. Un ejemplo del aspecto que pueden presentar estos perfiles de velocidad de degradación-pH del medio se muestra en la figura 1.13.

El ajuste del pH del medio se consigue con soluciones amortiguadoras. La constante de velocidad de degradación del principio activo se obtiene a partir de la determinación de la cinética de la reacción a cada valor de pH en muestras mantenidas a temperatura constante y en ausencia de cualquier otro factor que pueda actuar como catalizador. Por supuesto, los niveles de principio activo, cosolventes y fuerza iónica deben ser constantes.

En el caso de preparaciones farmacéuticas para administración parenteral, este estudio de la influencia del pH en la velocidad de degradación debe incluir también una fuerza iónica compatible con el medio fisiológico. La fuerza iónica (μ) de una solución isotónica de cloruro sódico al 0,9% es de 0,15.

En reacciones de hidrólisis, los perfiles velocidad de reacción-pH pueden verse afectados por la concentración de iones hidrógeno u hidróxilo.

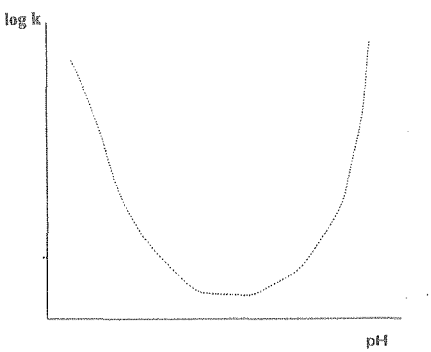


FIGURA 1.13. Perfil de velocidad de degradación-pH del medio.

En el caso de principios activos no ionizables o cuando la reacción no se ve influenciada por la disociación del fármaco, la constante de velocidad de reacción observada, k_{obs}, se puede expresar a través de:

$$k_{obs} = k_0 + K_H[H^+] + k_{OH}[OH^-] \qquad [1.8]$$

donde k_0, K_H y k_{obs} son constantes de la velocidad de hidrólisis acuosa, catálisis ácida y catálisis básica. A valores de pH suficientemente bajos, la concentración de iones oxidrilo es despreciable; asimismo, a valores de pH suficientemente altos, la concentración de iones hidrógeno es despreciable. Una representación del loga-

ritmo de k_{obs} frente al pH presenta una pendiente negativa en la región de valores de pH bajos y una pendiente positiva en la región de pH alto, como puede observarse en la figura 1.12. Por otro lado, si el valor de k_0 es predominante en un intervalo determinado de pH, durante el mismo, el logaritmo de k_{obs} y el logaritmo de k_0 presentan el mismo valor. En este caso la gráfica presenta una meseta y una región de estabilidad pH independiente. Cuando la reacción se ve influenciada por la disociación del principio activo, el perfil velocidad de reacción-pH es más complicado y excede el objetivo de este trabajo.

En la práctica, con principios activos débilmente ácidos o básicos se presenta el siguiente dilema: por un lado, son más solubles cuando están ionizados, pero, por otro lado, la inestabilidad es más probable, ya que se trata de especies cargadas. Esto conduce a un problema importante, porque la mayoría de los principios activos presentan una baja solubilidad y el pH de ionización es el método más obvio para conseguir una solución. Por lo tanto, en algunos casos, la inclusión de solventes miscibles en agua en la formulación aumentará la estabilidad, al suprimir la ionización, reducir el valor de pH extremo necesario para alcanzar la solubilidad, contribuir por sí mismos a la solubilidad y aminorar la actividad del agua al reducir la polaridad del solvente.

Algunas soluciones amortiguadoras empleadas comúnmente son acetato, citrato, lactato, fosfato y ascorbato; esta última, además, presenta una actividad antioxidante intrínseca.

2. Termolabilidad

El fármaco en solución se almacena a distintas temperaturas para calcular las energías de activación de la reacción de degradación. Los datos de estabilidad obtenidos para cada temperatura de almacenamiento se analizan cinéticamente para obtener las constantes de velocidad de degradación aparentes. Representando gráficamente el logaritmo de la constante de la velocidad de degradación aparente frente a la inversa de la temperatura absoluta de almacenamiento, a las cuales ha sido almacenada durante el estudio cada solución con un pH determinado, se sabe si se puede o no aplicar la teoría de Arrhenius. La ecuación de Arrhenius se puede expresar del siguiente modo:

$$k = A\, e^{-Ea/RT} \qquad [1.9]$$

$$\ln k = \ln A - Ea/RT \qquad [1.10]$$

donde k es la constante de la velocidad de la reacción química, A es una constante denominada factor de frecuencia, Ea es la energía de activación, R es la constante de los gases perfectos [8,3143 J/(mol °K) o 1,987 cal/(mol °K)] y T es la temperatura absoluta.

Una representación del logaritmo del valor de k frente a la inversa de la temperatura absoluta se denomina "representación de Arrhenius". Si la relación es

lineal, se puede asumir que el mecanismo de degradación del principio activo en disolución es constante a lo largo del intervalo de temperaturas estudiado y se puede calcular la energía de activación a partir de la pendiente, así como hacer una extrapolación a otras temperaturas de almacenamiento. Si la relación no es lineal, no se puede hacer nada de esto.

De esta forma, es posible calcular la vida media del principio activo en disolución, a un pH determinado, en condiciones normales, a partir de la ecuación cinética apropiada y de la constante de la velocidad de degradación obtenida a partir de la ecuación de Arrhenius.

Una aplicación directa de los resultados de estos estudios es la selección del método de esterilización de un producto parenteral, ya que depende de la estabilidad frente a la temperatura del principio activo. Sustancias con una estabilidad baja a elevadas temperaturas deben ser esterilizadas por otros medios distintos del autoclave.

Los principios activos que no son termoestables en solución requieren refrigeración o liofilización. Los productos liofilizados están limitados por su reconstitución y uso en un período de tiempo corto, mientras que la necesidad de un almacenamiento bajo refrigeración supone un coste añadido y una desventaja desde el punto de vista comercial.

3. Fotolabilidad

La descomposición de fármacos resultante de la absorción de energía radiante en forma de luz sigue, en general, una cinética más compleja que la de las reacciones térmicas.

Estas reacciones de fotodegradación se producen por exposición de las muestras a la luz de una determinada longitud de onda. La energía asociada a la radiación es independiente de la temperatura y aumenta conforme su longitud de onda disminuye. Así, la energía de las radiaciones ultravioleta (UV) es mayor que la del visible, que a su vez es mayor que la de las infrarrojas (IR). En consecuencia, las radiaciones absorbidas en la zona ultravioleta y visible del espectro son más activas en la iniciación de reacciones químicas que aquellas procedentes de otras zonas del espectro de mayor longitud de onda.

La luz solar natural se encuentra en un intervalo de longitudes de onda entre 290-780 nm, de las cuales sólo las radiaciones de mayor energía, las UV, con longitudes de onda entre 290-320 nm, pueden causar fotodegradación de las sustancias. La radiación de bombillas convencionales de filamento de tungsteno son más seguras porque emiten radiaciones con una longitud de onda mayor a 390 nm. Este hecho se comprobó en un estudio realizado sobre un agente anticanceroso, Mitonafide®. Soluciones del mismo fueron expuestas durante 30 días a la luz solar directa y a la iluminación normal del laboratorio. La figura 1.14 representa la evolución de la concentración de Mitonafide® en la solución frente al tiempo de almacena-

miento en las dos situaciones. Estos resultados son consecuencia de la velocidad a la que transcurre la reacción de degradación en función de la fuente lumínica.

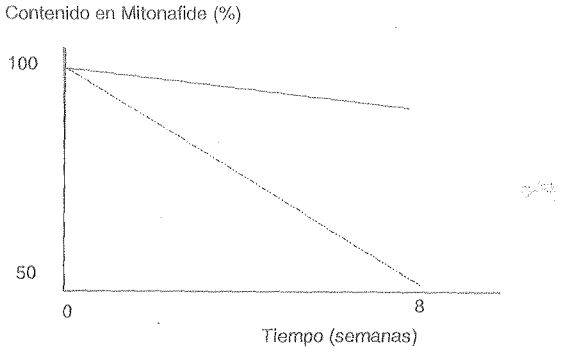


FIGURA 1.14. Fotolabilidad del Mitonafide® en disolución frente a la luz solar (trazo discontinuo) y a la luz normal del laboratorio (trazo continuo).

Las moléculas que absorben la radiación pueden ser componentes de la reacción principal. Pero puede ocurrir que estas moléculas no participen directamente en la reacción, sino que actúen como donadoras traspasando su energía a otras moléculas que sí lo hacen, en este caso, se produce una excitación indirecta denominada "fotosensibilización". A su vez, una reacción fotoquímica puede ir acompañada de una reacción térmica.

Algunas veces es necesario un período de inducción para que la reacción tenga lugar con una velocidad medible. También es frecuente que una vez iniciadas, estas reacciones continúen incluso en ausencia de la fuente de iluminación desencadenante de las mismas.

Como resultado de toda la complejidad de las reacciones fotolíticas, las investigaciones en este área de la estabilidad farmacéutica han sido, en su mayoría, de naturaleza cualitativa. Sólo en años recientes se han llevado a cabo estudios cuantitativos con la tipificación de estas reacciones según su cinética.

El efecto de la luz se puede manifestar, además de como una degradación del principio activo, como un cambio en el color, precipitación o modificación del pH.

Aunque no hay ningún método con el que se pueda realizar una extrapolación de los datos obtenidos en condiciones aceleradas a condiciones lumínicas normales, el efecto de la luz se estudia en la etapa de preformulación, generalmente para detectar compuestos muy sensibles al efecto de la luz.

La fotolisis se puede evitar empleando un envase adecuado: envases de vidrio color ámbar, envases de cartón, de aluminio, etc.

4. Efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución

El efecto de la oxidación es más notable cuando se emplean pequeñas cantidades de principio activo.

Una oxidación significativa se puede poner de manifiesto como una pérdida de potencia, un cambio de color o de ambos modos.

En caso de que exista el problema de oxidación, se deben tener en cuenta los siguientes métodos para reducir o eliminar este efecto durante la etapa de preformulación de formas líquidas: purgar la solución o la suspensión y rellenar todo el espacio libre del envase con un gas inerte, como nitrógeno o argón; usar antioxidantes inorgánicos u orgánicos, como bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y butilato de hidroxitolueno; usar agentes quelantes, como edetato disódico, que forma complejos con iones de metales traza capaces de acelerar las reacciones de oxidación, o, por último, usar envases perfectamente herméticos y evitar el uso de recipientes multidosis.

5. Otros factores

La fuerza iónica de la solución puede influir sobre la velocidad de reacción, de acuerdo con la ecuación:

$$\log k = \log k_0 + 1{,}02\, Z_a\, Z_b\, \mu^{1/2} \qquad [1.11]$$

donde Z_a es la carga del principio activo, y Z_b es la carga del ión reaccionante, $\mu^{1/2}$ es la fuerza iónica, k la constante de la velocidad de degradación, y k_0 es la constante de la velocidad de reacción a una dilución infinita. El objetivo aquí es identificar las especies moleculares que participan en la reacción de degradación. Representando el logaritmo de k frente a la raíz cuadrada de la fuerza iónica, se puede determinar si ésta aumenta, disminuye o no tiene ningún efecto sobre la velocidad de la reacción de degradación.

Por otro lado, cuando un principio activo es inestable o no se disuelve en agua, es necesario incorporar solventes miscibles con el agua para la estabilización o para solubilizar al mismo. Normalmente se emplean alcoholes del tipo etanol, propilenglicol, glicerina y polietilenglicoles. Existe una correlación entre la velocidad de reacción y la constante dieléctrica de la mezcla de solventes. En el caso de una reacción ion-ion, la constante de la velocidad de reacción k viene dada por la siguiente expresión:

$$\log k = \log k_{D=\infty} - a\, Z_a\, Z_b\, 1/D \qquad [1.12]$$

donde $k_{D=\infty}$ es la constante de la velocidad de reacción en un solvente hipotético cuya constante dieléctrica es infinita, a es la constante de proporcionalidad, Z_a y Z_b son las cargas electrostáticas de los dos iones reactantes, y D es la constante dieléctrica del sistema solvente. En una reacción donde los reactantes tienen la misma carga electrostática, la reducción de la constante dieléctrica del solvente supone una disminución de la velocidad de reacción.

B) Estabilidad del principio activo al estado sólido

El objetivo primario o principal de esta investigación es la identificación de las condiciones de almacenamiento para que el principio activo sea estable al estado sólido.

Propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como la solubilidad, pKa, el punto de fusión, la forma cristalina, la pureza y el contenido en agua pueden influir en la estabilidad del sólido. Los cambios en estas propiedades fisicoquímicas pueden afectar severamente a estos estudios de estabilidad al estado sólido, cambios que a menudo son debidos a mejoras en el proceso de obtención del principio activo.

Se evalúa no sólo la estabilidad química, sino también la física, e incluso la biológica o microbiológica. Las alteraciones físicas pueden tener consecuencias a nivel tecnológico, organoléptico y también biofarmacéutico (por ejemplo, una alteración de la estructura cristalina o una alteración en el estado de hidratación). La inestabilidad biológica surge como consecuencia de la posibilidad que tienen las materias primas empleadas en una formulación de contaminarse con microorganismos. Puede tener consecuencias a nivel organoléptico e incluso generar productos de degradación debido, por ejemplo, a fenómenos de enranciamiento.

El mecanismo de degradación del fármaco al estado sólido es mucho más difícil y complejo de dilucidar que en forma de disolución. Esta complejidad se ve acentuada por la interacción entre los distintos factores causantes de las reacciones de degradación. Así, por ejemplo, la temperatura y la humedad pueden catalizar procesos de oxidación y de hidrólisis; la presencia de agua puede incrementar la termolabilidad de una sustancia. Por ello, es necesario incorporar estudios que combinen ambos factores, temperatura y humedad. Además, las reacciones al estado sólido cursan generalmente con lentitud, lo que hace frecuente emplear, para su estudio, condiciones extremas de almacenamiento que permitan realizar, de forma rápida, una previsión de la estabilidad en condiciones normales.

Para determinar el perfil de estabilidad al estado sólido, muestras de la sustancia objeto de estudio se exponen directamente a diversas temperaturas, humedades ambientales e intensidades de luz, así como al efecto del oxígeno. Con los resultados experimentales obtenidos se debe intentar determinar la cinética de degradación en aquellas situaciones que lo permitan. Lo ideal es que el orden de la cinética sea el mismo para cada temperatura de almacenamiento estudiada.

Las muestras expuestas a la acción del oxígeno, la luz o la humedad pueden sugerir la necesidad de otro estudio de estabilidad a tres o más niveles de un parámetro dado, para una cuantificación total de su influencia.

En el caso de que la humedad no sea un factor de inestabilidad para el principio activo, se puede intentar aplicar la teoría de Arrhenius. A menudo, el aumento de la velocidad de reacción con la temperatura sigue una relación tipo Arrhenius. Esto permite una predicción de la vida media a temperatura ambiente, por extrapolación. Éste es el fundamento de los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento. Sin embargo, el mecanismo de la reacción química puede cambiar con la temperatura. Este fenómeno puede ser detectado por la presencia de un punto discontinuo en la representación de Arrhenius, pero no siempre es fácil de detectar y puede inevitablemente conducir a conclusiones erróneas en la predicción de la semivida a temperatura ambiente o bajo refrigeración, a partir de datos obtenidos a altas temperaturas.

Si la humedad afecta directamente a la estabilidad del principio activo, la concentración de agua en la atmósfera puede ser determinada a partir de la humedad relativa y la temperatura ambientales usando las gráficas psicrométricas.

Un análisis cinético de la degradación al estado sólido basado en la determinación de la cantidad de principio activo intacto remanente en la muestra puede fallar en la cuantificación de la semivida del mismo. Normalmente, este problema se solventa con el análisis de la aparición de productos de degradación, empleando una técnica analítica capaz de detectar cantidades de los mismos inferiores a un 5% del total de la muestra.

Es imprescindible realizar los estudios de estabilidad al estado sólido cuando:

— Se ha detectado labilidad del principio activo en disolución frente a alguno de los factores de degradación ensayados en la etapa anterior.
— Se pretende registrar el principio activo.

1.4.9. Estudios de compatibilidad

En este apartado se abordan los estudios de compatibilidad del principio activo con elementos de la formulación y otros que intervengan en la elaboración de la forma de dosificación

Elaborar formas farmacéuticas con un principio activo conlleva, habitualmente, la utilización de distintas sustancias auxiliares que, al estar en contacto directo con el fármaco, pueden afectar a su estabilidad. Es, pues, necesario para la selección de los excipientes que intervendrán en la forma farmacéutica final, el conocimiento de estas posibles interacciones. Cuando se trata de nuevos principios activos o nuevos excipientes, esta información se ha de generar en los estudios de preformulación.

El éxito de una formulación para proporcionar medicamentos estables y eficaces depende en gran medida de la cuidada selección de los excipientes.

Los estudios de compatibilidad encuadrados dentro de la preformulación farmacéutica consisten en la evaluación de la estabilidad del principio activo en presencia de aquellos excipientes que, previsiblemente, entrarán a formar parte de la forma farmacéutica.

El objetivo principal de estos estudios es, pues, la detección, en un tiempo relativamente corto, de posibles interacciones físicas y/o químicas entre el principio activo y las sustancias auxiliares que podrían incluirse en la formulación, así como entre el principio activo y otros elementos que intervengan en la elaboración de la forma de dosificación.

Los excipientes pueden actuar sobre la estabilidad del fármaco, bien directamente, al reaccionar químicamente con él, o de forma indirecta, al favorecer, por ejemplo, la absorción de agua o actuando como catalizadores.

Los excipientes que hay que analizar en el ensayo se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica que se desea desarrollar, y dentro de una misma forma farmacéutica se tienen que considerar las estructuras químicas y las características físico-químicas y de estabilidad del principio activo y de los excipientes, así como las exigencias farmacotécnicas y biofarmacéuticas del principio activo. En este sentido, si la estructura química del fármaco incluye una función de amina primaria, es aconsejable no combinarlo con excipientes monosacáridos o disacáridos para evitar las reacciones amino-aldehído o amino-acetal (reacción de Maillard), que se ponen de manifiesto por una coloración fácil de detectar. Cuando la humedad es un factor que afecta a la estabilidad del principio activo, se debe tener en cuenta el contenido inicial en humedad del excipiente y la tendencia a retener o ceder agua. El pH de máxima estabilidad del principio activo debe marcar el pH de una solución o una suspensión acuosa del mismo y un excipiente.

Se suelen analizar a lo largo del tiempo mezclas binarias de principio activo-excipiente, almacenadas en condiciones forzadas de humedad y temperatura para acelerar la detección de posibles interacciones. Si se detecta una interacción entre el fármaco y el excipiente en muestras sometidas a estas condiciones forzadas, aquélla puede ser comprobada utilizando condiciones normales de almacenamiento y ampliando la duración del ensayo.

No existen normas relativas a las proporciones en las que principio activo y excipiente intervienen en las mezclas, si bien es aconsejable que se aproximen a las que, previsiblemente, se encontrarán en la forma farmacéutica final. Por este motivo, es importante considerar la función que cada una de las sustancias auxiliares desempeñará en la misma. Por ejemplo, la proporción principio activo:excipiente suele ser 1:5 en el caso de los diluyentes, 5:1 o 10:1 en el caso de los disgregantes, etc. En cualquier caso, siempre se incluye en el estudio la proporción 1:1 para que la probabilidad de interacción sea elevada y la posible incompatibilidad fármaco-excipiente sea más fácil de detectar.

A la hora de establecer las condiciones de almacenamiento se deben considerar características de los excipientes tales como comportamiento delicuescente de cier-

tos aglutinantes a humedades relativas elevadas, bajo punto de fusión de los lubrificantes, etc.

Estas características condicionan una inspección temprana (a los dos días del inicio del ensayo de compatibilidad, por ejemplo) de estas muestras para poder proceder a la retirada de aquellas que presenten, por ejemplo, un cambio de fases, y poder restituirlas y someterlas a otras condiciones de almacenamiento.

La metodología a seguir incluye la evaluación de la estabilidad de mezclas pulverulentas almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, la determinación de la estabilidad de mezclas compactadas o granuladas y almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, y, en ocasiones, la determinación de la estabilidad de soluciones o suspensiones acuosas de principio activo-excipiente, en condiciones aceleradas isotérmicas y/o no isotérmicas. Efectivamente, las propiedades de fármacos y excipientes pueden verse alteradas como consecuencia de las manipulaciones mecánicas implicadas en algunas de las fases de la formulación, de forma que pueden aparecer incompatibilidades en mezclas estables como consecuencia de procesos tecnológicos tales como pulverización, desecación, granulación, compresión, etc.

Aparte del estudio de compatibilidad principio activo-excipiente, lotes pequeños de hipotéticas formulaciones se deben preparar y analizar con el mismo protocolo de estabilidad, para detectar posibles problemas de incompatibilidad en una formulación multicomponente.

Aunque generalmente se considera que los resultados obtenidos constituyen un criterio de selección de excipientes, en realidad lo que nos permiten es excluir algunos, y entre los que resulten compatibles con el principio activo se seleccionan unos u otros en función de otros criterios.

Los métodos analíticos empleados pueden ser muy variados. Las técnicas cromatográficas son las más tradicionales.

La espectroscopia reflectante difusa ha sido aplicada en la investigación de la interacción sólido-sólido para detectar la adsorción física y química de excipientes por el principio activo. Esta adsorción puede afectar a la biodisponibilidad de la sustancia activa.

Un ejemplo de la aplicación de esta técnica analítica a los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente se muestra en la figura 1.15. La reacción de un fármaco con un excipiente origina un desplazamiento de la longitud de onda (figura 1.15, trazo 2), indicativo de adsorción física y no química, mientras que con otro excipiente causa una ligera degradación del fármaco (figura 1.15, trazo 3). En el caso de la decoloración de la superficie debido a una reacción con excipientes, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

El estudio de compatibilidad también puede ser aplicado a principios activos marcados radiactivamente con carbono 14 o hidrógeno 3.

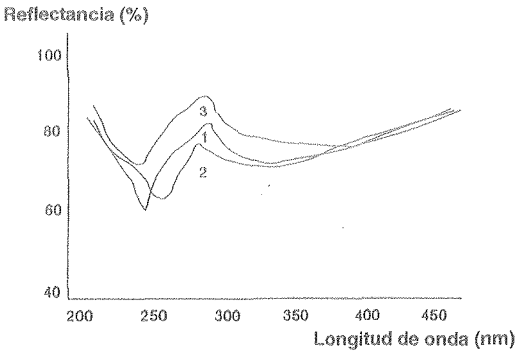


FIGURA 1.15. Espectro de reflectancia difusa de un fármaco solo (trazo 1) y con distintos excipientes (trazos 2 y 3).

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, análisis termogravimétrico, etc.) se pueden usar para investigar y predecir de forma rápida cualquier interacción, no sólo química sino además física, entre componentes de un formulación. No requieren el almacenamiento de la muestra ni en condiciones ambientales normales ni drásticas, durante distintos períodos de tiempo, más o menos largos. La figura 1.16 muestra un posible resultado de un estudio de compatibilidad aplicando la técnica de calorimetría diferencial de barrido.

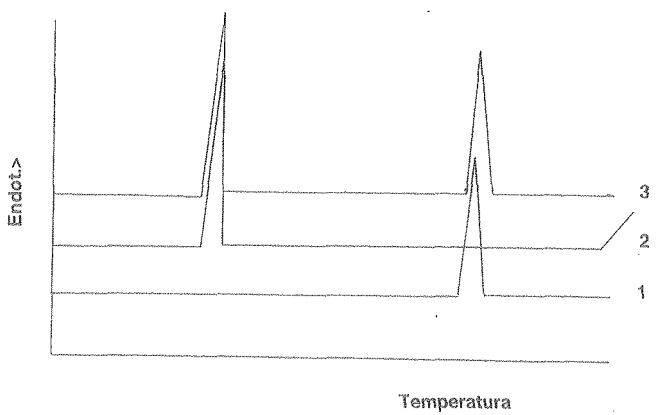


FIGURA 1.16. Características térmicas del fármaco solo (trazo 1), del excipiente solo (trazo 2) y de la mezcla física de ambos (trazo 3), determinadas por calorimetría diferencial de barrido.

En general, se asume que las propiedades térmicas de una mezcla física (figura 1.16, trazo 3) es la suma de las de los componentes individuales (figura 1.16, trazos 1 y 2). Por lo tanto, la detección de una modificación en las propiedades térmicas de los componentes una vez mezclados puede ser indicio de incompatibilidad entre ellos. Ahora bien, la interpretación de los resultados no siempre es fácil. Así, cuando los resultados obtenidos no son concluyentes (cambios térmicos poco aparentes, por ejemplo) se realiza una comprobación de los mismos aplicando técnicas cromatográficas. También se suele realizar una confirmación de los excipientes seleccionados por análisis térmico aplicando técnicas cromatográficas. En este último caso, se continúa con el desarrollo galénico, iniciando la etapa de formulación con estos excipientes no excluidos en un primer momento por las técnicas basadas en el análisis térmico. Por supuesto, cuando se requiere una comprobación por técnicas cromatográficas, las muestras sí se deben almacenar bajo condiciones normales y drásticas y ser evaluadas periódicamente.

La espectroscopia de infrarrojos, como tal (IR) o en la modalidad transformada de Fourier (FT-IR), puede proporcionar datos cualitativos y cuantitativos sobre interacciones del fármaco con distintos excipientes.

Con los resultados de todos los estudios realizados en la fase de preformulación se elabora un informe que definirá la viabilidad de la forma farmacéutica propuesta, la metodología que hay que seguir en el desarrollo de la fase de formulación y elaboración, las precauciones en la manipulación durante las mismas del principio activo, las condiciones de reposición del fármaco y los excipientes cuyo uso no es recomendable.

Bibliografía

Ansel, H. y Popovich, N. G.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lea & Febiger. Philadelfia, 1990.

Fiese, E. F. y Hagen, T. A.: "Preformulation". En Lachman, L.; Lieberman, L. A. y Kanig, J. L.: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.

Goto, S.; Kim, N. y Hirakawa, Y.: "Preformulation Studies on Drugs". En Swarbrick, J. y Boylan, J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 12. Marcel Dekker Inc. New York, 1995.

Shargel, L. y Yu, A. B. C.: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3ª edición. Prentice Hall International Edition. New Jersey, 1993.

USP 23. 1995.

Wells, J. I. y Aulton, M. E.: "Preformulation". En Aulton, M. E.: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone. London, 1988.

2

Sólidos pulverulentos

Los sólidos pulverulentos tienen una gran importancia en Tecnología Farmacéutica, ya que constituyen las materias primas para la elaboración de numerosas formas farmacéuticas.

Desafortunadamente, la caracterización de los sólidos pulverulentos, en especial en lo que se refiere a sus propiedades reológicas, resulta muy compleja. Ello tiene su origen en que son sistemas discontinuos, formados por partículas individualizadas; es decir, su comportamiento no sólo depende de las características intrínsecas del material, como su estructura molecular o su pureza, sino también de un considerable número de propiedades asociadas a las partículas individuales que los componen, entre las que el tamaño y la forma de las partículas ocupan un lugar muy destacado.

Partiendo de estos hechos, este capítulo se ha estructurado en dos grandes apartados. El primero de ellos se dedica a discutir los procedimientos a los que se acude con mayor frecuencia a la hora de caracterizar el tamaño y la forma de las partículas; es decir, el análisis granulométrico. En el segundo se presentan con detalle los conceptos básicos –cohesión, geometría de empaquetamiento, deformación y fragmentación– necesarios para explicar el comportamiento reológico de los sólidos pulverulentos y se describen los procedimientos habitualmente utilizados para su evaluación.

2.1. Análisis granulométrico

El objetivo básico del análisis granulométrico es la evaluación del tamaño, de la distribución de tamaños y de la forma de las partículas que constituyen un sólido pulverulento.

Las tres características granulométricas indicadas desempeñan un papel crítico en el comportamiento de los sólidos pulverulentos, ya que, potencialmente, afectan al desarrollo de numerosas operaciones básicas y a las propiedades de las formas de dosificación a que dan lugar.

Así, el tamaño de partícula de algunos principios activos debe adaptarse a la vía de administración a la que se van a destinar. Un buen ejemplo de ello lo constituyen aquellos que se incorporan a aerosoles de inhalación. El principio activo debe presentar un tamaño de partícula comprendido dentro de límites muy estrictos para que pueda acceder eficazmente a la zona de actuación en el árbol respiratorio y no sean expulsados con el aire espirado.

Por otra parte, existe una relación inversa entre el tamaño de partícula y la superficie específica de los sólidos. Esta relación determina que una serie de procesos superficiales, como la disolución, transcurran a una velocidad que depende de la granulometría del sólido.

En el caso de algunas sustancias auxiliares, el tamaño de partícula condiciona su actuación. Así, los agentes lubrificantes deben estar constituidos por partículas de pequeño tamaño para que actúen como tales.

El mezclado de sólidos es un buen ejemplo de operación básica cuyo desarrollo se encuentra altamente influenciado por el tamaño de partícula de los elementos constituyentes.

Por último, la granulometría de los sólidos pulverulentos condiciona otras propiedades, como su densidad aparente, que constituye una propiedad crítica en la elaboración de las formas de dosificación sólidas, como cápsulas o comprimidos, en la que intervienen procesos de llenado volumétrico.

2.1.1. Medida del tamaño de las partículas. Diámetros equivalentes

El primer problema que es necesario resolver a la hora de definir el tamaño de las partículas que constituyen un sólido pulverulento es establecer la o las dimensiones de las partículas que hay que medir. En el caso de que las partículas sean esféricas, sus dimensiones quedan perfectamente definidas si se conoce su diámetro. Sin embargo, los sólidos habitualmente utilizados en Tecnología Farmacéutica están constituidos por partículas irregulares, por lo que no es posible definir adecuadamente su tamaño midiendo sólo una de sus dimensiones.

Una aproximación a la resolución de este problema consiste en asimilar una determinada propiedad de la partícula irregular –como por ejemplo su volumen, su área superficial, etc.– a la de una partícula esférica. La partícula esférica que tiene una propiedad en común con la partícula irregular se denomina "esfera equivalente", y su diámetro, "diámetro esférico equivalente".

Además de los diámetros equivalentes con significado geométrico, es posible definir un amplio número de diámetros esféricos equivalentes de diferente naturaleza que tienen su origen en los procedimientos más usuales de análisis granu-

lométrico. Entre ellos, cabe destacar los diámetros equivalentes de sedimentación o de Stokes y el de tamización. En el cuadro 2.1 se recogen, junto con sus definiciones, algunos de los diámetros equivalentes utilizados con mayor frecuencia.

CUADRO 2.1
Denominación y definición de los diámetros equivalentes de uso más frecuente

DIÁMETRO EQUIVALENTE	DEFINICIÓN
Diámetro de volumen	Diámetro de una esfera que presenta el mismo volumen que la partícula
Diámetro de superficie	Diámetro de una esfera que presenta la misma superficie que la partícula
Diámetro de área proyectada	Diámetro de una esfera que presenta el mismo valor de área proyectada que la proyección de la partícula
Diámetro de perímetro	Diámetro de una esfera cuya proyección presenta el mismo valor de perímetro que la proyección de la partícula
Diámetro de tamización	Diámetro de la mayor esfera que atraviesa el mismo tamiz que la partícula
Diámetro de sedimentación o de Stokes	Diámetro de una esfera, de la misma densidad que la partícula, que sedimenta en un fluido a la misma velocidad que la partícula

Un grupo especial de diámetros equivalentes son los ligados a las técnicas microscópicas de análisis granulométrico. Entre ellos, dos de los más utilizados son los de Martin y de Feret (figura 2.1). El diámetro de Martin se define como la longitud de la línea perpendicular a la escala del ocular que, uniendo dos puntos extremos de la partícula, divide su área proyectada en dos partes iguales. El diámetro de Feret es la distancia entre dos líneas tangentes paralelas al perfil de la partícula y perpendiculares a la escala del ocular. Como se comentará posteriormente, estos diámetros pueden constituir la base de un procedimiento para caracterizar la forma de partículas irregulares.

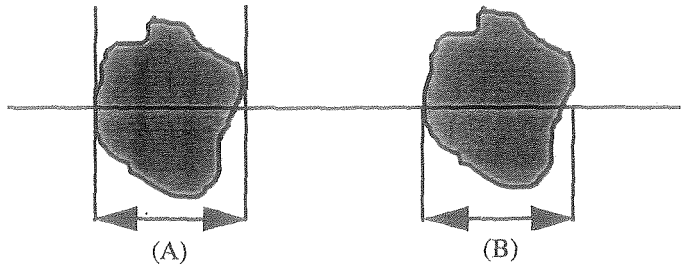


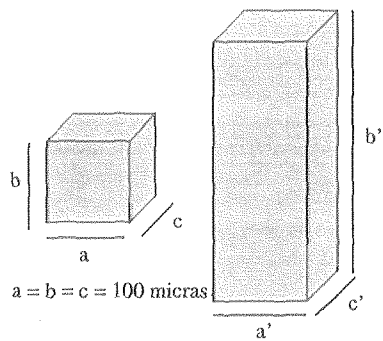
FIGURA 2.1. Diámetros de Feret (A) y de Martin (B) de una partícula irregular.

En la práctica, el diámetro equivalente más adecuado para cada situación concreta debe seleccionarse teniendo en cuenta la propiedad de la partícula que se pretende evaluar o relacionar. Así, si se trata de medir el tamaño de las partículas de un sólido pulverulento que constituirá la fase interna de una suspensión, el diámetro equivalente más adecuado será el de sedimentación o de Stokes. Este aspecto es importante debido a que las partículas irregulares presentan diferentes valores para los distintos diámetros equivalentes, ya que, por la propia definición de diámetro esférico equivalente, sus valores sólo coinciden si se trata de partículas esféricas. El siguiente ejemplo ilustra este concepto. Una partícula de forma cúbica de 100 micras de longitud (figura 2.2) tendrá un volumen de 10^6 micras^3 y una superficie de $6 \cdot 10^4$ micras^2. El diámetro equivalente de volumen de la partícula cúbica será, por lo tanto, de 124,08 micras:

$$\left(v = \frac{1}{6} \pi \cdot d^3 \right)$$

De manera similar, su diámetro equivalente de superficie será de 138.20 micras:

$$\left(s = \pi \cdot d^2 \right)$$



a' = c' = 100 micras; b' = 300 micras

FIGURA 2.2. Partículas cúbica y prismática de las dimensiones indicadas.

También es importante destacar que, cuanto más se aleje la forma de las partículas irregulares de la esférica, mayor será la diferencia existente entre los valo-

res correspondientes a distintos diámetros equivalentes. Así, si se considera una partícula prismática como la que se presenta en la figura 2.2, resulta fácil deducir que su volumen es de $3 \cdot 10^6$ micras^3 y su superficie de $1{,}4 \cdot 10^5$ micras^2. Por lo tanto, su diámetro equivalente de volumen será de 89,47 micras, y el de superficie, de 105,55 micras. Obsérvese que, en el caso de la partícula cúbica, de forma más próxima a la esférica, los valores obtenidos para los diámetros equivalentes de volumen y de superficie difieren en un 11,38%, mientras que para la partícula prismática, menos esférica, la diferencia es del 17,97%. Lógicamente, la magnitud de estas diferencias puede ser utilizada, también, para cuantificar la irregularidad de las partículas.

2.1.2. *Distribución de tamaños*

Para caracterizar el tamaño de partícula de un sólido pulverulento, no es suficiente con analizar el tamaño de una sola partícula, ya que, normalmente, las partículas que lo componen presentan distintos tamaños. Por este motivo, junto con el tamaño de la "partícula promedio" del material, es necesario estimar la magnitud de las diferencias existentes en el tamaño de las distintas partículas. Para obtener este tipo de información, es imprescindible medir las dimensiones de un *número elevado de partículas* y caracterizar la distribución de tamaños.

Muchos de los procedimientos de análisis granulométrico miden las dimensiones de partículas individuales y asignan, a cada una de ellas, el correspondiente diámetro equivalente. En estas condiciones, el resultado del análisis será una lista numérica que consiste en la relación de los diámetros equivalentes de las partículas analizadas. Extraer conclusiones acerca del tamaño medio y de la distribución de tamaños examinando esta lista no resulta fácil. Por ello, se hace necesario efectuar un tratamiento de estos datos.

La aproximación más sencilla consiste en la utilización de procedimientos gráficos que conducen a la construcción de los llamados "histogramas de frecuencias". Para ello, es necesario establecer, en primer lugar, un número adecuado de intervalos de tamaños, también llamados "intervalos de clase", e ir asignando a cada uno de ellos las partículas cuyo diámetro esté comprendido entre sus límites.

En el cuadro 2.2 se recogen, a modo de ejemplo, los resultados obtenidos al medir el tamaño de 1.000 partículas de un producto hipotético y clasificarlas en seis intervalos de clase, cada uno de ellos con una amplitud de 50 micras.

El histograma de frecuencias resultante se presenta en la figura 2.3. Como se puede observar, cuando se utiliza un número reducido de intervalos de clase se obtienen aproximaciones muy abruptas, aunque la verdadera distribución de tamaños sea mucho más suave.

CUADRO 2.2

Presentación de los resultados del análisis granulométrico de un sólido pulverulento del que se midieron 1.000 partículas, utilizando intervalos de clase de 50 micras de amplitud

INTERVALO DE CLASE (MICRAS)	NÚMERO DE PARTÍCULAS
50-100	28
100-150	117
150-200	361
200-250	327
250-300	143
300-350	23
350-400	1

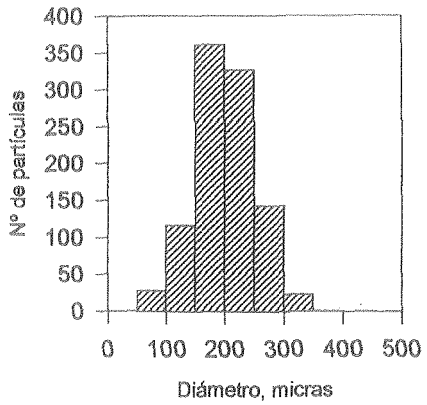


FIGURA 2.3. Histograma de frecuencias correspondiente a los datos presentados en el cuadro 2.2.

El procedimiento más directo de aproximación a las características de la distribución real consiste en seleccionar intervalos de clase de menor amplitud. Así, en el cuadro 2.3 se presentan los resultados obtenidos con los datos del ejemplo anterior cuando se utilizan intervalos de clase de 25 micras de amplitud. El histograma correspondiente se recoge en la figura 2.4. Como puede observarse, se consigue una importante "suavización" en el perfil de la distribución de tamaños.

CUADRO 2.3
Presentación de los resultados recogidos en el cuadro 2.2, utilizando intervalos de clase de 25 micras de amplitud

INTERVALO DE CLASE (MICRAS)	NÚMERO DE PARTÍCULAS
50-75	1
75-100	27
100-125	31
125-150	86
150-175	155
175-200	206
200-225	178
225-250	149
250-275	94
275-300	49
300-325	18
325-350	5
350-375	1

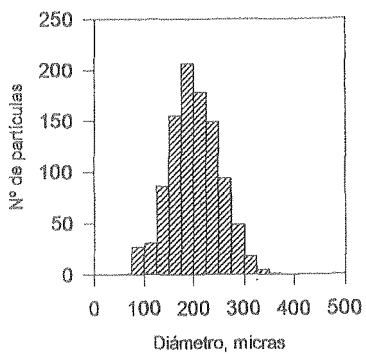


FIGURA 2.4. Histograma de frecuencias correspondiente a los datos presentados en el cuadro 2.3.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, para que estos nuevos intervalos resulten representativos del material analizado, es necesario disponer de datos de un número considerable de partículas. Lógicamente, en la práctica es imprescindible llegar a un compromiso entre el grado de definición de la distribución de tamaños y el tiempo requerido para realizar el análisis o, lo que es lo mismo, el número de partículas que es factible medir.

En los ejemplos anteriores se ha considerado la construcción de intervalos de clase de igual amplitud. No obstante, en muchas ocasiones es conveniente establecer éstos de manera que su amplitud sea el resultado de multiplicar la del intervalo anterior por un factor que normalmente es $\sqrt{2}$ o, con menos frecuencia, $\sqrt[4]{2}$. La utilización de estos intervalos de clase de tamaño creciente, en progresión geométrica, presenta como principal ventaja que su "resolución" (cociente entre la anchura y el punto medio del intervalo de clase) permanece constante. En el cuadro 2.4 se presentan los resultados obtenidos al agrupar los tamaños de las partículas del ejemplo anterior en intervalos de clase de tamaño creciente con un factor de $\sqrt{2}$ (figura 2.5). Como se puede comprobar fácilmente, la resolución de los intervalos a lo largo del histograma se mantiene constante. Así la del primer intervalo será de

$$\frac{107,84-75,84}{91,84}\approx 0,35$$

y la del último intervalo, también de 0,35.

CUADRO 2.4

Presentación de los resultados recogidos en el cuadro 2.2, utilizando intervalos de clase en progresión geométrica con factor de $\sqrt{2}$

INTERVALO DE CLASE (MICRAS)	NÚMERO DE PARTÍCULAS
69,00-70,00	1
70,00-71,41	0
71,41-73,41	0
73,41-76,24	1
76,24-80,24	0
80,24-85,90	4
85,90-93,90	11
93,90-105,21	16
105,21-121,21	21
121,21-143,84	53
143,84-175,84	198
175,84-221,10	352
221,10-285,10	293
285,10-375,61	50

Por el contrario, en el histograma construido con intervalos de clase de 50 micras de amplitud, la resolución del primer intervalo es 0,67, la del segundo, 0,40, y la del último, 0,13. La progresiva pérdida de resolución en los intervalos de clase supone que las partículas más pequeñas se clasifiquen con menor detalle que las partículas de mayor tamaño.

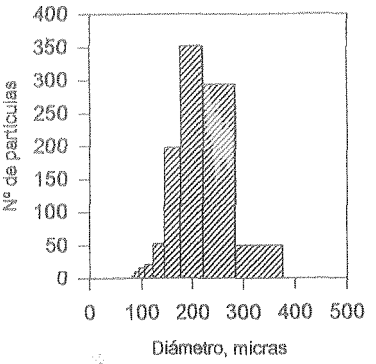


FIGURA 2.5. Histograma de frecuencias correspondiente a los datos presentados en el cuadro 2.4.

Por último, cuando el histograma se construye con intervalos de clase en progresión geométrica es también muy frecuente –con el fin de no provocar distorsiones importantes en su forma– representar el número de partículas por unidad de longitud del intervalo (figura 2.6). Para ello, lógicamente, basta con dividir el número de partículas correspondientes a cada intervalo por su amplitud.

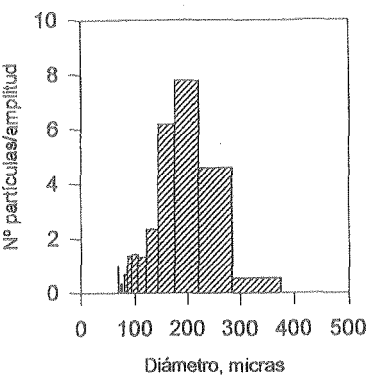


FIGURA 2.6. Histograma de frecuencias en el que se representa el número de partículas/amplitud de cada intervalo de clase correspondiente a los datos presentados en el cuadro 2.4.

Las representaciones descritas hasta este momento se denominan "incrementales", ya que reflejan el número de partículas que se encuadran en cada intervalo de clase. Aunque estas representaciones resultan útiles, en algunos casos es prefe-

rible acudir a las denominadas "representaciones acumuladas" en las que se refleja el número total de partículas del producto cuyo tamaño es menor (o mayor) a uno determinado. Este tipo de gráficos se obtiene fácilmente a partir de los de tipo incremental sumando las partículas correspondientes a todos los intervalos anteriores (o posteriores) al considerado o, de manera equivalente, los porcentajes de partículas correspondientes a los distintos intervalos. Así, en el cuadro 2.5 se recogen, de forma acumulada, los datos del ejemplo anterior, y en la figura 2.7, la representación de la distribución acumulada.

CUADRO 2.5
Presentación de los resultados recogidos en el cuadro 2.3 como número y porcentaje de partículas acumuladas

INTERVALO DE CLASE (MICRAS)	NÚMERO ACUMULADO DE PARTÍCULAS	NÚMERO ACUMULADO DE PARTÍCULAS (%)
50-75	1	0,1
75-100	28	2,8
100-125	59	5,9
125-150	145	14,5
150-175	300	30,0
175-200	506	50,6
200-225	684	68,4
225-250	833	83,3
250-275	927	92,7
275-300	976	97,6
300-325	994	99,4
325-350	999	99,9
350-375	1.000	100,0

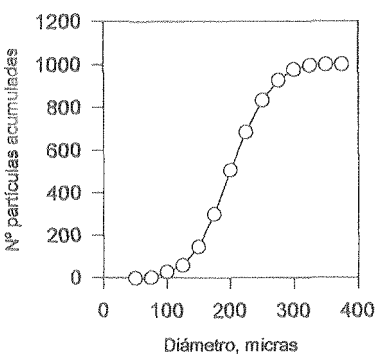


FIGURA 2.7. Curva de frecuencias acumuladas correspondiente a los datos que han sido presentados en el cuadro 2.3.

Como se comentará posteriormente, algunos métodos de análisis granulométrico suministran datos incrementales, en tanto que en otros se obtienen distribuciones acumuladas.

Por otra parte, hasta este momento, se ha hecho referencia únicamente a distribuciones de tamaños en número; es decir, se ha supuesto que en la técnica de análisis granulométrico se cuentan partículas. Sin embargo, algunos procedimientos suministran información acerca del peso, la superficie o el volumen de las partículas del material que corresponde a un determinado tamaño. En estos casos, en el eje de ordenadas deberá representarse el peso, la superficie o el volumen de las partículas correspondientes a cada intervalo de clase.

También es necesario tener en cuenta que, para un material determinado, las distribuciones en número, peso, etc., son muy diferentes. Por ejemplo, si se consideran diez esferas de tamaños 1, 2, 3, ..., 10 micras, se obtendrían las distribuciones en número y peso (la distribución en peso tiene la misma forma que la distribución en volumen, ya que la primera es igual a la distribución en volumen por la densidad) que se recogen en la figura 2.8.

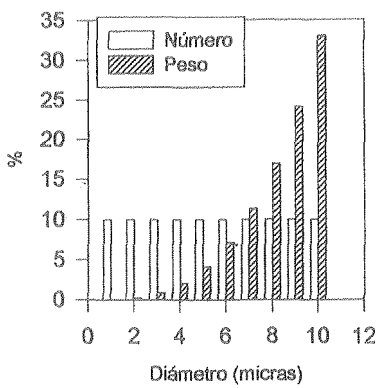


FIGURA 2.8. Distribuciones en número y en peso que corresponden a diez esferas de tamaño 1, 2, 3, ..., 10 micras.

Por ello, cuando se presentan los resultados de un análisis granulométrico, es muy importante conocer y especificar el tipo de distribución que suministra. Así, como se verá posteriormente, la tamización suministra datos de distribución en peso, el sistema Coulter en número, etc.

Un aspecto de indudable interés es el relativo a la posibilidad de transformar un tipo de distribución en otro (número a peso, por ejemplo). Para llevar a cabo esta transformación es imprescindible conocer y definir la forma de las partículas.

Lógicamente, si las partículas son esféricas, la transformación resulta muy sencilla. Gran parte de los equipos automáticos de análisis granulométrico, que ofrecen la posibilidad de presentar diferentes tipos de distribuciones, adoptan como supuesto de partida que el sólido está compuesto por partículas esféricas.

Los histogramas de frecuencias, tanto en forma incremental como acumulada, suministran una amplia información acerca de las características de distribución de tamaños. Sin embargo, ésta puede no ser suficiente si se requieren aproximaciones de tipo cuantitativo, por ejemplo para comparar la granulometría de dos o más productos. Con esta finalidad, es útil estimar el valor de un número reducido de parámetros que definen la distribución. Para ello, es necesario, en primer lugar, identificar el tipo de distribución a la que se ajustan los datos obtenidos en el análisis.

Habitualmente, los tamaños de las partículas que componen los sólidos pulverulentos se ajustan a una distribución normal o a una distribución logarítmico-normal. A continuación, se describen las características de estas dos distribuciones de referencia, junto con los parámetros que las caracterizan.

A) Distribución normal

Si los datos procedentes del análisis granulométrico de un sólido pulverulento se ajustan a una distribución normal, se observará que el histograma de frecuencias tiene forma de campana de Gauss y es simétrica con respecto a un eje vertical que pasa por su máximo (figura 2.9). Asímismo, la curva de frecuencias acumuladas, expresadas como porcentajes, tiene una forma sigmoidea característica (figura 2.9).

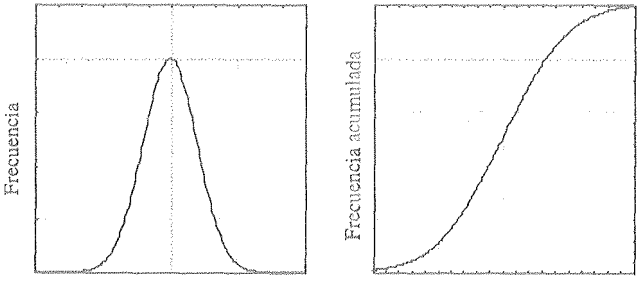


FIGURA 2.9. *Curvas distributiva y acumulada de una distribución normal.*

Para caracterizar una distribución normal, es suficiente con conocer los valores de su media y su desviación estándar. El primer parámetro informa acerca de la tendencia central de la distribución, mientras que la desviación estándar es indicativa de su dispersión.

Una aproximación muy sencilla para estimar los valores de estos dos parámetros consiste en transformar los valores de frecuencia acumulada, expresados como porcentajes, en unidades de desviación estándar o unidades *probit*, utilizando una tabla como la recogida en el cuadro 2.6. En estas condiciones, la relación existente entre los valores de los *probit* y el diámetro de las partículas viene dado por la siguiente ecuación:

$$P = \frac{x - \mu}{\sigma} + 5 \qquad [2.1]$$

en la que P representa el valor del *probit*, x es el diámetro de las partículas, y μ y σ son la media y la desviación estándar, respectivamente, de la distribución normal a la que pertenecen.

CUADRO 2.6
Tabla de conversión de frecuencias acumuladas (expresadas en porcentaje) en unidades probit

UNIDAD	DECENA									
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
0	–	3.718	4.158	4.476	4.747	5.000	5.253	5.524	5.842	6.282
1	2.674	3.773	4.194	4.504	4.772	5.025	5.279	5.553	5.878	6.341
2	2.946	3.825	4.228	4.532	4.798	5.050	5.305	5.583	2.915	6.405
3	3.119	3.874	4.261	4.560	4.824	5.075	5.332	5.613	2.954	6.476
4	3.249	3.920	4.294	4.588	4.849	5.100	5.358	5.643	2.994	6.555
5	3.355	3.964	4.326	4.615	4.874	5.126	5.385	5.674	6.036	6.645
6	3.445	4.006	4.357	4.642	4.900	5.151	5.412	5.706	6.080	6.751
7	3.524	4.046	4.387	4.668	4.925	5.176	5.440	5.739	6.126	6.881
8	3.595	4.085	4.417	4.695	4.950	5.202	5.468	5.772	6.175	7.054
9	3.659	4.122	4.447	4.721	4.975	5.228	5.496	5.806	6.227	7.326

Como se puede observar, la expresión anterior es la ecuación de una recta con unos valores de ordenada en el origen y de pendiente iguales, respectivamente, a

$$-\frac{\mu}{\sigma} + 5 \text{ y a } \frac{1}{\sigma}$$

Por lo tanto, si la distribución de tamaños se ajusta a una distribución normal, al representar en un eje de coordenadas los valores de los *probit* frente al diámetro de las partículas, los puntos se ajustarán a una recta de cuya pendiente se puede estimar el valor de su desviación estándar, y de su ordenada en el origen, el de su media.

CUADRO 2.7

Transformación de frecuencias acumuladas en unidades probit *para los datos recogidos en el cuadro 2.5*

INTERVALO DE CLASE (MICRAS)	NÚMERO ACUMULADO DE PARTÍCULAS	FRECUENCIA ACUMULADA (%)	*PROBIT*
50-75	1	0.1	–
75-100	28	2.8	3.119
100-125	59	5.9	3.445
125-150	145	14.5	3.964
150-175	300	30.0	4.476
175-200	506	50.6	5.025
200-225	684	68.4	5.468
225-250	833	83.3	5.954
250-275	927	92.7	6.476
275-300	976	97.6	7.054
300-325	994	99.4	7.326
325-350	999	99.9	–
350-375	1.000	100.0	–

La representación diámetro frente a *probit* de las partículas de los datos del cuadro 2.7 se presenta en la figura 2.10. La estimación, por mínimos cuadrados, de la ecuación de la recta conduce a que:

$$\text{Probit} = 0{,}967 + 2.012 \times 10^{-2}\, d$$
$$r^2 = 0{,}9990$$

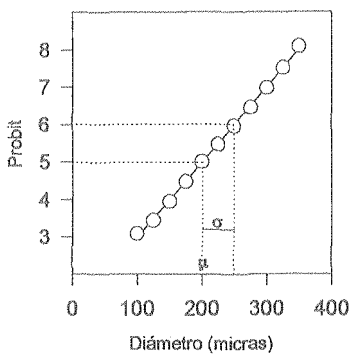


FIGURA 2.10. Representación del diámetro de las partículas frente a *probit* correspondiente a los datos presentados en el cuadro 2.7.

En estas condiciones, la media de la distribución toma el valor de 200,4 micras y la desviación estándar 49,7 micras.

Lógicamente, el grado de ajuste de los datos experimentales a la ecuación de la recta, que puede expresarse a través del valor del coeficiente de correlación *(r)*, constituye una medida aproximada de la validez de la distribución normal para su caracterización.

La estimación de la media y de la desviación estándar también se puede llevar a cabo gráficamente. Así, cuando $P = 5 \Rightarrow x = \mu$, ya que

$$P = \frac{x-\mu}{\sigma} + 5 = 5 \Rightarrow \frac{x-\mu}{\sigma} = 0 \Rightarrow x = \mu$$

De manera similar, si se calcula el valor de x correspondiente a $P = 6$ (x') se obtendrá

$$P = \frac{x-\mu}{\sigma} + 5 = 6 \Rightarrow x' = \mu + \sigma$$

Por lo tanto, la diferencia $x'-x = \sigma$ permite estimar el valor de la desviación estándar; es decir, la diferencia de tamaños que corresponde a una unidad *probit* es la desviación estándar de la distribución (figura 2.10).

B) Distribución logarítmico-normal

En el caso de que la curva incremental de tamaños de partícula esté sesgada hacia la izquierda, es muy posible que los datos se ajusten a una distribución logarítmico-normal (figura 2.11). Una propiedad de esta distribución es que se trans-

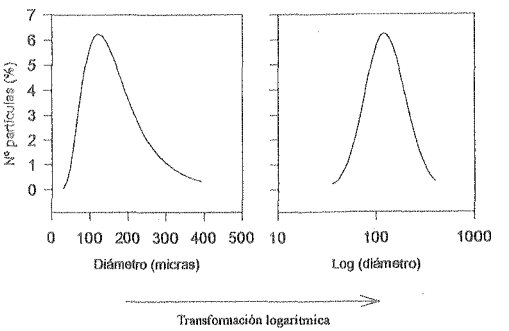


FIGURA 2.11. Distribución log-normal y su transformación semilogarítmica.

forma en una distribución normal cuando el tamaño de las partículas se sustituye por su correspondiente logaritmo. En esta situación, la estimación de los dos parámetros que definen la distribución log-normal (media y desviación estándar geométricas) se lleva a cabo de manera similar a la descrita para la distribución normal, utilizando el logaritmo del tamaño de las distintas partículas.

2.1.3. *Etapas del análisis granulométrico*

Para llevar a cabo el análisis granulométrico de un sólido pulverulento, es necesario cubrir una serie de etapas, de cuya correcta realización dependerá, en buena medida, la calidad de los resultados obtenidos. A continuación, se revisan las más importantes:

- *Tipo de información requerida.* Es evidente que la primera etapa que hay que cubrir consiste en definir el tipo de información que se quiere obtener. En la práctica, se pueden dar muchas situaciones, por lo que resulta difícil generalizar. Por ejemplo, si el producto se va a utilizar para preparar un aerosol de inhalación, es interesante comprobar que el tamaño de las partículas se sitúe dentro del intervalo 1-5 micras. En otras ocasiones, puede interesar llevar a cabo un análisis del tipo de distribución al que se ajustan los tamaños de las partículas, etc.
- *Principio de medida.* En cada caso, la selección del principio de medida más adecuado deberá llevarse a cabo teniendo en cuenta, en primer lugar, el tamaño aproximado de las partículas que componen el sólido pulverulento, ya que, como se verá más adelante, los distintos procedimientos de análisis granulométrico sólo son aplicables para partículas cuyo tamaño esté comprendido dentro de un determinado intervalo. Adicionalmente, el tamaño de las muestras requerido para efectuar los análisis puede resultar un factor crítico. Finalmente, deberá considerarse el diámetro equivalente que suministran las distintas técnicas disponibles, ya que, como se adelantó en el epígrafe 2.1.1, todas ellas suministran una información parcial acerca del tamaño de las partículas.
- *Selección del equipo.* Para tomar una decisión al respecto, es necesario tener en cuenta un gran número de factores, muchos de los cuales son de tipo económico, como la duración y el costo de los análisis, la capacidad del equipo, etc.
- *Adquisición de muestras.* Éste es un aspecto al que no siempre se le presta la debida atención, a pesar de ser crítico en cualquier análisis granulométrico. Su importancia tiene su origen en que todos los sólidos pulverulentos presentan una tendencia, más o menos acusada, a experimentar procesos de segregación de las partículas en función de su tamaño. A consecuencia de ello, las partículas de pequeño tamaño se situarán preferentemente en la parte inferior de los recipientes.

Por lo tanto, por muy sofisticada y exacta que sea la técnica utilizada, los resultados del análisis no aportarán una información real si no se han obtenido a partir de muestras representativas del producto.

La obtención de muestras representativas suele llevarse a cabo en dos fases. La primera de ellas, llamada "muestreo primario", conduce a la obtención de muestras de peso comprendido entre 0,1 y 1 kg. Las muestras primarias son, a su vez, subdivididas en muestras más pequeñas de tamaño, de acuerdo con la cantidad de producto requerida para la realización del análisis. Las técnicas de muestreo utilizadas deben reunir, como requisitos básicos, los siguientes: han de obtenerse con el sólido en movimiento y tienen que ser el resultado de tomar pequeñas fracciones de muestra a distintos tiempos durante el flujo del sólido. Estos dos requisitos se conocen como las reglas de oro del muestreo.

Un sistema muy utilizado de muestreo primario es el empleo de *cajas oscilatorias* (figura 2.12), que consisten en una rampa por la que se hace fluir el sólido bajo la cual se sitúa un recipiente que realiza un movimiento de vaivén en el que se van introduciendo algunas de sus partículas.

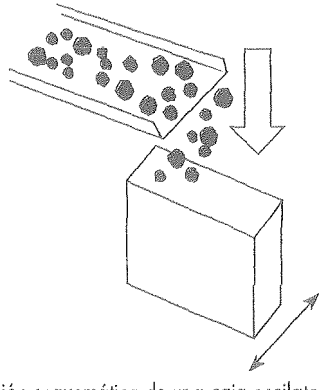


FIGURA 2.12. Representación esquemática de una caja oscilatoria para muestreo primario.

El empleo de los clásicos "tomamuestras", cuya estructura se presenta en la figura 2.13, no garantiza la obtención de muestras representativas del producto al incumplir la primera regla básica del muestreo. Además, su introducción en los contenedores puede provocar la rotura de partículas de materiales friables, con la consiguiente modificación de la distribución de tamaños de partícula.

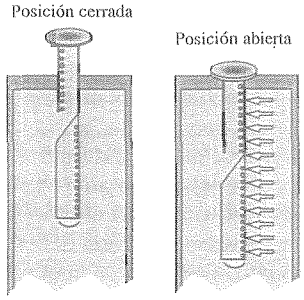


FIGURA 2.13. Representación esquemática de un tomamuestras para sólidos pulverulentos.

Aunque el muestreo primario permite obtener muestras adecuadas para llevar a cabo algunos procedimientos de análisis granulométrico (por ejemplo, la tamización), lo habitual es que sea necesario proceder a realizar una reducción adicional del tamaño de la muestra primaria.

Con esta finalidad, los equipos más utilizados son los conocidos como *riffler* (figura 2.14), que constan de una tolva de alimentación en la que se introduce la muestra primaria, bajo la cual se hacen pasar una serie de recipientes situados sobre un disco giratorio en los que se van formando las muestras finales.

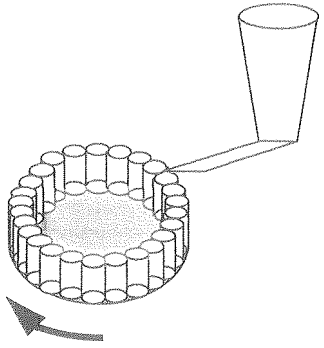


FIGURA 2.14. Representación esquemática de un *riffler* para muestreo final.

Otro procedimiento, especialmente útil por no requerir el empleo de equipos específicos, consiste en la división de montones cónicos formados con la muestra primaria (figura 2.15). La consideración detenida de este pro-

cedimiento de muestreo pone de manifiesto que cumple los dos requisitos básicos indicados previamente. Nótese que, inmediatamente antes de cada etapa de subdivisión, se debe provocar el flujo de sólido para formar el correspondiente montón cónico.

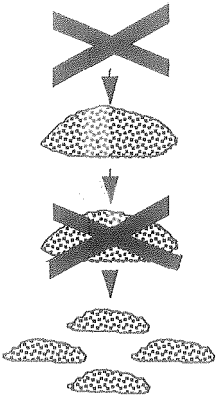


FIGURA 2.15. División de montones cónicos para muestreo final.

— *Preparación de las muestras.* La preparación de las muestras depende, fundamentalmente, del procedimiento de análisis granulométrico seleccionado y de las características del producto. Así, numerosos procedimientos requieren la preparación de una suspensión de las partículas en un medio que, habitualmente, es el agua. Lógicamente, el líquido seleccionado como fase dispersante no debe disolver las partículas. Además, es imprescindible prestar atención preferente a una serie de aspectos como la humectación y la posible formación de aglomerados de partículas. Estos aspectos se tratarán en profundidad en el capítulo dedicado al estudio de los sistemas dispersos heterogéneos (capítulo 4).

Una práctica muy recomendable es normalizar el método de preparación de las muestras y comprobar, por microscopia, la inexistencia de aglomerados de partículas en las mismas.

— *Realización del análisis.* Para llevar a cabo los análisis de forma correcta es necesario utilizar equipos debidamente calibrados. Con este fin, diferentes organismos oficiales suministran productos de referencia que, habitualmente, son microesferas de vidrio o de poliestireno. En esta etapa se deberá seleccionar también el número de replicados que se va a realizar, que será función, lógicamente, de la variabilidad observada en los resultados.

— *Tratamiento de los resultados.* Esta etapa está íntimamente relacionada con la primera de las señaladas. Así, será necesario decidir la necesidad de establecer intervalos de clase y, en caso afirmativo, su número y su amplitud, la conveniencia de caracterizar el tipo de distribución al que se ajustan los datos, etc.

2.1.4. *Técnicas de análisis granulométrico*

Para analizar la granulometría de un sólido pulverulento es posible acudir al empleo de numerosas técnicas. Dado que el fundamento de estas técnicas es muy heterogéneo, resulta más adecuado utilizar, como criterios de clasificación, los intervalos de tamaños de partícula en los que son aplicables y el tamaño de las muestras que requieren (cuadro 2.8). A continuación se describen algunas de las técnicas de análisis granulométrico empleadas con mayor frecuencia.

CUADRO 2.8
Intervalos de tamaño de partícula en los que son aplicables las distintas técnicas de análisis y cantidad de muestra necesaria

TÉCNICA	INTERVALO DE MEDIDA (MICRAS)	CANTIDAD DE MUESTRA (G)
Tamización		5-100
Tamices convencionales	> 38	
Tamices especiales	> 20	
Sedimentación		1-50
Por gravedad	> 2	
Centrífuga	> 0,5	
Coulter	0,4-1.200	< 1
Difracción láser		1-5
difracción angular	0,5-900	
correlación fotónica	0,01-1	
Microscopia		0,1
Óptica	> 1	
Electrónica	> 0,01	

A) *Tamización*

La tamización es la técnica de análisis granulométrico más antigua. Se basa en la utilización de tamices que actúan como barreras mecánicas al paso de partículas de determinados tamaños. La tamización también es un método adecuado para

llevar a cabo la separación de partículas en función de su tamaño. Por ello, algunos de los aspectos relativos a esta técnica se abordan en el capítulo dedicado al estudio de las operaciones básicas con sólidos pulverulentos (capítulo 6).

En la actualidad, es posible acudir al empleo de dos tipos de tamices:

- *Tamices convencionales.* Están constituidos por hilos entrecruzados de bronce, acero o nylon. Para la caracterización de un tamiz, es necesario definir tres parámetros: abertura de malla, anchura de malla y diámetro del hilo (figura 2.16). La abertura de malla es la distancia existente entre dos hilos contiguos del tamiz mientras que la anchura es la distancia entre los centros de dos hilos contiguos o, lo que es lo mismo, es la suma de la abertura de malla y el diámetro del hilo. El entrecruzamiento de los hilos da lugar a la formación de orificios que presentan forma cuadrada. Si se definen las dimensiones de una partícula irregular en las tres dimensiones del espacio (longitud, anchura y espesor), el diámetro equivalente de tamización en este tipo de tamices corresponde a la dimensión intermedia.

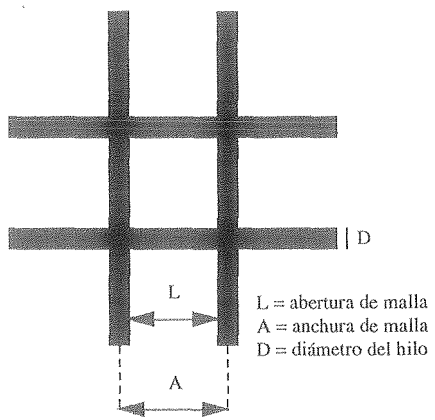


FIGURA 2.16. Dimensiones características de un tamiz de hilos entrecruzados.

El límite inferior de aplicación de la tamización, cuando se utiliza este tipo de tamices, se sitúa en torno a 38 micras, aunque, desde un punto de vista práctico, es algo superior, del orden de 75 micras.

Distintos organismos han propuesto colecciones de tamices con diferentes aberturas de malla que constituyen las llamadas "escalas de tamices". Entre ellas, las más usuales son las establecidas por sociedades americanas (ASTM), alemanas (DIN), británicas (BS) o de ámbito internacional, como la ISO. En el cuadro 2.9 se presentan las aberturas de malla y las denomi-

naciones de los tamices incluidos en las escalas indicadas. Como puede observarse, en algunas de ellas la relación entre las aberturas de malla de tamices consecutivos es, precisamente, $\sqrt{2}$.

CUADRO 2.9
Relación de aberturas de malla o mesh (número de hilos por pulgada) de algunas escalas de tamices de uso frecuente

ISO-565		DIN 4188 (1977)	ASTM E 11-70		BS 410:1976	
R 20/3 (μm)	R 20 (μm)	(μm)	μm	*Mesh*	μm	*Mesh*
	20	20				
	25	25				
	28	28				
32	32	32				
	36	36				
			38	400	38	400
	40	40				
45	45	45	45	325	45	350
	50	50				
			53	270	53	300
	56	56				
63	63	63	63	230	63	240
	71	71				
			75	200	75	200
	80	80				
90	90	90	90	170	90	170
	100	100				
			106	140	106	150
	112	112				
125	125	125	125	120	125	120
	140	140				
			150	100	150	100
	160	160				
180	180	180	180	80	180	85
	200	200				
			212	70	212	70
	224	224				
250	250	250	250	60	250	60
	280	280				
			300	50	300	52
	315	315				
355	355	355	355	45	355	44
	400	400				
			425	40	425	36

(.../...)

CUADRO 2.9
(Continuación)

ISO-565		DIN 4188 (1977)	ASTM E 11-70		BS 410:1976	
R 20/3 (µm)	R 20 (µm)	(µm)	µm	*Mesh*	µm	*Mesh*
	450	450				
500	500	500	500	35	500	30
	560	560				
			600	30	600	25
	630	630				
710	710	710	710	25	710	22
	800	800				
			350	20	850	18
	900	900				
1.000	1.000	1.000	1.000	18	1.000	16
	1.120	1.120				
			1.180	16	1.180	14
	1.250	1.250				
1.400	1.400	1.400	1.400	14	1.400	12
	1.600	1.600				
			1.700	12	1.700	10
	1.800	1.800				
2.000	2.000	2.000	2.000	10	2.000	8
	2.240	2.240				
			2.360	8	2360	7
	2.500	2.500				
2.800	2.800	2.800	2.800	7	2.800	6
	3.150	3.150				
			3.350	6	3.350	5
	3.550	3.550				
4.000	4.000	4.000	4.000	5	4.000	4

– *Tamices especiales.* A diferencia de los anteriores, éstos se suelen obtener mediante procesos de fotograbado, lo que posibilita que los orificios presenten forma circular. Además, la variabilidad en el tamaño de estos orificios es de magnitud mucho menor que en el caso de los tamices convencionales. Mediante el empleo de estos tamices, que lógicamente resultan bastante más costosos que los convencionales, es posible reducir el límite inferior de aplicación a unas 20 micras.

Cuando se utiliza un sólo tamiz, la técnica de tamización consiste en adicionar sobre el mismo una cantidad conocida de producto, agitarlo durante un tiem-

po determinado y, por último, determinar la cantidad de producto que ha atravesado el tamiz (fracción que se conoce con el nombre de "cernido") y aquella que ha quedado retenida sobre él (rechazo). Si, como es habitual, se utiliza un conjunto de n tamices dispuestos en orden decreciente de aberturas de malla, se obtendrían $n+1$ fracciones granulométricas. Esta disposición de los tamices recibe el nombre de montaje "en cascada" (figura 2.17), y el resultado es una distribución incremental en peso de las partículas que constituyen el sólido pulverulento. A cada una de estas fracciones se le asigna, como diámetro equivalente, la media aritmética de las aberturas de malla de los tamices entre los que quedó retenida.

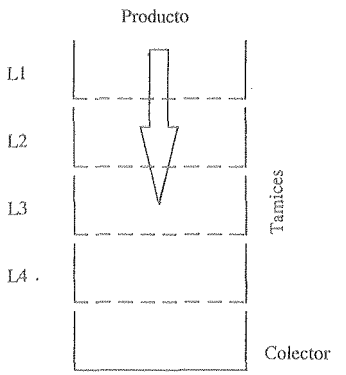


FIGURA 2.17. Disposición de tamices en cascada (L1 > L2 > L3 > L4).

Para promover el paso de las partículas a través del tamiz se puede acudir al empleo de diferentes procedimientos:

- *Tamización manual.* Es el método más simple. Consiste en someter el tamiz a movimientos suaves de vaivén acompañados de un movimineto progresivo de rotación. Se recomienda para la fase de desarrollo de un nuevo protocolo de análisis granulométrico por tamización, ya que permite la detección de algunos problemas, como los de adherencias de las partículas a los hilos del tamiz, formación de aglomerados de partículas, etc.
- *Tamización por vibración.* Consiste en disponer el conjunto de tamices montados en cascada sobre una plataforma vibratoria (figura 2.18). En muchos de los equipos disponibles es posible ajustar la frecuencia y la amplitud de las vibraciones. Este aspecto es importante, ya que, de manera general, se puede afirmar que frecuencias elevadas y amplitudes pequeñas de vibración

permiten evitar la rotura de las partículas de productos frágiles. En ciertas ocasiones, es necesario disponer el equipo en una cámara extractora de polvo para evitar riesgos de inhalación del producto por parte de los operarios.

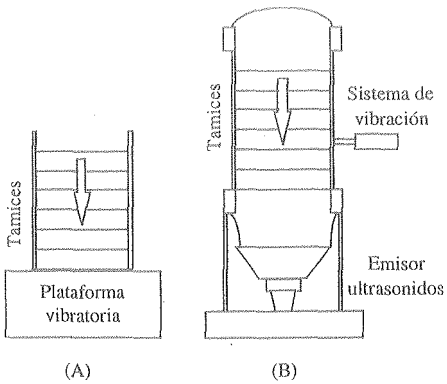


FIGURA 2.18. Representación esquemática de tamizadoras vibratoria (A) y de ultrasonidos (B).

- *Tamización por ultrasonidos.* En la figura 2.18 se presenta, de forma esquemática, un equipo de estas características. Básicamente, consta de una serie de tamices situados sobre una fuente emisora de ultrasonidos que provoca el movimiento de las partículas. Adicionalmente, los tamices experimentan un movimiento horizontal promovido por medios mecánicos. Esta modalidad se utiliza para análisis granulométricos de pequeñas cantidades de producto con tamaño de partícula reducido.
- *Tamización en corriente de aire* (air-jet). Es, con diferencia, la técnica más utilizada cuando se trata de determinar el tamaño de partículas de 50-75 micras e, incluso, en situaciones favorables, permite separaciones eficaces de partículas de 10-20 micras.

  En la figura 2.19 se recoge el esquema de un tamizador *air-jet.* Al tamiz, situado en el cuerpo del equipo, llega una corriente de aire a presión a través de un brazo giratorio. De esta manera, las zonas del tamiz que se hallan en contacto con este brazo se limpian de las partículas que estuviesen obturando los hilos. Por otra parte, a través de un conducto que llega al cuerpo del equipo, se conecta una bomba de vacío, que generalmente es una aspiradora industrial. Así pues, el paso de las partículas se ve facilitado a través del doble mecanismo de presión-succión.

  Habitualmente, las partículas que pasan a través del tamiz son arrastradas por el aspirador y pueden ser recogidas sobre un filtro y pesadas. En

otros casos, la determinación del peso del producto que ha atravesado el tamiz se lleva a cabo por diferencia de peso entre la cantidad de producto inicial y la cantidad de producto retenido sobre el tamiz.

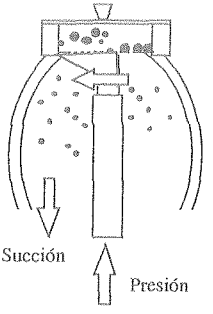


FIGURA 2.19. Representación esquemática de un equipo de tamización en corriente de aire o *air-jet*.

- *Tamización húmeda.* En esta modalidad se lleva a cabo la tamización de una suspensión de las partículas. Esta técnica es particularmente útil cuando el producto exhibe una acusada tendencia a la formación de aglomerados de partículas.

Para la correcta realización de un proceso de tamización, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos que pueden resultar críticos. Entre ellos, cabe destacar los siguientes:

- *Calibración de los tamices.* En todos los casos deben utilizarse tamices previamente calibrados. Para la calibración, puede acudirse a la microscopia. Este procedimiento es útil cuando la abertura de malla del tamiz es mayor de 25-50 micras, ya que, en caso contrario, el proceso se encuentra dificultado por el fenómeno de difracción de la luz que producen los propios hilos del tamiz.

  Por otra parte, el empleo de materiales de referencia habitualmente compuestos por esferas de vidrio cuyos tamaños se ajustan a una distribución log-normal perfectamente conocida posibilita la corrección de las aberturas de malla de tamices deformados (figura 2.20).

  Algunos organismos oficiales recomiendan disponer de dos juegos de tamices, uno de los cuales se reserva, sin utilizar, como juego de referencia. Cada 20-30 análisis, se somete a tamización un producto de referencia con los dos juegos de tamices y, en el caso de que los resultados obtenidos no sean coincidentes, se descarta el juego de tamices que se estaba utilizando y se adquiere uno nuevo como referencia.

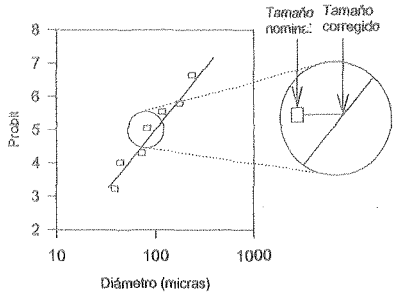


FIGURA 2.20. Corrección de las aberturas de malla de los tamices utilizando un material de referencia cuyos tamaños de partícula se ajustan a una distribución log-normal conocida.

- *Carga de material y tiempo de tamización.* Cuando la carga de material es pequeña, los errores en las pesadas pueden resultar elevados. Por el contrario, si los tamices se cargan en exceso, se prolonga mucho el tiempo de tamización. Es posible hacer un seguimiento del proceso teniendo en cuenta que, al representar el logaritmo del porcentaje de peso de producto que atraviesa el tamiz frente al tiempo de tamización, se debe observar un comportamiento bifásico (figura 2.21). La primera fase, en la que se observa una elevada velocidad de tamización, corresponde al paso de las partículas cuyas tres dimensiones son menores que la abertura de malla del tamiz. La segunda corresponde al paso de aquellas partículas en las cuales una de sus dimensiones es mayor que la abertura de malla del tamiz, por lo que deberán ponerse en contacto con el tamiz, probablemente, repetidas veces hasta que incidan sobre él con la orientación adecuada para atravesarlo.

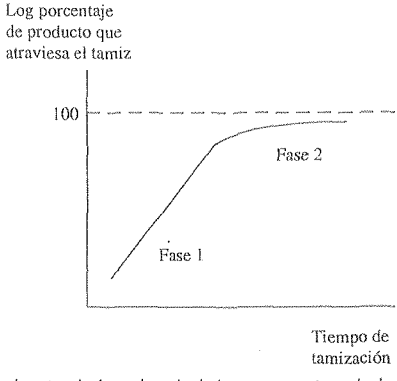


FIGURA 2.21. Evolución de la velocidad de tamización a lo largo del proceso.

Es importante indicar que la forma de las partículas condiciona la evolución del proceso. Así, en la tamización de partículas esféricas predomina la primera fase, en tanto que si las partículas tienen formas muy irregulares, la fase más importante será la segunda. En cualquier caso, algunos organismos oficiales han elaborado normas precisas que establecen el tiempo necesario para llevar a cabo un proceso de tamización. Por ejemplo, el Estándar Británico (BS) señala que el proceso debe prolongarse en el tiempo hasta que, en un intervalo de 5 minutos, las partículas que atraviesan el tamiz representen menos del 0,2% del peso de material.

- *Propiedades del material.* Los sólidos pulverulentos cohesivos exhiben una tendencia acusada a formar aglomerados de partículas y a adherirse a los hilos del tamiz. Estos problemas se pueden paliar, en buena medida, incorporando una pequeña cantidad de sílice coloidal o, aún mejor, acudiendo al empleo de la tamización húmeda.

  En otras ocasiones, durante el proceso de tamización se originan cargas electrostáticas que promueven la adhesión de las partículas a los hilos del tamiz. Para evitar este problema, el equipo de tamización debe disponer de una toma de tierra adecuada.

B) Sedimentación

Bajo esta denominación se incluye una serie de técnicas bastante antiguas. No obstante, con el paso de los años, se ha ido introduciendo una serie de modificaciones dirigidas a facilitar y acortar la duración de los análisis, así como a ampliar sus posibilidades de aplicación.

El fundamento de este grupo de técnicas es el que se expone a continuación. En primer lugar, la velocidad con la que sedimentan partículas sólidas en el seno de un fluido depende de su tamaño y puede predecirse a través de la ecuación de Stokes:

$$v = \frac{d^2 g(\rho_s - \rho_l)}{18h} \qquad [2.2]$$

en la que v representa la velocidad de sedimentación; d, el diámetro de las partículas; η, la viscosidad del fluido; g, la aceleración de la gravedad, y ρ_s y ρ_l, las densidades de las partículas y del fluido, respectivamente.

La aplicación de la ecuación de Stokes en análisis granulométrico presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la ecuación de Stokes asume que las partículas son esféricas. Como se ha comentado repetidamente, las partículas suelen exhibir formas irregulares, por lo que, en estas condiciones, es necesario hablar de un diámetro equivalente de sedimentación o de Stokes que se define como el diámetro de una esfera, de igual densidad que la partícula, que sedimenta a la misma velocidad que ésta. Por otra parte, la ecuación de Stokes no tiene en cuenta la exis-

tencia de interacciones entre las partículas, interacciones que, como se comenta en el capítulo dedicado al estudio de los sistemas dispersos heterogéneos (capítulo 4), ejercen una gran influencia sobre el comportamiento de las partículas. Esta limitación se puede evitar eficazmente si se utilizan suspensiones con una pequeña proporción de sólidos. En concreto, se recomienda no exceder concentraciones del 1-2%. La tercera limitación proviene de que se asume que la sedimentación de las partículas tiene lugar en condiciones de flujo laminar. Para que se cumpla este requisito, el número de Reynolds (Re) debe ser inferior a 0,2, ya que, en caso contrario, el régimen de circulación pasaría a ser turbulento. A la vista de la ecuación de Stokes, parece claro que la manera más simple de minimizar este problema consiste en seleccionar cuidadosamente la densidad y la viscosidad del líquido utilizado para preparar la suspensión. Por último, también es importante señalar, como fuente potencial de error, las diferencias de temperatura en distintos puntos de la suspensión. Cuando éstas existen, actúan modificando el valor de la viscosidad del líquido y provocando el movimiento del fluido por convección. Este efecto es tanto más acusado cuanto menor es la viscosidad del líquido.

Los métodos basados en la medida de la velocidad de sedimentación de las partículas se pueden clasificar de acuerdo con diferentes criterios. Así, en algunos de ellos las partículas sedimentan exclusivamente por acción de la fuerza de la gravedad en tanto que, en otros, el proceso de sedimentación se encuentra acelerado al someter las partículas a la acción de una fuerza centrífuga. Con los primeros, es posible determinar tamaños de partícula de hasta unas 2 micras, mientras que con el empleo de los de sedimentación centrífuga el límite se reduce hasta aproximadamente 0,5 micras.

Otra clasificación de los equipos de sedimentación se basa en el tipo de información que suministran. Desde este punto de vista, se pueden distinguir métodos incrementales (en los que se mide la concentración de partículas del sólido en una zona específica de la suspensión a distintos tiempos) y acumulados (en los que se mide la cantidad total de producto sedimentado a distintos tiempos).

Finalmente, si se tiene en cuenta el modo de preparación de las muestras, existen métodos en los que se parte de una suspensión homogénea de las partículas (homogéneos), mientras que en otros se coloca una fina capa de partículas en la parte superior de la columna de sedimentación (de "línea de salida"). Aunque el empleo de estos últimos, al tener que recorrer todas las partículas la misma altura, simplifica la interpretación de los análisis, en la práctica se utilizan muy raramente, ya que resulta problemático reunir las condiciones necesarias para conseguir formar una "línea de salida" adecuada.

En los párrafos siguientes se describen las características de los equipos más utilizados clasificados de acuerdo con el primero de los criterios indicados.

1) Sedimentación por gravedad

- *Pipeta de Andreasen.* El equipo consta de un recipiente cilíndrico (figura 2.22) de unos 20 cm de altura en cuyo interior se encuentra situada una pipe-

ta. En la parte superior hay una llave de tres vías que permite la extracción de muestras de unos 10 mL.

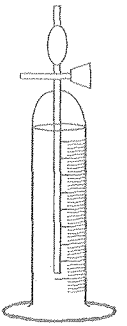


FIGURA 2.22. Representación esquemática de la pipeta de Andreasen.

Habitualmente, se introducen en el recipiente unos 500-600 mL de una suspensión homogénea de las partículas y, a intervalos de tiempo preestablecidos, se retiran muestras al reservorio. Estas muestras se secan o centrifugan para determinar el peso del sólido en cada una de ellas. Los tiempos de muestreo se suelen ajustar a una progresión geométrica con un factor de $\sqrt{2}$, debido a que, de esta manera, se obtiene una escala lineal de tamaños de partícula (recuérdese que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al cuadrado del diámetro de las partículas).

Por lo tanto, de acuerdo con los criterios anteriormente descritos, se trata de un método incremental y homogéneo.

Para presentar el procedimiento que hay que seguir en la interpretación de los resultados, es conveniente considerar, inicialmente, un sólido ideal cuyas partículas tengan idéntico tamaño; es decir, un sistema monodisperso. Si se toman muestras a distintos tiempos, es evidente que se debe obtener el mismo valor de concentración de partículas del sólido hasta que las situadas en la capa superior de la cámara de sedimentación sobrepasen el nivel correspondiente al extremo inferior de la pipeta. En este momento, la concentración de partículas en la muestra caerá bruscamente a cero (figura 2.23). Si h es la altura de la columna de sedimentación y v_d la velocidad de sedimentación correspondiente a las partículas de tamaño d, el tiempo necesario (t_d) para que la concentración de partículas pase a ser cero vendrá dado por la siguiente ecuación:

$$t_d = \frac{h}{v_d} \qquad [2.3]$$

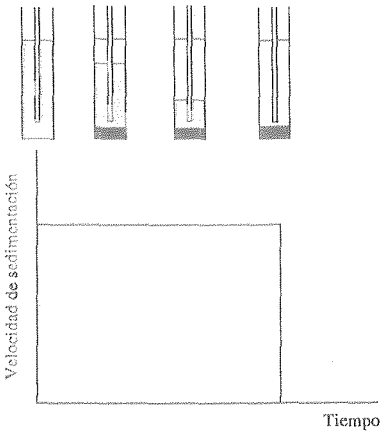


FIGURA 2.23. Evolución de la velocidad de sedimentación de las partículas de un sólido monodisperso (formado por partículas del mismo tamaño).

En la práctica no todas las partículas presentan el mismo tamaño, por lo que, cuando se extrae una muestra, las partículas existentes en la misma corresponderán a la mezcla de partículas de todos los tamaños que no han completado su proceso de sedimentación; es decir, de todas aquellas cuyo tamaño sea inferior al que corresponde a cada tiempo de muestreo. Por lo tanto, la cantidad de sólido en cada muestra será representativa del porcentaje de peso del sólido compuesto por partículas que tienen un tamaño inferior al calculado con la ecuación de Stokes para tiempo *t*. De esta manera, el resultado es una distribución acumulada en peso de las partículas.

También hay que tener en cuenta que, a medida que se extraen muestras, disminuye el valor de *h*, aspecto que es necesario considerar a la hora de efectuar los cálculos. Este hecho presenta la ventaja de que se acorta la duración del análisis, ya que, cada vez, las partículas tendrán que sedimentar una altura menor.

Un inconveniente de esta técnica es que, cuando se retiran las muestras, no se extrae, como sería deseable, una capa horizontal de líquido a la altura del extremo inferior de la pipeta, sino que el líquido extraído corresponde a una porción esférica, lo que puede desvirtuar ligeramente los resultados (figura 2.24).

- *Balanzas de sedimentación.* Constan de una columna de sedimentación en la que se sitúa una suspensión homogénea de las partículas del sólido que se va a analizar (figura 2.25). En su parte inferior se encuentra el platillo de una balanza sobre el que van a sedimentarse las partículas de la suspensión. Se trata, por lo tanto, de un método acumulado homogéneo.

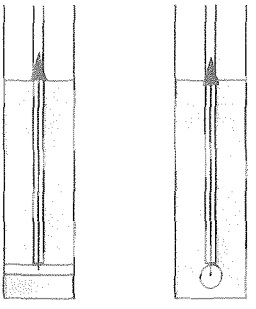


FIGURA 2.24. Extracción de muestras en la pipeta de Andreasen: (A) capa horizontal, (B) porción esférica.

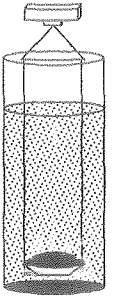


FIGURA 2.25. Representación esquemática de una balanza de sedimentación.

Para llevar a cabo el análisis de los resultados, es necesario tener en cuenta que el material depositado en el platillo de la balanza estará formado por todas aquellas partículas que, de acuerdo con la ecuación de Stokes, presentan una velocidad de sedimentación tal que hayan recorrido la distancia h en el tiempo al que se ha efectuado la lectura (cantidad representada por M_t) junto con algunas partículas de menor tamaño que se han depositado por encontrarse en posiciones intermedias al iniciarse el análisis; es decir, que han tenido que sedimentarse una altura menor de h.

En estas condiciones, la cantidad total de producto sedimentado sobre el platillo de la balanza a tiempo t (M) será:

$$M = M_t + t\frac{dM}{dt} \qquad [2.4]$$

expresión en la que *dM/dt* representa la cantidad de producto que sedimenta por unidad de tiempo que se puede estimar a partir de la pendiente de la relación *M* frente a *t*. Nótese que, aunque hayan sedimentado algunas partículas de tamaño inferior al que predice la ecuación de Stokes para cada tiempo de muestreo, éstas siguen sedimentándose. En estas condiciones, la velocidad de sedimentación observada a cada tiempo constituye la base para determinar el factor de corrección necesario para una adecuada interpretación de los resultados.

Por lo tanto, la distribución acumulada en peso correspondiente a las partículas de tamaño superior al establecido por la ecuación de Stokes vendrá dada por la diferencia

$$M_t = M - t\frac{dM}{dt} \qquad [2.5]$$

- *Equipos automáticos con detector de rayos X.* Como se comentó anteriormente, uno de los principales problemas asociados al empleo de la pipeta de Andreasen, además de lo laboriosos que resultan los análisis, es que la extración de las muestras puede provocar alteraciones en la suspensión de las partículas. El empleo de equipos que incorporan detectores de rayos X permite obviar estos inconvenientes. En ellos, la absorbancia de la capa de líquido es proporcional a la cantidad de partículas presentes en el punto de la cámara de sedimentación que atraviesa la radiación. La principal ventaja de los rayos X es su pequeña longitud de onda. A consecuencia de ello, la radiación no experimenta fenómenos de difracción al incidir sobre las partículas cuyo tamaño es netamente superior a su longitud de onda. Además, con su empleo es posible reducir considerablemente la duración de los análisis, ya que la fuente emisora de radiación y el detector se pueden desplazar progresivamente hacia arriba, acortando la altura de sedimentación para las partículas de menor tamaño. En la figura 2.26 se recoge el esquema de uno de estos equipos, comercializado con el nombre de Sedigraph.

  El principal inconveniente de estos sistemas para el análisis de productos farmacéuticos tiene su origen en que la mayor parte de los principios activos y de los excipientes utilizados son productos orgánicos, con una baja capacidad de absorción de este tipo de radiaciones.

2) Sedimentación centrífuga

El límite inferior de detección de los métodos de sedimentación por gravedad, como se indicó previamente, se sitúa en torno a las 2 micras. El origen de

esta limitación es que las partículas de tamaño inferior al indicado presentan velocidades de sedimentación similares a la velocidad de difusión aleatoria de las partículas.

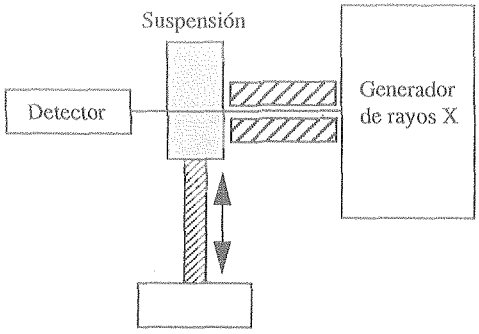


FIGURA 2.26. Esquema de un equipo de sedimentación con detector de rayos X (Sedigraph).

Para reducir el valor de este límite inferior, es necesario incrementar la velocidad de sedimentación actuando sobre el valor de *g*. Así, si se somete la suspensión a la acción de una fuerza centrífuga, el valor de *g* debe sustituirse por la aceleración centrípeta $\varpi^2 r$, donde ϖ, la velocidad angular, y *r*, la distancia existente entre la partícula y el eje de rotación.

La mayor parte de los equipos de sedimentación centrífuga se encuentran totalmente automatizados y disponen de una serie de sistemas cuya finalidad es minimizar los errores derivados de las variaciones que experimenta el valor de *r* durante el proceso. Para ilustrar la estructura de estos equipos, en la figura 2.27 se presenta un esquema de la pipeta Ladal, primer equipo de sedimentación centrífuga introducido en el mercado.

C) Método Coulter

Aunque el contador Coulter fue inicialmente diseñado para el recuento de células sanguíneas, se ha adaptado para analizar la granulometría de sólidos pulverulentos cuyas partículas presentan tamaños comprendidos entre 0,4 y 1.200 micras.

El fundamento de este método, el principio Coulter, es muy sencillo y se esquematiza en la figura 2.28. Los elementos implicados son los siguientes: una suspensión homogénea de las partículas que se van a medir utilizando como fase dispersante un electrolito que, en general, es una disolución acuosa de ClNa al 0,9%; un tubo de vidrio que presenta un orificio de diámetro conocido (en el mercado se

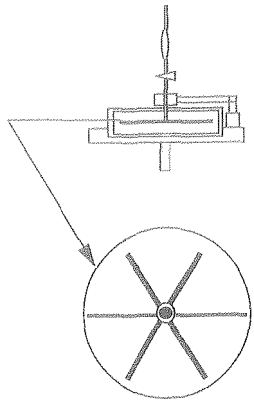


FIGURA 2.27. Representación esquemática de la pipeta Ladal.

encuentran disponibles tubos con orificios de dimensiones comprendidas entre 19 y 2.000 micras), y dos electrodos, uno situado en el interior y otro en el exterior del tubo. Para la medida del tamaño de las partículas, se hace circular una corriente eléctrica entre los dos electrodos. Aplicando vacío se provoca la entrada de la suspensión a través del orificio, de manera que al pasar una partícula, éste se obtura parcialmente, lo que provoca un incremento del parámetro resistencia eléctrica de la corriente que circula entre los dos electrodos. Esta modificación en la resistencia eléctrica es transformada por el equipo en pulsos de voltaje, cuya amplitud está relacionada con el volumen de las partículas. Por último, un analizador amplifica y clasifica estos pulsos de voltaje.

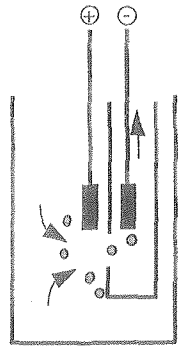


FIGURA 2.28. Representación esquemática del principio Coulter.

Por lo tanto, el sistema Coulter proporciona información acerca del diámetro equivalente de volumen y suministra una distribución de tamaños en número.

La preparación de las muestras consiste en la obtención de una suspensión inicial con un contenido en sólido inferior al 1%, que posteriormente se diluye en la disolución del electrolito.

Si las partículas son hidrosolubles, lógicamente es necesario descartar como electrolito las disoluciones acuosas de ClNa. En estos casos, es posible acudir al empleo de mezclas de tiocianato amónico o cloruro de litio al 5% en metanol, acetona o isopropanol. No obstante, antes de llevar a cabo los análisis, es necesario recalibrar el equipo.

Durante la realización de los análisis se pueden producir algunos errores que distorsionan la distribución de tamaños de partícula. Los principales errores provienen del paso de dos o más partículas consecutiva (coincidencia horizontal) o simultáneamente (coincidencia vertical) a través del orificio (figura 2.29). En ambos casos, el pulso de voltaje originado es proporcional al volumen del conjunto de las dos partículas, con lo que se sobreestima su tamaño. Los equipos actuales disponen de sistemas que cuantifican la forma de los pulsos de voltaje y rechazan, de manera automática, aquellos que, por su forma, pueden tener su origen en la existencia de fenómenos de coincidencia. En cualquier caso, esta causa de error se puede minimizar utilizando suspensiones más diluidas de las partículas.

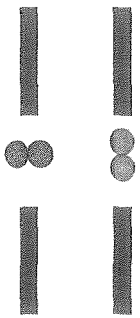


FIGURA 2.29. Tipos de coincidencia de partículas en un equipo Coulter.

El camino seguido por las partículas al pasar a través del orificio (figura 2.30) también puede condicionar los resultados, ya que la forma de los pulsos de voltaje depende, asimismo, de la posición por la que las partículas atraviesan el orificio. Normalmente, los equipos disponen de filtros electrónicos que rechazan los pulsos con formas desconocidas.

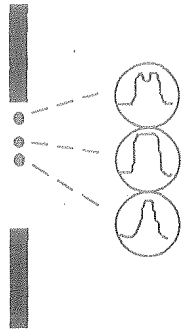


FIGURA 2.30. Influencia de la posición de paso de las partículas a través del orificio sobre la forma de los pulsos de voltaje en un equipo Coulter.

Por último, las vibraciones, oscilaciones o interferencias, que producen pequeñas flutuaciones en el voltaje, pueden confundirse con el paso de partículas de pequeño tamaño a través del orificio.

D) Difracción de luz láser

Este grupo de técnicas ha experimentado en los últimos años un desarrollo espectacular como consecuencia de la utilización progresiva del láser como fuente luminosa y de la disponibilidad de ordenadores cada vez más potentes.

Son técnicas que presentan un fundamento complejo y, en muchas ocasiones, se utilizan como verdaderas "cajas negras", sin que se conozca en profundidad su principio de operación. En buena medida, esta confusión procede de que, bajo esta denominación, se incluyen, al menos, dos tipos de técnicas con diferente fundamento:

- *Difracción angular de láser.* Cuando se ilumina una partícula de pequeño tamaño, ésta dispersa la radiación en todas direcciones, si bien la intensidad de luz dispersa en las distintas direcciones o, lo que es lo mismo, a distintos ángulos, es función del tamaño y de la forma de la partícula. En este sentido, cuanto menor sea la partícula, mayor será el ángulo preferencial de dispersión luminosa (figura 2.31).

  La teoría que describe la distribución angular de la luz dispersa es la teoría de Mie, que, incluso en sus expresiones más complejas, presenta una serie de restricciones que limitan su aplicación. Así, únicamente es válida para partículas de formas regulares muy sencillas, en especial de forma esférica.

  Habitualmente, los equipos están provistos de fuentes de láser He-Ne y detectores concéntricos (figura 2.31). La preparación de la muestra con-

siste en suspender las partículas en agua o, menos frecuentemente, en corrientes de aire. Esta suspensión se hace circular a través de una cubeta sobre la que incide la luz láser, de manera que la intensidad de luz dispersa a distintos ángulos será función del tamaño y de la forma de las partículas.

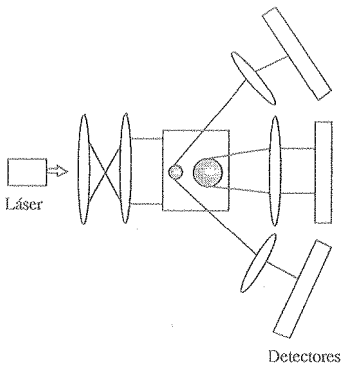


FIGURA 2.31. Influencia del tamaño de las partículas sobre el ángulo preferencial de dispersión de luz láser.

Mediante el empleo de esta técnica es posible determinar el tamaño de partículas de 0,5 a 900 micras. La determinación de tamaños de partícula inferiores se encuentra dificultada porque provocarían una dispersión muy débil y a ángulos preferenciales muy grandes.

Otro aspecto de interés es que si la radiación, a su paso a través de la suspensión, encuentra más de una partícula, su perfil de dispersión se distorsiona, lo que da origen al fenómeno de dispersión múltiple, de interpretación aún más compleja.

Por último, la mayor parte de los programas de software de los equipos comercializados presupone que las partículas presentan forma esférica, por lo que en los resultados se mezclan, a veces de manera impredecible, tamaño y forma de las partículas, cuando, como es habitual, el producto analizado está compuesto por partículas irregulares.

- *Correlación fotónica.* Esta técnica, a diferencia de la de dispersión angular, resulta adecuada para medir partículas de tamaño muy pequeño (0,01-1 micras).

Como es bien conocido, las partículas en suspensión experimentan fluctuaciones que tienen su origen en el movimiento browniano, de manera que, cuanto menor sea el tamaño de éstas, mayores serán las fluctuaciones de luz dispersa. Por lo tanto, con esta técnica se determina el coeficiente de difu-

sión de las partículas a través de las fluctuaciones de intensidad de luz en un ángulo fijo. Para ello, se hace incidir la luz láser sobre una suspensión de las partículas. En estas condiciones, y a diferencia de la técnica anterior en la que se miden las partículas individuales, se estima el tamaño medio del conjunto de las partículas. No obstante, en la actualidad, existen equipos que, mediante cálculos complejos, permiten hacer una aproximación a la distribución de tamaños de las partículas.

E) Microscopia

Una de las ventajas más importantes de esta técnica es que proporciona una medida directa del tamaño de las partículas del sólido y no de alguna propiedad dependiente de éste. Además, la microscopia posibilita la obtención de una información única acerca de la forma de las partículas, la posible formación de aglomerados, etc. Por esta razón, se recomienda observar siempre las partículas al microscopio aunque se haya seleccionado otra técnica para llevar a cabo el análisis granulométrico.

El tamaño de las partículas que es posible medir con técnicas microscópicas depende, fundamentalmente, del tipo de microscopio utilizado. Así, la microscopia óptica permite la medida de partículas de hasta 1 micra, en tanto que con la electrónica se reduce este límite hasta el rango coloidal (0,01 micras).

1. Microscopia óptica

Uno de los aspectos críticos a la hora de realizar los análisis es el que se refiere a la preparación de las muestras. A grandes rasgos, consiste en preparar una suspensión de las partículas en un vehículo adecuado. Para la selección de la fase dispersante, debe tenerse en cuenta, lógicamente, que ésta no disuelva las partículas y que presente un índice de refracción que facilite la visualización de las mismas. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que las partículas se situarán en su orientación más estable; es decir, apoyadas sobre su cara plana mayor. Este aspecto resulta de gran importancia a la hora de comparar los resultados obtenidos por microscopia con los procedentes de otras técnicas de análisis granulométrico que, por su fundamento, proporcionan información independiente de la orientación de las partículas.

Los métodos disponibles se suelen clasificar en función de su nivel de automatización. Así, cabe distinguir tres grandes grupos:

- *Métodos manuales.* Se utilizan microscopios dotados de un micrómetro que permiten la determinación de los diámetros de Feret o de Martin o, lo que es más frecuente si se trata de partículas de forma irregular, el

empleo de gratículos que clasifican las partículas en función del área proyectada. El principal inconveniente de los métodos manuales es que resultan muy laboriosos, incluso cuando el número de partículas que se va a medir es pequeño.

- *Métodos semiautomáticos.* Básicamente, consisten en el empleo de sistemas mecánicos, como prismas cruzados, iris variable, etc., que facilitan el recuento de las partículas. En la actualidad, su empleo se encuentra muy limitado como consecuencia de la mayor accesibilidad a los métodos automáticos.
- *Métodos automáticos.* Estos sistemas constan, a grandes rasgos, de un microscopio, similar al utilizado en los métodos manuales, al que se le ha incorporado una videocámara (figura 2.32). Las imágenes registradas por la videocámara son digitalizadas y almacenadas en un ordenador cuyo software permite el posterior análisis y caracterización, no sólo del tamaño de las partículas visualizadas, sino también de su forma.

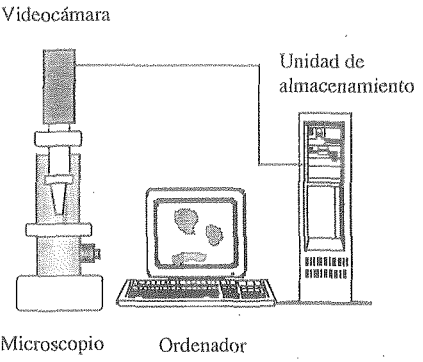


FIGURA 2.32. Esquema de un sistema informático de tratamiento de imágenes.

2. Microscopia electrónica

Hasta la introducción de los sistemas de difracción de luz láser, la microscopia electrónica constituía la única alternativa a la que se podía acudir para caracterizar el tamaño de las partículas situadas en el rango coloidal. Esta técnica utiliza una tecnología similar a la descrita anteriormente en los métodos automáticos para el tratamiento de imágenes. Sin lugar a duda, el aspecto más importante que hay que tener en cuenta es, una vez más, el relativo a la preparación de las muestras. Ésta es totalmente distinta a la utilizada en el caso de la microscopia óptica y consiste en aplicar sobre las partículas una fina capa metálica, proceso que es conocido como "metalización".

2.1.5. Forma de las partículas

El estudio de la forma de las partículas es el tercero de los objetivos del análisis granulométrico. La forma de las partículas puede, también, condicionar muchas de las propiedades de los sólidos pulverulentos. Así, sus propiedades de flujo son, en buena medida, reflejo de la forma de las partículas que los componen.

En la práctica, definir cuantitativa e inequívocamente la forma de partículas irregulares a través de uno o un número reducido de parámetros resulta muy problemático. Por ello, las aproximaciones que se describen a continuación suponen, tan sólo, una definición parcial de la forma de las partículas.

La aproximación más sencilla, de tipo cualitativo, consiste simplemente en describir el aspecto general de las partículas, atribuyéndoles una forma esférica, cúbica, acicular, etc. (figura 2.33).

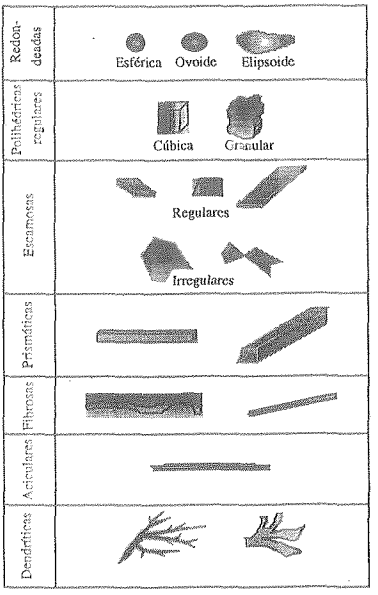
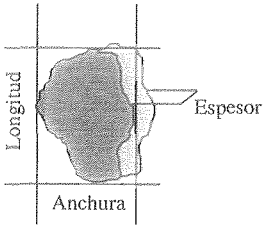


FIGURA 2.33. Descripción cualitativa de la forma de las partículas.

Los métodos que permiten cuantificar la forma de las partículas se pueden clasificar en dos grandes grupos:

— *Métodos directos.* Generalmente, están asociados a la observación microscópica de las partículas. Así, si se determinan las dimensiones de una partí-

cula en las tres direcciones del espacio (altura, anchura y espesor), es posible definir los parámetros elongación y planicidad como índices de la forma de las partículas (figura 2.34). Obsérvese que, en el caso de una partícula esférica, tanto la elongación como la planicidad toman valores unidad.



$$\text{Elongación} = \frac{\text{Longitud}}{\text{Anchura}}$$

$$\text{Planicidad} = \frac{\text{Anchura}}{\text{Espesor}}$$

FIGURA 2.34. Elongación y planicidad de partículas irregulares.

No obstante, hay que tener en cuenta que el espesor de las partículas es difícil de medir debido a que, en reposo, se encuentran asentadas sobre su plano de mayor estabilidad y se observan perpendicularmente a él.

De manera similar, se define la circularidad como:

$$\text{Circularidad} = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{p^2} \qquad [2.6]$$

expresión en la que A representa el área proyectada de la partícula, y p, el perímetro proyectado. Este parámetro, de nuevo, tomará un valor unidad si se trata de una partícula esférica y será tanto más pequeño cuanto más irregular (más alejada de la forma esférica) sea la forma de la partícula.

Otra aproximación consiste en hacer uso del concepto de *dimensión fractal*. En este sentido, se dice que un objeto, en este caso una partícula, es fractal cuando alguna de sus dimensiones, como por ejemplo su perímetro proyectado, depende de la escala utilizada para su medida u observación. En la figura 2.35 se presenta un ejemplo en el que se determina la dimensión fractal de dos partículas, una de ellas de forma prácticamente esférica y la otra de forma más irregular. El perímetro de las partículas se estima multiplicando el número de cuadrados necesarios para definir la silueta de la partícula por la longitud del lado del cuadrado. Esta operación se repite utilizando cuadrados de menor tamaño, de manera que al representar el logaritmo de los valores de perímetro frente al logaritmo de la longitud de los cuadrados utilizados en cada caso (escala) se debe obtener una recta de cuya pendiente se estima la dimensión fractal (D) de acuerdo con la expre-

sión D = 1 – pendiente. Como se puede observar, la partícula de forma casi esférica presenta un valor más próximo a la unidad que la de forma más irregular.

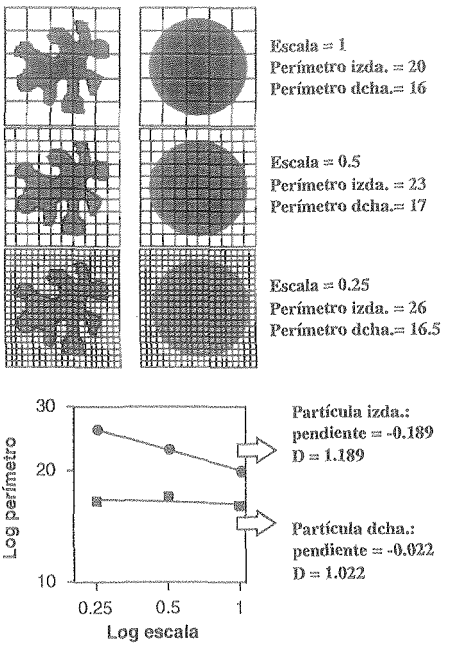


FIGURA 2.35. Estimación de la dimensión fractal de dos partículas. D: dimensión fractal.

— *Métodos indirectos.* Como se comentó en el epígrafe 2.1.1, la determinación del tamaño de partícula de un producto mediante el empleo de técnicas de análisis granulométrico de diferente fundamento, asigna distintos valores para el tamaño de las partículas. Estas diferencias, que serán tanto más acusadas cuanto más irregulares sean las partículas, pueden ser utilizadas como parámetros para cuantificar la forma de las partículas y constituyen la base para el cálculo de los denominados "factores de forma".

Para su estimación se parte del hecho de que el volumen *(V)* y la superficie *(S)* de partículas irregulares pueden expresarse como:

$$V = \alpha_v \cdot x^3 \qquad [2.7]$$

$$S = \alpha_s \cdot x^2 \qquad [2.8]$$

donde x es una dimensión característica de las partículas, como por ejemplo su diámetro de área proyectada determinado por microscopía, y α_v y α_s son unos coeficientes o factores de proporcionalidad. Es decir, el volumen y la superficie de las partículas son directamente proporcionales, respectivamente al cubo y al cuadrado de una dimensión característica de las partículas.

En estas condiciones, si se conoce el volumen (datos procedentes del análisis granulométrico del material por sedimentación o por el método Coulter) y la superficie de las partículas (como se comentará en el epígrafe 2.2, puede calcularse por adsorción de gases), es posible estimar el valor de los coeficientes α_v y α_s. La relación

$$\frac{\alpha_s}{\alpha_v} = \alpha_{sv} \qquad [2.9]$$

proporciona un factor de forma superficie/volumen cuyo valor será igual a 6 si se trata de partículas esféricas, y que resultará tanto mayor cuanto más irregulares sean las partículas.

2.2. Superficie específica

La superficie de las partículas que constituyen un sólido pulverulento es un parámetro que presenta una gran importancia en Tecnología Farmacéutica, ya que condiciona propiedades tan relevantes como, por ejemplo, su velocidad de disolución o, una vez más, sus propiedades de flujo.

Una característica común a la práctica totalidad de los sólidos pulverulentos es su capacidad para fijar superficialmente moléculas de gases. Esta capacidad de adsorción constituye el fundamento del procedimiento al que se acude con mayor frecuencia para determinar la superficie específica de las partículas de los sólidos pulverulentos, procedimiento que se conoce con el nombre de "adsorción de gases" o "adsorción de nitrógeno", por ser éste el gas que se utiliza habitualmente.

Así, si se determinan la cantidad o el volumen de nitrógeno adsorbido por el sólido *(V)* cuando éste se pone en contacto con mezclas, en distintas proporciones, de nitrógeno con otros gases que no experimentan una adsorción significativa (caracterizadas por la presión relativa de nitrógeno P/P_0, donde P es la presión de nitrógeno, y P_0, su presión de vapor de saturación a la temperatura a la que se lleve a cabo la experiencia), y se representan en un eje de coordenadas, se obtendría un gráfico similar al recogido en la figura 2.36.

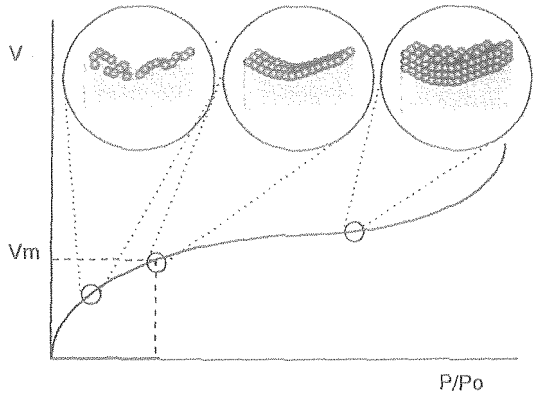


FIGURA 2.36. Isoterma de adsorción de gas sobre la superficie de un sólido.

Estas representaciones se conocen con el nombre de "isotermas de adsorción", debido a que las determinaciones se deben realizar manteniendo constante la temperatura. En concreto, la temperatura de trabajo habitual es la del nitrógeno líquido (77 °K), ya que, en estas condiciones, las cantidades de gas adsorbido son mucho mayores al estar facilitado el proceso de adsorción.

En estas isotermas es posible distinguir tres grandes zonas. En la primera, que corresponde a valores de P/P_0 muy reducidos, tiene lugar la adsorción de un número de moléculas de gas insuficiente para recubrir totalmente la superficie del sólido. Para un determinado valor de P/P_0, la superficie del sólido se encontrará cubierta por una monocapa de moléculas de adsorbato. En esta situación, el volumen de nitrógeno adsorbido es el volumen necesario para formar una monocapa *(Vm)* que, lógicamente, está relacionado con la superficie específica del sólido. Por último, para valores de P/P_0 superiores, se forman múltiples capas de moléculas de gas sobre la superficie del sólido.

Por lo tanto, el problema que hay que resolver es la estimación del valor de *Vm,* ya que, conocido éste o, lo que es lo mismo, el número de moléculas de gas que ocupan ese volumen, bastará multiplicar por el área barrida por una molécula de gas para obtener la superficie específica del sólido.

Una aproximación para la resolución de este problema es la propuesta por Brunauer, Emmett y Teller, y que consiste, a grandes rasgos, en linearizar la isoterma de adsorción de acuerdo con la siguiente ecuación (ecuación BET):

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{Vm \cdot C_{BET}} + \frac{C_{BET} - 1}{Vm \cdot C_{BET}} \cdot \frac{P}{P_0} \qquad [2.10]$$

en la que C_{BET} es el coeficiente de adsorción. La representación de los valores

$$\frac{P}{V(P_0 - P)}$$

frente a

$$\frac{P}{P_0}$$

da lugar a un trazado rectilíneo (figura 2.37), de manera que, a partir de la ordenada en el origen y la pendiente, es posible estimar *Vm*.

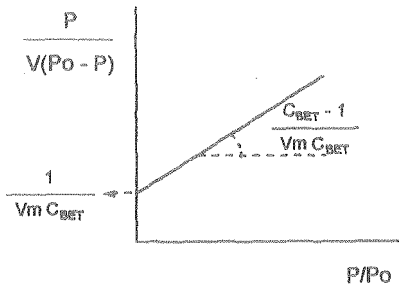


FIGURA 2.37. Linearización de una isoterma de adsorción según la ecuación BET.

Una vez conocido *Vm*, el cálculo de la superficie *(S)* es sencillo, ya que

$$S = \frac{N \cdot Am}{M} \cdot Vm \qquad [2.11]$$

expresión en la que N representa el número de Avogadro (6,023 10^{23} moléculas/mol). *M*, el volumen molar del gas en condiciones normales (22,4 L/mol), y *Am*, el área barrida por una molécula de gas (en el caso del nitrógeno toma el valor de 16,2 10^{-18} cm^2 a 77 K). Por último, si *S* se divide por la masa de la muestra *(G)* con la que se llevó a cabo la determinación de *Vm*, se obtiene el valor de la superficie específica *(Se)*, que viene dado por:

$$Se = \frac{S}{G} \qquad [2.12]$$

El modelo BET presenta, como limitación más importante, el hecho de que sólo es aplicable en el intervalo de valores de *P/Po* comprendido entre 0,05 y 0,35. Ello se debe a que, para valores superiores, se modifica el valor del coeficiente de adsorción C_{BET}, con la consiguiente pérdida de linealidad en la representación BET.

2.3. Reología de los sólidos pulverulentos

La reología se encarga del estudio de las propiedades de flujo y de deformación de los materiales. Aunque puede resultar sorprendente que englobe dos aspectos en principio tan distintos es importante señalar que flujo y deformación deben considerarse de manera conjunta, ya que, en el caso de los sólidos pulverulentos, el que tenga lugar un desplazamiento o una deformación de sus partículas depende, fundamentalmente, de la intensidad de las fuerzas que, al ser aplicadas, promueven estos procesos.

Las propiedades reológicas de un sólido pulverulento presentan una gran importancia en Tecnología Farmacéutica. Ello tiene su origen en que condicionan la aplicación de un considerable número de operaciones básicas implicadas en la elaboración de numerosas formas farmacéuticas sólidas, como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, granulados, etc. (cuadro 2.10).

CUADRO 2.10
Operaciones básicas con sólidos pulverulentos cuya aplicación está fuertemente condicionada por sus propiedades reológicas

Transporte
Pulverización
Tamización
Mezclado
Compresión

Por otra parte, la mayoría de los procedimientos de elaboración de estas formas farmacéuticas incluye una dosificación volumétrica de la mezcla del principio activo y una serie de sustancias auxiliares, por lo que sus propiedades reológicas pueden condicionar la calidad de la forma farmacéutica en aspectos tan importantes como la uniformidad de peso y el contenido en principio activo.

Por último, la importancia de las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos también se puede poner de manifiesto por la frecuencia con la que es necesario recurrir al empleo de procedimientos dirigidos a su modificación.

A pesar del papel fundamental que desempeñan, el conocimiento teórico de las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos está poco desarrollado en la actualidad si se compara con el alcanzado en los sistemas líquidos o semisólidos. Probablemente, ello tiene su origen en que los sólidos pulverulentos, al estar constituidos por partículas discretas, individualizadas, presentan una estructura discontinua que impide su tratamiento como sistemas continuos. No obstante, se ha comprobado que la práctica totalidad de las propiedades que caracterizan a un sólido ejercen una influencia, más o menos marcada, sobre su comportamiento reológico (cuadro 2.11).

CUADRO 2.11
Propiedades de los sólidos pulverulentos que condicionan su comportamiento reológico

Estructura molecular
Composición química
Densidad y porosidad de las partículas
Tamaño y distribución de tamaños de las partículas
Forma de las partículas
Textura superficial
Cargas electrostáticas
Contenido en humedad

En este sentido, es importante distinguir que algunas propiedades, como la estructura molecular, la composición química o la densidad real, que son inherentes al material, no pueden ser alteradas, en tanto que otras, como el tamaño y la forma de las partículas o el contenido en humedad del sólido, son susceptibles de ser manipuladas, y constituyen la base de diferentes recursos tecnológicos dirigidos a modificar su comportamiento reológico.

Planteado el problema de esta manera, podría parecer conveniente, a primera vista, presentar de forma simultánea los dos tipos de fenómenos a los que se ha hecho referencia, es decir, el flujo y la deformación. Sin embargo, desde un punto de vista didáctico resulta más adecuado abordarlos por separado.

2.3.1. *Propiedades de flujo*

La mayor parte de los sólidos pulverulentos presenta, como característica común, la de oponer cierta resistencia a movilizarse cuando son sometidos a la acción de una fuerza externa. Esta resistencia se manifiesta tanto en el sólido pulverulento considerado como una unidad, como en lo que se refiere a los desplazamientos individuales de sus partículas. Ello se debe a la actuación de una serie de fuerzas

de distinta naturaleza que se agrupan, genéricamente, bajo el nombre de "fuerzas de cohesión". Por lo tanto, se entiende por cohesión la tendencia que presentan las partículas de un material a permanecer unidas entre sí.

Básicamente, es posible distinguir cuatro tipos de fuerzas atractivas que actúan entre partículas contiguas:

- Fuerzas de van der Waals, cuyo valor está muy ligado al tamaño de partícula, de manera que su intensidad experimenta fuertes incrementos al disminuir éste.
- Fuerzas electrostáticas.
- Fuerzas capilares debidas a la presencia de películas acuosas en los espacios interparticulares o a la humedad adsorbida sobre la superficie de las partículas, con la consiguiente formación de puentes líquidos de unión.
- Fuerzas de fricción que resulta del entrecruzamiento de partículas de forma irregular y de la fricción de sus superficies en los puntos de contacto.

Dado que todas las fuerzas indicadas son de carácter atractivo, dificultan el desplazamiento relativo de las partículas. Por esta razón, para que éste tenga lugar, es necesario aplicar una fuerza externa de intensidad superior a la de cohesión. En estas condiciones, las propiedades de flujo de un sólido pulverulento son el resultado de la interacción entre las fuerzas de tipo cohesivo y las aplicadas externamente:

Fuerzas que impiden el flujo ⇔ Fuerzas que promueven el flujo

Entre las fuerzas que promueven el flujo se incluyen la fuerza de la gravedad y todas las fuerzas mecánicas que se aplican de manera externa.

En consecuencia, cuanto menor sea la resultante de las fuerzas atractivas entre las partículas de un sólido pulverulento, menor será la intensidad de la fuerza externa necesaria para superarlas, es decir, mejores serán sus propiedades de flujo.

Como se ha comentado antes, la cohesión incluye una serie de fuerzas de naturaleza diversa pero que tienen en común su origen superficial, por lo que su intensidad es proporcional a la superficie de contacto entre las partículas. En estas condiciones, para predecir su intensidad, es necesario evaluar la superficie de contacto entre las partículas. Para ello, hay que introducir un nuevo concepto, el de geometría de empaquetamiento.

Si se considera un conjunto de partículas de un sólido pulverulento, éstas ocuparán un determinado volumen en el espacio, formando un lecho de polvo en equilibrio estático. Este equilibrio proviene de la interacción de las fuerzas gravitacionales con las fuerzas cohesivas. Si se aplica una fuerza mecánica externa, por ejemplo una vibración, las partículas se pueden movilizar de tal modo que, al cesar la vibración, el lecho estará de nuevo en equilibrio, pero ocupando un volumen espacial distinto, menor que el inicial.

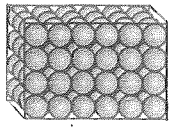
Este cambio en el volumen ocupado por el sólido se habrá producido por un reordenamiento de las partículas que, en general, es el resultado de la transición de un empaquetamiento particular más suelto a otro más cerrado. De manera simultánea a esta reordenación, se produce un incremento en la intensidad de las fuerzas de cohesión como consecuencia del aumento en la superficie de contacto entre las partículas. Por esta razón, a la hora de estudiar la reología de un sólido pulverulento, es necesario conocer las distintas posibilidades en las que se pueden encontrar empaquetadas sus partículas.

La situación más sencilla para definir el grado de empaquetamiento de las partículas del sólido corresponde a un sistema formado por partículas esféricas de igual tamaño. En el cuadro 2.12 se recogen los distintos grados de empaquetamiento de estas partículas esféricas según su disposición espacial. El empaquetamiento más suelto corresponde a la disposición cúbica de las partículas. En él, cada partícula presenta seis puntos de contacto con las partículas vecinas, con un porcentaje de espacios vacíos cercano al 48%. Por el contrario, el mayor grado de empaquetamiento corresponde a la disposición romboédrica, en la que cada partícula presenta doce puntos de contacto y el volumen de los espacios vacíos es tan sólo del 26% (figura 2.38).

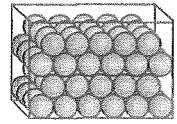
CUADRO 2.12

Características de distintos tipos de empaquetamiento de partículas esféricas del mismo tamaño

TIPO DE EMPAQUETAMIENTO	N.º DE PUNTOS DE CONTACTO	FRACCIÓN DE ESPACIOS VACÍOS
Cúbico	6	0,4764
Ortorrómbico	8	0,3954
Tetragonal	10	0,3019
Romboédrico	12	0,2595



Empaquetamiento cúbico



Empaquetamiento romboédrico

FIGURA 2.38. Grados de empaquetamiento mínimo y máximo para partículas esféricas del mismo tamaño.

Sin embargo, los sólidos pulverulentos están constituidos habitualmente por partículas de forma irregular y tamaños diversos, por lo que resulta imposible predecir el tipo de empaquetamiento adoptado por las partículas acudiendo a consideraciones geométricas. Por ello, es necesario desarrollar otras aproximaciones e introducir una serie de parámetros apropiados a tal fin.

Como es sobradamente conocido, la densidad de un material viene dada por el valor de la relación entre su masa y el volumen que ocupa. En el caso de un sólido pulverulento, este volumen es la suma del volumen ocupado por las partículas y el correspondiente a los espacios interparticulares, es decir:

$$\rho_a = \frac{m}{v + v_i} \qquad [2.13]$$

donde m es la masa del material, y v y v_i representan los volúmenes correspondientes a las partículas y a los espacios interparticulares, respectivamente. Calculada de esta manera, la densidad del material será una densidad aparente (ρ_a), diferente de su densidad real (ρ), que vendría dada por el cociente

$$\rho = \frac{m}{v} \qquad [2.14]$$

Dado que el volumen de los espacios interparticulares (v_i) puede tomar una gama muy amplia de valores, todo sólido pulverulento presenta distintos valores de densidad aparente, dependiendo de su geometría de empaquetamiento.

La relación ρ_a/ρ indica la fracción del volumen ocupado por el material correspondiente a las partículas y se conoce con el nombre de "fracción de empaquetamiento" (k), valor complementario de la fracción correspondiente a los espacios vacíos interparticulares o porosidad (ε); es decir:

$$\frac{\rho_a}{\rho} = \frac{\dfrac{m}{v + v_i}}{\dfrac{m}{v}} = \frac{v}{v + v_i} = k = 1 - \varepsilon \qquad [2.15]$$

Aunque la porosidad es un reflejo del grado de empaquetamiento que existe entre las partículas del sólido, no define las características de los espacios interparticulares, aspecto muy importante en el caso de sólidos pulverulentos en los que el valor de las fuerzas cohesivas es elevado y que presentan propiedades de flujo deficientes. Estos materiales tienen una acusada tendencia a formas arcos o bóve-

das que, consecuentemente, originan espacios vacíos interparticulares de tamaño considerable. El valor de la porosidad no pone de manifiesto estas discontinuidades, por lo que la información que suministra la porosidad deberá complementarse con otros parámetros estimados a partir de la distribución de tamaños de los espacios interparticulares. Por ejemplo, en la figura 2.39 se presentan dos sólidos con el mismo valor de porosidad. Sin embargo, el tamaño de los espacios interparticulares es muy diferente como consecuencia de la formación, en uno de ellos, de un arco o bóveda. Estas diferencias, que no se reflejan en el valor de la porosidad, pueden detectarse fácilmente a la vista de las distribuciones de tamaños de poro (figura 2.39) obtenidas mediante el empleo de una técnica como la porosimetría de intrusión de mercurio.

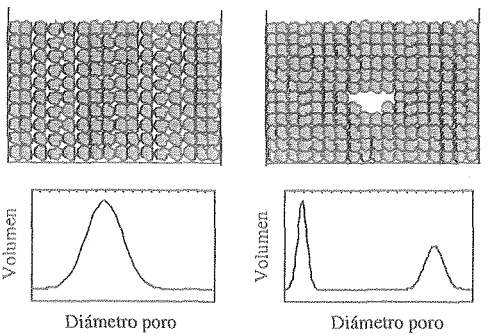


FIGURA 2.39. Distribución de tamaños de poro en dos sólidos pulverulentos con idéntica porosidad total.

Dado que las partículas que constituyen un sólido pulverulento son irregulares y de distintos tamaños, sus posibilidades de empaquetamiento dependen de múltiples factores, algunos de los cuales se recogen en el cuadro 2.13. Como se desprende de su observación, la ocupación de los espacios interparticulares no sólo depende de consideraciones geométricas, sino también de las propiedades que condicionan su cohesividad.

CUADRO 2.13

Propiedades de las partículas que condicionan el grado de empaquetamiento de los sólidos pulverulentos

Tamaño y distribución de tamaños de las partículas
Forma y textura de las partículas
Propiedades superficiales
Tratamientos anteriores

Otro aspecto que es importante destacar es que todo incremento en el grado de empaquetamiento lleva implícito un aumento en la cohesividad del material, en la medida en que supone una mayor superficie de contacto entre sus partículas.

Métodos de evaluación de las propiedades de flujo

Es posible emplear diferentes procedimientos que se caracterizan por suministrar, cada uno de ellos, información parcial acerca de las propiedades de flujo; es decir, con la aplicación de un único método no es posible definir globalmente el comportamiento reológico de un determinado producto. Entre los distintos procedimientos cabe destacar los siguientes:

1. Métodos angulares

Permiten la determinación del parámetro ángulo de reposo, que está relacionado con la fricción interna o cohesión entre las partículas. El fundamento de estos métodos es el siguiente: Al dejar caer una determinada cantidad de sólido pulverulento sobre una superficie horizontal, se formará un montón, generalmente de forma cónica, cuyas dimensiones están relacionadas con las propiedades de flujo del material (figura 2.40).



FIGURA 2.40. Ángulo de reposo de un sólido pulverulento.

El ángulo de reposo se define como aquel que forma la superficie lateral del cono con la horizontal. Lógicamente, cuanto mejores sean las propiedades de flujo del sólido pulverulento; es decir, cuanto menor sea la intensidad de las fuerzas que impiden el desplazamiento entre las capas contiguas de partículas, menor será el valor del ángulo de reposo. El caso extremo corresponde a un líquido para el

que el valor del ángulo de reposo es, claro está, igual a cero. A medida que se incrementa la intensidad de las fuerzas de atracción entre las partículas, se obtienen valores de ángulo de reposo más elevados.

Con objeto de determinar el ángulo de reposo se puede recurrir a distintos procedimientos (figura 2.41). Como se puede observar, unos son de tipo estático, mientras que otros (cilindro rotatorio) son de carácter dinámico. Por último, la descarga de un polvo a partir de un recipiente origina lechos o montones en los que es posible medir el llamado "ángulo de vertido".

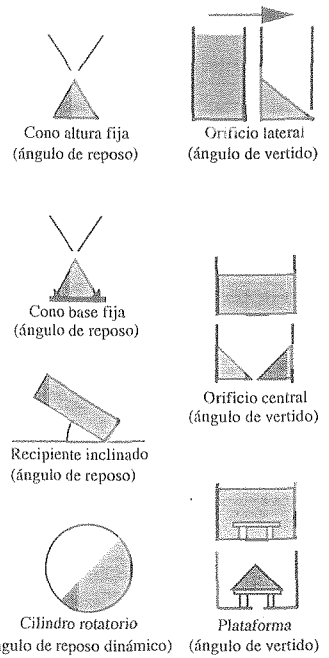


FIGURA 2.41. Métodos de medida y tipos de ángulos de reposo.

Las principales ventajas de los métodos angulares son su sencillez y el hecho de que no requieren equipos sofisticados para su aplicación.

Al lado de estas ventajas presentan toda una serie de inconvenientes. La primera limitación se refiere a que son métodos útiles solamente para sólidos poco cohesivos, ya que para su evaluación es necesario que el montón de producto adopte una forma cónica, para lo cual es imprescindible que fluya adecuadamente. En caso contrario, es decir, si el polvo es muy cohesivo, cabe la posibilidad de que no se forme un cono perfectamente definido, con lo que resulta problemáti-

co asignar un valor de ángulo de reposo al producto. Para solventar este problema, se ha propuesto que la determinación del ángulo de reposo de polvos cohesivos se lleve a cabo utilizando mezclas, en distintas proporciones, del material con un sólido poco cohesivo. Los valores de ángulo de reposo obtenidos para las distintas mezclas se representan frente a su composición (figura 2.42), y por extrapolación, se estima el ángulo de reposo del producto cohesivo.

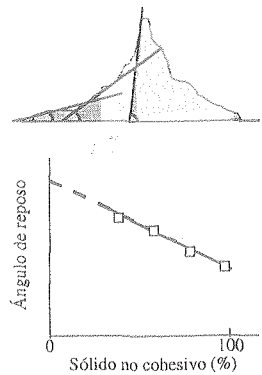


FIGURA 2.42. Sólido cohesivo con diferentes valores de ángulo de reposo (arriba) y estimación, por extrapolación, de su ángulo de reposo real a partir de ensayos llevados a cabo con mezclas, en distintas proporciones, con un sólido no cohesivo (abajo).

Otra limitación importante de los métodos angulares es su falta de reproducibilidad. El origen de este problema reside en la clara influencia de las condiciones experimentales sobre los resultados obtenidos.

De forma general, se acepta que sólidos pulverulentos para los que el ángulo de reposo es menor de 25° fluyen bien, en tanto que valores mayores de 40° implican propiedades de flujo deficientes.

2. Flujo a través de orificios

Con estos métodos se pretende medir la facilidad con la que el sólido se pone en movimiento y la velocidad con la que fluye.

El procedimiento más sencillo consiste en la utilización de un embudo o tolva que termina en un tubo cilíndrico perfectamente calibrado y dotado de un sistema de cierre. En él se dispone el producto que va a ser sometido a prueba y a conti-

nuación se determina el tiempo necesario para que fluya un cierto volumen (flujo volumétrico) o masa (flujo gravimétrico) del mismo.

Otros sistemas más complejos incorporan una balanza electrónica que permite, mediante un registrador gráfico, obtener de forma automática la curva de peso del producto descargado frente al tiempo (figura 2.43).

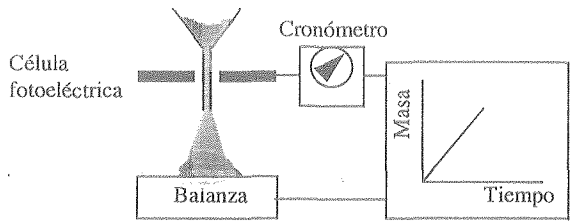


FIGURA 2.43. Esquema de un equipo para la determinación de la velocidad de flujo gravimétrico.

Aunque en una primera aproximación pudiera pensarse que con estos procedimientos se determinan las propiedades de flujo de una manera muy directa, la realidad es que cuentan con una serie de limitaciones muy similares a las comentadas para los métodos angulares.

Así, sólo son aplicables a aquellos sólidos que se descargan con cierta facilidad, ya que, si el polvo es muy cohesivo, puede formar bóvedas o arcos, con lo que los valores obtenidos no son reproducibles.

Otra limitación importante es la dificultad de estandarizar estos equipos. Este hecho tiene su origen en que, tanto los materiales de construcción como las dimensiones de los aparatos, en particular las del diámetro del orificio de descarga, tienen unos efectos muy acusados sobre la velocidad de flujo. En este sentido, se han llevado a cabo numerosos estudios dirigidos a determinar el valor mínimo que debe presentar el diámetro del orificio para que tenga lugar la descarga de producto, valor que también puede ser utilizado como parámetro característico de las propiedades de flujo. En estas condiciones, la selección de un diámetro de orificio adecuado es esencial si se pretende evaluar las propiedades de flujo a través de la velocidad de descarga.

Por último, estos métodos presentan las mismas ventajas que los métodos angulares, son procedimientos sencillos y no requieren el empleo de equipos sofisticados.

3. Determinación de fuerzas de cizalla

Este grupo de métodos permite evaluar las propiedades de flujo de un material determinando la resistencia al desplazamiento, como consecuencia de la cohesión, de dos capas sucesivas de partículas de un lecho de sólido pulverulento.

Para ello, se utilizan células de cizalla de las que existen numerosos tipos. Entre ellas, una de las más utilizadas es la conocida como célula de Jenike (figura 2.44). Consiste en un recipiente cilíndrico dividido horizontalmente en dos partes. La parte inferior es fija, en tanto que la superior puede desplazarse mediante un sistema mecánico. Lleva también acoplado un trasductor que permite medir la fuerza tangencial aplicada en cada momento.

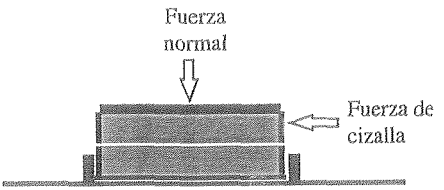


FIGURA 2.44. Esquema de una célula de Jenike.

En el interior de la célula se coloca el sólido pulverulento y se aplica una fuerza normal. A continuación, se determina el valor de fuerza tangencial o fuerza de cizalla necesario para desplazar la parte superior de la célula. La representación de los valores de fuerza tangencial obtenidos en función de la fuerza normal aplicada da lugar a curvas similares a la recogida en la figura 2.45.

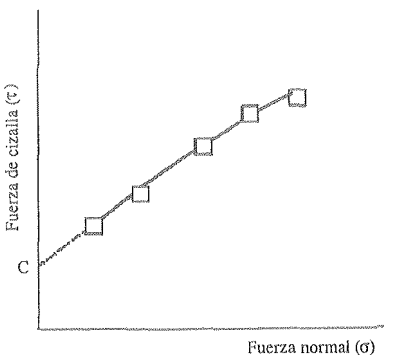


FIGURA 2.45. Representación fuerza normal-fuerza de cizalla y estimación del coeficiente de cohesión, utilizando datos procedentes de una célula de cizalla.

Esta curva define las combinaciones críticas de los dos tipos de fuerzas en las que se produce la ruptura del lecho de polvo, es decir, el desplazamiento de la parte superior de la célula.

A partir de estas representaciones, es posible evaluar las propiedades de flujo de un sólido acudiendo a diferentes aproximaciones. La más sencilla consiste en asimilar la cohesividad del material al valor de la ordenada en el origen de esa curva. Este valor representa la fuerza tangencial necesaria para provocar el desplazamiento de las partículas cuando la fuerza normal aplicada es igual a cero.

Una segunda aproximación consiste en el empleo de procedimientos matemáticos que utilizan como base la descomposición, en distintas direcciones del espacio, de las fuerzas aplicadas, y a través de la construcción de los denominados "círculos de Mohr" es posible obtener un parámetro fundamental: el factor de flujo.

A partir de los valores obtenidos para este parámetro se pueden hacer comparaciones del comportamiento de los distintos materiales en lo que se refiere a su fluidez (cuadro 2.14). Así, los sólidos pulverulentos con un valor de factor de flujo superior a diez presentan unas propiedades de flujo óptimas, mientras que aquellos para los que el factor de flujo es menor de 1,6 son materiales muy cohesivos.

CUADRO 2.14
Clasificación de las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos en función de los valores de factor de flujo

FACTOR DE FLUJO	CLASIFICACIÓN DEL MATERIAL
>10	Flujo libre
4-10	Flujo fácil
1.6-4	Cohesivo
<1.6	Muy cohesivo

La tercera aproximación proviene del ajuste de las curvas fuerza normal-fuerza de cizalla a ecuaciones empíricas. Una de las más utilizadas es la siguiente:

$$\left(\frac{\tau}{C}\right)^n = \frac{\sigma}{T} + 1 \qquad [2.16]$$

En esta ecuación, τ y σ representan la fuerza de cizalla y la fuerza normal, respectivamente; C es la ordenada en el origen, que se asimila a la cohesión; T es el valor de σ para $\tau = 0$, y n es el denominado índice de fluidez.

El índice de fluidez, al igual que el factor de flujo, es una medida de la facilidad con que fluye un sólido pulverulento y toma valores comprendidos entre 1 (para polvos que fluyen con gran facilidad) y 2 (para polvos muy cohesivos).

4. Métodos de compactación

Mediante su aplicación es posible conocer la compresibilidad de los sólidos pulverulentos, entendiendo por ello la facilidad de un material para reducir su volumen cuando se somete a la acción de una fuerza externa.

La estructura de los equipos que se utilizan con esta finalidad es muy sencilla (figura 2.46). Se coloca una determinada cantidad de producto en una probeta que se sitúa sobre una plataforma bajo la que se hace girar una rueda excéntrica dentada, de manera que, a cada giro de la rueda, el producto sufre un golpe que favorece la reordenación de sus partículas.

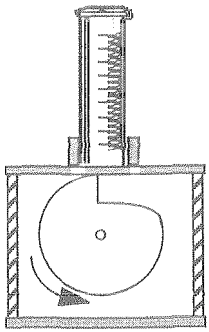


FIGURA 2.46. Representación esquemática de un equipo para la determinación de la compresibilidad de sólidos pulverulentos.

Estandarizando las dimensiones del aparato y el número de giros de esta rueda excéntrica, es posible evaluar la facilidad del producto para reducir su volumen.

Al representar el volumen ocupado por el sólido frente al tiempo (o frente al número de golpes), se obtienen perfiles como los recogidos en la figura 2.47.

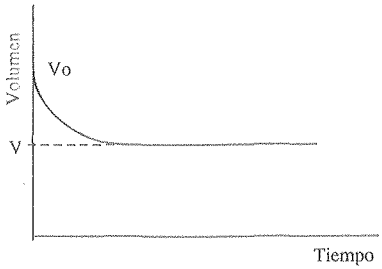


FIGURA 2.47. Evolución en el tiempo del volumen ocupado por un sólido pulverulento sometido a compactación por golpeteo.

En estas curvas se pueden distinguir claramente dos zonas. Un primer tramo en el que se produce una rápida reducción en el volumen ocupado por el sólido, que se corresponde con la facilidad con la que se reordenan las partículas, seguido por una etapa en la que el producto experimenta pequeñas reducciones volumétricas hasta hacerse prácticamente nulas. El volumen ocupado por el sólido en estas condiciones es una medida del grado de empaquetamiento máximo que pueden alcanzar sus partículas y, en consecuencia, es una medida de la compresibilidad, parámetro que puede calcularse de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Compresibilidad} = \frac{V_0 - V}{V_0} 100 \qquad [2.17]$$

En la figura 2.48 se presentan los perfiles de reducción volumétrica correspondientes a dos sólidos pulverulentos. El primero (A) se caracteriza porque exhibe inicialmente un grado de empaquetamiento abierto y requiere la aplicación de un mayor número de golpes para alcanzar su empaquetamiento más cerrado. Ello se traduce en una elevada compresibilidad. Por el contrario, el sólido B ocupa inicialmente un volumen mucho más parecido al que corresponde al empaquetamiento más cerrado, lo que se traduce en una baja compresibilidad.

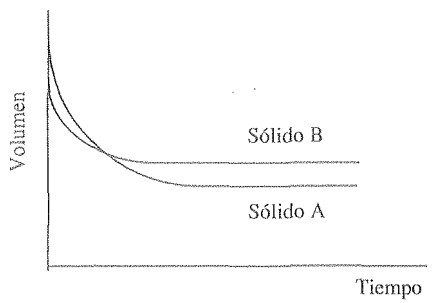


FIGURA 2.48. Perfiles de reducción volumétrica correspondientes a dos sólidos pulverulentos con compresibilidad elevada (A) y reducida (B).

Basándose en los valores de este parámetro, Carr ha propuesto una clasificación general de las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos que se presenta en el cuadro 2.15.

Así, materiales con una compresibilidad situada entre el 5 y el 15% fluyen libremente, en tanto que los de compresibilidad superior al 40% presentan unas propiedades de flujo muy deficientes.

CUADRO 2.15
Clasificación de las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos en función de los valores de compresibilidad

COMPRESIBILIDAD (%)	PROPIEDADES DE FLUJO
5-15	Excelentes
12-18	Buenas
18-21	Aceptables
21-35	Deficientes
33-38	Muy deficientes
>40	Muy, muy deficientes

2.3.2. Propiedades de deformación

Como se comentó antes, a través de procesos de reordenación se pueden llegar a alcanzar grados de empaquetamiento máximos. Sin embargo, esta reordenación no permite la eliminación total de los espacios interparticulares. Por lo tanto, si se desea reducir más el volumen ocupado por el sólido, es necesario provocar la aparición de otros fenómenos. Estos fenómenos tienen lugar cuando se aplican fuerzas de intensidad elevada y son, fundamentalmente, procesos de deformación y de fragmentación de las partículas.

A su vez, la deformación puede ser plástica o elástica, según tenga o no carácter permanente; en otras palabras, deformación plástica es aquella que se mantiene una vez que cesa la aplicación de la fuerza externa que la produjo, mientras que la deformación elástica se caracteriza porque los materiales muestran una recuperación volumétrica cuando se deja de aplicar la fuerza que produjo la deformación (figura 2.49). Por último, la fragmentación supone la rotura de las partículas originando, al igual que en un proceso de pulverización, partículas de tamaño más pequeño.

Para estudiar las características de deformación de los materiales, es posible utilizar aparatos con distinta estructura. En general, son prensas que constan de una cámara en cuyo interior se dispone una muestra del sólido pulverulento sobre el que se aplica la fuerza o presión a través de un pistón (figura 2.50). También es posible utilizar máquinas de comprimir sencillas, cuya estructura se presenta con detalle en el capítulo 12. En cualquier caso, estos equipos deben estar dotados de sistemas de medida y registro de la fuerza aplicada y del desplazamiento del pistón en el interior de la cámara de compresión.

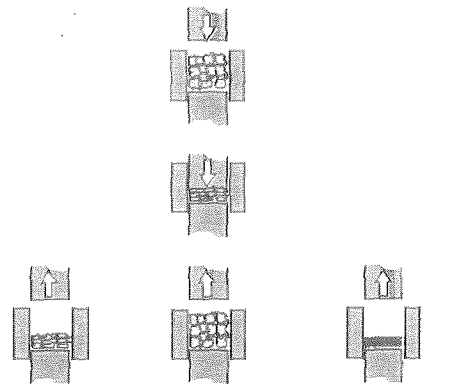


FIGURA 2.49. Representación esquemática de los procesos de deformación plástica, elástica y fragmentación.

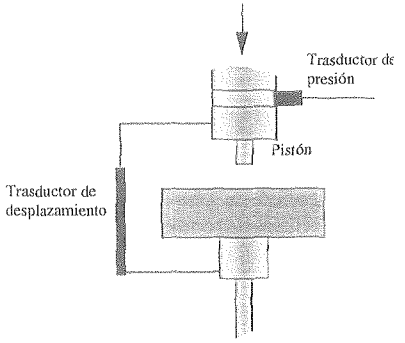


FIGURA 2.50. Esquema de una prensa para estudios de conducta de compresión.

Modelos de compresión

Para evaluar la importancia relativa de los procesos mencionados anteriormente es posible acudir a diferentes aproximaciones. Algunas de ellas están basadas en el ajuste de los resultados experimentales a modelos matemáticos empíricos, en tanto que otras se limitan al análisis de las curvas fuerza aplicada con respecto al desplazamiento del pistón.

1. Modelos empíricos

Entre los numerosos modelos propuestos para caracterizar la deformación de los materiales, el de Heckel es el más difundido y permite obtener amplia información acerca de los procesos implicados en la compresión de un sólido pulverulento. Toma como punto de partida la existencia de tres procesos básicos: la reordenación, la deformación y la fragmentación de las partículas. La ecuación que define el modelo toma la forma

$$\ln\frac{1}{1-D} = K \cdot P + A \qquad [2.18]$$

en la que K y A son dos constantes cuyo significado se comentará posteriormente, y D representa la densidad relativa (cociente entre la densidad aparente y la densidad real del material cuando se somete a la acción de una presión P). Por lo tanto, 1/(1-D) es el inverso de la porosidad y constituye un índice del grado de densificación del material.

De acuerdo con esta expresión, toda representación de

$$\ln\frac{1}{1-D}$$

con respecto P debe conducir a perfiles rectilíneos. Sin embargo, como se recoge en la figura 2.51, todos los materiales muestran a presiones bajas o intermedias un tramo curvilíneo más o menos acusado cuyo origen se debe a los procesos de reordenación y de fragmentación de las partículas. El valor de densidad relativa (D_a) correspondiente a la ordenada en el origen A (que se obtiene por extrapolación de la región rectilínea) coincide con el valor de empaquetamiento más cerrado posible del material, ya que, de acuerdo con este modelo, si esta densidad relativa extrapolada fuese la de partida del material, al aumentar la presión únicamente tendrían lugar fenómenos de deformación. Por lo tanto, la diferencia entre la densidad relativa obtenida por extrapolación (D_a) y la inicial (D_o) es una medida de la magnitud de los procesos de reordenación y fragmentación de las partículas. Cuanto mayor sea esta diferencia (D_a-D_o), más importante será la contribución de estos procesos a la densificación del material.

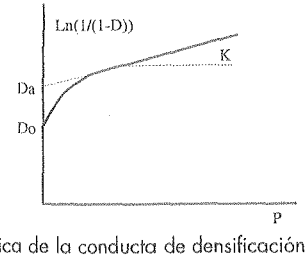


FIGURA 2.51. Representación gráfica de la conducta de densificación de un sólido pulverulento de acuerdo con el modelo de Heckel.

Por otra parte, la pendiente del tramo rectilíneo *(K)* está relacionada con la facilidad con la que el material experimenta reducciones volumétricas por deformación, de manera que, cuanto mayor sea la pendiente, más fácilmente se densificará. El parámetro que se utiliza para expresar este comportamiento es el inverso de la pendiente, conocido con el nombre de "presión media de deformación" *(Py)*; es decir:

$$Py = \frac{1}{K}$$

La información que suministran los parámetros $(D_a - D_o)$ y *Py* se puede complementar analizando las conductas de densificación de distintas fracciones granulométricas de un mismo material. En este sentido, en la figura 2.52 se recogen tres comportamientos característicos. Los materiales de tipo I dan lugar a trazados

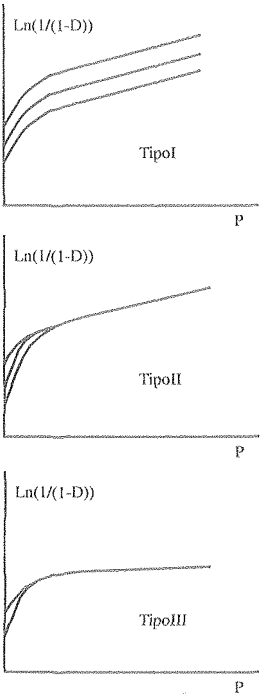


FIGURA 2.52. Tipos de comportamiento frente a la compresión según el modelo de Heckel.

paralelos. Este paralelismo pone de manifiesto la pequeña incidencia de la fragmentación particular. El comportamiento de los materiales de tipo II tiene su origen en importantes fragmentaciones particulares producidas a presiones bajas que, obviamente, anulan los efectos del tamaño de partícula inicial. La característica más destacada de los materiales de tipo III es su reducido valor de pendiente (elevado valor de *Py),* con la consiguiente dificultad para reducir su volumen por deformación.

2. Análisis de las curvas de compresión fuerza-desplazamiento

De acuerdo con el modelo de Heckel, es posible distinguir los procesos de reordenación y fragmentación de las partículas de los de deformación. Sin embargo, interesa también caracterizar el tipo de deformación, plástica o elástica, que experimenta un material. Para ello, el procedimiento más utilizado es el análisis de las curvas fuerza-desplazamiento.

Normalmente, estas curvas presentan una forma similar a la recogida en la figura 2.53. La rama ascendente corresponde a la aplicación progresiva de la fuerza, es decir, a la fase de compresión, y el tramo descendente corresponde a la fase de descompresión.

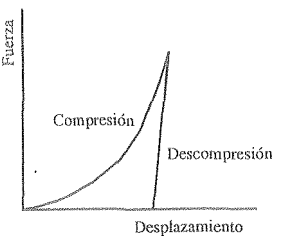


FIGURA 2.53. Curva de compresión fuerza-desplazamiento.

Un hecho de interés es que, al tratarse de representaciones fuerza-desplazamiento, las diferentes áreas asociadas a estas curvas corresponden a valores de energía o trabajo. Así, es posible distinguir tres fracciones energéticas ligadas a las tres áreas recogidas en la figura 2.54. El área E_1 tiene su origen en las pérdidas energéticas por reordenación de las partículas. El área E_2 corresponde al trabajo neto de compresión, es decir, a la fracción de energía aplicada que incorpora el material. El área E_3, por último, corresponde a las pérdidas energéticas por deformación elástica.

Según el tipo de deformación que experimenta el material (plástica o elástica), se obtendrán distintos perfiles de la curva en la fase de descompresión. Así, si se trata de un material perfectamente plástico, las pérdidas energéticas en la fase de

descompresión serán nulas, lo que conduce a que el tramo descendente sea rectilíneo y perpendicular al eje x (figura 2.55).

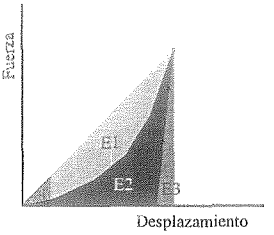


FIGURA 2.54. Áreas asociadas a las curvas de compresión fuerza-desplazamiento.

Con un material perfectamente elástico, las curvas de compresión y descompresión coincidirían, ya que toda la energía incorporada en la compresión es devuelta a través de la recuperación volumétrica del material (figura 2.55).

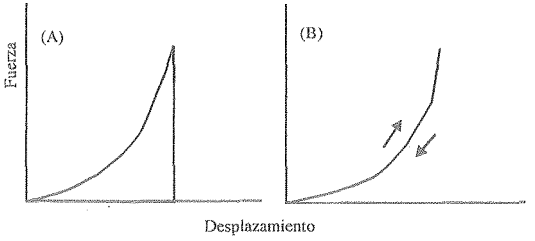


FIGURA 2.55. Curvas de compresión fuerza-desplazamiento correspondientes a un sólido perfectamente plástico (A) y perfectamente elástico (B).

Entre estos dos comportamientos teóricos, existen distintos grados de plasticidad y elasticidad que se reflejan en la pendiente correspondiente a la fase de descompresión. Para expresar cuantitativamente estos comportamientos se utiliza el parámetro plasticidad *(PL)*, que se define como:

$$PL = \frac{E_2}{E_2 + E_3} 100 \qquad [2.19]$$

Lógicamente, cuanto más se aproxime a 100 el valor de este parámetro, mayor será la contribución de la deformación plástica a la densificación del material.

2.3.3. *Procedimientos tecnológicos para mejorar las propiedades reológicas*

En primer lugar, es necesario tener presente cuáles son las propiedades de flujo y deformación más convenientes. En este sentido, por lo general, interesa manejar sólidos pulverulentos que fluyan libremente y reducir al mínimo los comportamientos elásticos, ya que lo usual es que se pretenda la permanencia de las deformaciones producidas.

Entre las numerosas propiedades básicas que condicionan el comportamiento reológico de un sólido, sólo algunas son susceptibles de ser convenientemente modificadas para alcanzar los objetivos señalados. En el cuadro 2.16 se recogen algunas de las más importantes desde este punto de vista, que sirven de base para seleccionar los procedimientos tecnológicos dirigidos a mejorar las características reológicas.

CUADRO 2.16
Propiedades de las partículas de sólidos pulverulentos susceptibles de manipulación para mejorar sus propiedades reológicas

Tamaño
Distribución de tamaños
Forma
Textura superficial
Contenido en humedad

Entre ellos, la granulación, que se describe con detalle en el capítulo 12, es una operación muy frecuente en la adaptación de los principios activos para la fabricación de formas sólidas. La mejora de las propiedades reológicas con esta operación tiene un origen múltiple: aumento del tamaño de partícula, homogeneización de la distribución de tamaños, regularización de la forma de las partículas y corrección de su rugosidad superficial. Además, la incorporación de sustancias auxiliares adecuadas produce claras mejoras en la plasticidad del producto.

La adición, mediante mezclado, de los denominados "agentes lubrificantes" (sustancias que se disponen en la superficie de las partículas) reduce de una manera notable las fuerzas de atracción interparticular, lo que convierte a estas sustancias en coadyuvantes de uso casi obligado para mejorar las propiedades de flujo.

Por otra parte, algunas operaciones, aplicadas en principio con objetivos distintos, permiten mejorar sensiblemente las propiedades reológicas de los sólidos. Este es el caso de la desecación y, en particular, de la modalidad de atomización que, al conducir a la obtención de sólidos formados por partículas casi esféricas y de tamaño muy homogéneo, se ha convertido en una técnica muy útil para obtener productos que fluyan libremente.

La frecuencia con la que es necesario acudir al empleo de estos procedimientos y los buenos resultados a que conducen les confiere una gran importancia en el campo de la Tecnología Farmacéutica, lo que justifica la atención que se les presta en otros capítulos del libro.

Bibliografía

Barber, T. A.: *Pharmaceutical particulate matter. Analysis and control.* Interpharm Press. Buffalo Grove, 1993.

Staniforth, J. N.: *Particle size analysis* y *Powder flow.* En Aulton M. E. (ed.): "Pharmaceutics. The science of dosage design". Churchill Livingstone. London, 1988.

Stanley-Wood, N. G.: *Particle characterization by size, shape and surface for contacted particles.* En Stanley-Wood, N. G. (ed.): "Enlargement and compaction of particulate solids". Butterworths. London, 1983.

Svarovsky, L.: *Powder testing guide: methods of measuring the physical properties of bulk powders.* Elsevier. Essex, 1987.

Washington, C.: *Particle size analysis in pharmaceutics and other industries. Theory and practice.* Ellis Horwood. Chichester, 1992.

3

Disoluciones

3.1. Conceptos teóricos

La preparación de disoluciones es una de las operaciones más utilizadas en Tecnología Farmacéutica. En unos casos, las disoluciones constituyen el objetivo final, dando lugar a formas farmacéuticas líquidas, como inyectables, lociones de uso tópico, gotas oculares, elixires y jarabes. En otros casos, la preparación de una disolución es una fase intermedia en la elaboración de otras formas farmacéuticas. En algunas técnicas de recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas mediante una delgada película, el material de recubrimiento se disuelve en un disolvente orgánico que posteriormente se evapora. En ciertos procedimientos de microencapsulación, el fármaco y el polímero se disuelven conjuntamente en un líquido que se elimina también posteriormente.

La *solubilidad* de los componentes de la formulación es uno de los factores importantes que hay que considerar en la preparación de disoluciones. Además, la solubilidad y la velocidad de disolución son parámetros que influyen en la absorción, y por tanto en la acción del medicamento, ya que, de un modo general, sólo las moléculas disueltas son capaces de atravesar las membranas biológicas. El agua, elemento esencial para la vida, es el principal vehículo líquido para administrar medicamentos, por su ausencia de toxicidad. Cuando los principios activos son insolubles en agua a la dosis terapéutica, pueden plantear problemas tecnológicos de formulación y problemas biofarmacéuticos.

La teoría de la solubilidad nació en un área teórico-experimental de la química y ha evolucionado introduciéndose en las ciencias farmacéuticas para ayudar a resolver problemas que se plantean tanto durante el desarrollo de una formulación como en relación a la biodisponibilidad de un fármaco. Los conceptos teóricos son importantes porque facilitan la selección de los disolventes y mezclas más

apropiados para aumentar la solubilidad en formas farmacéuticas clásicas, para facilitar la incorporación de principios activos en técnicas de microencapsulación o para modificar la absorción. Los aspectos teóricos y criterios prácticos incluidos en este capítulo ayudan al farmacéutico en la formulación de medicamentos. La aplicación de conceptos teóricos supone un importante ahorro económico, de tiempo y de esfuerzo, al disminuir la experimentación necesaria en las determinaciones de solubilidad.

3.1.1. Definiciones y expresiones de la concentración

Las disoluciones son dispersiones moleculares constituidas por dos o mas componentes que forman un sistema homogéneo de una sola fase. En el sistema más simple, de dos componentes, el *disolvente* es el que se encuentra en mayor proporción, y el *soluto,* el de menor proporción. Tanto el soluto como el disolvente pueden ser sólidos, líquidos o gases, aunque los solutos más frecuentes en farmacia (principios activos y coadyuvantes) son sólidos o líquidos, y los disolventes más comunes son líquidos. Entre estos últimos, el agua es el más importante por su ausencia de toxicidad. Las formulaciones acuosas pueden contener, además, otros líquidos, como glicerina, etanol y propilenglicol, que se denominan *codisolventes* porque incrementan la solubilidad del principio activo.

La *solubilidad* es la concentración de soluto en una disolución saturada, determinada en presencia de un exceso de soluto sin disolver. Cuando se fijan la presión y la temperatura, la solubilidad es una constante de equilibrio característica de una molécula. Es muy importante que haya un ligero exceso de sólido sin disolver, en suspensión, para que se establezca la condición de equilibrio.

En las monografías de las farmacopeas, recopilaciones de compuestos farmacéuticos como el Merck Index y formularios como el Martindale se pueden encontrar las solubilidades de muchos principios activos y excipientes. La concentración de una disolución y la solubilidad se pueden expresar en distintas unidades de peso o de volumen de disolvente o de disolución. La primera y segunda columnas del cuadro 3.1 indican el peso de soluto necesario para preparar 100 gramos y 100 ml de solución saturada, respectivamente, es decir, la solubilidad expresada en peso y en volumen de disolución. La tercera columna muestra el volumen (ml) de disolvente requerido para preparar 100 ml de solución saturada. Como se aprecia en el cuadro 3.1, los valores en peso y en volumen no son en general equivalentes, ya que el volumen depende de la densidad de la disolución. Los resultados en peso y volumen son prácticamente iguales cuando la densidad es próxima a la unidad.

CUADRO 3.1
Solubilidades en agua a 25 °C, expresadas en peso y volumen de disolución

COMPUESTO	G SOLUTO/100 G SOLUCIÓN	G SOLUTO/100 ML SOLUCIÓN	ML AGUA/100 ML SOLUCIÓN	DENSIDAD G/ML
Acetanilida	0,54	0,54	99,2	0,997
Salicilato de quinina	0,065	0,065	99,84	0,999
Carbonato de litio (15 °C)	1,36	1,38	100	1,014
Ácido bórico	4,99	5,1	97	1,02
Dextrosa	49,5	59	60	1,19
Sulfato ferroso	42,1	52,8	72,7	1,255
Ácido cítrico	67,5	88,6	42,7	1,331
Nitrato de plata	71,5	164	65,5	2,29

Fuente: Datos del Merck Index. 11 edición. MISC-98-102. 1983.

Las farmacopeas y formularios utilizan a menudo expresiones aproximadas de la solubilidad; el cuadro 3.2. incluye las utilizadas en la Farmacopea Europea, junto con un ejemplo de cada caso. A veces se indica la solubilidad en "partes de soluto en partes de disolvente"; en esta expresión aproximada, las partes se refieren a las mismas unidades para el soluto y para el disolvente. Por ejemplo, la solubilidad del fenobarbital es 1 parte en 1.000 partes de agua y en 10 partes de etanol. Esto significa que se requieren 1.000 g de agua o 10 g de etanol para disolver 1 g de principio activo. También se puede utilizar el porcentaje; el Merck Index (11ª ed., 1983) indica que la solubilidad del ácido ascórbico es 40% a 45 °C y 80% a 100 °C.

CUADRO 3.2
Expresiones semicuantitativas de la solubilidad

TÉRMINO DESCRIPTIVO	MILILITROS DE DISOLVENTE POR GRAMO DE SOLUTO	EJEMPLO
Muy soluble	Menos de 1	Cloruro de benzalconio en agua
Fácilmente soluble	Entre 1 y 10	Nistatina en agua
Soluble	Entre 10 y 30	Paracetamol en etanol
Bastante soluble	Entre 30 y 100	Cafeína en agua
Poco soluble	Entre 100 y 1.000	Calcitriol en etanol
Muy poco soluble	Entre 1.000 y 10.000	Acetato de cortisona en agua
Prácticamente insoluble	Más de 10.000	Insulina en agua (pH 4,5-7)

Fuente: Farmacopea Europea. 3ª edición. 1997, p. 3.

El cuadro 3.3 resume las expresiones de solubilidad más frecuentes, junto con la solubilidad del ácido salicílico. La molaridad, molalidad y fracción molar son

unidades más precisas que el porcentaje. El ejemplo del ácido salicílico sirve para mostrar que el valor numérico de la solubilidad depende de las unidades utilizadas; por ello, en los cálculos de concentración y solubilidad se ha de prestar mucha atención a las unidades.

CUADRO 3.3
Expresiones de la concentración y solubilidad

EXPRESIÓN	DEFINICIÓN	SOLUBILIDAD DEL ÁCIDO SALICÍLICO EN ETANOL (20 °C)
Porcentaje peso a peso: % p/p	Gramos de soluto en 100 g de disolución	14,29
Porcentaje peso a volumen: % p/v	Gramos de soluto en 100 ml de disolución	14,09
Molaridad: M	Moles de soluto en 1.000 ml de disolución	1,020
Molalidad: m	Moles de soluto en 1.000 gramos de disolvente	1,208
Fracción molar: X	Cociente entre el número de moles de soluto y el número total de moles en la disolución	0,0527

EJEMPLO 3.1

La solubilidad de la fenacetina en etanol absoluto a 20 °C es 0,205 moles/litro; la densidad de la disolución, 1,044 g/ml; el peso molecular del soluto, 179,21 g/mol, y el del etanol, 46,07 g/mol. Con estos datos, se puede expresar la solubilidad en las diferentes formas indicadas en el cuadro 3.3.

La solubilidad en p/v es 0,205 moles/litro × 179,21 g/mol = 36,73 g/litro = 0,0367 g/ml de disolución o 3,67% p/v.

El peso de 1 ml de disolución es 1 ml × 1,044 g/ml = 1,044 g

$$\frac{0{,}0367\text{ g soluto}}{1{,}044\text{ g disolución}} = \frac{X}{100\text{ g disolución}}$$

$$X = 3{,}52\%\ \text{p/p}$$

1 ml de disolución pesa 1,044 g; el peso de disolvente es 1,044 g – 0,0367 = 1,007 g.

$$\frac{0{,}03673\text{ g}/179{,}21\text{ (g/mol soluto)}}{1{,}007\text{ g disolvente}} = \frac{m}{1000\text{ g disolvente}}$$

Así pues, la molalidad (m) es 0,204 moles/kg.

La fracción molar, por su parte, es

$$X_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2}$$

donde n es el número de moles

$$X_2 = \frac{0{,}03673/179{,}21}{(1{,}007/46{,}07)+(0{,}03673/179{,}21)} = 0{,}0093$$

Además de las unidades recogidas en el cuadro 3.3, los miliequivalentes (mEq, 1/1.000 de un equivalente, Eq) se utilizan para expresar la concentración de electrólitos en disoluciones parenterales. Un equivalente es igual al peso molecular de un átomo o radical dividido por su valencia.

3.1.2. ¿Cómo se produce la disolución?

Los solutos pueden ser gases, líquidos y sólidos, aunque los compuestos más importantes desde el punto de vista farmacéutico son los líquidos y los sólidos, en particular estos últimos. El *proceso de mezcla* de un soluto líquido con el disolvente se puede dividir en dos etapas:

a) Las moléculas de soluto vencen las fuerzas cohesivas (atractivas) que las mantienen unidas en el estado líquido. Por su parte, las moléculas de disolvente deben separarse suficientemente para crear cavidades donde se acomoden las moléculas de soluto. Esta etapa es endotérmica, ya que necesita un aporte de energía, y su contribución a la solubilidad es desfavorable.

b) Las moléculas de soluto se insertan en las cavidades creadas en el disolvente. Se produce la *solvatación* del soluto, es decir, la interacción entre el soluto y el disolvente mediante fuerzas de van der Waals y/o enlaces de hidrógeno. Esta segunda etapa contribuye favorablemente a la solubilidad porque el proceso es exotérmico

Las etapas *a)* y *b)* determinan la magnitud y el signo de la entalpía de mezcla, ΔH^M, y de la entropía de mezcla, ΔS^M (figura 3.1).

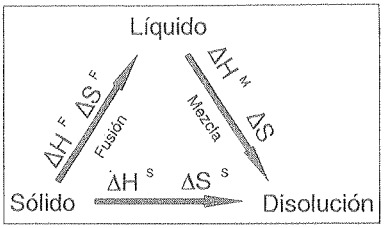


FIGURA 3.1. Proceso de disolución de sólidos y líquidos.

La disolución de un sólido (figura 3.1) incluye, además, un paso adicional, ya que el soluto debe vencer las fuerzas atractivas del cristal. Por ello se considera un

primer paso, la fusión del sólido, seguida de la mezcla con el disolvente, siguiendo las etapas *a)* y *b)* descritas. De modo análogo, si el soluto es un gas la condensación del gas en líquido es la etapa previa al proceso de mezcla.

La figura 3.1 resume el proceso de disolución de sólidos y líquidos, incluyendo las magnitudes termodinámicas que corresponden a cada paso, fusión y mezcla. Como se observa ahí, la disolución es el proceso global. Si el soluto es un líquido, sólo se considera la etapa de mezcla, es decir $\Delta H^S = \Delta H^M$, y $\Delta S^S = \Delta S^M$. Para líquidos, se emplean indistintamente los términos "disolución" y "mezcla". Sin embargo, para los sólidos estos dos términos no son equivalentes, ya que la disolución incluye la etapa de fusión (F) y la de mezcla (M):

$$\Delta H^S \text{ (sólido)} = \Delta H^F + \Delta H^M \quad [3.1]$$

$$\Delta S^S \text{ (sólido)} = \Delta S^F + \Delta S^M \quad [3.2]$$

Los valores de la entalpía y entropía de disolución (ecuaciones 3.1 y 3.2) determinan el signo y magnitud de la energía libre de disolución (ΔG^S):

$$\Delta G^S = \Delta H^S - T\Delta S^S \quad [3.3]$$

A su vez, la energía libre de disolución se relaciona directamente con la solubilidad, X_2, porque es una constante de equilibrio:

$$\Delta G^S = -RT \ln X_2 \quad [3.4]$$

En las ecuaciones 3.3 y 3.4, el signo positivo es desfavorable y el signo negativo favorable. Para que el proceso de disolución sea espontáneo, la variación de energía libre debe ser negativa, es decir, la energía libre de disolución debe disminuir.

La entalpía de fusión ΔH^F es constante e independiente del disolvente (cuadro 3.4). Su signo es siempre positivo (desfavorable), ya que la fusión requiere la aportación de calor. Sin embargo, esta etapa es posible porque la fusión produce un aumento de entropía, ΔS^F (mayor desorden). Por su parte, el signo de la entalpía de disolución depende del valor de las magnitudes termodinámicas de fusión y mezcla. Utilizando la ecuación 3.1, la entalpía de disolución de la fenilbutazona es negativa en formamida, $\Delta H^S = 20{,}1 + (-43{,}6) = -23{,}5$ kJ/mol, y positiva en metanol, $HS = 20{,}1 + 8{,}5 = 28{,}6$ kJ/mol (cuadro 3.4).

Finalmente, la entalpía de mezcla (ΔH^M) depende de la naturaleza del disolvente y puede ser endotérmica o exotérmica (cuadro 3.4). El signo es difícil de predecir debido a la contribución de magnitudes de signo opuesto. Así, la creación de una cavidad en el disolvente requiere una aportación de calor (proceso endotérmico), mientras que la solvatación es un proceso exotérmico, favorable. En el cuadro 3.4 se observa que las entalpías de mezcla son mayores en el metanol que en la formamida. El metanol es un disolvente fuertemente asociado por enlaces de hidrógeno y la creación de una cavidad para acomodar el soluto requiere mayor energía que en la formamida.

CUADRO 3.4
Entalpías de fusión, de disolución y mezcla (kJ/mol)

PRINCIPIO ACTIVO	ΔH^F	ΔH^S		ΔH^M	
		Formamida	*Metanol*	*Formamida*	*Metanol*
Cafeína	12,3	13	31	0,7	18,8
Teofilina	16,2	15,6	23,7	–0,6	7,5
Fenilbutazona	20,1	–23,5	28,6	–43,6	8,5

Fuente: Rey-Mermet, C.; Ruelle, P.; Nam-tram, H.; Buchmann, M.; Kesselring, U. W. Pharm Res. 8:636-642. 1991.
La entalpía de fusión es el valor corregido a 25 °C.

Como se puede fácilmente concluir, la predicción exacta de la solubilidad de un principio activo u otro compuesto farmacéutico no es fácil, ya que en la variación de energía libre también hay que considerar la magnitud y signo de la entropía en cada paso (fusión y mezcla).

3.1.3. *Soluciones ideales y reales*

Las soluciones ideales obedecen a la ley de Raoult y se producen cuando las interacciones soluto-disolvente en la disolución son similares a las que existen entre las propias moléculas del soluto y del disolvente. En una disolución ideal, las interacciones son debidas sólo a fuerzas de dispersión de London, y no se absorbe ni se desprende calor en el proceso de mezcla ($\Delta H^M = 0$). La solubilidad ideal, X_2^i, de un principio activo sólido a una temperature dada T (°K) es independiente del disolvente y sólo depende de las propiedades del cristal:

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H^F}{R}\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_F}\right) \qquad [3.5]$$

En la ecuación 3.5, ΔH^F es el calor molar de fusión (J/mol), y T_F, la temperatura de fusión (°K). La solubilidad se expresa en unidades de fracción molar, y la constante de los gases, R, se expresa en J/(°K mol) (unidades SI).

EJEMPLO 3.2

El calor molar de fusión del paracetamol es 26,25 kJ/mol, y la temperatura de fusión es 442 °K. La constante de los gases es 8,3143 J/(°K mol). La solubilidad ideal a 25 °C se calcula con la ecuación 3.5 (datos de Romero, S.; Reillo, A.; Escalera, B.; Bustamante, P. Chem Pharm Bull, 44[5] 1061, 1996):

$$\ln X_2^i = \frac{-26250\ J/mol}{8{,}3143}\left(\frac{1}{298} - \frac{1}{442}\right) = -3{,}4516$$

$$X_2^i = 0{,}0316$$

El cuadro 3.5 incluye las solubilidades, temperatura de fusión, calor molar de fusión y solubilidad ideal de varios principios activos. Se puede apreciar que en muchos casos, los principios activos son menos solubles en agua que en otros disolventes. La solubilidad de la fenacetina en agua es 160 veces menor que en etanol. La solubilidad de un principio activo varía mucho de un disolvente a otro y difiere, en general, de su solubilidad ideal (X_2^i) Así, la solubilidad del paracetamol en agua es menor que la ideal, mientras que en etanol y en acetato de etilo es mayor que la ideal. Estas diferencias se deben a que las interacciones en la mezcla varían de un disolvente a otro. El agua es mucho más polar que el paracetamol y la energía necesaria para formar una cavidad en agua supera con creces a la interacción soluto-disolvente, disminuyendo la solubilidad por debajo del valor que corresponde a la solubilidad ideal (cuadro 3.5). Por su parte, el etanol y el acetato de etilo son menos polares que el agua, y la formación de cavidad es menos endotérmica en estos disolventes. Como resultado, la solubilidad del paracetamol en etanol y acetato de etilo es mayor que la ideal.

CUADRO 3.5
Solubilidades ideales y experimentales (25 °C) de compuestos farmacéuticos en tres disolventes de diferente polaridad

COMPUESTO	DISOLVENTE	SOLUBILIDAD (FRACCIÓN MOLAR)	T_F (°K)	ΔH^F (kJ/mol)	X_2^i
Paracetamol[a]	Agua	$1,9 \times 10^{-3}$	442	26,25	$3,2 \times 10^{-2}$
	Etanol	$5,4 \times 10^{-2}$			
	Acetato de etilo	$7,3 \times 10^{-3}$			
Sulfametoxi-piridacina[b]	Agua	$4,0 \times 10^{-5}$	453	33,93	$9,1 \times 10^{-3}$
	Etanol	$1,3 \times 10^{-3}$			
	Acetato de etilo	$2,0 \times 10^{-3}$			
Fenacetina[c]	Agua	$8,1 \times 10^{-5}$	408	31,52	$3,2 \times 10^{-2}$
	Etanol	$1,3 \times 10^{-2}$			
	Acetato de etilo	$1,4 \times 10^{-2}$			
Acetanilida[c]	Agua	$8,3 \times 10^{-4}$	388	20,57	0,145
	Etanol	$6,9 \times 10^{-2}$			
	Acetato de etilo	0,112			
Ácido salicílico[c]	Agua	$2,1 \times 10^{-4}$	432	7,33	0,398
	Etanol	$8,7 \times 10^{-2}$			
	Acetato de etilo	$4,1 \times 10^{-2}$			
Sulfadiacina[d]	Agua	$4,4 \times 10^{-6}$	520	44,35	$4,9 \times 10^{-3}$
	Etanol	$7,7 \times 10^{-5}$			
	Acetato de etilo				

[a] Romero, S.; Reillo, A.; Escalera, B.; Bustamante, P. Chem Pharm Bull, 44:1.061-1.064, 1996.
[b] Bustamante, P.; Escalera, B.; Martin, A.; Seilés, E. J Pharm Sci, 78:567-573, 1989.
[c] Peña, A. 1997, *datos no publicados.*
[d] Bustamante, P.; Martin, A.; Gonzalez-Guisando, M.A. J Pharm Sci. 82:635-640, 1993.

Esta conducta compleja refleja el hecho de que la mayoría de los compuestos de interés farmacéutico forman soluciones reales que no cumplen las condiciones de las soluciones ideales. En las soluciones reales se absorbe o desprende calor durante el proceso de mezcla, y las moléculas no se mezclan de forma aleatoria. Además de las fuerzas de dispersión, las moléculas se orientan mediante interacciones polares o forman enlaces de hidrógeno. Aunque la ecuación 3.5 no suele calcular correctamente el valor numérico de la solubilidad de una disolución real, el farmacéutico la puede utilizar como guía cualitativa para comparar la solubilidad de principios activos en agua. De la ecuación 3.5 se deduce que la solubilidad aumenta al disminuir la temperatura de fusión de un compuesto, y esto se cumple, en general, de forma cualitativa.

3.1.4. Soluciones regulares: ecuación de Hildebrand

La ecuación de Hildebrand es un método sencillo que sirve como guía semicuantitativa para estimar la solubilidad de medicamentos no polares. La ecuación se basa en el concepto de *solución regular*. En este tipo de disoluciones, no existen efectos químicos ni de orientación específica, como enlaces de hidrógeno. La orientación de las moléculas es aleatoria, como en las disoluciones ideales, y la entropía de la mezcla es igual a la de una disolución ideal. Sin embargo, estas soluciones difieren de las ideales en que el calor de mezcla no es cero sino endotérmico, debido a diferencias entre las fuerzas de cohesión del soluto y del disolvente. La ecuación de Hildebrand es aplicable a un principio activo sólido que forme una disolución regular:

$$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + \frac{V_2\phi_1^2}{RT}\left(\delta_1 - \delta_2\right)^2 \qquad [3.6a]$$

reagrupando términos,

$$\left[\ln\left(X_2^i / X_2\right)\right] / A = \left(\delta_1 - \delta_2\right)^2 \qquad [3.6b]$$

donde X_2^i es la *solubilidad ideal* (ver ecuación 3.5), que representa la fusión del sólido y el término cuadrático $(\delta_1 - \delta_2)^2$ representa el proceso de mezcla del soluto (hipotético líquido) con el disolvente (figura 3.1). El término A de la ecuación 3.6b representa el cociente $V_2\phi_1^2/RT$ de la ecuación 3.6a. Como se indicó en el apartado 3.1.1, la mezcla incluye la formación de una cavidad en el disolvente y las interacciones soluto-disolvente. En la ecuación 3.6, V_2 es el volumen molar del principio activo (peso molecular/densidad); R, la constante de los gases, y T, la temperatura a la que se calcula la solubilidad. La fracción de volumen del disolvente, ϕ_1, se obtiene a partir de las fracciones molares y volúmenes molares del soluto y del disolvente:

$$\phi_1 = \frac{V_1 X_1}{V_1 X_1 + V_2 X_2} \qquad [3.7]$$

El término más importante de la ecuación 3.6 es el *parámetro de solubilidad*, δ, que se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva, que a su vez es la energía necesaria para mantener unidas las moléculas de un compuesto. En el sistema SI, el parámetro de solubilidad se mide en unidades de presión, $MPa^{1/2}$, debido a que está relacionado con la presión interna de los líquidos. El cuadro 3.6 muestra los parámetros de solubilidad de sólidos farmacéuticos y líquidos. Se puede apreciar que los valores de δ más altos corresponden a los compuestos más polares, asociados mediante enlaces de hidrógeno (agua, glicerina, propilenglicol), ya que su energía cohesiva es muy alta. El parámetro de solubilidad del agua, $\delta = 47\ MPa^{1/2}$, toma el valor máximo de la escala, mientras que el de la mayoría de los principios activos, que son semipolares, presenta valores intermedios, entre 18 y 30. Los valores inferiores a 14 corresponden a compuestos no polares, y los parámetros de solubilidad de los gases varían entre 4 y 6. El parámetro de solubilidad se relaciona con la lipofilia de una molécula; los valores inferiores de la escala corresponden a compuestos más lipófilos. Además, proporciona una idea cualitativa de afinidad entre el soluto y el disolvente, ya que dos compuestos serán más miscibles entre sí cuanto más semejantes sean sus parámetros de solubilidad.

CUADRO 3.6
Parámetros de solubilidad y volúmenes molares de sólidos y líquidos

SÓLIDOS	δ_2 ($MPa^{1/2}$)	V_2(cm^3/mol)	LÍQUIDOS	δ_2 ($MPa^{1/2}$)	V_2(cm^3/mol)
Paracetamol	27,4	105,4	n-hexano	14,9	132
Cafeína	29,9	144	Éter etílico	15,8	105
Teofilina	23,9	124	1-octanol	20,9	158
Fenilbutazona	26,6	274	Etanol	26,6	59
Metilparaben	22,9	145	Propilenglicol	30,2	74
Fenobarbital	25,2	182	Etilenglicol	32,8	56
Propionato de testosterona	21,9	294	Glicerina	36,2	73
Tolbutamida	22,3	229	Agua	47,9	18

EJEMPLO 3.3

El parámetro de solubilidad de la sulfametoxipiridacina es 24,9 $MPa^{1/2}$. La solubilidad de este principio activo a 25 °C en etanol ($\delta_1 = 26{,}5\ MPa^{1/2}$) se calcula con la ecuación 3.6 y los siguientes datos: $X_2^i = 9{,}1 \times 10^{-3}$ (cuadro 3.5); $V_2 = 172{,}5\ cm^3$/mol. Se asume que la fracción de volumen del disolvente es igual a la unidad.

$$-\ln X_2 = 4{,}6995 + \frac{172{,}5 \times 1}{8{,}3143 \times 298}(26{,}5 - 24{,}9)^2 = 4{,}770$$

$$X_2 = \exp(-4{,}770) = 8{,}4 \times 10^{-3}$$

La solubilidad experimental es $1{,}3 \times 10^{-3}$

En el ejemplo se observa que la ecuación de Hildebrand sólo proporciona valores aproximados, del mismo orden de magnitud que la solubilidad experimental de la sulfametoxipiridacina. Esto indica que el principio activo no forma una *solución regular* en etanol. La ecuación de Hildebrand sólo calcula valores exactos en soluciones regulares, y como muchos compuestos farmacéuticos poseen grupos polares, no forman en general disoluciones regulares. Sin embargo, esta ecuación es muy útil como punto de partida para seleccionar un buen disolvente, como se explica a continuación. La consecuencia práctica más importante de la ecuación 3.6 es que el mejor disolvente de un principio activo será aquel cuyo parámetro de solubilidad sea mas próximo al del principio activo. Como se ilustra en la figura 3.2, cuando $\delta_2 = \delta_1$ se produce la máxima solubilidad. De este modo, la fenacetina será más soluble en disolventes o mezclas disolventes con parámetros de solubilidad cercanos al valor de $\delta_2 = 24$ MPa$^{1/2}$, que corresponde al parámetro de solubilidad de este principio activo.

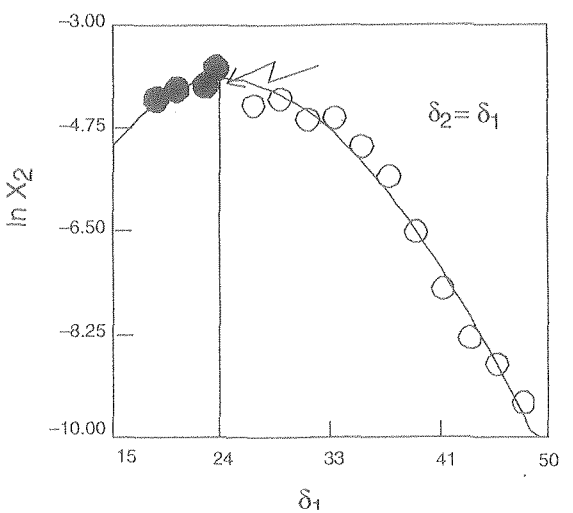


FIGURA 3.2. Fenacetina en mezclas disolventes de etanol-agua (•) y etanol-acetato de etilo (○). Datos de A. Peña y P. Bustamante.

3.2. Factores que influyen en la solubilidad

Se pueden clasificar como factores dependientes del medio, de las propiedades en estado sólido del soluto y de las interacciones en disolución, y tienen la capacidad de incrementar o disminuir la solubilidad. Entre factores que dependen del medio, caben destacar la temperatura, la constante dieléctrica y el pH de la disolución. El grado de cristalinidad y el polimorfismo son factores que dependen del soluto y, finalmente, otros factores dependen de la interacción del soluto y el disolvente. La presión también influye en la solubilidad; sin embargo, en las condiciones usuales de trabajo su influencia no es apreciable.

3.2.1. *Temperatura*

La importancia de este factor es fundamental en el caso de preparaciones líquidas, pues la solubilidad de un principio activo u otro componente de la formulación puede disminuir como consecuencia de variaciones de temperatura, formando un sedimento en el fondo del envase, con la consiguiente pérdida de integridad de la forma farmacéutica. Este problema tiene especial importancia cuando se trabaja con compuestos poco solubles dosificados a concentraciones cercanas a su solubilidad. El efecto más frecuente de la temperatura es aumentar la solubilidad de los principios activos. La razón es que la entalpía de disolución es endotérmica en la mayoría de los casos y se requiere la aportación de calor para disolver el compuesto. En otros casos se produce el efecto opuesto. Así, la solubilidad de la ciclosporina en agua disminuye al aumentar la temperatura debido a que el proceso de disolución es exotérmico.

Cuando se representa el logaritmo de la solubilidad (fracción molar) frente a la inversa de la temperatura absoluta 1/T ($°K^{-1}$), el resultado obtenido es una gráfica de vant'Hoff (figura 3.3). Como se puede apreciar, la relación es generalmente lineal en intervalos de temperatura relativamente pequeños:

$$\ln X_2 = \frac{-\Delta H^S}{R}\frac{1}{T} + \text{constante} \qquad [3.8]$$

En la ecuación de vant'Hoff (3.8), la pendiente es $\Delta H^S/R$, siendo ΔH^S la entalpía de disolución:

$$\Delta H^S = -(\text{pendiente}) \times 8{,}3143 \text{ J/(°K mol)} \qquad [3.9]$$

El valor absoluto de ΔH^S expresa la magnitud de la variación de la solubilidad con la temperatura; el signo, positivo o negativo, indica si se absorbe o se desprende

calor durante la disolución. La figura 3.3 representa la gráfica de vant'Hoff de la acetanilida en varias mezclas disolventes. Se puede apreciar que la pendiente de las rectas varía con la proporción de etanol en la mezcla. El calor de disolución de la acetanilida en estas mezclas es endotérmico, y por ello su solubilidad se incrementa con la temperatura. Como se desprende de la ecuación 3.9, el signo del calor de disolución es opuesto al de la pendiente. Así, en la figura 3.3, todas las pendientes son negativas (decrecientes), lo que indica que el calor de disolución de la acetanilida en estas mezclas es endotérmico.

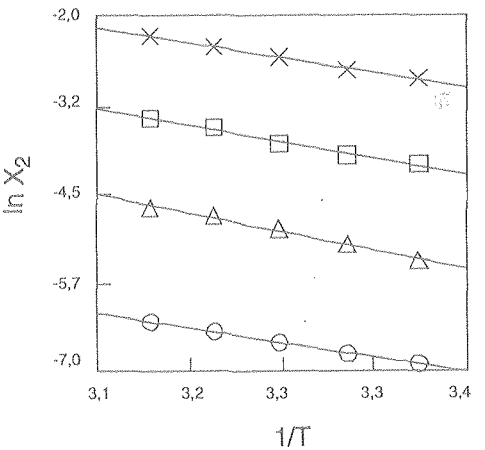


FIGURA 3.3. Gráfica de vant'Hoff de la acetanilida en (○) 10%, (Δ) 30%, (□) 50% y (x) 70% de etanol en agua. Datos de A. Peña y P. Bustamante.

EJEMPLO 3.4

Las pendientes de las rectas que contienen un 10% y un 30% de etanol en la figura 3.3 son $\Delta H^S/R = -2745{,}5$ y $-3509{,}7$ °K, respectivamente. Estos valores se obtuvieron mediante análisis de regresión lineal de ln X_2 frente a $1/T$ (datos de A. Peña y P. Bustamante). Utilizando la ecuación 3.9, se puede calcular la entalpía de disolución de la acetanilida en estas mezclas.

Para el 10% de etanol:

$$\Delta H^S = -2745{,}5 \times 8{,}3143 = +22827 \text{ J/mol o } 22{,}8 \text{ kJ/mol}$$

Para el 30% de etanol:

$$\Delta H^S = -(-3509{,}7) \times 8{,}3143 = +29180 \text{ J/mol o } 29{,}2 \text{ kJ/mol}$$

Los resultados indican que la variación de la solubilidad de la acetanilida con la temperatura será mayor en la mezcla que contiene un 30% de etanol, ya que su valor absoluto de ΔH^S es superior. Por ello, el riesgo de que el principio activo precipite si desciende la temperatura es también mayor para esta mezcla.

EJEMPLO 3.5

Si la temperatura disminuye de 40 a 20 grados, la variación de la solubilidad de la acetanilida en la mezcla que contiene un 30% de etanol (figura 3.3) se puede calcular con la ecuación 3.8. La ordenada en el origen es 6,544 (datos de A. Peña y P. Bustamante). Tomando el valor de la pendiente del ejemplo 3.4, a 40 grados

$$\ln X_2 = -3509{,}7 \times \frac{1}{(40+273)} + 6{,}544 = -4{,}669$$

$$X_2 = 9{,}38 \times 10^{-3} = 0{,}359M \text{ o } 48{,}5\,\text{mg/ml}$$

Utilizando la misma ecuación, el resultado a 20 grados es

$$X_2 = 4{,}36 \times 10^{-3} = 0{,}169 \text{ M o } 22{,}92 \text{ mg/mL}$$

Como se puede apreciar, una variación de 20 grados disminuye la solubilidad (mg/mL) de la acetanilida casi a la mitad.

Cuando el intervalo de temperatura es grande o si el principio activo forma disoluciones altamente no ideales, las gráficas de vant'Hoff pueden ser no lineales; esto se ha observado en el paracetamol y derivados del ácido p-hidroxybenzoico en solución acuosa. En estos casos, el cálculo del calor de disolución se realiza ajustando otro tipo de funciones, como por ejemplo, un polinomio en tercer grado respecto a la temperatura.

3.2.2. Naturaleza y polaridad del medio

La figura 3.4 ilustra la gran influencia que sobre la solubilidad tiene la polaridad del medio. El paracetamol es más soluble en regiones de polaridad intermedia (en la escala de parámetros de solubilidad entre $\delta = 22\text{-}32$). Sin embargo, la solubilidad no sólo varía con la polaridad del medio, sino también con su naturaleza, como se aprecia en la misma figura. Las solubilidades pueden ser mayores o menores que la solubilidad ideal X_2^i e incluso pueden aparecer uno o dos máximos de solubilidad, dependiendo de la naturaleza de la mezcla disolvente (figura 3.4).

La *constante dieléctrica* (ε) es una medida de la polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto de carga opuesta. La solubilidad de substancias iónicas es mayor en medios de constante dieléctri-

ca alta. En investigaciones realizadas con derivados del ácido benzoico, sulfamidas y salicilatos, se observó que determinados valores de constante dieléctrica proporcionan una solubilidad óptima. A estos valores se les conoce como *requerimiento dieléctrico (RD)* del principio activo y se pueden utilizar para elegir el mejor disolvente o mezcla disolvente del principio activo. Por ejemplo, el requerimiento dieléctrico del ácido salicílico es 15. Así pues, para incrementar la solubilidad de este principio activo se debe formular en un disolvente o mezcla disolvente de constante dieléctrica próxima a 15. En principio, el RD es independiente del sistema disolvente utilizado. Sin embargo, en determinados principios activos el RD varía con el sistema disolvente. Por ejemplo, la máxima solubilidad de la teobromina en una mezcla de etanol-agua se produce en la región de ε = 50-55, pero en dioxano-agua, este principio activo requiere una constante dieléctrica mas baja (ε = 30-40). Este comportamiento es similar al que se expresa en la figura 3.4 utilizando el parámetro de solubilidad, donde se puede apreciar el paralelismo de ambas medidas de polaridad. De acuerdo con la figura 3.4, también para el paracetamol se pueden postular dos regiones de parámetros de solubilidad, correspondientes a los dos máximos de solubilidad observados, apropiadas para disolver este principio activo.

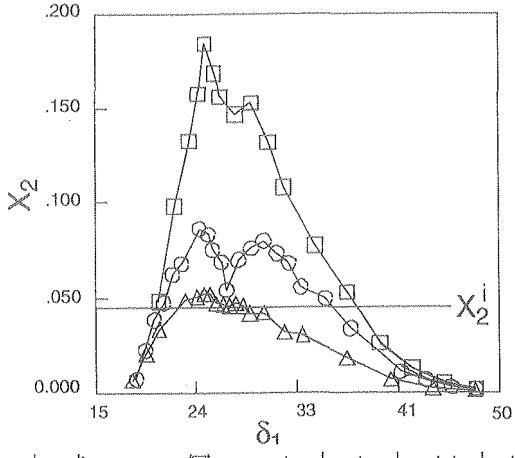


FIGURA 3.4. Paracetamol en dioxano-agua(□), agua-etanol y etanol-acetato de etilo (○) y agua-metanol y metanol-acetato de etilo (Δ). Romero *et al.* Chem Pharm Bull, 44:1.061, 1996.

El paralelismo entre constante dieléctrica y parámetro de solubilidad se manifiesta en la relación lineal entre ambos observada en alcoholes:

$$\delta = 7{,}5 + 0{,}2\,\varepsilon \qquad [3.10]$$

Sin embargo, las relaciones lineales de este tipo se limitan a sistemas disolventes de características químicas similares (series homólogas) o a mezclas disolventes.

3.2.3. Influencia del pH

La mayoría de los compuestos de interés farmacéutico son electrólitos débiles, y en solución acuosa coexisten en equilibrio especies no disociadas y disociadas. La tendencia a la disociación se mide mediante la constante de ionización, constante de acidez del ácido (K_a) o constante de basicidad de la base (K_b). En disoluciones farmacéuticas se emplea con mayor frecuencia el logaritmo negativo de las constantes de ionización, pK_a y pK_b, respectivamente. Los principios activos pueden tener más de un grupo ionizable y a cada uno le corresponde una constante de ionización. La primera constante de ionización es en general más alta, por lo que los valores de pK correspondientes a la ionización del segundo o tercer grupo se incrementan. Por ejemplo, la cafeína es una base con dos grupos ionizables: $pK_{b1} = 10{,}4$ y $pK_{b2} = 13{,}4$. El ácido cítrico tiene tres constantes de acidez, $pK_{a1} = 3{,}15$, $pK_{a2} = 4{,}78$ y $pK_{a3} = 6{,}40$, y para la tetraciclina, $pK_{a1} = 3{,}30$, $pK_{a2} = 7{,}68$ y $pK_{a3} = 9{,}69$.

El grado de ionización (o disociación) de un electrólito, entendido como el porcentaje de especies ionizadas, influye notablemente en la solubilidad en agua, puesto que la parte ionizada es más soluble en este líquido. El pH del medio es importante porque influye en el grado de ionización. La ionización de un principio activo ácido se puede representar mediante el siguiente esquema:

$$AH + H_2O \Leftrightarrow A^- + H_3O^+$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \qquad [3.11]$$

Según la ecuación 3.11, el porcentaje de especies ionizadas de un ácido es

$$\% \text{ ionizado} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)} \qquad [3.12]$$

En el caso de un compuesto básico

$$B + H_2O \Leftrightarrow BH^+ + OH^-$$

$$pH = pK_w - pK_b - \log \frac{[BH^+]}{[B]} \qquad [3.13]$$

donde $pK_a + pK_b = pK_w = 14$, y K_w es la constante de disociación o *producto iónico* del agua.

A partir de la ecuación 3.13, el porcentaje de especies ionizadas para una base es

$$\% \text{ disociado} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pH - pK_w + pK_b)} \qquad [3.14]$$

EJEMPLO 3.6

El pK_b de la efedrina es 4,64. El porcentaje disociado a pH 7,4 se calcula con la ecuación 3.14:

$$\% \text{ disociado} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(7,4 - 14 + 4,64)} = 99\%$$

Los principios activos anfóteros pueden actuar como ácidos o como bases, dependiendo del pH del medio. Los aminoácidos, sulfamidas y tetraciclinas son ejemplos de medicamentos anfóteros. La cefroxadina, un antibiótico beta-lactámico, posee dos grupos ionizables, COOH y NH_2, con diferentes valores de pK. La ionización tiene lugar a través de las especies anfóteras, que poseen a la vez carga positiva y negativa:

$$RH_2^+ \underset{K}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} RH^{\pm} \underset{K}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}}$$

El punto isoeléctrico se puede considerar como el pH donde la concentración de especies anfóteras, $RH^{\pm}$, eléctricamente neutras es máxima; es decir, el número de cargas positivas es igual al de cargas negativas. A este pH se produce la mínima solubilidad de los compuestos anfóteros.

3.2.4. Factores dependientes de las propiedades del soluto en estado sólido

Las propiedades que más afectan a la solubilidad de solutos sólidos son el polimorfismo, el grado de cristalización y la formación de hidratos o solvatos. Como se indicó en el apartado 3.1.2, la diferencia en la disolución de solutos líquidos y sólidos es que estos últimos deben vencer previamente la energía de cohesión de la red cristalina, pasando al estado líquido (figura 3.1) antes de que se realice el proceso de mezcla. Los sólidos cristalinos son, en general, menos solubles que los amorfos, debido a que hay que aportar una energía mayor para fundir el cristal; de acuerdo con la ecuación 3.5 (apartado 3.1.3), cuanto más alto es el calor de fusión y la temperatura de fusión de un sólido, menor es su solubilidad.

A) Polimorfismo

Son muchos los principios activos que pueden cristalizar en una o más formas cristalinas, denominadas "formas polimórficas". La solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza y forma del cristal varían de una forma polimórfica a otra. Los polimorfos son idénticos en estado líquido y de vapor; sólo difieren en la estructura del cristal. A temperatura y presión constantes, la forma polimórfica termodinámicamente más estable es la que posee menor energía libre y corresponde a la de menor solubilidad. Cuando un compuesto presenta polimorfismo, una de las primeras preocupaciones del farmacéutico al formular la disolución es conocer la forma polimórfica con la que está trabajando. Se pueden plantear las siguientes cuestiones:

— ¿Cuál es la estabilidad de las formas polimórficas?
— ¿Existe una forma amorfa y es suficientemente estable para utilizarla?
— ¿Pueden estabilizarse las formas metaestables?
— ¿Qué intervalo de temperatura de estabilidad tienen los polimorfos?
— ¿Cuál es la solubilidad de cada forma polimórfica?

La respuesta a estas cuestiones tiene importancia en la formulación de disoluciones. Aunque un gran número de fármacos presentan polimorfismo (aspirina, corticosteroides, sulfonamidas, barbitúricos, cefalosporinas...), sólo una de las formas polimórficas es estable a cualquier temperatura. El resto son formas *metaestables,* que en un período de tiempo más o menos largo se transforman en la forma estable. Si se trabaja con una forma metaestable y su concentración excede la solubilidad de la forma más estable, el resultado es una formulación termodinámicamente inestable. Algunas disoluciones están supersaturadas respecto a la forma más estable del principio activo, pudiendo permanecer en este estado durante períodos de tiempo relativamente largos. Sin embargo, si se forman núcleos de cristalización de la forma estable, se produce rápidamente el crecimiento cristalino en torno a esos núcleos y la precipitación del producto, hasta que se alcanza el equilibrio con respecto a la forma más estable. Este problema se presenta con frecuencia en principios activos poco solubles como los esteroides.

Un método sencillo para decidir cuál entre dos formas polimórficas es más estable a una determinada temperatura consiste en obtener sus solubilidades relativas en un determinado disolvente, ya que la menos soluble es la más estable. Este ensayo se puede realizar fácilmente observando en el microscopio conjuntamente cristales de ambas formas en una gota de solución saturada. Los cristales de la forma menos soluble crecen, mientras que los de la forma más soluble se disuelven. Esta transformación de fase en disolución progresa más rápidamente cuanto mayor es la solubilidad y cuanto mayor es la diferencia de solubilidades entre las dos formas.

La *temperatura de transición* es la temperatura a la que los polimorfos tienen idéntica energía libre y, por lo tanto, la misma solubilidad. A esta temperatura coexisten los dos polimorfos y la velocidad de transformación de una forma a otra es

cero; por encima de la temperatura de transición, una forma crece a expensas de la otra, y lo opuesto ocurre a temperaturas inferiores a la de transición. Por otra parte, la estabilidad de una forma metaestable varía considerablemente, aunque puede modificarse en ciertas circunstancias; por ejemplo, el tamaño del cristal es un factor importante, y los cristales grandes de una forma metaestable son mucho más inestables que los cristales pequeños.

El polimorfismo se puede estudiar por varias técnicas, entre las que cabe destacar la *calorimetría diferencial de barrido* (DSC), que permite determinar la temperatura y el punto de fusión de los polimorfos. Estas dos magnitudes son importantes porque influyen en la solubilidad ideal (ecuación 3.5). En la técnica DSC, se observan los cambios térmicos en función de la temperatura cuando el compuesto se calienta a velocidad uniforme. Las transiciones de fase pueden dar lugar a variaciones de entalpía exotérmicas o endotérmicas. En general, la fusión, ebullición, vaporización, transiciones sólido-sólido y pérdida de agua producen efectos endotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. La figura 3.5 muestra los picos endotérmicos de fusión de las formas polimórficas I y II del ácido flufenámico. Entre ambos, el pico exotérmico corresponde a la cristalización del fundido a la forma I.

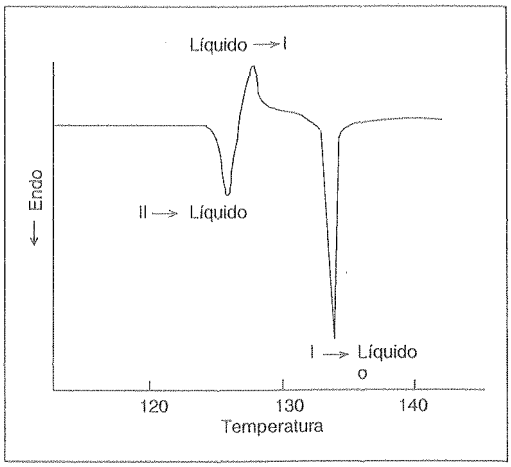


FIGURA 3.5. Termograma del ácido flufenámico. Giron, D. Labo-Pharma. 307:151, 1981.

El cuadro 3.7 incluye ejemplos de polimorfos de principios activos; la temperatura de fusión (T_F) y la entalpía de fusión (ΔH^F), cuando es posible determinarlas, sirven para caracterizar a los polimorfos. En algunos casos, como en la indometacina, las temperaturas de fusión de las distintas formas polimórficas están bastante diferenciadas, pero en otros los puntos de fusión son muy próximos, con

diferencias de sólo uno o dos grados (cuadro 3.7). Por ello, la simple determinación del punto de fusión no siempre asegura la ausencia de polimorfismo, y hay que utilizar otras técnicas para confirmarlo (difracción de rayos X y microscopia, entre otras).

CUADRO 3.7
Temperaturas y entalpías de fusión de polimorfos

COMPUESTO	POLIMORFOS	T_F (°C)	ΔH^F (kJ/mol)
Metilprednisolona[a]	I	–	–
	II	240	24
Sulfametacina[b]	I	197	33
	II	196	32
Indometacina[c]	I	160	–
	II	153	–
	III	150	–
	IV	133	–
	Amorfa	80-90	–
Citrato de tamoxifen[d]	I	146	55
	II	144	56

[a] Higuchi, I.; Lau, P.K.; Higuchi, T. y Shell, W. J Pharm Sci. 52:150-153, 1973.
[b] Yang, S.S. y Guillory, J.K. J Pharm Sci. 61:26-40, 1972.
[c] Contreras, M.D.; Parera, A.; Girela, F.; Cerezo, A. y Bustamante, P. Actas XVIII Congreso A.E.F.H. en Granada. Volumen I, 279-291, 1982.
[d] Goldberg, I. y Becker, Y. J Pharm Sci. 76:259-264, 1987.

La influencia de la forma polimórfica en la solubilidad se pone de manifiesto en la indometacina, donde el polimorfo IV (T_F = 134 °C) es 4,75 veces más soluble que la forma polimórfica I (T_F = 160 °C). El polimorfismo también afecta a la velocidad de disolución (ver apartado 3.5).

B) Hidratos y solvatos

El sólido cristalino puede retener moléculas de disolvente por simple absorción, y el disolvente pasa a formar parte integrante del cristal. La formación de hidratos (si el disolvente es agua) o solvatos (en otros disolventes) del soluto sólido se conoce también como *pseudopolimorfismo*. Los solvatos se puede considerar complejos moleculares; las moléculas de disolvente se incorporan en lugares específicos de la red cristalina, que como consecuencia se altera. Este tipo de pseudopolimorfismo afecta a las propiedades físicas del sólido de modo similar al polimorfismo. Si el punto de fusión y/o la entalpía de fusión del solvato difiere de

las del sólido original, la solubilidad se modifica (ecuación 3.5). La solvatación también cambia otras propiedades físicas, lo que se aprovecha en algunos casos para mejorar características tecnológicas del polvo. Por ejemplo, el paracetamol forma un hemisolvato en dioxano, donde una molécula de dioxano está unida a dos moléculas de paracetamol. Este solvato funde a temperatura inferior a la de la forma más estable y, tras un proceso de desecación, el sólido desolvatado presenta características mejoradas de cohesión, muy apropiadas para la compresión directa. Cuando un exceso de sulfatiazol sódico se pone en contacto con agua hasta que se disuelve a saturación, la fase sólida forma un hidrato que contiene 4,6 moléculas de agua por molécula de sulfatiazol. Lo mismo sucede con la hidantoína, aunque ambos hidratos son muy inestables. En condiciones similares, otras sulfamidas y el butalbital forman hidratos más estables. Los termogramas de los hidratos difieren de los originales, y pueden aparecer varios efectos endotérmicos correspondientes a la pérdida de disolvente.

Una regla general es que los solvatos sólidos son menos solubles que el sólido original en el disolvente donde forman el solvato. De este modo, las formas hidratadas son frecuentemente más estables y menos solubles en agua que las formas anhidras. La razón es que en estas redes existe una íntima interacción de la estructura del cristal con el agua, encontrándose en un estado termodinámicamente más estable que el de las redes anhidras. La ampicilina anhidra es un 20% más soluble en agua (10 mg/ml) que la ampicilina trihidrato (8 mg/ml) a 37 °C. La forma anhidra de la ampicilina proporciona mayores concentraciones plasmáticas que la forma trihidrato, por lo que el área bajo la curva es mayor (figura 3.6). La cafeína y la teofilina forman monohidratos en mezclas disolventes con un contenido de agua superior al 5%; en una mezcla al 50% de agua y dioxano, la solubilidad de la cafeína monohidrato es 71 mg/ml, y la de la cafeína anhidra, 86 mg/ml.

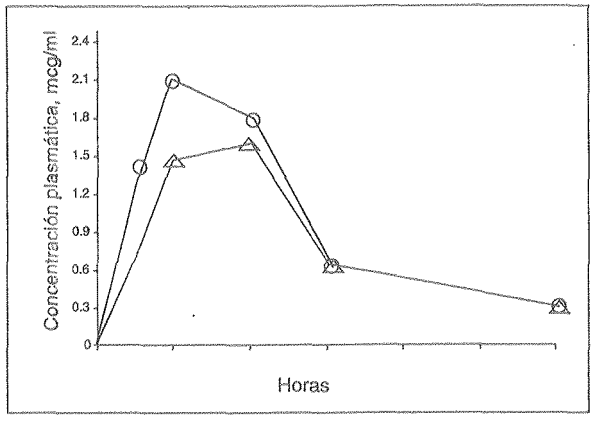


FIGURA 3.6. Concentraciones plasmáticas de ampicilina anhidra (○) y trihidrato (△). Haleblian, J. y McCrone, W. J Pharm Sci. 58:911-930, 1969.

Por el contrario, los solvatos son más solubles en agua que las formas no solvatadas. La solubilidad en agua del solvato que forma el succinilsulfatiazol con el pentanol es ocho veces superior a la del hidrato estable. Esto se debe a que la energía libre de disolución en agua del disolvente unido al sólido (pentanol) es exotérmica y contribuye a disminuir la energía libre de la disolución. Para determinar la existencia de solvatos e hidratos, se recurre al análisis infrarrojo y a estudios de pérdida de peso por termogravimetría.

C) Grado de cristalinidad

Los compuestos farmacéuticos pueden presentar cristalización parcial, es decir, mezcla de formas cristalinas y no cristalinas. Durante algunas operaciones farmacéuticas como la trituración, la granulación, el recubrimiento de comprimidos y la compactación, se pueden producir sólidos parcialmente amorfos que dan lugar a recristalizaciones no previstas durante el almacenamiento. Esto produce cambios en las propiedades del sólido que afectan tanto a su solubilidad como a su velocidad de disolución. En general, cuando se opera en condiciones bruscas de rápida precipitación (drástico cambio del pH, temperatura, adición de otro solvente...), no da tiempo a que se produzca una reorganización de los elementos constituyentes de la red cristalina, que quedan distribuidos al azar sin una ordenación concreta. El estado energético de la forma amorfa es, por lo general, mayor que el de la forma cristalina, por lo que esta última resulta más estable termodinámicamente.

CUADRO 3.8
Efecto del grado de cristalinidad en el calor de disolución en agua de antibióticos

COMPUESTO	FORMA CRISTALINA	% DE AGUA (p/p)	ΔH^S (kJ/mol)
Cefazolina sódica	Cristalina, pentahidrato	15,9	32,6
	Cristalina, monohidrato	4,0	18,4
	Parcialmente cristalina	0,3	–8,4
	Amorfa	0,1	–22,6
Penicilina G potásica	Cristalina	0,1	–1,3
	Amorfa	0,5	–22,5
Cefalotina sódica	Cristalina	0,1	7,9
	Amorfa	0,1	–17,2

Datos tomados de Pikal, M.J.; Lukes, A.L.; Lang, J.E. y Gaines, K. J Pharm Sci. 67:767-773, 1978.

La cristalización parcial es un caso especial de polimorfismo y tiene efectos apreciables en las propiedades físicas del sólido. El cuadro 3.8 muestra notables

diferencias entre el calor de disolución de antibióticos beta-lactámicos que depende del grado de cristalización y contenido en agua. La deshidratación de las cefalosporinas produce un desplazamiento exotérmico del calor de disolución, posiblemente debido a que la deshidratación reduce el grado de cristalinidad. La forma amorfa, de mayor energía, tiene un calor de disolución más exotérmico, lo que favorece la solubilidad (ecuaciones 3.1, 3.3 y 3.4).

Muchos fármacos que se presentan normalmente como sólidos cristalinos pueden convertirse en amorfos por diferentes procedimientos como la liofilización, pulverización mecánica y desecación en lecho fluido. Así pues, la trituración a 20 grados convierte las formas A, B y C del palmitato de cloranfenicol en un sólido no cristalino, que es muy inestable y se convierte rápidamente en forma cristalina a temperatura superior a 20 grados (figura 3.7). La estabilidad de las formas amorfas obtenidas por trituración depende de la temperatura; en la indometacina por ejemplo, la transformación de una forma cristalina en amorfa es irreversible a 4 grados, pero reversible a 30 grados.

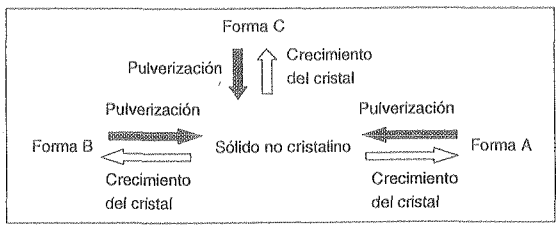


FIGURA 3.7. Efecto de la pulverización en la cristalinidad.

La obtención de formas amorfas puede ser ventajosa para los principios activos poco solubles en agua, ya que su solubilidad y biodisponibilidad son superiores a las de las formas cristalinas. La novobiocina se presenta en formas cristalina y amorfa; esta última se absorbe fácilmente y es terapéuticamente activa, mientras que la forma cristalina no proporciona niveles plasmáticos apropiados cuando se administra por vía oral. El problema práctico con las formas amorfas es su tendencia a recristalizar espontáneamente durante su almacenamiento, así como la dificultad de predecir el tiempo que requiere la formación del núcleo cristalino y su crecimiento.

El grado de cristalización relativo de un compuesto se puede evaluar a partir de su entalpía de disolución (ΔH_s), tomando como referencias las entalpías de disolución de la forma 100% cristalina (ΔH_c) y la forma 100% amorfa (ΔH_a) del mismo compuesto:

$$P_c = 100\left(\frac{\Delta H_s - \Delta H_a}{\Delta H_c - \Delta H_a}\right) \qquad [3.15]$$

EJEMPLO 3.7

La entalpía de disolución de un lote comercial de cefalotina Na es 6,15 kJ/mol; los calores de disolución de cefalotina 100% cristalina y 100% amorfa son 7,94 y –17,15 kJ/mol, respectivamente (datos de Pikal, M.J.; Lukes, A.L.; Lang, J.E. y Gaines, K. J Pharm Sci. 67:767-773, 1978). Utilizando la ecuación 3.16, el grado de cristalinidad del lote comerciales

$$P_c = 100\left(\frac{6{,}15-\left(-17{,}15\right)}{7{,}94-\left(-17{,}15\right)}\right) = 93\%$$

Después de un tratamiento de atomización y secado, la entalpía de disolución es –5,43. El grado de cristalización es, en este caso,

$$P_c = 100\left(\frac{-5{,}43-\left(-17{,}15\right)}{7{,}94-\left(-17{,}15\right)}\right) = 47\%$$

Como se puede apreciar en el ejemplo anterior, el tratamiento de la muestra ha afectado el grado de cristalinidad considerablemente. La ecuación 3.15 es un modelo simplificado que no tiene en cuenta posibles defectos en el cristal o variaciones de la estructura del material amorfo y por ello no proporciona valores cuantitativos idénticos a los que se obtienen mediante técnicas de difracción de rayos X; sin embargo, ambas técnicas proporcionan, cualitativamente, los mismos resultados en lo relativo al orden decreciente de cristalinidad.

En general, se considera que la cristalización se produce casi exclusivamente por encima de la temperatura de transición vítrea, T_g, debido a que sólo a esas temperaturas las moléculas tienen suficiente movilidad para que se inicie el crecimiento del cristal. Sin embargo, recientemente se ha encontrado que formas amorfas de la indometacina pueden cristalizar a temperaturas inferiores a la de transición vítrea. Hay que señalar que incluso se observan diferencias en el incremento del porcentaje de cristalinidad frente al tiempo de muestras amorfas almacenadas a la misma temperatura pero obtenidas por diferente procedimiento (figura 3.8). Esto ilustra la importancia de conocer, además del estado cristalino del compuesto, el método de preparación y la historia de la muestra, ya que todas estas circunstancias introducen variables durante el almacenamiento que afectan a la cinética de la cristalización, lo que puede producir gran variabilidad en la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad del medicamento.

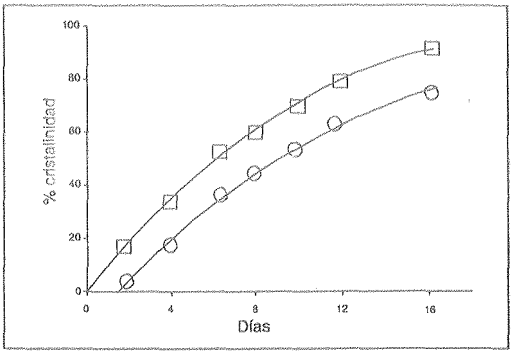


FIGURA 3.8. Incremento de cristalinidad de dos muestras amorfas de indometacina obtenidas por enfriamiento rápido (○) y lento (□). Yoshioka, M. *et al.* J Pharm Sci. 83:1.700, 1994.

3.2.5. Interacciones en disolución

Además de las propiedades del sólido cristalino y las del medio, las interacciones en disolución son un factor esencial que modifica la solubilidad. Estas interacciones se producen durante la fase de mezcla de solutos, sean líquidos o sólidos, con el disolvente (apartado 3.1.2) y son responsables de los efectos exotérmicos o endotérmicos, así como de cambios de entropía favorables o desfavorables de cuyo resultado depende el incremento o disminución de la solubilidad.

Las fuerzas intermoleculares pertenecen a varias clases. Las fuerzas de dispersión de London, dipolo-dipolo y dipolo-dipolo inducido, se agrupan conjuntamente como fuerzas de van der Waals, o "físicas". Las moléculas no polares interaccionan sólo mediante fuerzas de dispersión de London. Las moléculas polares interaccionan por fuerzas de dispersión y, además, fuerzas polares. Por último, el enlace de hidrógeno pertenece a una clase especial, y la naturaleza de su interacción es "casi química". A diferencia de las fuerzas de van der Waals ("físicas"), el enlace de hidrógeno se produce entre grupos específicos de las moléculas, con capacidad de donación o aceptación de protones. El enlace de hidrógeno está incluido en el concepto ácido-base de Lewis, que se refiere a la capacidad de donación o aceptación de electrones y no debe confundirse con el concepto ácido-base de Brönsted.

Las interacciones soluto-soluto o disolvente-disolvente tienden a disminuir la solubilidad, mientras que las interacciones soluto-disolvente la incrementan. En este último caso, el soluto se rodea de moléculas de disolvente, produciéndose la solvatación. En muchos casos, una misma molécula de principio activo tiene grupos funcionales capaces de ceder o aceptar protones. Los grupos COOH y OH del ácido salicílico forman enlaces de hidrógeno intramoleculares (figura 3.9a), mientras que las moléculas de ácido benzoico se asocian formando enlaces de hidrógeno intermoleculares entre dos grupos carboxílicos (figura 3.9b). La asociación de

las moléculas del soluto tiende a disminuir la solubilidad debido a que las interacciones soluto-soluto compiten con las interacciones soluto-disolvente, dificultando la solvatación. De este modo, el soluto no está rodeado totalmente por moléculas de disolvente, sino por una combinación de otras moléculas de soluto y de disolvente.

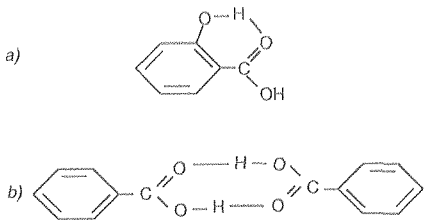


FIGURA 3.9. Enlaces de hidrógeno (a) intramoleculares y (b) intermoleculares.

La tendencia del soluto a asociarse o agregarse es muy acusada en algunos principios activos que poseen porciones hidrofóbicas e hidrofílicas y tienen propiedades tensioactivas en la interfase aire-disolución. Estas propiedades no son exclusivas de los emulgentes y detergentes; antihistamínicos, anticolinérgicos, antidepresivos y tranquilizantes son ejemplos de principios activos con propiedades tensioactivas. Estos compuestos se agregan en disolución, formando estructuras semejantes a las micelas, por encima de la concentración micelar crítica (CMC). Recientemente, se ha observado que las micelas que forman en solución acuosa algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la indometacina, el fenclofenac y el diclofenac, son capaces de solubilizar en su interior otros compuestos. Como ocurre con las sales biliares, los principios activos con propiedades tensioactivas pueden interaccionar con componentes de las membranas biológicas a concentración inferior a la CMC. Esto puede ser positivo para incrementar la velocidad de absorción, pero también negativo porque su interacción con la membrana gastrointestinal puede dañarla. Como consecuencia práctica, sería recomendable que los AINE poco solubles y con propiedades tensioactivas se administren durante las comidas o diluidos en agua para evitar una alta concentración local en el tracto gastrointestinal tras su administración oral.

La asociación de moléculas de disolvente entre sí produce disminución de la solubilidad por las mismas razones indicadas anteriormente para la asociación soluto-soluto. Los alcoholes y el agua son disolventes fuertemente asociados por enlaces de hidrógeno, y su estructura altamente ordenada es una de las razones que explican la baja solubilidad en ellos de medicamentos poco polares.

Por último, las interacciones soluto-disolvente (solvatación) incrementan la solubilidad. Además de las fuerzas de van der Waals, el enlace de hidrógeno entre

soluto y disolvente desempeña un papel importante en el incremento de la solubilidad del principio activo, ya que su entalpía de formación es exotérmica. Sin embargo, la formación del enlace de hidrógeno va acompañada de una pérdida de entropía (aumento del orden), por lo que en muchas ocasiones la energía libre no disminuye excesivamente ni, como consecuencia, la solubilidad aumenta tanto como cabría esperar (ecuaciones 3.3 y 3.4). El calor de formación de un complejo 1:1 de enlace de hidrógeno depende de los grupos funcionales implicados y se puede calcular mediante la ecuación de Drago:

$$-\Delta H^{AB}\ (\text{kcal/mol}) = E_A E_B + C_A C_B \qquad [3.16]$$

donde C_A y C_B expresan la tendencia de ácidos y bases a formar enlaces covalentes, y E_A y E_B indican la propensión de los ácidos bases a la interacción electrostática (cuadro 3.9). Se debe notar que el signo de la ecuación 3.16 es negativo porque la entalpía obtenida es exotérmica.

CUADRO 3.9
Parámetros E y C de ácidos y bases

ÁCIDOS			BASES		
Compuesto	E_A	C_A	*Compuesto*	E_B	C_B
Agua	1,91	1,78	Agua	2,28	0,10
Etanol	1,33	1,23	Etanol	1,79	0,65
Iodo	0,50	2	Acetato de etilo	1,62	0,98
Fenol	2,27	1,07	Acetona	1,74	1,26
Cloroformo	1,56	0,44	Éter etílico	1,80	1,63

Drago, R.S.: *Applications of electrostatic and covalent models in chemistry*. Ed. Surfiside. Gainesville, Florida, 1995, págs. 53-57.

EJEMPLO 3.8

El etanol actúa como base frente al iodo (ácido). Utilizando los datos del cuadro 3.9, la entalpía de formación de un complejo 1:1 de enlace de hidrógeno iodo-etanol es

$$\Delta H = (0{,}50 \times 1{,}79) + (2 \times 0{,}65) = -2{,}195 \text{ kcal/mol} = -9{,}183 \text{ kJ/mol}$$

Como contraste, el etanol actúa como ácido frente a la acetona; la entalpía de formación de enlace de hidrógeno es, en este caso,

$$\Delta H = (1{,}33 \times 1{,}74) + (1{,}23 \times 1{,}26) = -3{,}864 \text{ kcal/mol} = -16{,}167 \text{ kJ/mol}$$

La entalpía es casi dos veces más exotérmica entre el etanol y la acetona.

3.2.6. *Efecto de los aditivos*

La presencia de sales (electrólitos) en la disolución modifica la solubilidad de los fármacos, más acusadamente en el caso de los no electrólitos (los que no se ionizan). Así, cuando en una disolución están presentes un electrólito y un no-electrólito, se pueden producir dos efectos:

— Incremento de la solubilidad (efecto salino positivo, o *salting-in*).
— Disminución de la solubilidad (efecto salino negativo, o *salting-out*).

En solución acuosa, un ion crea un campo eléctrico a su alrededor que altera la estructura ordenada del agua. Debido a que ésta tiene una estructura dipolar, se establece una interacción electrostática del tipo ion-dipolo. Como resultado, se forman varias capas de moléculas de agua unidas al ion, cuyo comportamiento difiere del resto de moléculas de agua libre. La primera capa, llamada *capa de hidratación,* está fuertemente ligada al ion y lo acompaña en sus movimientos en la disolución, constituyendo una entidad molecular simple. En la capa de hidratación secundaria, las uniones son débiles y se rompen con facilidad. En las capas más alejadas se pierde la orientación eléctrica debida al campo generado por el ion y tienden a restablecerse las uniones entre las moléculas de agua para recuperar su estructura reticulada.

El número medio de moléculas de agua que interaccionan con el ion se conoce como *índice de hidratación,* y la energía desprendida en el proceso es el *calor de hidratación.* Estas interacciones dependen no sólo de la intensidad del campo eléctrico que produce el ion como consecuencia de su carga eléctrica, sino también de la cantidad de iones en la disolución. El concepto de fuerza iónica incluye estos dos aspectos. Cuanto mayor sea la fuerza iónica, menor será el número de moléculas de agua libre disponibles para solvatar a un soluto. Por lo tanto, si se añade una sal a una disolución concentrada de un fármaco no electrólito, se puede producir un *efecto salino negativo,* es decir, causar su precipitación. Si por el contrario, la interacción del fármaco con el ion es superior a la de éste con el agua, la solubilidad aumenta y se produce un *efecto salino positivo.* Esto ocurre cuando el momento dipolar del fármaco es mayor que el del agua o cuando las fuerzas de atracción ion-fármaco superan a las de atracción ion-disolvente. Las sales de ácidos orgánicos o las sales orgánicas de amonio cuaternario producen este tipo de efecto.

Otros aditivos muy frecuentes en las formulaciones son diversos azúcares como el sorbitol, la glucosa y la sacarosa, que mejoran las características organolépticas de la preparación, pero pueden tener un marcado efecto en la solubilidad del fármaco. La figura 3.10 muestra la disminución de la solubilidad del paracetamol al aumentar la concentración de varios azúcares en agua a 20 grados. Este efecto es particularmente acusado con el sorbitol e ilustra cuán complicados son los mecanismos que inciden en la solubilidad. La disminución de solubilidad no puede explicarse mediante la influencia de estos aditivos en la polaridad del medio, ya que en este caso deberían aumentar la solubilidad en lugar de disminuirla. Los azúcares

reducen la constante dieléctrica, es decir, la polaridad del medio, lo que en general favorece la disolución de fármacos poco polares (apartado 3.2.2). Se ha sugerido que estos azúcares disminuyen el número de sitios disponibles en el agua para formar enlaces de hidrógeno con el soluto. La disminución de solubilidad podría asimilarse a un similar efecto salino negativo al que producen las sales, ya que los azúcares son muy hidrófilos y pueden interaccionar fuertemente con los dipolos del agua. La coacervación es un fenómeno físico-químico de separación de fases que se basa en la desolvatación de coloides, al que se recurre en Tecnología Farmacéutica para la elaboración de microcápsulas.

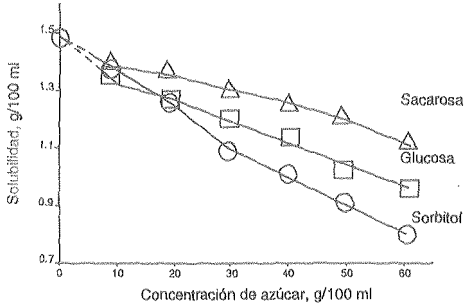


FIGURA 3.10. Disminución de la solubilidad del paracetamol en soluciones de sorbitol (○), glucosa (□) y sacarosa (Δ). Etman *et al.* Int J Pharm. 58:177-184, 1990.

3.3. Tipos de disolventes

Los disolventes se pueden clasificar sobre la base de la naturaleza de las fuerzas que los mantienen en estado líquido y que posibilitan su miscibilidad con otros compuestos. Así, se utilizan índices de polaridad como su constante dieléctrica, momento dipolar, parámetro de solubilidad (cuadro 3.6), y capacidad para formar enlaces de hidrógeno (cuadro 3.9), entre otros. Los cuadros 3.10 y 3.11 recogen los disolventes y vehículos que se recomiendan en la USP (23 ed.).

CUADRO 3.10
Disolventes farmacéuticos recomendados en la USP (23 ed.)

Agua: purificada, para inyección, estéril para inyección, estéril para irrigación
Alcoholes: etílico, etílico diluido, butílico, isopropílico, metílico
Polioles: glicerina, propilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol
Cetonas: acetona, metil isobutil cetona
Ésteres: bencil benzoato, acetato de etilo, hidrato de amileno, cloruro de metileno
Aceites: de maíz, de algodón, de cacahuete, de sésamo, mineral

De una forma sencilla, los disolventes farmacéuticos se pueden clasificar en polares, semipolares y no polares. Los disolventes polares se caracterizan por poseer un elevado momento dipolar que permite disolver sustancias salinas mediante interacciones ion-dipolo e incluso romper uniones covalentes en el soluto y provocar su ionización. Además, pueden formar puentes de hidrógeno con el soluto. El agua es un disolvente polar y los alcoholes y glicoles también se pueden considerar en el mismo grupo.

CUADRO 3.11
Vehículos farmacéuticos recomendados en la USP (23 ed.)

Aromatizados y/o edulcorados:
Elixir aromático, elixir de benzaldehído
Agua de menta, solución de sorbitol, jarabe
Oleaginosos:
Aceite de almendra, de maíz, de algodón, aceite mineral, aceite mineral ligero, de oliva, de cacahuete, de girasol, de azafrán, de sésamo, de soja
Etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, alcohol miristílico, octildodecanol
Escualeno
Portadores sólidos:
Esferas de azúcar
Estériles:
Inyección de cloruro sódico (bacteriostática), agua para inyección (bacteriostática)

Los disolventes semipolares tienen constantes dieléctricas más bajas y son en su mayoría aceptores de protones (ésteres, cetonas, éteres). Son líquidos hidromiscibles, pues forman puentes de hidrógeno con el agua. Por último, los líquidos no polares disuelven a otros compuestos por fuerzas de dispersión de London (hidrocarburos); en algunos casos, como en el del cloroformo y el benceno, tienen débiles propiedades aceptoras o dadoras de protones. El cuadro 3.12 incluye algunos disolventes farmacéuticos.

3.3.1. Agua

El agua es el disolvente por excelencia. Posee un momento dipolar permanente muy elevado ($\mu = 1{,}87$) y puede formar enlaces dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, dipolo-ion y puentes de hidrógeno. Las moléculas de agua se asocian entre sí

mediante puentes de hidrógeno de gran intensidad que le confieren una estructura muy ordenada y compacta, responsable de dos importantes efectos: la *hidratación hidrofóbica* y la *interacción hidrofóbica.* En disolución acuosa, las moléculas y grupos no polares (hidrocarburos, grupos alquílicos de fármacos) inducen un aumento del orden de las moléculas de agua que los rodean, reforzando los enlaces de hidrógeno del agua en su entorno (estructura "iceberg"). Este efecto se conoce como hidratación hidrofóbica y produce una fuerte disminución de entropía que explica la baja solubilidad de los hidrocarburos en el agua. La interacción hidrofóbica se produce entre moléculas o grupos no polares que se aproximan y expulsan el agua ordenada (icebergs) que solvata a sus grupos hidrófobos independientemente. Como resultado, se produce un aumento de entropía que estabiliza y caracteriza este tipo de interacción.

El agua se utiliza en la elaboración de casi todas las formas farmacéuticas, ya sea como vehículo principal o como sustancia auxiliar. La Farmacopea Europea diferencia dos tipos de agua: purificada y para preparaciones inyectables. La USP clasifica el agua para uso farmacéutico en otras categorías (cuadro 3.10)

3.3.2. *Disolventes no acuosos e hidromiscibles*

Cuando la sustancia activa es poco soluble en agua, se degrada por hidrólisis en medio acuoso o se desea elaborar una formulación para modular o prolongar la absorción, se recurre al empleo de disolventes no acuosos a los que se les exige capacidad de disolución, estabilidad y compatibilidad con la formulación, inactividad fisiológica y farmacológica. Los disolventes que se emplean pertenecen a varias familias químicas (cuadro 3.12).

CUADRO 3.12
Propiedades de disolventes

DISOLVENTE	FÓRMULA	Pf °C	Pe °C	DENSIDAD	ÍNDICE DE REFRACCIÓN	TOXICIDAD DL50(g/kg) rata v.o.
Etanol	CH_2OH	-112	78,5	0,7904	1,3614	7,06
Isopropanol	$(CH_3)_2$ CHOH	-89,5	82,4	0,786	1,3776	5,05
Glicerina	CH_2OH $CHOHCH_2OH$	17,8	290	1,265	1,4746	12,6
Propilenglicol	CH_2OH CHOH CH_3	-59	188	1,038	1,4324	21-33,7
PGE 400	$CH_2OH(CH_2$ O $CH_2]$	4-8	–	1,13	1,465	30,2
Acetona	CH_3COCH_3	-94	56,5	0,788	1,3591	10,7
Metil-i-butilcetona	$CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$	-87,4	117	0,801	1,396	2,08
Bencil benzoato	$C_6H_5COCH_2C_6H_5$	21	323	1,120	1,5681	0,5
Etil acetato	$CH_3COOCH_2CH_3$	-83	77	0,902	1,3719	11,3
Hidrato amileno	$(CH_3)_2COHCH_2CH_3$	-9	102,5	0,808	1,4052	1
Cloruro de metilo	CH_2 Cl_2	-95	39,7	1,3255	1,4244	1,6

Entre los alcoholes, se emplean el etanol y el isopropanol. La denominación de alcohol se reserva para el alcohol etílico con un contenido mínimo entre 94,9-96,6% v/v, dependiendo de la farmacopea consultada. Actualmente se encuentra incluido en el listado de excipientes de declaración obligatoria en la formulación de medicamentos, pues puede causar riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y niños. Además de sus propiedades disolventes, es antimicrobiano, conservante, desinfectante y favorece la penetración percutánea. Se usa para aumentar la solubilidad de ciertos heterósidos cardíacos, como solubilizante de la hidrocortisona para vía endovenosa, en solución acuosa al 50%, solo o asociado a otros disolventes (por ejemplo, al propilenglicol para disolver a la mefenesina, ciclosporina).

El contenido en etanol de las mezclas hidroalcohólicas se expresa, como grado alcohólico en volumen que corresponde a los volúmenes de alcohol absoluto que contienen 100 volúmenes de mezcla hidroalcohólica (v/v), medidos a 20 °C. La mezcla más corriente es el alcohol oficinal de 96. Las tablas de las densidades de mezclas hidroalcohólicas facilitan el cálculo de las cantidades de agua y alcohol necesarias para realizar diluciones de alcohol en volumen.

Los polialcoholes (propilenglicol, glicerina, butilenglicoles) son muy apropiados como disolventes de numerosos fármacos por su poder disolvente ($\delta = 15$-35) y estabilizante. También poseen propiedades antisépticas. El propilenglicol se utiliza como disolvente de los derivados del ácido p-amino benzoico y es en general mejor disolvente que la glicerina para fármacos poco polares (es menos polar que la glicerina). Ambos son codisolventes en numerosas mezclas binarias y ternarias con agua o alcohol. Se utilizan en muchas formulaciones y formas farmacéuticas. El 1,3 butilenglicol o 1,3 butanodiol se utiliza principalmente en inyectables de cesión controlada y como disolvente en formulaciones de aplicación tópica.

Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros de óxido de etileno y tienen diferente consistencia dependiendo del grado de polimerización. Son solubles en agua y miscibles en todas proporciones con los otros miembros de la serie, lo que permite obtener mezclas de viscosidad y solubilidad adecuadas a cada formulación. Son muy higroscópicos e impiden el crecimiento microbiano. Las soluciones acuosas de PEG pueden esterilizarse en autoclave o por filtración. Los términos líquidos se emplean en formas de administración parenteral (PEG 300 y 400), preparaciones orales y como viscosizantes de colirios.

La acetona (momento dipolar de $2,8 \times 10$-18 ues, constante dieléctrica de 21) es semipolar y se utiliza como disolvente de polímeros para recubrimiento por película y en la elaboración de micropartículas. La metil isobutilcetona se emplea como disolvente de gomas, resinas y nitrocelulosa. Resulta irritante para las mucosas y es narcótico.

Otros disolventes semipolares e hidromiscibles utilizados son el lactato de etilo, el glicofurol, el isopropilidenglicerol, el metilidenglicerol, la dimetilacetamida, la hidroxietil-lactamida y la trietanolamina.

Otros disolventes son sólo parcialmente miscibles con el agua. El bencil benzoato es disolvente en inyectables intramusculares y disolvente y plastificante de aromas y perfumes en cosmética. Su principal aplicación es como agente terapéutico tópico para tratar la sarna. Por su parte, el acetato de etilo se utiliza como saborizante y disolvente de materiales de recubrimiento para la elaboración de micropartículas.

3.3.3. Disolventes liposolubles

El oleato de etilo es vehículo de preparaciones parenterales intramusculares (esteroides y fármacos lipófilos) y de cápsulas biodegradables de implantación subcutánea. Menos viscoso que el aceite, esterilizable por calor seco (160 °C, 1h), ataca a los materiales de goma. El aceite mineral, parafina líquida, aceite de parafina, o aceite de vaselina es una mezcla de hidrocarburos líquidos saturados obtenidos de la destilación del petróleo. Se usa como disolvente en lociones y cremas, sistemas transdérmicos y preparaciones óticas. Se puede esterilizar con calor seco y es incompatible con agentes oxidantes enérgicos. Otros disolventes liposolubles poco enranciables y atóxicos son el miristato de isopropilo y el miglyol 812 (mezcla de triglicéridos de ácidos grasos C_8 y C_{12}).

Los aceites son ésteres de ácidos grasos y glicerina; los no volátiles son los más importantes desde el punto de vista farmacéutico. Los que se utilizan como solventes farmacéuticos se obtienen de semillas vegetales, con el fin de que el organismo los pueda metabolizar. Deben ser líquidos a temperatura ambiente y no enranciarse fácilmente. Las farmacopeas recogen las especificaciones propias de cada uno. Se debe declarar su inclusión en la formulación con el fin de prevenir reacciones de tipo alérgico. Entran en este grupo los aceites de maíz, algodón, cacahuete, sésamo, almendras dulces, girasol, ricino (muy viscoso) y soja.

3.4. Estimación teórica de la solubilidad

Dada la complejidad del proceso de disolución (figura 3.1) y los numerosos factores que afectan a la solubilidad, es fácil deducir que la predicción exacta de la solubilidad de un compuesto es muy complicada. La ecuación de Hildebrand (apartado 3.1.4) proporciona buenos resultados en *disoluciones regulares*, es decir, solutos no polares en disolventes no polares. Sin embargo, las disoluciones de mayor interés en Tecnología Farmacéutica están formadas por solutos y disolventes polares. Para estimar la solubilidad en estas últimas, se han desarrollado métodos semiempíricos que tratan de utilizar el menor número posible de experimentos. Los métodos combinan consideraciones termodinámicas con parámetros experimentales.

3.4.1. *Estimación de la solubilidad en agua a partir del coeficiente de reparto*

La solubilidad de medicamentos en agua es un proceso muy complejo, ya que este líquido, al ser muy polar, puede presentar todos los tipos de interacciones descritos en el apartado 3.1.2. Por ejemplo, el agua puede actuar como ácido de Lewis frente a solutos básicos o como base de Lewis frente a solutos ácidos para formar enlaces de hidrógeno (cuadro 3.9). Uno de los métodos más interesantes a la hora de calcular la solubilidad de principios activos en agua se basa en el coeficiente de reparto.

El coeficiente de reparto expresa la distribución de un compuesto entre dos fases inmiscibles entre sí, una lipídica y otra acuosa. Se utiliza muy frecuentemente el coeficiente de reparto octanol-agua, K_{ow}, donde el octanol representa la fase lipídica y el agua la fase hidrófila. El principio activo se distribuye entre ambas fases hasta que su concentración en octanol, C_o, y en agua, C_a, alcanza el equilibrio:

$$K_{ow} = \frac{C_o}{C_a} \qquad [3.17]$$

El coeficiente de reparto es importante no sólo en disoluciones, sino también en relaciones estructura-actividad, porque simula la distribución de un principio activo entre una fase acuosa y una biofase. El cuadro 3.13 recoge el logaritmo del coeficiente de reparto y la solubilidad intrínseca en agua de medicamentos AINE. La solubilidad intrínseca S_o se refiere a la solubilidad de un compuesto en forma no ionizada. El coeficiente de reparto es un parámetro muy útil porque sus valores están determinados para muchos principios activos.

CUADRO 3.13

Coeficiente de reparto (log K_{ow}), solubilidad intrínseca (S_o) en agua, y otras propiedades físicas de antiinflamatorios no esteroideos

COMPUESTO	log K_{ow}	S_o (agua, pH = 2) (μM)	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	pK_a
Diclofenac	4,40	8	155-156	3,80
Indometacina	4,27	< 0,1	155/162	4,50
Sulindac	3,02	10	182-185	4,70
Ibuprofeno	3,50	380	75-77	4,55
Ketoprofeno	3,12	700	94-94	4,60
Naproxeno	3,18	70	155-156	4,60
Alclofenac	2,48	750	92-93	4,90

Datos tomados de Fini, A.; Fazio, G. y Feroci, G. Int J Pharm. 126:95-102, 1995.

Yalkowsky (1992) utilizó una relación empírica entre la solubilidad molar en agua, S_w, y el coeficiente de reparto octanol/agua, K_{ow}, el punto de fusión, T_f (en grados centígrados), y la entropía de fusión, ΔS_f:

$$\log S_w = -\frac{\Delta S_f\left(T_f - 25\right)}{2{,}303\,RT} - \log K_{OW} + 0{,}8 \qquad [3.18a]$$

Si la solubilidad se determina a 25 °C:

$$\log S_w = -0{,}000733\ \Delta S_f\left(T_f - 25\right) - \log K_{ow} + 0{,}8 \qquad [3.18b]$$

donde –0,000733 es la inversa de 2,303RT (ecuación 3.18a). Se ha de tener precaución al aplicar la ecuación 3.18, porque T se mide en grados absolutos [para 25 grados, por ejemplo, 2,303 × 1,9872 × (25 + 273) = –0,000733], mientras que la temperatura de fusión, T_f, se expresa en grados centígrados. Las ecuaciones 3.18a y 3.18b son aplicables a no electrólitos, sean sólidos o líquidos. Para estos últimos se considera un punto de fusión de 25 °C, de modo que el primer término de las ecuaciones 3.18a y 3.18b se anula.

La entropía de fusión se calcula a partir de la ecuación

$$\Delta S_f\,(\text{cal/grado mol}) = 13{,}5 + 2{,}5(n - 5) \qquad [3.19]$$

Para moléculas flexibles, n es el número de carbonos en la cadena de mayor longitud o en el anillo flexible. Si la molécula es rígida o el número de carbonos es menor que 5, el término 2,5(n - 5) no se considera en la ecuación 3.19.

EJEMPLO 3.9

La solubilidad de la fenitoína en agua a 25 °C se calcula con la ecuación (3.18a o 3.18b); su punto de fusión es 289 °C, y log K_{ow} es igual a 2,32 (datos de Pinal, R. y Yalkowsky, S.H. J Pharm Sci. 77:518-522, 1988). El anillo flexible de mayor longitud de la fenitoína es un fenilo de seis átomos de carbono.

$$\Delta Sf = 13{,}5 + 2{,}5(6 - 5) = 16\ (\text{cal/grado mol})$$

$$\log SW = -\frac{16\left(289 - 25\right)}{2{,}303 \times 1{,}9872 \times 298{,}15} - \left(2{,}32\right) + 0{,}8 = -4{,}71$$

$$S_w = 1{,}9 \times 10^{-5}\ \text{moles/litro}$$

El valor experimental es

$$S_w = 7{,}2 \times 10^{-5}$$

3.4.2. Estimación de la solubilidad en mezclas disolventes

A menudo se utilizan mezclas disolventes para incrementar la solubilidad en agua. El método de Hildebrand ampliado fue propuesto por Martin y cols. para calcular la solubilidad de principios activos semipolares en mezclas disolventes polares. El método consiste en relacionar $[\ln (X_2^i/X_2)]/A$ (ecuación 3.6b) con el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente $\delta 1$, utilizando un polinomio en grado n, donde n varía normalmente entre 2 y 4:

$$\left[\ln\left(X_2^i / X_2\right)\right] / A = C_o + \sum_{i=1}^{N} c_i \delta^n \qquad [3.20]$$

En posteriores investigaciones, Bustamante y cols. comprobaron que la ecuación (3.20) se puede simplificar:

$$\ln X_2 = C_o + \sum_{i=1}^{N} C_i \delta^n \qquad [3.21]$$

EJEMPLO 3.10

La ecuación que define la solubilidad del paracetamol en mezclas etanol-agua es (datos de S. Romero, tesis de licenciatura, 1994)

$$\ln X_2 = -29{,}06 + 2{,}13\delta_1 - 0{,}05\delta_1^2 + 0{,}004\delta_1^3$$

Para un 30% de etanol en agua, d1 es 41,52 MPa1/2

$$\ln X_2 = -29{,}06 + (2{,}13 \times 41{,}52) - (0{,}05 \times 41{,}52^2) + (0{,}004 \times 41{,}52^3)$$
$$\ln X_2 = -5{,}73$$

el valor experimental es –5,90

El inconveniente del procedimiento es que requiere solubilidades experimentales porque los coeficientes de las ecuaciones 3.20 y 3.21 son característicos de cada sistema principio activo-mezcla disolvente. Se recomienda determinar las solubilidades del principio activo en el menor número posible de proporciones de la mezcla para obtener la ecuación, a partir de la cual se puede estimar con bastante precisión la solubilidad en cualquier otra proporción de la mezcla no determinada experimentalmente. El parámetro de solubilidad de una mezcla disolvente se puede calcular fácilmente a partir de los valores de δ de cada disolvente y su proporción en la mezcla.

$$\delta(\text{mezcla}) = \sum_{i=1}^{N} \phi_i \delta_i \qquad [3.22]$$

EJEMPLO 3.11

Los parámetros de solubilidad del etanol y el agua son 26,6 y 47,9 (cuadro 3.6); para una mezcla que contiene un 75% de etanol en agua,

$$\delta(\text{mezcla}) = (0{,}75 \times 26{,}6) + [(1 - 0{,}75)] \times 47{,}9 = 31{,}9 \text{ MPa}^{1/2}$$

Los métodos para calcular solubilidades de principios activos relacionados estructuralmente en mezclas disolventes donde se utilice un mínimo número de determinaciones experimentales están aún en fase de desarrollo teórico y experimental (Bustamante, 1993).

3.4.3. *Estimación de la solubilidad de electrólitos débiles*

Como se indicó en el apartado 3.2.3, muchos principios activos son electrólitos débiles y se ionizan parcialmente en disolución. La solubilidad total (S^H) del principio activo es igual a la suma de la solubilidad que corresponde a las especies no ionizadas (S_o) y a la concentración molar de especies ionizadas, que a su vez depende del pH del medio. Para un ácido

$$S = S_o + [A^-] \qquad [3.23]$$

Si la concentración de especies ionizadas, $[A^-]$, se expresa en función de S, S_o, y el pK_a y pH (ecuación 3.11), se obtiene la ecuación 3.24:

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S - S_o}{S_o}\right) \qquad [3.24]$$

De modo similar, para una base débil:

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S_o}{S - S_o}\right) \qquad [3.25]$$

Los principios activos anfóteros poseen características ácidas y básicas; para valores de pH inferiores al punto isoeléctrico,

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S_o}{S - S_o}\right) \qquad [3.26]$$

Para valores de pH superiores al punto isoeléctrico,

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S - S_o}{S_o}\right) \qquad [3.27]$$

En las ecuaciones 3.24 a 3.27, S_o es la solubilidad intrínseca, independiente del pH, que corresponde a la solubilidad del compuesto sin disociar (cuadro 3.13). Para medicamentos anfóteros (ecuaciones 3.26 y 3.27), se toma el valor de S_o correspondiente al punto isoeléctrico, donde la solubilidad pasa por un mínimo.

A partir de las ecuaciones 3.24 a 3.27 se puede calcular el pH al que precipitará un compuesto en función de su concentración en la disolución. De esta forma se puede prevenir la precipitación de un componente de la formulación como consecuencia de cambios del pH del medio.

EJEMPLO 3.12

El pH por debajo del cual precipitará el naproxeno cuando su concentración en la disolución es 3×10^{-4} M se calcula utilizando la ecuación 3.24 y los datos del cuadro 3.13, $pK_a = 4{,}60$ y $S_o = 6{,}9 \times 10^{-5}$ M (Fini, A.; Fazio, G. y Feroci, G. Int J Pharm. 126:95-102, 1995):

$$pH = \log\left(\frac{S - S_o}{S_o}\right) + pK_a = \log\left(\frac{3\times10^{-4} - 7\times10^{-5}}{7\times10^{-5}}\right) + 4{,}60 = 7{,}9 \qquad [3.28]$$

El resultado indica que el pH de una disolución 3×10^{-4} M de naproxeno debe ser superior a 7,9 para evitar que este principio activo precipite.

La solubilidad de un electrólito débil se puede también estimar mediante una ampliación de la ecuación de Yalkowsky (3.18):

$$\log S_w = -0{,}000733\ \Delta S_f (Tf - 25) - \log K_{ow} + \log \alpha + 0{,}8 \qquad [3.29]$$

Donde α se relaciona con la disociación del principio activo. Para ácidos monopróticos,

$$\alpha = \left[1 + \frac{10^{-pK_a}}{10^{-pH}}\right] \qquad [3.30]$$

EJEMPLO 3.13

El pKa de la fenitoína es 8,30. A 25 grados, utilizando los datos del ejemplo 3.9, para pH = 8, tenemos que

$$\alpha = \left[1 + \frac{10^{-8,30}}{10^{-8}}\right] = 1,063$$

$$\log S_w = -0,000733 \times 16\,(289 - 25) - (2,32) + \log\,(1,063) + 0,8 = -4,68$$

$$S_w = 2,07 \times 10^{-5} \text{ moles/litro}$$

Así, el valor experimental es $S_w = 1,2 \times 10^{-5}$

La ecuación 3.29 es válida a 25 grados. Para cualquier otra temperatura, se utiliza el primer término de la ecuación 3.18a.

3.4.4. Estimación de la solubilidad de electrólitos fuertes

A diferencia de los electrólitos débiles, que se encuentran parcialmente ionizados en disolución, los electrólitos fuertes están totalmente ionizados a concentraciones diluidas. Muchos electrólitos fuertes, como el cloruro sódico, no presentan problemas de solubilidad, pero en otros casos se trata de productos poco solubles en agua. Los antiácidos carbonato cálcico y magnésico son ejemplos de electrólitos poco solubles que se formulan en formas farmacéuticas sólidas y en suspensiones.

La solubilidad en agua de electrólitos poco solubles se puede calcular utilizando el producto de solubilidad. El carbonato de litio, un antidepresivo, es un electrólito fuerte que se disocia en disolución de acuerdo con la reacción:

$$CO_3Li_2 \Leftrightarrow CO_3^- + 2Li^+$$

El equilibrio entre el exceso de sólido no disuelto y los iones en disolución está regido por una constante:

$$K = \frac{\left[CO_3^{2-}\right]\left[Li^+\right]^2}{\left[CO_3Li_2\right]_{solido}} \qquad [3.31]$$

La concentración de $Li+$ se eleva al cuadrado porque se producen dos iones $Li+$. En compuestos poco solubles, el producto de las concentraciones de los iones en disolución, $[CO_3^{2-}][Li^+]^2$, es mucho menor que el exceso de sólido no disuelto, $[CO_3Li_2]$(sólido) por lo que la concentración de este último se puede considerar constante. La ecuación (3.31) puede escribirse del siguiente modo:

$$Kps = \left[CO_3^{2-}\right]\left[Li^{+}\right]^2 \qquad [3.32]$$

La constante K_{ps} se denomina producto de solubilidad. El cuadro 3.14 incluye los productos de solubilidad de algunos compuestos. A partir de K_{ps} se puede calcular la solubilidad de un electrólito poco soluble.

CUADRO 3.14
Producto de solubilidad (K_{ps}) de electrólitos poco solubles

COMPUESTO	PESO MOLECULAR	K_{ps}	TEMPERATURA (°C)
Carbonato magnésico	84,31	$6,82 \times 10^{-6}$	25
Carbonato magnésico $3H_2O$	138,36	$2,38 \times 10^{-6}$	7
Carbonato magnésico $5H_2O$	174,39	$3,79 \times 10^{-6}$	16
Hidróxido de aluminio	26,98	$7,7 \times 10^{-13}$	25
Hidróxido de magnesio	58,34	$1,4 \times 10^{-11}$	18
Carbonato de litio	73,89	$8,15 \times 10^{-4}$	25
Carbonato cálcico	100,09	9×10^{-9}	25
Sulfato de bario	233,43	1×10^{-10}	25

Handbook of Chemistry and Physics, 1st student ed. Boca Ratón, Florida, CRC Press, Inc.

EJEMPLO 3.14

El CO_3Ca, un antiácido, se disocia totalmente en agua, de acuerdo con la reacción:

$$CO_3Ca \Leftrightarrow CO_3^{-} \text{ y } Ca^{2+}$$

Su producto de solubilidad es $K_{ps} = 9 \times 10^{-9}$ (cuadro 3.14). Con este valor, se puede estimar su solubilidad en agua a 25 °C:

$$K_{ps} = [CO_3^{2-}][Ca^{2+}]$$

Como las concentraciones de iones $[CO_3^{2-}]$ y $[Ca^{2+}]$ son iguales,

$$K_{ps} = x\,x = x^2$$

con lo que

$$x = \sqrt{K_{ps}} = \sqrt{9 \times 10^{-9}} = 9,4 \times 10^{-5} \text{ moles /litro}$$

Para expresar el resultado en porcentaje, se utiliza el peso molecular (cuadro 3.14):

$9,4 \times 10^{-5}$ moles/litro $\times$ 100,09 g/mol = 0,009 g/litro = 0,09 g/100 ml

En el apartado 3.2.5 se explicó en detalle el efecto salino en no electrólitos. Por su parte, un electrólito poco soluble precipita de la disolución en presencia de otro electrólito con el que posea un ion común. Si se añade un carbonato a una disolución de CO_3Li_2, la concentración de CO_3^- aumenta, por lo que se incrementa el numerador de la ecuación 3.31, que tiende a su vez a elevar momentáneamente el valor de *K*. Para restablecer el valor de la constante de equilibrio, se combinan iones CO_3^- con Li^+ que precipitan en forma de CO_3Li_2.

La figura 3.11 muestra la disminución de la solubilidad de derivados sódicos AINE cuando se añade una sal que posee un ion común con ellos, el cloruro sódico. Se puede observar que el logaritmo de la solubilidad molar está inversamente relacionado con la concentración de cloruro sódico añadida.

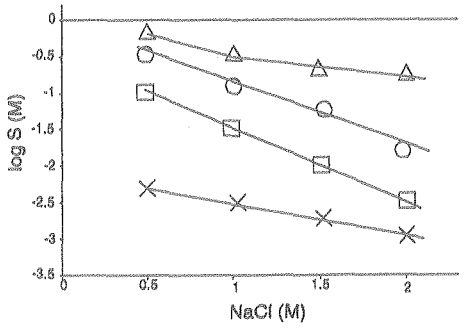


FIGURA 3.11. Influencia de la concentración de NaCl en la solubilidad de sales sódicas de AINE. Fini, A. y cols. Int J Pharm. 126:95-102, 1995.

Como contraste, la adición de concentraciones moderadas de electrólitos que no poseen iones comunes incrementa la solubilidad.

3.5. Velocidad de disolución

La velocidad de disolución es un parámetro que expresa la mayor o menor rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en unas determinadas condiciones de agitación y temperatura, entre otros factores. Está íntimamente relacionada con la solubilidad, pero responde a un concepto diferente: mientras que la solubilidad es un concepto estático, que se refiere a un estado de equilibrio termodinámico (apartado 3.1), la velocidad de disolución responde a un concepto dinámico del proceso: qué cantidad o concentración de fármaco se disuelve por unidad de tiempo.

La figura 3.12 muestra el incremento de absorbancia del paracetamol en agua en función del tiempo; puede apreciarse la diferencia entre solubilidad y velocidad

de disolución. La absorbancia está directamente relacionada con la concentración disuelta. El equilibrio se alcanza en la zona de la meseta; la absorbancia es constante cuando no se disuelve más fármaco.

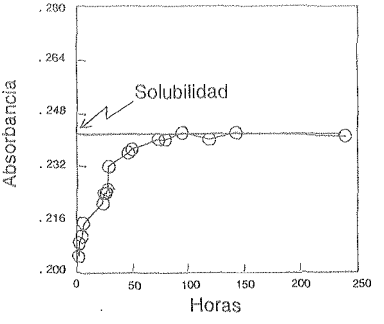


FIGURA 3.12. Disolución del paracetamol en agua en función del tiempo. Romero, S. Tesis de licenciatura (1994).

Modificando la velocidad de disolución mediante factores tecnológicos y de formulación, es posible conseguir que el proceso se realice más o menos rápidamente, lo que tiene una gran importancia biofarmacéutica (véase el capítulo correspondiente de este libro). La velocidad de disolución de las formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas, sobres, suspensiones y polvos para inhalación por vía pulmonar, resulta crítica para su acción y es especialmente importante en el caso de compuestos muy poco solubles en agua. Para que los fármacos puedan absoberse, es preciso que se encuentren en solución en las proximidades del "lugar de absorción". Si la velocidad de disolución es inferior a la de absorción, la disolución resulta un paso crítico y limitante que puede comprometer seriamente el aprovechamiento del medicamento por el organismo, es decir, su biodisponibilidad.

3.5.1. Ecuación de Noyes y Whitney

La ley fundamental de la velocidad de disolución fue formulada matemáticamente en 1897 por Noyes y Whitney, quienes estudiaron la disolución del ácido benzoico y del cloruro de plomo en agua. Con la finalidad de mantener constante la superficie expuesta al agua de dichas sustancias, las dispusieron en forma de cilindros que agitaron a una velocidad constante. A intervalos de tiempo, tomaron muestras de la solución y analizaron la cantidad de sustancia disuelta. A partir de estos datos, dedujeron una expresión matemática que relaciona la velocidad de disolución, $\partial c/\partial t$, con el gradiente de concentración, $(C_S - C_t)$, entre la concentra-

ción a saturación del soluto en el solvente (su solubilidad), C_S (g/cm^3), y su concentración en la disolución, C_t, en el tiempo, t (segundos):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = K'\left(C_s - C_t\right) \qquad [3.33]$$

K' (g cm^{-3} s^{-1}) es la constante de proporcionalidad, denominada también "constante de disolución", que depende de la superficie expuesta, la velocidad de agitación, la temperatura y el tipo de aparato. Como la superficie del soluto no puede mantenerse constante, posteriormente se introdujo el área superficial, S (cm^2), como una variable más del proceso:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = K'S\left(C_s - C_t\right) \qquad [3.34]$$

Si bien Noyes y Whitney, al presentar su teoría, sugirieron que la velocidad de disolución estaba condicionada por la difusión de las moléculas del soluto que pasan desde su estado sólido a la disolución, fue Nerst quien propuso, en 1904, el modelo de la capa de difusión.

La difusión es un proceso fisicoquímico de transferencia de masa que se debe al movimiento al azar de las moléculas del soluto y que está asociado a la existencia de un gradiente de concentración. Según el planteamiento de Nerst, cuando una partícula sólida se introduce en un líquido (un fármaco en un vaso, en el estómago, en el tejido muscular...) y no intervienen fuerzas químicas, se producen dos procesos (figura 3.13):

a) En primer lugar se forma una delgada capa estacionaria de solvente alrededor de la partícula. En ella, y de forma instantánea, se alcanza la concentración máxima de saturación (solubilidad) en las proximidades de la superficie de la partícula,
b) A continuación se produce la difusión del soluto disuelto desde esta capa hacia la masa de solvente, como consecuencia del gradiente de concentración existente entre ambas.

Sobre estas bases y aplicando las leyes de la difusión de Fick se modificó la ecuación 3.34, dando lugar a la siguiente expresión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{DS}{Vh}\left(C_s - C\right) \qquad [3.35]$$

El cociente D/h es la constante intrínseca de disolución. En él, D es el coeficiente de difusión o difusividad del soluto en el solvente ($cm^2\ s^{-1}$); S, el área superficial de las partículas; V, el volumen del medio de disolución (cm^3), y h representa el espesor de la capa de solvente adherida a las partículas, en la que la concentración de soluto decae desde la de saturación, C_s, hasta C_t (figura 3.13). Cuando el tamaño de la partícula es inferior a 50 μm, el espesor de esta capa es mayor que su propio tamaño.

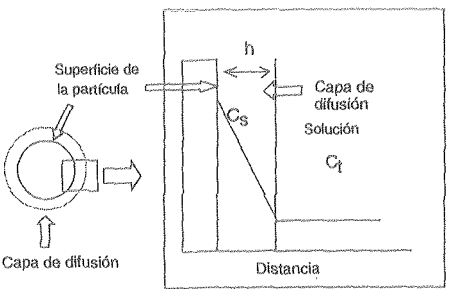


FIGURA 3.13. Modelo de la capa de difusión.

La ecuación 3.35 es una simplificación de la realidad, ya que el coeficiente de difusión y el espesor de la capa de difusión no son invariables; D depende de la temperatura, la presión, las propiedades del solvente y la naturaleza química del fármaco, pero además varía con la concentración de soluto y las condiciones de agitación. Expresada en términos de masa en lugar de concentración, la ecuación 3.35 se transforma en la expresión

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{DS}{h}\left(C_s - C\right) \qquad [3.36]$$

EJEMPLO 3.15

Se ha realizado un ensayo de disolución, en 1.000 mL de agua, con 100 mg de un polvo de sulfatiazol de superficie específica $3{,}19 \times 10^3\ cm^2/g$. La solubilidad del sulfatiazol en agua es de 0,59 mg/mL, y su coeficiente de difusión, $7{,}3 \times 10^{-6}\ cm^2/s$. Si a los 5 minutos de iniciada la experiencia la concentración de sulfatiazol en agua es de 0,066 mg/ml, calcúlese la velocidad de disolución media en ese tiempo y el espesor de la capa de difusión de las partículas. La cantidad disuelta a los 5 minutos es

$$0{,}066\ mg/mL \times 1000\ mL = 66\ mg$$

La superficie total de las partículas es

$$3{,}19 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{g} \times 0{,}1 \text{ g} = 319 \text{ cm}^2$$

La velocidad de disolución media es

$$66 \text{ mg}/(5 \times 60) \text{ s} = 0{,}22 \text{ mg/s}$$

Utilizando la ecuación 3.36 se tiene que

$$0{,}22 \text{ mg/s} = 7{,}3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s} \times 319 \text{ cm}^2/\text{h cm} \times (0{,}59\text{-}0{,}066) \text{ mg/mL} = 1{,}205 \times 10^{-3}/\text{h cm}$$
$$h = 1{,}205 \times 10^{-3}/0{,}22 = 5{,}47 \times 10^{-3} \text{cm}$$

Si la concentración C_t, una vez que se ha disuelto toda la masa de soluto, está próxima a su solubilidad, C_S, se produce un retraso en la velocidad de disolución debido a que el gradiente de concentración es pequeño. Por el contrario, cuando $C_S >> C_t$, puede considerarse sin gran error que $(C_S - C_t) = C_S$, por lo que la velocidad de disolución depende sólo de la solubilidad. Se acepta este planteamiento cuando la concentración del soluto en el medio de disolución, una vez disuelta la totalidad del mismo, corresponde al 10-30% de su solubilidad.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{DS}{Vh} C_s \qquad [3.37]$$

o bien

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{DS}{Vh} C_s \qquad [3.38]$$

Se dice entonces que el fármaco se encuentra en condiciones *sink*. Con esta expresión se quiere indicar que las condiciones en las que se lleva acabo la disolución se podrían asemejar, en sentido figurado, a una pila que no tuviese colocado el tapón del desagüe y por el cual se marcharía el soluto a medida que se va disolviendo. De esta forma, el gradiente de concentración resultaría constante e igual a la solubilidad. Estas condiciones se dan en los procesos de absorción in vivo. La concentración de fármaco en el líquido de la zona de absorción está generalmente muy por debajo de su concentración a saturación, debido a que la fracción que se va disolviendo pasa inmediatamente a la sangre y es evacuada de la zona, no alcanzándose el equilibrio. He aquí la justificación de que se realicen en condiciones *sink* los ensayos galénicos de velocidad de disolución, que serán objeto de tratamiento en otro capítulo de esta obra.

3.5.2. *Ecuación de Hixon y Crowell, o ley de la raíz cúbica*

La velocidad de disolución también se puede estudiar en términos de la masa de sólido inicial, *Mo*, y la que resta por disolverse, *Mt*, al cabo de un tiempo *t*. A dife-

rencia de las teorías anteriores, donde se consideraba que la superficie del soluto debía permanecer invariable, en ésta se asume que al disolverse una parte de la masa de soluto pasa a la disolución, por lo que el radio de la partícula disminuye progresivamente. Así, para un producto pulverulento de partículas uniformes de radio *r*, la masa disuelta en el intervalo de tiempo δt es, de acuerdo con la ecuación 3.38

$$\partial M = \frac{DS}{Vh} C_s \partial t \qquad [3.39]$$

la variación de masa de soluto disuelta se puede substituir por el producto de su densidad, ρ, y volumen disuelto, δV. Este último, a su vez, se puede expresar en función del número de partículas, *N*, y de su radio:

$$\partial M = \rho \delta V = \rho 4 N \pi r^2 dr \qquad [3.40]$$

sustituyendo en la ecuación 3.39, integrando y operando posteriormente, se llega a la siguiente relación, conocida como ecuación de Hixon-Crowell, o ley de la raíz cúbica:

$$M_0^{1/3} - M^{1/3} = \kappa t \qquad [3.41]$$

La reprentación gráfica de la ecuación 3.41 corresponde a la de una línea recta, cuya pendiente κ, denominada constante de la raíz cúbica de la velocidad de disolución, se expresa en $g^{1/3}/s$:

$$\kappa = \left[\rho N(\pi/6)\right]^{1/3} \frac{2K_2 C_s}{\rho} \qquad [3.42]$$

$$M_o^{1/3} = \frac{\left[\rho N(\kappa/6)\right]^{1/3}}{2r} \qquad [3.43]$$

EJEMPLO 3.16.

En un vaso de precipitados con 900 ml de agua se añaden 200 mg de un determinado fármaco micronizado, con tamaño de partícula uniforme de 100 µm. Si la constante κ en esas condiciones es de $4{,}33 \times 10^{-5}$ $g^{1/3}/s$, calcúlese el porcentaje de fármaco que queda por disolver y la concentración disuelta al cabo de 10 minutos.

Utilizando la ecuación 3.41, se tiene que

$$(0{,}2\ g)^{1/3} - M^{1/3} = 4{,}33 \times 10^{-5}\ g^{1/3}/s \times (10\ min \times 60\ s/min)$$

$$M^{1/3} = 0{,}5848\ g^{1/3} - 0{,}02598\ g^{1/3} = 0{,}55882\ g^{1/3};\ M = 174{,}5\ mg$$

El porcentaje que resta por disolver es

$$174{,}5\ mg/200mg \times 100 = 87{,}25\ \%$$

La concentración disuelta es

$$174{,}5\ mg/900\ ml = 0{,}194\ mg/ml$$

3.5.3. *Factores que afectan a la velocidad de disolución*

Los factores que afectan a la velocidad de disolución de las sustancias sólidas pueden agruparse en dos categorías: factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco y factores dependientes de las condiciones en las que se realiza el estudio. Cuando el fármaco se encuentra dosificado en una forma farmacéutica, existe una tercera categoría que agrupa a los factores tecnológicos y de formulación, así como a las condiciones ambientales de fabricación y almacenamiento de la forma farmacéutica (figura 3.14).

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco tienen una importancia decisiva sobre la velocidad de disolución. Destaca, en primer lugar, su solubilidad, como se deduce de la ecuación de Noyes y Whitney. En el apartado 3.1 se ha explicado su concepto e importancia. Algunos de los factores que afectan a la velocidad de disolución (figura 3.14) han sido considerados por su influencia en la solubilidad en el apartado 3.2.

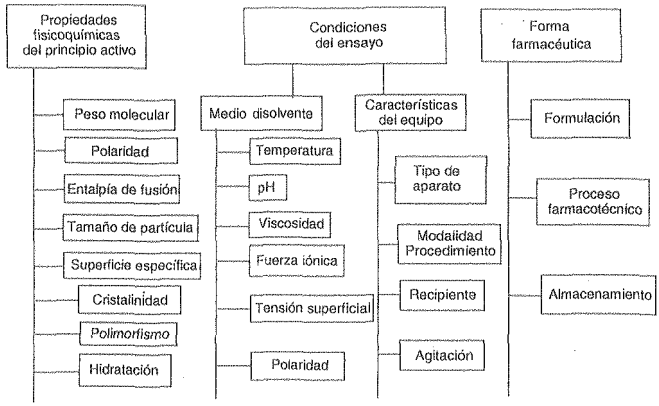


FIGURA 3.14: Factores que afectan a la velocidad de disolución.

A) Tamaño de partícula y área superficial

La velocidad del disolución está relacionada directamente con el área superficial que expone el fármaco al medio de disolución. Como el área es función inversa del tamaño de las partículas, cuanto menor sea su tamaño, más rápidamente se disolverán (ver capítulo relativo a la reducción del tamaño de partícula). Son numerosas las formas farmacéuticas que recurren al empleo de partículas finamente divididas (polvos, suspensiones, aerosoles, cápsulas, comprimidos), para su acción es decisiva, una adecuada velocidad de disolución. Por ello, una de las alternativas que utiliza la Tecnología Farmacéutica consiste en la micronización de los fármacos poco solubles.

Existen numerosas evidencias en la literatura científica que confirman este extremo: sulfadiacina, aspirina, tetraciclina, cloranfenicol, espironolactona, fenacetina, fenobarbital, digoxina, tolbutamida, indometacina...

Se ha comprobado que la absorción de griseofulvina es función lineal de su superficie específica, pudiéndose obtener una respuesta similar con la mitad de dosis cuando está micronizada. La USP (23 edición) exige que se determine el área superficial específica y se compare con la griseofulvina USP de referencia. En la figura 3.15 se representan las cantidades remanentes, sin disolver, de dos formas de griseofulvina, de acuerdo con la ecuación de Hixon y Crowell de la raíz cúbica ($Mt^{1/3}$). Se puede observar que la pendiente de la forma micronizada es mayor que la de la forma pulverizada. Sin embargo, hay que resaltar que aunque la reducción del tamaño incrementa el área superficial de las partículas, no asegura que la superficie de contacto con el líquido de disolución, *S*, se incremente del mismo modo y posibilite, por tanto, que el proceso de disolución sea más rápido. La forma de las partículas, la densidad, la hidrofobicidad y la presencia de cargas eléctricas superficiales son otros factores que no considera la ecuación 3.35 y que pueden tener una gran influencia. Durante el proceso de pulverización o micronización se generan, debido al rozamiento, cargas eléctricas que dificultan la humectación de las partículas, como ocurre por ejemplo con el cloranfenicol. Por otro lado, la mayor superficie específica de las partículas puede tener aspectos negativos sobre la estabilidad del fármaco, incrementándose el riesgo de sufrir procesos de degradación tanto durante su almacenamiento, como en su administración (por ejemplo, la penicilina y la eritromicina en el jugo gástrico). El incremento de superficie específica también puede aumentar los efectos adversos, como ocurre con la aspirina, cuyo efecto ulcerogénico es más acusado con la administración de partículas de tamaño comprendido entre 200 y 400 mm.

En otras ocasiones no interesa incrementar la velocidad de disolución, sino disminuirla. Así, para prolongar la acción de algunos fármacos se recurre a la utilización de productos de elevado tamaño de partícula. Esto se utiliza, por ejemplo, en la formulación de hormonas esteroideas para reducir el número de tomas de medicamento, y en la de antihelmínticos contra parásitos nematodos del tracto gastrointestinal para evitar que el fármaco se absorba.

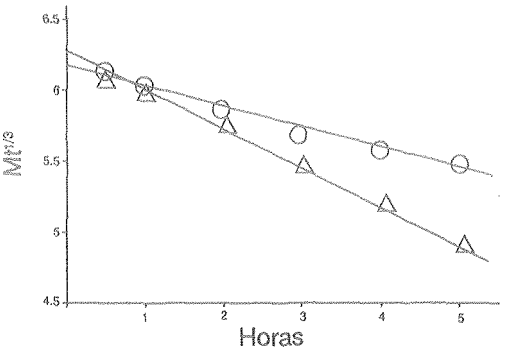


FIGURA 3.15. Variación de $Mt^{1/3}$ frente al tiempo para la griseofulvina (o) pulverizada y (Δ) micronizada. Ullah y Cadwaller. J Pharm Sci. 60:230, 1971.

B) Influencia de las características físicas del fármaco

La naturaleza del estado sólido en que se encuentra el fármaco (cristalino, amorfo, polimorfismo, estado de hidratación) tiene gran influencia en la solubilidad (apartado 3.2.4) y se ha demostrado también que es un factor decisivo en la velocidad de disolución. Como se explicó en el apartado 3.2.4, una sustancia puede presentarse en diferentes estados de organización interna (grado de cristalinidad) dependiendo de sus condiciones de obtención. Los compuestos amorfos son isótropos para cualquier propiedad. Por el contrario, la estructura cristalina se caractacteriza por una disposición espacial ordenada, con distancias y ángulos de enlace constantes entre los átomos, iones o moléculas de la sustancia, que forman redes paralepipédicas indefinidas. Existen básicamente siete tipos diferentes de sistemas cristalinos, y el tipo de red condiciona la velocidad de disolución, que es función de la superficie y el tamaño de las caras del cristal. El sistema regular o cúbico, el más parecido a una esfera, es el que presenta una mayor velocidad de disolución.

Entre las diferentes formas polimórficas de un compuesto, las metaestables son termodinámicamente las más reactivas y las que poseen mayor velocidad de disolución. Por su parte, las formas amorfas también presentan mayor velocidad de disolución que las cristalinas, como ocurre con la solubilidad. Los sólidos amorfos, de mayor contenido energético, tienden a pasar con el tiempo a un estado cristalino, que es más estable. Esta circunstancia hay que tenerla muy en cuenta al desarrollar las formulaciones con estos fármacos, pues durante su período de validez se puede producir un cambio del estado amorfo al cristalino, con la consiguiente modificación de la velocidad de disolución y con ello de su biodisponibilidad.

Las imperfecciones cristalinas, como huecos en la red, dislocaciones, fracturas y cualquier otro defecto en la estructura, constituyen puntos débiles en el ordenamiento del cristal. Debido a que las fuerzas de enlace no están compensadas en estos puntos,

la energía de superficie del sólido no es homogénea, siendo en estas zonas donde comienza o se acelera el proceso de disolución, que es dependiente de la naturaleza, densidad y distribución de estos defectos de red. En ocasiones se crean tensiones en la red que provocan la aparición de imperfecciones cristalinas, debido al tratamiento térmico o mecánico que ha sufrido el fármaco durante algún proceso farmacotécnico. Éste es el caso de comprimidos de fenacetina y fenobarbital, en los que una excesiva fuerza de compresión produce un aumento en la velocidad de disolución.

C) *Estado sólido del soluto y biodisponibilidad*

Para conseguir formas farmacéuticas de disponibilidad modificada, se recurre a la utilización de formas amorfas y cristalinas del fármaco. La insulina es un claro ejemplo de esto: con sales de zinc, en presencia de solución reguladora de acetato, es posible obtener un precipitado de tamaño uniforme amorfo (insulina semilenta) o cristalino (insulina ultralenta). La combinación adecuada de ambos permite obtener la insulina-Zn de las características deseadas.

El palmitato de cloranfenicol presenta tres formas polimórficas cristalinas, A, B y C, y una forma amorfa. El polimorfo A resulta inactivo, ya que se hidroliza demasiado lentamente por las esterasas intestinales a cloranfenicol libre. Su solubilidad es menor que la del polimorfo B, que a las dos horas de su administración alcanza un nivel sanguíneo diez veces superior al conseguido con el polimorfo A. En la figura 3.16 se aprecian las diferencias entre los niveles plasmáticos que se obtienen cuando se administran suspensiones de cloranfenicol que contengan sólo los polimorfos A o B y una mezcla de ambos. Debido a estas diferencias, la FDA y BP Codex y USP (23 ed.) exigen una valoración por espectroscopia IR para comprobar el porcentaje de forma polimórfica A que tiene el palmitato de cloranfenicol que se utiliza como materia prima.

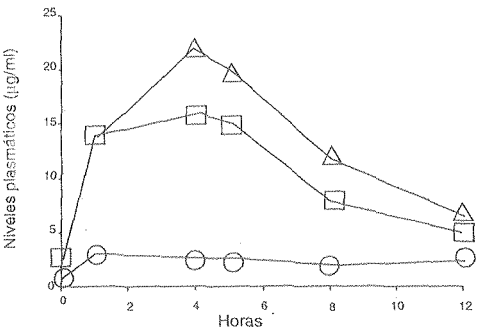


FIGURA 3.16. Niveles plasmáticos de palmitato de cloranfenicol. (○) Forma A; (□) 50% formas A y B; (Δ) forma B. Florence y Attwood (1988).

Cuando la energía requerida para que se produzca el paso de una forma polimórfica a otra es pequeña ($\Delta H < 5$ kJ mol^{-1}), no se aprecian diferencias en la actividad biológica. En el palmitato de cloranfenicol, la diferencia de energía libre para la transformación de la forma B en la forma A y la entalpiía son, respectivamente

$$\Delta G_{B \rightarrow A} = -3{,}42 \text{ kJ mol}^{-1}$$

y

$$\Delta H = -27{,}32 \text{ kJ mol}^{-1}$$

y para la transformación de la forma C en la A y la entralpía son, respectivamente

$$\Delta G_{C \rightarrow A} = -2{,}05 \text{ kJ mol}^{-1}$$

y

$$\Delta H = -15{,}44 \text{ kJ mol}^{-1}$$

La aspirina cristaliza en dos formas polimórficas, dependiendo del disolvente que se utilice: solución de alcohol al 95% o de n-hexano. La velocidad de disolución en agua de la forma obtenida a partir de este último disolvente es mayor.

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta a su velocidad de disolución y biodisponibilidad. La cafeína, la ampicilina, la quinina, los barbitúricos, las sulfamidas, la tetraciclina, la ampicilina y la teofilina son otros tantos ejemplos en los que la forma anhidra tiene una mayor solubilidad. Existen también diferencias en función del solvente incorporado; así, los solvatos alcohólicos de prednisolona e hidrocortisona se absorben mejor que los de acetona. Los solvatos pueden formarse no sólo durante la síntesis, sino también durante la producción o el almacenamiento, como por ejemplo en comprimidos de p-amino salicilato cálcico o de pentobarbital cálcico, prednisolona micronizada y acetato de hidrocortisona.

D) Características del medio disolvente

Como se indicó en el apartado 3.2.3, muchos fármacos se ionizan en agua, comportándose como ácidos o bases débiles. Para un compuesto ácido, la ecuación de Noyes y Whitney se puede expresar en función de la concentración de especies H^+ disociadas y su pK_a

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{DS}{Vh} C_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \qquad [3.44]$$

La figura 3.17 representa el ensayo de disolución realizado con comprimidos de 500 mg de clorhidrato de bacampicilina. En la curva distributiva de velocidad de disolución *in vitro* con gradiente de pH (concentración disuelta en mg/ml en función del tiempo), la máxima concentración disuelta se obtiene a un pH de 1,4. Además, en la figura se observa un pequeño hombro en la trayectoria de la curva, que corresponde a un pH de 7.

La tensión superficial también afecta a la velocidad de disolución. La presencia de humectantes o de agentes tensioactivos en el medio de disolución reduce el ángulo de contacto del líquido con las partículas, aminorando la tensión interfacial y favoreciendo la formación de la capa de difusión. Este efecto se manifiesta incluso a concentraciones inferiores a la concentración micelar crítica. Por este motivo, con el fin de aumentar la acortar el tiempo de disolución de fármacos poco solubles en agua, las farmacopeas recomiendan utilizar tensioactivos a bajas concentraciones. La tensión superficial de los líquidos varía con la temperatura, disminuyendo al aumentar ésta.

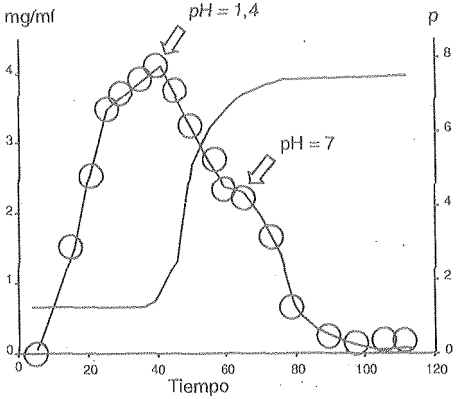


FIGURA 3.17. Efecto del pH en la disolución del clorhidrato de bacampicilina. M. Guzmán, tesis de licenciatura (1980).

La viscosidad es otro de los factores que influye porque altera el coeficiente de difusión. Según ley de Stokes-Einstein, el coeficiente de difusión de una sustancia es inversamente proporcional a la viscosidad:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_A} \qquad [3.45]$$

donde D es el coeficiente de difusión; R, la constante de los gases; T, la temperatura absoluta; η, la viscosidad del medio; r, el radio de la partícula (considerada esférica), y N_A el número de Avogadro.

E) Agitación

En condiciones estáticas o de agitación suave, la capa de difusión que se encuentra adosada a la superficie de las partículas es barrida por el líquido que fluye en régimen laminar (no turbulento), provocando una lenta difusión del soluto disuelto. La agitación disminuye el espesor de esta capa y aumenta, por consiguiente, la velocidad de disolución. Entre las condiciones que establecen las farmacopeas para los ensayos de disolución se encuentra que la agitación del medio de disolución se realize suavemente para evitar que se generen turbulencias en su seno y haya, así, una mayor reproductibilidad en el ensayo.

Se ha establecido una relación empírica entre la velocidad de disolución, K, y la velocidad de agitación, N, donde a y b son constantes.

$$K = a\,(N)^b \qquad [3.46]$$

La disolución de la mayoría de los fármacos, que son ácidos o bases débiles, es consecuencia de las reacciones químicas que se producen en la interfase de separación sólido-líquido y de procesos de difusión. Cuando sólo intervienen procesos de difusión, el valor de b es prácticamente igual a la unidad, y es igual a cero cuando la disolución se debe solamente a una reacción en la interfase. En este último caso, la velocidad de agitación no afecta al proceso de disolución.

La forma, las dimensiones del recipiente y el tipo de sistema de agitación son factores dependientes del equipo que influyen sobre la velocidad de disolución. La posición donde se coloque el soluto también puede tener cierta importancia, pues la densidad de la capa de difusión es mayor en el fondo del recipiente. Por último, el tipo de aparato empleado (de cestillo, paletas, disco rotatorio, célula de flujo...), junto con el procedimiento o modalidad seguidos (condiciones *sink* o *non-sink*, reposición del volumen de líquido retirado para la valoración de lo disuelto, recirculación o renovación del medio de disolución...) han de elegirse cuidadosamente con objeto de poder obtener resultados comparables y reproductibles.

3.6. Hidrosolubilización de medicamentos

El agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones; sin embargo, el principio activo es con frecuencia insoluble en agua a la concentración terapéutica. Aunque no es posible establecer límites estrictos, se suele considerar, en términos generales, que una sustancia cuya hidrosolubilidad sea inferior a 1 mg/ml en el intervalo de pH fisiológico (1,5 a 8) puede presentar problemas de biodisponibilidad. Actualmente existen varios métodos para incrementar la solubilidad; algunos utilizan modificaciones químicas de la molécula y otros se basan en modificaciones físicas o de la formulación. El uso de derivados salificados, obtenidos por procedimientos químicos, es quizás el método mas comúnmente utilizado

para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de principios activos poco solubles en agua. Como ocurre con los electrólitos fuertes, la solubilidad del derivado salificado es mayor que la de la forma no ionizada debido a fuertes interacciones ion-dipolo con el agua. El incremento de solubilidad de una sal puede, no obstante, estar fuertemente limitado por la energía de la red cristalina. A continuación se describen algunos métodos físicos o que implican modificaciones en la formulación, útiles para incrementar la solubilidad del fármaco.

3.6.1. Codisolventes

El término "codisolvente" se refiere a un disolvente que actúa sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco *(codisolución)*. Los codisolventes utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas deben ser miscibles entre sí y con el agua en todas las proporciones y atóxicos a la concentración utilizada. La elección del codisolvente depende de las características del principio activo y de la vía de administración.

La codisolución se puede explicar, en muchos casos, comparando los parámetros de solubilidad (apartado 3.1.4) del soluto, el agua y los codisolventes. El agua es un disolvente muy polar cuyo parámetro de solubilidad es, en consecuencia, muy alto: $\delta = 47{,}9$ (cuadro 3.6). Como contraste, muchos principios activos son bastante menos polares que el agua y presentan valores intermedios en la escala de parámetros de solubilidad (16-30 $MPa^{1/2}$).

Debido a esta diferencia, el término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ de la ecuación de Hildebrand (3.6) es elevado, disminuyendo la solubilidad en agua. Cuando se añaden al agua cantidades crecientes de un codisolvente como el etanol ($\delta = 26{,}6$), el parámetro de solubilidad de la mezcla va disminuyendo, asemejándose más al del fármaco, lo que favore sus interacciones con el medio disolvente. En las gráficas que se obtienen al representar la solubilidad en función de la concentración de codisolvente, pueden darse dos casos (figura 3.18):

a) La solubilidad aumenta con la concentración de codisolvente y alcanzan un máximo (figura 3.18). En el ácido nalidíxico, el máximo aparece al 85% de etanol; a mayores concentraciones de codisolvente la solubilidad disminuye. Esto se debe a que el parámetro de solubilidad del principio activo es un valor intermedio entre el del agua y el del codisolvente. El máximo de la curva de solubilidad corresponde a una concentración de codisolvente en la que δ_2 es igual que δ_1, a la cual se produce la máxima interacción entre el soluto y el disolvente (apartado 3.1.4).

b) La solubilidad se incrementa continuamente con la concentración de codisolvente. En este caso, el parámetro de solubilidad del fármaco tiene un valor inferior al del codisolvente. Este comportamiento lo presentan el ácido mefenámico en mezclas etanol-agua (figura 3.18) y los derivados del ácido p-hidroxibenzoico en mezclas agua-propilenglicol.

Los codisolvente más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, la glicerina, los polietilenglicoles y el propilenglicol (apartado 3.3).

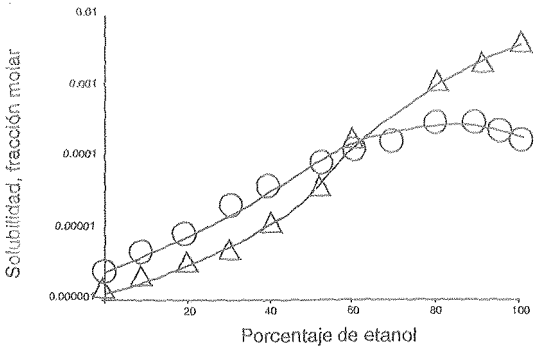


FIGURA 3.18. Efecto del codisolvente en la solubilidad del ácido nalidixico (○) y del ácido mefenámico (Δ). S. Romero y P. Bustamante.

3.6.2. Formación de complejos

Un complejo es la asociación reversible de *m* moléculas de substrato (fármaco) con *n* moléculas de ligando (substancia complejante) que da lugar a una nueva especie:

$$mS\ (\text{fármaco}) + nL\ (\text{ligando}) \Leftrightarrow S_mL_n\ (\text{complejo}) \qquad [3.47]$$

La constante de asociación o de estabilidad del complejo (K) es, por definición, el cociente entre la concentración del complejo y el producto de las concentraciones de fármaco libre y substrato que no se han unido:

$$K_{asoc} = \frac{[S_mL_n]}{[S]^m[L]^n} \qquad [3.48]$$

Las características fisicoquímicas de los complejos son diferentes de las del substrato, y se modifica su coeficiente de reparto, la carga eléctrica, el tamaño molecular, el coeficiente de difusión, la solubilidad y la velocidad de disolución.

En el cuadro 3.15 se recogen varios ejemplos de complejos de interés farmacéutico, junto con sus constantes de asociación y el método utilizado. Entre los complejos metálicos, destacan los quelatos, asociación entre una molécula orgánica y un metal. La absorción gastrointestinal del hierro aumenta cuando se administra en forma de complejo con EDTA o ácido cítrico. El EDTA puede alterar también el

equilibrio electrolítico existente a ambos lados de las membranas (equilibrio Donnan) y permitir de esta manera una mayor absorción de fármacos como el ácido sulfanílico o la heparina. Desde el punto de vista del incremento de la solubilidad del principio activo, los complejos moleculares y las ciclodextrinas son los más interesantes. Las ciclodextrinas pertenecen al grupo de complejos de inclusión. En los complejos moleculares, las fuerzas atractivas entre el substrato y el ligando pueden ser de Van der Waals, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, ion-dipolo o interacción hidrófobica. Se trata de interacciones débiles, no covalentes, que permiten la liberación del fármaco para que pueda ejercer su acción farmacológica. La cafeína forma complejos de transferencia de carga con compuestos con grupos ésteres, fenoles, aminas y cetonas, debido al nitrógeno fuertemente electrofílico del agrupamiento imida del anillo del imidazol. Los complejos de cafeína con paracetamol o ergotamina aumentan la solubilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos. Otros ejemplos reseñables son los de tetraciclina y oxitetraciclina con hidroxibenzoato sódico, cafeína, p-aminobenzoato sódico y N-metilpirrolidona. La polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y el propilenglicol forman complejos con numerosos fármacos debido al carácter nucleofílico de sus oxígenos, aspecto que ha de tenerse en cuenta al utilizarlos como excipientes o vehículos farmacéuticos.

CUADRO 3.15
Tipos de complejos, constante de asociación y métodos de estudio

TIPO DE COMPLEJO	EJEMPLO	CONSTANTE DE ASOCIACIÓN	MÉTODO
Metálicos (quelatos)	Cu^{2+}–clofibrato	log ß = 15,8	Variación de pH[a]
	Ca^{2+}–tetraciclina	log ß = 11,52	
Moleculares	Guanosina-cafeína	$K_{1:1}$ = 11,1 M^{-1}	Solubilidad[b]
			Diagrama AL
	Diacepan-	$K_{1:1}$ = 5,2 M^{-1}	Solubilidad[c]
	nicotinamida	$K_{1:2}$ = 8,8 M^{-2}	*Diagrama Ap*
	Teofilina-triptofano	$K_{1:1}$ = 13,1 M^{-1}	H-RMN[d]
	Bishidroxicumarina-polivinilpirrolidona	$K_{1:1}$ = 3050 M^{-1}	Diálisis (gráfica de Scatchard)[e]
Inclusión (ciclodextrinas)	Prednisolona-ß CD	$K_{1:1}$ = 2000	Método de Job[f]

[a] Agrawal, Y.K. y Patel, D.R. J Pharm Sci. 75:190, 1986.
[b] Kenley, R.A.; Jackson, S.E.; Winterle, J.S.; Shunco, Y. y Visor, G.C., J Pharm Sci. 75:648, 1986.
[c] Rasool, A.A.; Hussain, A.A. y Ditter, L.W. J Pharm Sci. 80:387, 1991.
[d] Nishijo y cols. Chem Pharm Bull. 36:2735, 1988.
[e] Cho, M.J.; Mitchell, A.G. y Pernarowsky, M. J Pharm Sci. 60:196, 1971.
[f] Djedaini, F. y Perly, B. J Pharm Sci. 80:1157, 1991.

Las ciclodextrinas (CD) son complejos de inclusión en los que la disposición espacial desempeña un papel tan importante como la afinidad química con el fár-

maco. Son oligosacáridos cíclicos constituidos por un anillo de moléculas de D(+)glucopiranosa unidas entre sí, que forman una estructura troncocónica con una cavidad interior (figura 3.19). Esta cavidad es apolar, mientras que la superficie de la ciclodextrina es muy hidrófila debido a que los grupos hidroxílicos se orientan hacia el exterior.

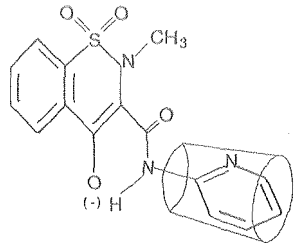


FIGURA 3.19. Complejo de inclusión de b-ciclodextrina con piroxicam. Fronza y cols. J Pharm Sci. 81:1.162, 1992.

Las ciclodextrinas facilitan la disolución en agua de fármacos poco solubles al incorporarlos en su cavidad interna mediante interacciones hidrófobicas (ver apartado 3.3.1). De este modo, el compuesto de inclusión formado resulta más hidrófilo que el fármaco libre. Debido a la mejor humectación, la disminución de la cristalinidad, la mayor superficie disponible para pasar a la disolución y el incremento de la solubilidad, la velocidad de disolución del fármaco se eleva considerablemente. Los complejos se pueden obtener en medio líquido por precipitación, evaporación, atomización, liofilización del solvente, o en medio sólido por amasado, molienda o por calentamiento. El complejo de naproxeno con un derivado de la ß-ciclodextrina incrementa 185 veces la solubilidad del fármaco en agua. El cuadro 3.16 recoge complejos de fármacos con ciclodextrinas y sus derivados, hidroxietil (HE) e hidroxipropil (HP).

El método de solubilidad se utiliza para determinar la formación de complejos que incrementen la solubilidad aparente del principio activo. Para ello, se coloca una cantidad de fármaco (substrato), que exceda su solubilidad, en varios recipientes que contienen un volumen determinado de agua, y se añaden cantidades crecientes de ligando (sustancia complejante) a cada recipiente. Se agitan las suspensiones en baño a temperatura constante hasta que se alcanza el equilibrio. Se valora la concentración de substrato disuelto y se representa en función de la concentración de ligando (figura 3.20). De acuerdo con Higuchi, los diagramas de solubilidad obtenidos se clasifican en dos grandes grupos. Los complejos de tipo A son solubles y no precipitan, mientras que los complejos de tipo B precipitan cuando la concentración de ligando supera cierto valor crítico. Dentro de los complejos de tipo A se distinguen tres subgrupos: tipo A_P (curvas ascendentes convexas), A_N (curvas ascendentes cóncavas) y

CUADRO 3.16
Complejos de inclusión con ciclodextrinas (CD) y derivados

EFECTO TRAS LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO	COMPLEJO	USO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO
Incremento de la solubilidad	Ácido retinoico-ß CD[a] Indometacina-α CD, ß CD y γ CD[b]	Antiacné Antiinflamatorio
Incremento de la solubilidad y la estabilidad	Carbamacepina-γ CD y hidroxipropil-γ CD[b] Pancratistatina[c] Testosterona y derivados-HP-ß CD[d]	Anticonvulsivante Antileucémico Terapia de substitución
Incremento de la velocidad de disolución	Famotidina-ß CD[e] Naproxen-ß CD[f]	Antiulceroso Antiinflamatorio
Liberación sostenida	Dinitrato de isosórbido-ß-CD etiladas[g]	Vasodilatador

[a] Amdidouche, Q.; Darrouzet, H.; Duchene, D. y Poelman, M.C. Int J Pharm. 54:175, 1989.
[b] Becirevic-Lacan, M. STP Pharma Sci. 4:282, 1994.
[c] Torres-Labandeira, J.J.; Davignon, P. y Pitha, J. J Pharm Sci. 80:384, 1990.
[d] Albers, E.; Müller, B.W. J Pharm Sci. 81:756, 1992.
[e] Hassan, M.A.; Sulliman, M.S. y Najib, N.M. Int J Pharm. 58:19, 1990.
[f] Mura, P.; Bettinetti, G.; Malani, F. y Manderioli, A. Eur J Pharm Sci. 3:347, 1995.
[g] Hirayama, F.; Hirashima, N.; Abe, K.; Uskama, K.; Iijitsu, T. y Ueno, M. J Pharm Sci. 77:233, 1988.

A_L. En este último caso, la solubilidad aumenta linealmente con la concentración de ligando. Los complejos que dan diagramas tipo A son útiles para aumentar la solubilidad aparente de un fármaco. La figura 3.20 muestra como ejemplo la solubilidad de tres complejos de la indometacina con ciclodextrinas que presentan un diagrama de tipo A_L. En los diagramas de solubilidad de tipo B, la solubilidad aumenta hasta un punto donde se mantiene constante (figura 3.20). En este caso, se forman complejos insolubles que pueden aislarse de la disolución. Dentro del tipo B, en los B_S la parte

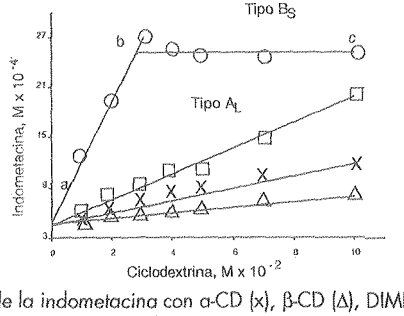


FIGURA 3.20. *Solubilidad de la indometacina con α-CD (x), β-CD (Δ), DIMEB (□), γ-CD (○).* Becirevic-Lacan, M. STP Pharma Sci. 4:282, 1994.

ascendente a-b es igual que los diagramas tipo A (figura 3.20) y corresponde a la formación de un complejo soluble. En el punto b se alcanza el límite de solubilidad del complejo, de modo que si se añade más ligando se forma más complejo (figura 3.20, línea b-c), que finalmente precipitará. Por este motivo, el uso de los complejos de tipo B para incrementar la solubilidad tiene limitaciones; si no hay un exceso de ligando, el equilibrio de la reacción 3.47 se desplaza hacia la izquierda, y el complejo se disocia, precipitando el principio activo.

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de dispersiones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-desecación o una mezcla de ambas. Las sustancias más utilizadas han sido la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácidos cítrico, succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares (manitol, sorbitol, glucosa, galactosa, etc.). El método de obtención influye en las propiedades de las dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución de dispersiones sólidas de naproxeno-PVP obtenidas por liofilización son mayores que las obtenidas por coevaporación. Entre tres preparaciones de PVP de distinto peso molecular, K15 (10.000), K30 (40.000) y K90 (360.000), obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es K15 > K30 > K90. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta peores propiedades en relación a la velocidad de disolución, posiblemente porque incrementa la viscosidad de la capa de difusión alrededor de las partículas.

Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se encuentra disperso en la matriz. Dependiendo del estado físicoquímico del sistema, se distinguen varios tipos:

a) *Formación de eutécticos.* Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido. El punto de congelación de la mezcla líquida es inferior al de cada componente por separado. La temperatura más baja a la que se congela cualquier mezcla de ambos se denomina "temperatura eutéctica"; por debajo de ella no existe fase líquida. El punto eutéctico (fusión fácil) corresponde a una composición definida de fármaco y matriz. La reducción del tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución y la disminución de la temperatura de fusión del fármaco eleva la solubilidad.

b) *Solución sólida.* El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara. Existe una miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente, y generalmente son sólo miscibles dentro de unos límites (dispersiones sólidas de miscibilidad

parcial). Si se enfría una mezcla líquida de ambos existe también una temperatura de eutexia en la que coexisten en equilibrio las disoluciones sólidas del fármaco en la matriz, y viceversa. Es el caso, por ejemplo, de la griseofulvina y el ácido succínico.

c) *Dispersiones vítreas.* Se obtienen estos sistemas cuando se procede a un enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite reordenarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (vidrio). El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formado una solución o una suspensión vítrea. Es típico de los azúcares y de las macromoléculas con grupos capaces de formar puentes de hidrógeno.

d) *Dispersiones amorfas.* El principio activo se encuentra como un precipitado sólido al estado amorfo en la matriz, que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino. Sistemas de estas características se obtienen también mediante algunos procedimientos de microencapsulación.

3.6.4. Solubilización micelar

Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque en virtud de sus propiedades humectantes y asociativas son capaces de dispersar sustancias insolubles en agua. Son sustancias anfifílicas que a bajas concentraciones existen como moléculas individuales y pueden adsorberse a la superficie de otras moléculas. A partir de una determinada concentración se produce una agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC). En estas circunstancias, las moléculas hidrófobas, débilmente solubles en agua, se localizan en el núcleo hidrocarbonado de la micela, mientras que las moléculas polares se pueden asociar con las cabezas hidrófilas de la micela. Las moléculas anfifílicas se pueden disponer entre las cadenas de la micela, orientando la parte no polar de sus moléculas dentro de la región central y el resto polar hacia afuera en las cadenas hidrofílicas. Así se pueden obtener dispersiones orales e inyectables de vitaminas y hormonas liposolubles. Los tensioactivos con capacidad solubilizante tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) elevado. Con la excepción de los no iónicos (ésteres de polioxietileno sorbitano, lecitina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, polioxietilén monoalquil éteres), los tensioactivos no se usan en preparaciones parenterales.

Por otra parte, aunque los tensioactivos no se encuentren a una concentración superior a la micelar crítica, pueden favorecer también la absorción del principio activo, ya que rebajan la tensión superficial, mejoran su humectación y ejercen una acción directa sobre sobre la fracción lipídica de la membrana, haciendo que aumente su permeabilidad. También modifican algunos procesos fisiológicos: incrementan el tiempo de vaciamiento gástrico, inhiben las secreciones y disminuyen la motilidad intestinal.

3.6.5. Otros métodos

En este apartado se incluyen otros métodos que tienen mecanismos de disolución más complejos o que combinan varios de los ya explicados. "Hidrotropo" fue el término que propuso originalmente Neuberg para describir el incremento de la solubilidad de un soluto en presencia de concentraciones bastante elevadas de metales alcalinos y algunas sales orgánicas. Posteriormente, el término se amplió para incluir también entre los agentes hidrotropos a compuestos orgánicos catiónicos y no iónicos que incrementan la solubilidad en agua. El mecanismo de solubilización está en discusión. Algunos autores consideran que la hidrotropía es un fenómeno de solubilización semejante al de los tensioactivos. Otros lo asimilan a la formación de complejos moleculares, cuando la concentración del agente hidrotropo es baja, y a un efecto salino positivo *(salting-in)* a alta concentración. El nifedipino, el ibuprofeno y la carbamacepina se han solubilizado mediante agentes hidrotropos.

La figura 3.21 muestra el aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico, un antibacteriano, en presencia de agentes hidrotropos. Se pueden observar dos tipos de mecanismos que dependen de la concentración de hidrotropo. A bajas concentraciones de hidrotropo se aprecia un incremento lineal de la cantidad de fármaco solubilizada (aproximadamente entre 0-20%). En este intervalo de concentración, el mecanismo de solubilización se relaciona con débiles atracciones iónicas entre el fármaco y el agente hidrotropo. El rápido aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico observado a mayores concentraciones de hidrotropo se atribuye a la formación de un complejo con el fármaco.

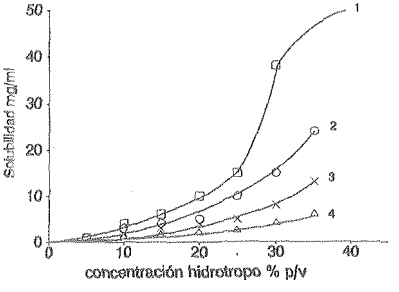


FIGURA 3.21. *Solubilización del naproxeno. (1) resorcinol, (2) o-hidroxibenzoato sódico, (3) benzoato sódico, (4) m-hidroxibenzoato sódico.* Jain, N.K. *et al.* Pharmazie. 46:798, 1991.

Frecuentemente se utilizan alimentos líquidos como vehículos para facilitar la administración de medicamentos (leche, zumos de frutas). En un estudio realiza-

do a varias temperaturas, la leche incrementa la solubilidad de la hidroclorotiacida por encima de los valores obtenidos en solución acuosa reguladora (cuadro 3.17). El mecanismo de solubilización exacto es desconocido debido a la presencia de distintos componentes que pueden influir en la solubilidad. La leche contiene micelas de caseína, glóbulos de grasa, proteínas, en diferentes grados de dispersión, con los que el fármaco puede interaccionar. Es interesante destacar que aunque la caseína forma micelas, la solubilidad del fármaco no se incrementa en la solución de caseína (cuadro 3.17). Como se indicó en el apartado 3.6.4, las micelas son capaces de solubilizar muchos fármacos. Esto ilustra la complejidad del mecanismo; la solución de caseína es un sistema demasiado simple y no es válido como modelo de la solubilidad en un medio más complejo, como la leche.

CUADRO 3.17
Solubilidad (μg/ml) de la hidroclorotiacida en diferentes medios

TEMPERATURA (°C)	SOLUCIÓN REGULADORA (pH 6,5)	SOLUCIÓN DE CASEÍNA (2,6%)	LECHE DESNATADA	LECHE ENTERA (3,5% de grasa)
5	232,7	256,9	398	339,4
15	380,1	391,2	635	504
25	568	661,4	955	729,7
37	1017	1268	1727	1657

Datos tomados de Macheras, P. E.; Koupparis, M.A. y Antimisiaris, S.G. J Pharm Sci. 78:933, 1989.

Se han apuntado varias hipótesis para explicar el mecanismo de solubilización. Por una parte, la temperatura y el contenido en grasa afectan al grado de interacción lípidos-proteínas en la leche, lo que podría explicar la mayor solubilidad de las tiacidas en la leche descremada. La leche también contiene sales, y se ha postulado que el mecanismo puede estar relacionado con la formación y deformación de micelas o con efectos *salting in* o *salting out*. Las entalpías de disolución en leche descremada son mucho menores que las que corresponden a leche con mayor contenido en grasa (cuadro 3.17), indicando que el mecanismo de solubilización es diferente.

Otro ejemplo de un medio natural que incrementa la solubilidad de algunos fármacos son los zumos de frutas, en los que se ha observado un aumento de solubilidad de la ciclosporina, un fármaco empleado para evitar el rechazo en trasplantes de órganos.

Bibliografía

Bustamante, P.: *Disoluciones y solubilidad.* En Faulí, C. (Ed.): "Tratado de farmacia galénica". Luzán. Madrid, 1993.

Florence, A. T. y Attwood, D.: *Physicochemical principles of pharmacy.* 2nd ed. McMillan Press, 1988.

James, K. C.: *Solubility and related properties.* En "Drugs and the Pharmaceutical Sciences". Vol. 28. Dekker. New York, 1986.

Grant, D. J. W. y Higuchi, T.: *Solubility behavior of organic compounds.* En Saunders Jr. W. H. (Ed.): "Techniques of Chemistry". Vol. 21. Wiley. New York, 1990.

Feldmann, E.G. (Ed.): *Handbook of nosprescription drugs* (9th ed.). American Pharmaceutical Association. Washington, 1990.

Martin, A.: *Physical Pharmacy.* 4ª Edición. Lea and Febiger. Philadelphia, 1993.

Sanz Pedrero, P.: *Físico-química para Farmacia y Biología.* Masson-Salvat Medicina. Barcelona, 1982.

Yalkowsky, S. H.: *Techniques of solubilization of drugs.* En "Drugs and the Pharmaceutical Sciences". Vol. 12. Dekker. N. York, 1981.

Yalkowsky, S. H.: *Aqueous solubility. Methods of estimation for organic compounds.* Dekker, N. York, 1992.

4

Sistemas dispersos heterogéneos

4.1. Bases fisicoquímicas

4.1.1. Concepto y aplicación sistemas dispersos

Cuando un compuesto "A" es soluble en otro "B", es posible formar una disolución verdadera de "A" en "B". En ésta, las partículas de soluto se encuentran a nivel molecular o como mucho, en algunos casos, formando dímeros (ácido benzoico en benzeno, por ejemplo). Además, las moléculas de disolvente y de soluto poseen un tamaño similar y puede asumirse que las moléculas de soluto están distribuidas uniformemente en el disolvente. En cambio, si la sustancia "A" es insoluble en "B", lo que se puede hacer es dividir "A" en unidades muy pequeñas y distribuirlas en el seno de la sustancia "B". Así se obtendrá un sistema disperso heterogéneo en el cual las unidades cinéticas de "A" tienen un tamaño mucho mayor que las moléculas del disolvente "B". Los sistemas dispersos heterogéneos (SDH), son aquellos en los que una sustancia (la fase dispersa) se encuentra dividida, dispersa, en el seno de otra segunda (la fase dispersante o continua). Sistemas dispersos heterogéneos típicos son las suspensiones que consisten en un sistema de finas partículas de un sólido distribuidas en un líquido, así como las emulsiones que consisten en un sistema de gotas de un líquido dispersas en otro líquido. Los distintos tipos de SDH (cuadro 4.1) encuentran aplicaciones en campos muy diversos, desde la cocina a las tecnologías más sofisticadas. Ese capítulo se centra en su utilización en el campo de la Tecnología Farmacéutica.

CUADRO 4.1
Clasificacion y nombres comunes de los sistemas dispersos heterogéneos en función de la naturaleza de la fase dispersante y dispersada

FASE DISPERSANTE	FASE DISPERSADA	TIPO DE SISTEMA	NOMBRE COMÚN
Gas	Sólido	Aerosol	Humo
Gas	Líquido	Aerosol	Niebla
Líquido	Sólido	Suspensión, sol o sol coloidal	Suspensión, jaleas, látex
Líquido	Líquido	Emulsión	Emulsión
Líquido	Gas	Espuma	Espumas
Sólido	Sólido	Dispersión sólida	
Sólido	Líquido	Emulsión sólida	
Sólido	Gas	Espuma sólida	

Un grupo especial de sistemas dispersos son los coloidales. Los términos "coloide" y "sistema coloidal" proceden del griego *(cola)* y se utilizaron por primera vez en 1861 al estudiar el comportamiento de las macromoléculas de una cola natural. Un sistema coloidal es aquel en el que por lo menos una de las dimensiones de uno de sus componentes está comprendida entre un nanómetro y una micra. Así pues, podría designarse como "coloides" a formas esféricas, elipsoides, cúbicas, discos y rodillos en los que las otras dimensiones de la partícula coloidal son claramente mayores de una micra. Por ejemplo, las burbujas de aire en una espuma son claramente visibles y mayores de una micra, pero como las finas lamelas de líquido comprendidas entre ellas son de dimensión coloidal, el sistema en conjunto se considera como tal. Si el tamaño de las partículas de un sistema coloidal es menor de un nanómetro, no podríamos distinguirlo de una disolución verdadera. En cuanto al límite superior de tamaño, no existe, en muchos casos, una diferenciación muy clara con los sistemas no coloidales. Por ejemplo, el tamaño de gota de muchas emulsiones, el de partícula de muchas suspensiones, el de los microorganismos y el de las células de la sangre es generalmente mayor de una micra, y por tanto, no estarían incluidos en la definición que se ha dado de coloides; pese a ello, exhiben muchas de las propiedades de los sistemas coloidales propiamente dichos y se comportan de forma similar.

Pueden distinguirse tres tipos de sistemas coloidales: las dispersiones coloidales, las disoluciones verdaderas de material macromolecular y los coloides de asociación. Las dispersiones coloidales (sistemas dispersos de dimensiones coloidales) son en general termodinámicamente inestables debido a su elevada energía libre superficial e irreversibles, en el sentido de que no se reconstituyen fácilmente si se produce una separación de las fases que las constituyen. El ejemplo más típico es el de un sistema formado por dos fases, una fase dispersa constituida por las partículas y un medio de dispersión en el cual están inmersas. Los tipos más importantes de dispersiones coloidales son las emulsiones y los soles (el término "soles" se utiliza para designar a las suspensiones coloidales distinguiéndolas de las sus-

pensiones macroscópicas). Si el medio de dispersión es acuoso se suele utilizar el término "hidrosol". Si la fase dispersa es de tipo polimérico, la dispersión coloidal se denomina "látex". Las moléculas de polímeros se pueden reticular química o físicamente, enredándose de tal forma que se origina una red tridimensional. Si esta red atrapa mecánicamente todo el disolvente y lo inmoviliza en su interior, el sistema toma una apariencia sólida y se llama "gel". Muy frecuentemente las partículas coloidales se encuentran solvatadas; esta capa de disolvente que se encuentra muy ligada a la partícula se considera como parte integrante de la misma.

Otro tipo de sistema coloidal termodinámicamente estable y reversible son las *disoluciones verdaderas de material macromolecular.* Las macromoléculas de radio mayor a un nanómetro (proteínas, polisacáridos...) constituyen, así, otra serie importante de sistemas coloidales.

Un tercer tipo de sistema coloidal también termodinámicamente estable son los *coloides de asociación* (por ejemplo, electrólitos coloidales), constituidos, como su nombre indica, por la asociación de moléculas. Es el caso de las moléculas de tensioactivos que pueden formar micelas que son de dimensiones coloidales.

Según su comportamiento, un sistema disperso (SD) heterogéneo puede ser clasificado como liofóbico/irreversible (hidrofóbicos si el disolvente es agua) o como liofílico/reversible (hidrofílico). Por supuesto, ambos términos describen situaciones extremas y es posible encontrar todo un abanico de situaciones intermedias. El que un sistema se comporte de una u otra forma depende fundamentalmente de la interacción que se produzca entre las partículas dispersas y el medio. Los sistemas dispersos liofílicos son estables termodinámicamente porque se produce una reducción en la energía libre de Gibbs cuando el soluto se dispersa; la interacción entre soluto y disolvente es lo bastante fuerte como para proporcionar suficiente energía y fragmentar la fase dispersa; suele haber, además, un aumento en la entropía del sistema, ya que cualquier reducción en la entropía del disolvente por su interacción con el soluto es más que compensada por el aumento en la entropía del soluto. Ejemplos de macromoléculas que forman dispersiones liofílicas son algunas proteínas, la goma tragacanto y la metilcelulosa. Aunque se produzca la separación de fases es fácil reconstituir el sistema. Para un SD liofóbico, la energía libre de Gibbs aumenta cuando la fase dispersa se distribuye en el medio; así son aquellos en los que la fase dispersa "odia al disolvente", y son sistemas inestables dado que sus partículas prefieren agregarse que permanecer en contacto con el disolvente, tal es la forma en que disminuyen al máximo la energía libre del sistema. Estas dispersiones, ejemplo tipo sol, son termodinámicamente inestables y en algunos casos la separación de fases es irreversible. Es el caso de principios activos insolubles en agua, arcillas, etc., que forman dispersiones liofóbicas.

En este capítulo nos vamos a ocupar de dos tipos de sistemas dispersos heterogéneos (o según las dimensiones, coloidales) de gran interés en la formulación de principios activos, como son las suspensiones (y soles) y las emulsiones. Un aspecto crítico en todos ellos es su inestabilidad. Una característica común a los sistemas dispersos, coloidales o no, es que sus partículas poseen una elevada proporción superficie/volumen. Dicho de otro modo, el área de contacto entre el medio

y las partículas (área interfacial) es muy elevada y aumenta a medida que disminuye el tamaño de la fase dispersa. En esta interfaz, las propiedades superficiales cobran gran importancia; así, como se verá más adelante, los procesos de adsorción y los efectos de la doble capa eléctrica desempeñan un papel determinante en las propiedades y estabilidad de los sistemas. Por ello, un factor clave en el estudio de estos sistemas es la energía asociada con la creación y mantenimiento de la interfaz. Análogamente, estas propiedades interfaciales asumen mayor importancia a medida que el tamaño de gota o de partícula disminuye. Por otra parte, aunque el área interfacial sea muy extensa, sus propiedades pueden modificarse a menudo con una pequeña cantidad de material. Es muy típico que la incorporación de pequeñas cantidades de aditivos tenga un efecto muy drástico en el sistema.

Además de las propiedades y procesos ligados a la existencia de una interfaz, habrá de considerarse aquellos relacionados con las partículas que los constituyen y que se pueden englobar en tres grandes grupos: cinéticos, ópticos y eléctricos.

Entre las propiedades cinéticas podemos incluir todas las que se refieren al movimiento de las partículas con respecto al medio. Así, el movimiento térmico se manifiesta en el movimiento browniano a nivel microscópico y en los procesos de difusión y ósmosis a nivel macroscópico. Por la teoría cinética, se sabe que en ausencia de fuerzas externas cualquier partícula suspendida tiene la misma energía cinética traslacional, independientemente de su tamaño, y que su velocidad media disminuye con su masa. El movimiento de las partículas cambia constantemente de dirección, ya que resulta de las continuas colisiones arbitrarias entre las partículas, las moléculas del medio y el recipiente que las contiene. Así, cada partícula sigue una complicada ruta en zigzag. Este movimiento se denomina "browniano" (en honor a quien lo descubrió), y puede decirse que cuanto menores son las partículas más evidente es su movimiento browniano.

Por otra parte, como resultado de su movimiento browniano, las partículas de un sistema disperso difundirán espontáneamente de una región de alta a otra de baja concentración, proceso que tiene lugar de acuerdo con la ley de Fick.

El proceso de ósmosis se produce cuando una disolución y un disolvente (o dos soluciones de distinta concentración) se separan por medio de una membrana semipermeable (por ejemplo, sólo pasa el disolvente). Se produce, así, el paso del disolvente hasta que se igualen los potenciales químicos a ambos lados. La presión necesaria para contrarrestar dicho flujo osmótico es la presión osmótica. El proceso de ósmosis constituye, por ejemplo, un factor importante en el hinchamiento de los geles.

Entre las propiedades cinéticas de interés en los sistemas dispersos y coloidales se encuentran también los procesos de sedimentación originados por la fuerza de la gravedad o por una fuerza centrífuga. Otra propiedad de interés es la viscosidad, o resistencia que opone el sistema al flujo, cuando se aplica una determinada presión sobre el mismo.

Estudiando todas estas propiedades podemos estimar el tamaño de partícula o el peso molecular del coloide. Por otra parte, estos procesos pueden tener interés en lo relativo a la aplicación, estabilidad, etc., de un sistema disperso.

Otro grupo de propiedades importantes son las ópticas: cuando se dirige un haz de luz sobre un sistema disperso (por ejemplo, sobre un sol), parte de la luz puede ser absorbida, parte es difractada y el resto se transmite sin ser alterada a través de la muestra. Los estudios de difracción de la luz son de gran utilidad para estimar el peso molecular de macromoléculas, el tamaño y la forma de las partículas y sus interacciones.

Por último, otro grupo importante de propiedades en los sistemas dispersos es el de las propiedades eléctricas. Como se verá más adelante, la mayoría de las superficies se cargan eléctricamente cuando se ponen en contacto con un medio acuoso, con lo que se origina una doble capa eléctrica.

Se han definido los sistemas dispersos como constituidos por dos fases y una interfaz; sin embargo, para que puedan tener cierta aplicación hará falta incluir un tercer componente, o agente estabilizante. La mayor parte de este apartado se dedica al estudio del origen de la inestabilidad en emulsiones y suspensiones y al examen de los recursos disponibles para hacer posible una formulación "estable" de medicamentos tipo emulsión y suspensión.

4.1.2. Bases fisicoquímicas. Teoría molecular de la tensión superficial

La tensión superficial se manifiesta en la interfaz líquido-vapor. Es un hecho conocido que las gotas de un líquido tienden a disminuir su superficie al máximo y adoptar la forma de una esfera. Ello indica que su superficie se encuentra en tensión. Puede considerarse que en la fase vapor las moléculas se encuentran muy alejadas unas de otras, no existiendo, por tanto, interacción entre ellas; además, se mueven continua y desordenadamente. La velocidad y energía cinética de las moléculas está en relación directa con la temperatura. Debido a las continuas colisiones, las moléculas poseen distinta energía cinética. La energía térmica tiene, por tanto, un efecto de dispersión sobre las moléculas. En cambio, en una fase líquida existen fuerzas de interacción intermoleculares más fuertes que son de carácter atractivo en su mayoría; la resultante de las mismas es una energía de cohesión que se opone a la energía térmica, que tiende, por su parte, a dispersar las moléculas. A presión y temperatura constantes, la distancia media entre dos moléculas de un líquido está perfectamente definida.

La tensión superficial tiene su origen en las fuerzas de atracción que existen entre las moléculas de un líquido (figura 4.1). Las moléculas de la superficie del líquido están sujetas a una fuerza neta que las atrae hacia el interior, más denso. Las moléculas de un líquido se pueden mover rápidamente y respondiendo a esta fuerza se desplazan desde la superficie hacia al interior. En cuestión de segundos se crea una nueva superficie y esta zona superficial se queda con un menor número de moléculas, existiendo en ella una menor densidad que en el resto del líquido. En respuesta a este gradiente de densidad se establece rápidamente un flujo de moléculas de la zona de alta densidad a la de más baja densidad. Se llega, así, a

un equilibrio continuo y dinámico en el cual la velocidad de migración desde la superficie hacia el interior se contrarresta con una difusión de igual velocidad hacia la superficie. A pesar de ello, si se hace una media de las densidades en el tiempo, se observa que la zona superficial se mantiene como una zona de menor densidad molecular.

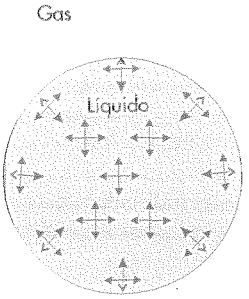


FIGURA 4.1. Representación esquemática de las fuerzas de atracción a las que se encuentran sometidas las moléculas de una gota de líquido rodeado de gas. La longitud de las flechas indica la magnitud de las fuerzas en la dirección correspondiente. Obsérvese la diferencia entre las moléculas situadas en el interior de la gota y en la interfaz.

La energía potencial que existe entre dos moléculas es función de la distancia entre ellas. Las fuerzas de atracción disminuyen con la potencia sexta de la distancia, mientras que las de repulsión lo hacen con la potencia duodécima. Se sabe, además, que las moléculas sufren atracción entre ellas, por lo que hay que proporcionarles energía para mantenerlas separadas. En la zona de superficie, dado que la densidad molecular es menor, dos moléculas están más separadas que otras dos del interior del líquido. Por tanto, la energía potencial que corresponde a un par de moléculas es mayor en la superficie del líquido que en su interior. Este exceso de energía potencial es la causa de la tensión en la superficie. Las moléculas de la superficie del líquido intentan perder este exceso de energía desplazándose hacia el interior, por lo que la superficie tiende a contraerse el máximo posible. La contracción de la superficie es un proceso espontáneo y representa, por tanto, el estado de mínima energía libre. Desde un punto de vista termodinámico la tensión superficial es la energía libre adicional por unidad de área causada por la presencia de una interfaz líquido-vapor. Consecuentemente, cualquier expansión de la superficie del líquido requiere trabajo, ya que supone un incremento de la energía libre. Este trabajo será el preciso para compensar la energía potencial "en exceso" y será proporcional a la superficie creada.

$$W = \gamma \cdot \Delta A \qquad [4.1]$$

En la ecuación, ΔA es el incremento de superficie creado, y γ, la constante de proporcionalidad "tensión superficial" newtons/metro (dinas/cm). El trabajo se hará en contra de la tensión superficial del líquido.

El valor de γ varía de un líquido a otro, ya que depende de la magnitud de las fuerzas de atracción que existen entre sus moléculas. Si las fuerzas de atracción son débiles, la diferencia de densidad molecular existente entre el interior y la superficie es menor, por lo que también será menor el exceso existente de energía superficial. En cambio, aquellos líquidos en los que existen fuerzas de atracción intermoleculares mayores tendrán valores más elevados de γ. Como se sabe, la magnitud de las fuerzas de atracción intermoleculares también se refleja en los puntos de ebullición y presiones de vapor. Así, los líquidos volátiles de bajo punto de ebullición poseen bajos valores de γ mientras que los valores de γ serán altos para líquidos poco volátiles y de altos puntos de ebullición. Esta regla se cumple en general, aunque existen numerosas excepciones.

4.1.3. Bases fisicoquímicas. Teoría molecular de la tensión interfacial

Cuando se mezclan dos líquidos (por ejemplo, éter y agua) que son sólo parcialmente solubles uno en el otro, se forma una superficie de separación entre ambos que se denomina "interfaz líquido/líquido". Esta interfaz, al igual que la líquido-vapor, se encuentra en un estado de tensión que se denomina "tensión interfacial".

Los experimentos de J. Plateau con agua y aceite demostraron de forma sencilla la existencia de esta tensión interfacial. Ambos líquidos son inmiscibles, separándose en dos fases de acuerdo con su densidad. Plateau obtuvo una mezcla hidroalcohólica inmiscible con el aceite, pero de igual densidad al mismo. A continuación añadió el aceite sobre la mezcla alcohol-agua. Dado que la densidad es la misma, el aceite permanece suspendido en la mezcla, ni se hunde ni flota. Si no existiera tensión interfacial el aceite habría retenido la forma inicial irregular que se forma cuando se le va vertiendo en la mezcla. Sin embargo, se contrae para formar una esfera, forma geométrica de mínima superficie, lo cual prueba la existencia de una tensión que actúa en la interfaz agua-aceite.

Al igual que la tensión superficial, la interfacial depende de la magnitud de las fuerzas intermoleculares. Sin embargo, en este caso intervienen las fuerzas homomoleculares existentes en cada uno de los dos líquidos y, además, las fuerzas heteromoleculares que se establecen entre los dos líquidos. De manera análoga, las variaciones en la densidad molecular que se producen en la interfaz están directamente relacionadas con la tensión interfacial que se origina en la misma.

Considérense dos líquidos inmiscibles A y B y la interfaz que se forma entre ellos. En la interfaz una molécula de A tendrá más moléculas de B y menos de A a su alrededor que otra molécula de A situada en el interior del líquido A. Lo mismo podría decirse con respecto a una molécula de B situada en la interfaz. Dado que existe separación de fases, se sabe que la atracción entre una molécula de A y

otra de B debe ser menor que la existente entre dos moléculas de A o dos de B. Cuando mezclamos dos líquidos inmiscibles, las fuerzas de atracción homomoleculares en cada uno de ellos tienden a reducir la densidad molecular en la interfaz. Este descenso se compensa parcialmente a causa de las atracciones heteromoleculares. Por ello, en una interfaz líquido-líquido, la separación entre moléculas no aumenta tanto como ocurre en el caso de la interfaz líquido-vapor. El valor de la tensión interfacial entre dos líquidos se encuentra generalmente entre los valores correspondientes de tensión superficial, excepto cuando se produce una interacción entre ambos. Así, el valor de la tensión interfacial octanol-agua es mucho menor que el de la tensión superficial de ambos, lo cual se debe a la formación de enlaces de hidrógeno entre ambos líquidos.

Como se ha visto, los cambios en la densidad molecular de la interfaz son resultado de la fuerza de las interacciones moleculares y éstas, a su vez, se pueden expresar en función de la tensión superficial. Esta forma de expresar las fuerzas de interacción en función de las tensiones superficiales a las que dan origen evita tener que calcular los valores reales de las fuerzas intermoleculares. De esta manera, por ejemplo, el valor de la tensión interfacial (γ_{12}) entre dos líquidos con tensiones superficiales de γ_1 y γ_2 se podría expresar como:

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - W_{12} \qquad [4.2]$$

W_{12}, o trabajo de adhesión, es un término que mide el grado de heterointeracción en la interfaz entre las moléculas de los dos líquidos y tiene una importancia decisiva en la magnitud de la tensión interfacial. Si el término W_{12} es pequeño, la tensión interfacial es elevada; por el contrario, si W_{12} es elevado, la tensión interfacial será pequeña. Si W_{12} es mayor que la suma de las dos tensiones superficiales, la tensión interfacial resultaría negativa, es decir, no existe interfaz y los dos líquidos son miscibles. Así como la tensión superficial aumenta con las fuerzas homomoleculares de atracción, la tensión interfacial disminuye al aumentar el grado de atracción heteromolecular. El benzeno y el ciclohexano, por ejemplo, poseen tensiones superficiales muy similares; producen, en cambio, tensiones interfaciales con el agua muy diferentes. Ello se debe a que el benceno posee orbitales π que pueden interaccionar con el agua, a diferencia del ciclohexano, que interacciona en menor medida.

Para comprender mejor el comportamiento de los distintos sistemas, resulta de gran ayuda expresar la contribución de los diversos tipos de fuerzas de atracción intermoleculares a la tensión superficial. En el modelo de Fowkes se asume que cada componente de la tensión superficial o del trabajo de adhesión se puede dividir en fracciones independientes. Este modelo es sencillo e ilustrativo, aunque en la práctica ha de validarse en cada caso. Si se asume que cada tipo de interacción molecular no tiene ningún efecto en los restantes, bastará sumar cada componente para obtener el total. En cualquier sistema existirán siempre las fuerzas de dispersión de London (o de van der Waals). Así pues, el caso más sencillo será, por

ejemplo, el de los hidrocarburos saturados alifáticos *(hc)*, entre cuyas moléculas solamente existen fuerzas de dispersión de London γ^d; por tanto:

$$\gamma_{hc} = \gamma_{hc}^d \qquad [4.3]$$

En el caso del agua, las fuerzas intermoleculares atractivas se deben, además, a los puentes de hidrógeno (γ^H). Se puede expresar la tensión superficial del agua en función de ambas contribuciones:

$$\gamma_a = \gamma_a^d + \gamma_a^H \qquad [4.4]$$

El enlace hidrógeno es un caso particular de un tipo de interacción más general entre bases y ácidos de Lewis. Se podría utilizar el término γ^{ab} para representar dicha interacción ácido-base.

Para los metales líquidos, habrá de considerarse la contribución del enlace metálico, γ^m. Por ejemplo, en el caso del mercurio, la tensión superficial se podría escribir como:

$$\gamma_{Hg} = \gamma_{Hg}^d + \gamma_{Hg}^m \qquad [4.5]$$

Así, por ejemplo, el agua y el mercurio poseen elevadas tensiones superficiales debidas a la importancia de los puentes de hidrógeno y metálico, respectivamente.

En lo que respecta a las fuerzas heteromoleculares, éstas se expresan a menudo como la raíz cuadrada del producto de las fuerzas homomoleculares (regla de la media geométrica). Si la interacción entre dos líquidos se limita a las fuerzas de dispersión, entonces:

$$W_{12} = 2 \times \sqrt{\left(\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d\right)} \qquad [4.6]$$

y, por tanto

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2 \times \sqrt{\left(\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d\right)} \qquad [4.7]$$

Muchas veces las fuerzas de dispersión no son las únicas que contribuyen a la atracción de dos compuestos en su interfaz. Si se quiere considerar, además, las fuerzas polares (γ^p), se puede utilizar la siguiente expresión:

$$W_{12} = 2 \times \sqrt{\left(\gamma_1^d \cdot \gamma_2^d\right)} + 2 \times \sqrt{\left(\gamma_1^p \cdot \gamma_2^p\right)} \qquad [4.8]$$

Según Fowkes, esta expresión es solamente válida en el caso de que las fuerzas polares sean débiles, caso de la fuerzas de Keesom y de Debye, que se pueden aproximar utilizando la media geométrica. No resulta en cambio adecuada para el resto de las fuerzas de interacción polares, especialmente las de tipo ácido-base, incluyendo el enlace hidrógeno. En este caso, según Fowkes el trabajo de adhesión se puede aproximar por la expresión

$$W_{12} = W_{12}^{d} - FN_{ab}\Delta H_{ab} + W_{12}^{p} \qquad [4.9]$$

En esta fórmula N_{ab} es el número de moles de pares ácido-base por unidad de área, y F es una constante que permite transformar el valor de entalpía (ΔH) por unidad de área en energía libre de superficie. Como se aprecia, en esta expresión se introduce el valor de la entalpía de la reacción ácido-base.

Si dos líquidos inmiscibles son ambos ácidos o ambos bases, las interacciones polares que se producen entre ellos serán muy pequeñas. En este caso el trabajo de adhesión solamente dependerá de las fuerzas de dispersión. Sin embargo, si uno de los líquidos es una base (dona electrones u acepta protones) y el otro un ácido de Lewis (acepta electrones o dona protones), la reacción que se produce entre ellos en la interfaz tiene un efecto acusado en la tensión interfacial. Así, por ejemplo, la tensión interfacial entre una base de Lewis y el agua disminuye rápidamente al disminuir el pH, mientras que la tensión interfacial entre un ácido de Lewis y el agua disminuye al aumentar el pH. De hecho, la forma en que varía la tensión interfacial con el pH indica si un líquido inmiscible con el agua presenta un comportamiento tipo ácido o base de Lewis o no.

4.1.4. Bases fisicoquímicas. Agentes tensioactivos

La actividad superficial de un soluto se define como su capacidad para reducir la tensión superficial en una interfaz aun cuando se encuentre a bajas concentraciones. La eficacia de un tensioactivo se mide por la mínima cantidad necesaria para lograr un efecto determinado. Los mejores tensioactivos son aquellos que reúnen en su molécula una parte con gran afinidad y otra con afinidad mínima por el disolvente. En general, los compuestos químicos designados como tensioactivos están constituidos por una parte hidrocarbonada y una fracción polar o iónica.

Entre las moléculas de agua existen fuertes interacciones debidas a las fuerzas de dispersión y enlaces de hidrógeno que actúan para empujar la cadena hidrocarbonada fuera del agua, por eso se dice que la cadena es hidrofóbica. Sin embargo, la porción polar o iónica de la molécula interacciona con el agua vía dipolo-dipolo o ion-dipolo y se solvata; por ello, es la cabeza hidrofílica. Estas dos fracciones de la molécula se pueden encontrar en distinta proporción, lo cual determina si el compuesto es más bien hidrosoluble o liposoluble y, además, determina sus distintas aplicaciones.

Por ejemplo si partimos del estearano ($C_{18}H_{38}$), que es una molécula totalmente lipofílica, y totalmente insoluble en agua, observaríamos que ni siquiera se puede extender sobre ésta, sino que flota sobre el agua como si fuese una lentilla. Al añadir un grupo hidrofílico a la molécula, la solubilidad del compuesto en agua aumenta y aunque sigue siendo prácticamente insoluble en ella, la posibilidad de formación de enlaces de hidrógeno permite que se extienda sobre la superficie formando una capa monomolecular o film insoluble. Si el grupo es iónico, tipo carboxilato, sulfato, sulfonato, etc. el compuesto será mucho más soluble en agua aunque aun permanecerá en la interfaz. Esta adsorción en la interfaz será la que disminuya la tensión superficial o interfacial. Para aumentar más la hidrofilia del compuesto, sólo resta disminuir su lipofilia reduciendo para ello su peso molecular del radical orgánico. Cuando éste sea lo suficientemente pequeño, el compuesto será tan hidrófilo como un ion pequeño. Estos iones pequeños son muy hidrofílicos y su mínimo de energía potencial ocurre cuando están totalmente rodeados de moléculas de agua y, por tanto, tienen tendencia a estar en el interior de la masa de agua y no en la superficie. Es más, en el caso de electrólitos muy fuertes presentes a altas concentraciones, la tensión superficial puede incluso aumentar.

A) Adsorción de tensioactivos en soluciones acuosas

En soluciones acuosas, el proceso de adsorción que retiene las moléculas anfipáticas en las interfaces líquido-líquido, líquido-vapor o líquido-sólido se debe a un efecto en la disolución acuosa. En concreto, se debe al reordenamiento de las moléculas de agua en las zonas circundantes a la cadena hidrocarbonada y no a la falta de interacciones atractivas entre ambas.

El trabajo de adhesión, W_{adh}, entre una cadena alquilo y el agua es debido a las fuerzas de dispersión (γ^d) y su valor es

$$W_{adh} = 2 \times \sqrt{\left(\gamma_{hc}^{d} \cdot \gamma_{a}^{d}\right)} = 50\ mJ/m^2 \qquad [4.10]$$

Este trabajo es aproximadamente dos veces el valor de cohesión de un hidrocarbono; así, por tanto, no se puede decir que las moléculas de hidrocarburo sean repelidas por el agua. El trabajo de cohesión del agua es, en cambio, 146 mJ/m^2, un valor mucho mayor que el de adhesión del agua con el hidrocarburo. El elevado trabajo de cohesión del agua es lo que causa la insolubilidad de compuestos como los hidrocarburos parafínicos.

Un compuesto tensioactivo posee un grupo hidrofílico, lo cual le permitirá introducir algunas moléculas con el grupo hidrocarbonado en el agua (figura 4.2). Las moléculas de agua próximas a esta cadena están sujetas a una fuerza de cohesión que tiende a separarlas de la misma. Estas fuerzas son mayores que las fuerzas de adhesión que tienden a mantenerlas cerca de la cadena hidrocarbonada. Las

moléculas de agua se mueven llevadas por la fuerza más importante y se crea, así, una región acuosa de densidad más baja en torno a esta cadena. Alrededor de cada grupo hidrocarbonado de tensioactivo disuelto se origina, pues, una situación similar a la del agua en la interfaz vapor-líquido. Se trata de una región de densidad más baja cuyo equilibrio dinámico crea una tensión entre ambas fases. Las moléculas de agua en la proximidad de la cadena hidrocarbonada poseen una energía potencial superior a aquéllas en el resto del agua, ya que existe un número menor de moléculas de agua vecinas. Estas moléculas de agua se acomodan de tal forma que pueden mantener los enlaces de hidrógeno entre ellas, pero ahora habrá menos estados configuracionales, lo cual disminuye la entropía del agua y aumenta su energía libre. Es lo mismo que ocurre en las interfaces líquido-vapor, aceite-agua, sólidos hidrofóbicos-agua, etc.; el agua próxima a las interfaces posee un potencial mayor que el resto del agua que se manifiesta en grandes tensiones superficiales e interfaciales. La interfaz lipofílica induce efectos de orden que se corresponden con una pérdida de entropía. La formación de hielo a partir de agua líquida provoca un fenómeno similar, por lo que la estructura del agua alrededor de una cadena de hidrocarbono se denomina a veces "tipo hielo".

Por tanto, el comportamiento de un compuesto anfipático se explica por los cambios en la entropía del agua. Cuando la molécula de tensioactivo llega a una interfaz, se sitúa parcialmente fuera del agua, su energía potencial se reduce y tiende a quedarse en esta situación, ya que llevarlo al interior del líquido cuesta trabajo. La adsorción no es, sin embargo, un proceso estático, por lo que las moléculas "remolonean" en la interfaz más que permanecer estáticos en ella.

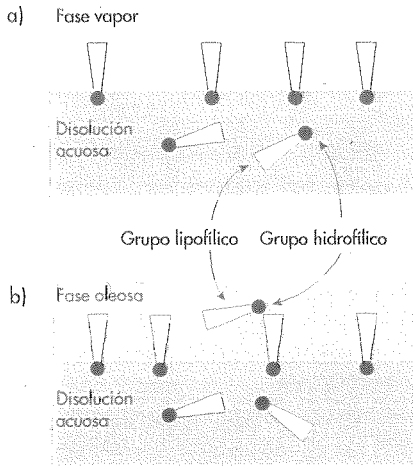


FIGURA 4.2. Situación preferente y orientación de moléculas anfifílicas (por ejemplo, de un tensioactivo en la interfaz): *a)* interfaz vapor-líquido y *b)* interfaz fase acuosa-fase oleosa.

Como se ha visto, una de las consecuencias de la adsorción de las moléculas de tensioactivo a la interfaz es que algunas de las moléculas de agua que se situaban en ésta son reemplazadas por hidrocarbonos u otros compuestos no polares. Dado que las fuerzas intermoleculares de atracción entre el agua y estas moléculas es menor que la existente entre dos moléculas de agua, se reduce la tensión superficial o la interfacial. La reducción de la tensión interfacial desempeña un papel fundamental a la hora de formular emulsiones.

B) La regla de Lundelius y el efecto Ferguson

La porción lipofílica de la molécula de un tensioactivo limita su solubilidad en agua. Por ello, la función de la porción hidrófila es interaccionar lo suficiente con el agua como para introducir la parte lipófila insoluble en disolución. La presencia de un grupo iónico (positivo o negativo) puede solubilizar una cadena de 16 átomos de carbono en agua a temperatura ambiente y una de 18 átomos de carbono en agua caliente. Por otra parte, el aumento de la longitud de la cadena hidrocarbonada disminuye la solubilidad, con lo que las propiedades superficiales se hacen más acusadas. De hecho, cualquier factor, cambio de composición, concentración, temperatura, etc., que tienda a disminuir la solubilidad de un tensioactivo, aumentará su actividad superficial. Esta relación es lo que se conoce como la "regla de Lundelius".

Por otra parte, Ferguson descubrió que existe un valor óptimo de longitud de la cadena hidrocarbonada en series homólogas de tensioactivos en lo que se refiere a propiedades como la detergencia, la acción antibiótica, hemolítica y emulsificante. Como se ha visto, el carácter lipofílico y la actividad superficial en soluciones acuosas aumentan con la longitud de la cadena hidrocarbonada. Paralelamente, se produce una disminución de la hidrosolubilidad hasta que llega un momento en que no existen suficientes moléculas en la disolución como para que ejerzan ningún efecto sobre ésta. El incremento de la longitud de la cadena tiene, por tanto, dos efectos que habrán de equilibrarse y determinan la existencia de un máximo de eficacia para cada propiedad del tensioactivo. Este comportamiento se conoce como "efecto Ferguson" y se observa en general con la mayoría de los tensioactivos.

C) Micelizacion y solubilización

La asociación espontánea de un compuesto anfipático se produce por el mismo mecanismo por el que tiene lugar su adsorción. La causa es la mayor energía potencial de las moléculas de agua que se encuentran rodeando una cadena hidrocarbonada. Así, cualquier proceso que sustraiga esta cadena del agua que la rodea reduce la energía potencial y ocurre espontáneamente. La adsorción de los tensioactivos a la superficie e interfaz es una posibilidad, pero existen otras, como son

la asociación de las moléculas de tensioactivo para formar agregados coloidales de tamaño y forma variable (desde dímeros hasta 50 o más moléculas) (figura 4.3). Estos agregados se denominan micelas y el mecanismo por el que se produce su asociación se denomina "interacción hidrofóbica". Sin embargo, este término es un tanto inadecuado, ya que, como ya hemos visto, es la entropía del agua y no la unión entre los hidrocarbonos la responsable del fenómeno.

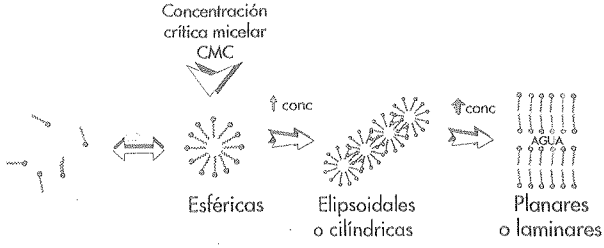


FIGURA 4.3. Representación esquemática de algunas de las estructuras que se forman en sistemas agua-tensioactivo a medida que aumenta la concentración de este último.

La evidencia de la existencia de micelas en soluciones acuosas se obtiene de la medida de las propiedades coligativas: presión osmótica, disminución de la presión de vapor, elevación del punto de fusión y disminución del punto de congelación (figura 4.4). Estas propiedades dependen únicamente de la concentración de unidades osmóticas en la disolución, sean éstas iones, moléculas, macromoléculas o micelas. A medida que los iones o moléculas disueltas se asocian, la concentración de unidades osmóticas pierde su proporcionalidad a la concentración total de soluto. El coeficiente osmótico se define como la relación entre la propiedad coligativa observada por molécula de soluto y la coligativa calculada, basándose en la concentración de moléculas e iones, el número de Avogadro y la teoría de disociación electrolítica.

Existen diversos métodos para determinar la concentración crítica micelar (CMC). Los tensioactivos iónicos muestran una discontinuidad en el valor de la conductividad específica eléctrica con la concentración. Se observa también anomalías en los números de transporte obtenidos por el método de Hittorf a concentraciones superiores a la CMC.

El coeficiente osmótico es igual a uno a diluciones infinitas, y a cualquier otra concentración tiene un valor menor, dado que disminuye a medida que las atracciones interiónicas o intermoleculares aumentan por efecto de la concentración. El descenso abrupto del coeficiente osmótico a partir de una concentración determinada marca el comienzo de la existencia en disolución de agregados moleculares a partir de la CMC.

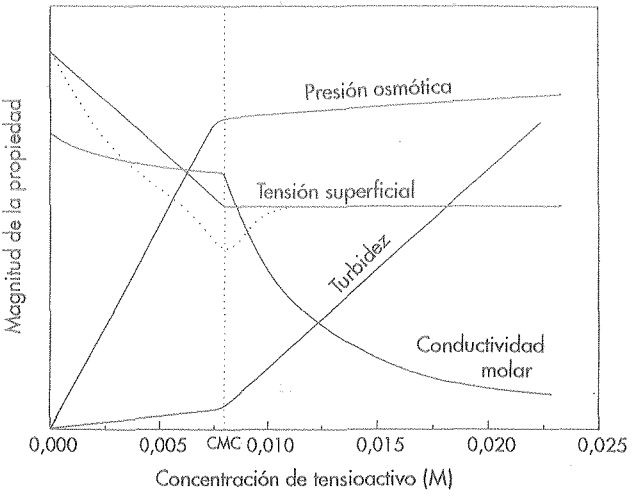


FIGURA 4.4. Variación de las propiedades de las disoluciones de tensioactivo con la concentración del mismo. Obsérvese como cambia su dependencia de la concentración a partir de la CMC.

La presencia de nuevas especies en disolución también se detecta por cambios en la turbidez, densidad e índice de refracción. Al representar los valores de estas propiedades frente a la concentración de tensioactivo se observa una discontinuidad cuando se alcanza la CMC. Uno de los métodos más corrientes es la medida de la intensidad de dispersión de la luz, que aumenta bruscamente a partir de la CMC, ya que las micelas producen una mayor dispersión de la luz. Otras propiedades que se pueden medir son la tensión superficial e interfacial, puesto que a partir de la CMC un aumento de la concentración de tensioactivo prácticamente no modifica el valor de dichas tensiones (figura 4.5). Ello se debe a que únicamente las moléculas de tensioactivo aisladas son activas superficialmente; las micelas no son activas, ya que son simétricamente hidrofílicas. Dado que ambos procesos, formación de micelas y adsorción, son una forma de sustraer los tensioactivos del agua, pueden considerarse procesos competitivos. Por ejemplo, a veces puede ser interesante inhibir la formación de micelas para lograr mayores efectos en la tensión superficial o interfacial.

Una de las principales aplicaciones de los tensioactivos es la solubilización de compuestos liposolubles (por ejemplo, hidrocarbonos) en las micelas. La hidrosolubilidad de estos compuestos permanece baja e igual a la solubilidad en agua pura hasta que se alcanza la CMC, a partir de la cual la solubilidad aumenta con la concentración del tensioactivo, ya que el compuesto se solubiliza en las micelas. A medida que se introduce más soluto (solubilizado) en las micelas, éstas evolucionan hacia micelas hinchadas (microemulsiones) y luego hacia miniemulsiones. Se ha comprobado que el interior de una micela y el hidrocarbono solubilizado en su interior se encuentran en estado líquido, el solubilizado se comporta termodiná-

micamente como un soluto y posee todas sus propiedades típicas, incluyendo la presión osmótica.

Un tensioactivo iónico puede disolverse en forma de iones o en forma de micelas. El punto Krafft marca la transición entre ambos procesos. Como se ve en la figura 4.6, la solubilidad de un tensioactivo aumenta bruscamente con la temperatura a partir del momento en que aparecen micelas, este proceso se denomina "autosolubilización". El valor de la CMC no varía mucho con la temperatura, ya que se trata fundamentalmente de un proceso entrópico. En cambio, el valor de la solubilidad del tensioactivo aumenta con la temperatura rápidamente. Por ello, ambas curvas se cortan en un punto, el punto Krafft, que es la temperatura a la que la coinciden la CMC con el de la solubilidad.

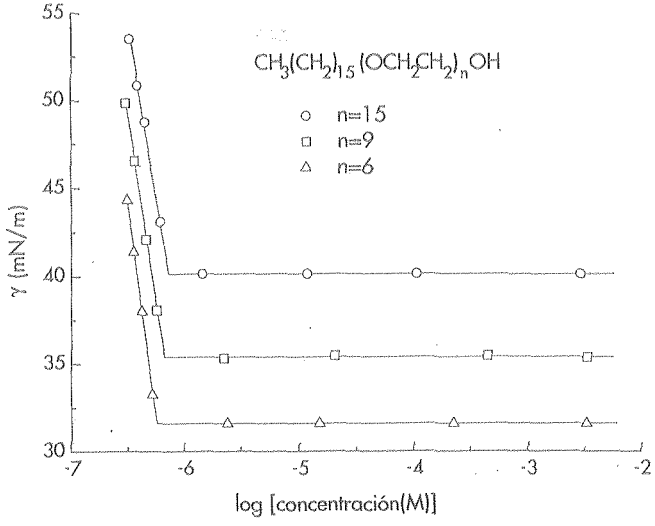


FIGURA 4.5. Efecto de la concentración de tensioactivo sobre la tensión superficial de una disolución.

A temperaturas más bajas que el punto Krafft, el valor de la CMC corresponde a una concentración más alta que la solubilidad, así que sólo se podrán formar micelas a partir de soluciones supersaturadas de tensioactivo. A temperaturas superiores al punto Krafft, el tensioactivo forma micelas en soluciones sin necesidad de que éstas se encuentren saturadas. Por debajo del punto Krafft, los tensioactivos no son eficaces como detergentes, bien porque su solubilidad es muy baja, bien porque no existen micelas que actúen como solubilizantes.

Las soluciones micelares son sólo parte del comportamiento de sistemas binarios de agua y tensioactivos. Los diagramas de fases se utilizan para especificar la temperatura y concentración a las que existen en equilibrio las distintas estructu-

ras que se pueden originar. Así, a concentraciones de tensioactivo superiores a la CMC, se forman otras estructuras, como por ejemplo las fases mesomórficas que se extienden considerablemente en una o dos dimensiones. Estas estructuras son, por supuesto, anisotrópicas, tienen propiedades de los cristales, tales como la birefringencia, y de los líquidos, ya que fluyen. Dado que combinan un grado elevado de ordenamiento a la vez que capacidades de flujo, reciben el nombre de "cristales líquidos" (figura 4.3).

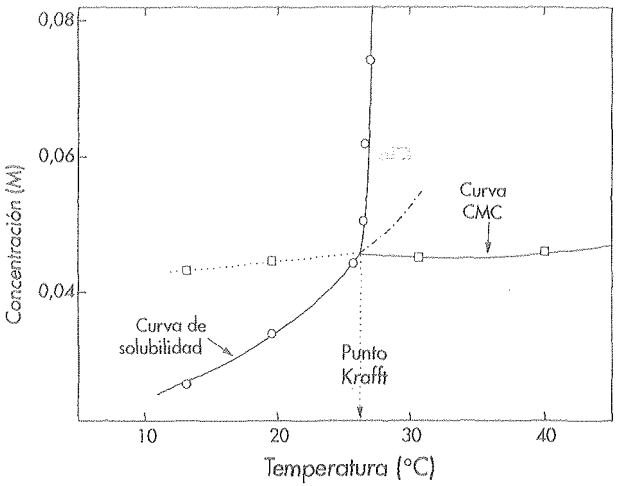


FIGURA 4.6. Variación de la CMC y de la solubilidad en agua de un tensioactivo (dodecilsulfonato sódico) frente a la temperatura. El punto de cruce corresponde al punto Krafft.

4.1.5. Interfaz sólido-líquido. Humectación

Hasta ahora se ha considerado únicamente la interfaz líquido-líquido y líquido-vapor. Sin embargo, también interesa la interfaz sólido-líquido, ya que es la que está presente en las suspensiones y en el caso de emulsiones estabilizadas por sólidos finamente divididos. La noción de tensión interfacial que se ha desarrollado basándose en la movilidad de las moléculas de un líquido es relativamente evidente. Sin embargo, en el caso de un sólido, las moléculas se encuentran en una estructura más rígida sin disponer de movilidad. Pese a ello, los átomos y moléculas superficiales de un sólido también se encuentran en estado de tensión. La tensión superficial de un sólido es bastante difícil de medir directamente, por lo que se evalúa a través de aproximaciones.

El proceso de humectación se define como el desplazamiento en una superficie sólida de un fluido por otro. Participan en el proceso tres fases, dos de las cuales deberán ser fluidas y un sólido. Este capítulo va a limitarse al caso de un gas

que es desplazado de la superficie de un sólido por un líquido. Pueden considerarse tres momentos como los integrantes de un proceso de humectación: el esparcimiento, la adhesión y la inmersión.

A) Humectación por esparcimiento (spreading)

Un líquido ya en contacto con el sólido se extiende de forma que la interfaz sólido-líquido (SL) y líquido-gas (LG) aumenta a costa de la interfaz sólido-gas (SG). El coeficiente de esparcimiento S se define por la expresión

$$S = -\Delta G_s / A = \gamma_{SG} - (\gamma_{SL} + \gamma_{LG}) \qquad [4.11]$$

donde ΔG_s es el incremento de la energía libre de Gibbs que se origina como consecuencia del área interfacial sólido-líquido A. Si S es positivo o cero, el líquido se extenderá espontáneamente sobre el sólido. Si S es negativo, el líquido no se extenderá, sino que permanece como una gota que mantiene un ángulo determinado con el sólido. Éste es el ángulo de contacto y su valor en el equilibrio será el que proporciona una energía libre superficial total del sistema mínima (figura 4.7).

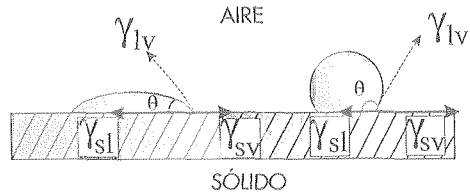


FIGURA 4.7. Determinación del ángulo de contacto entre un líquido y un sólido.

Por otra parte si un líquido se encuentra en equilibrio sobre un sólido manteniendo un ángulo de contacto θ y se fuerza su extensión sobre el mismo de forma que el área interfacial líquido-sólido aumente en dA, se producirá, además, un aumento de la interfaz líquido-vapor de valor $dA \cdot cos\theta$, así como en la energía libre del sistema:

$$dG = \gamma_{SL} \cdot dA + \gamma_{LG} \cdot dA \cdot \cos\theta - \gamma_{SG} dA \qquad [4.12]$$

y en el estado de equilibrio, $dG = 0$

$$0 = \gamma_{SL} + \gamma_{LG} \cos\theta - \gamma_{SG} \qquad [4.13]$$

es la denominada ecuación de Young. Utilizando algunas de las expresiones que ya se han visto, se llega a

$$\cos\theta = -1 + \frac{2 \times \sqrt{\left(\gamma_s^d \cdot \gamma_{LG}^d\right)}}{\gamma_{LG}} \qquad [4.14]$$

lo cual indica que para un mismo sólido, y si se selecciona una serie de líquidos no polares o muy poco polares

$$\left(\gamma_{LG}^d \approx \gamma_{LG}\right) \qquad [4.15]$$

El valor del ángulo de contacto disminuye con γ_{LG} hasta hacerse cero ($cos\ \theta = 1$) cuando γ_{LG} se hace inferior a determinado valor. Este valor se conoce como tensión crítica superficial del sólido, γ_c, y se puede utilizar para describir la humectabilidad de los sólidos.

B) Adhesión

En este caso, un líquido sin contacto inicial con el sólido entra en contacto con él y se adhiere al mismo. Entonces, el área de la interfaz líquido-gas disminuye y el trabajo de adhesión será

$$W_{adh} = -\frac{\Delta G_{adh}}{A} = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} - \gamma_{SL} = \gamma_{LG} \cdot \left(1 + \cos\theta\right) \qquad [4.16]$$

Esta expresión es conocida como la "ecuación de Young- Dupre".

C) Humectación por inmersión

Por último, también puede hablarse de humectación por inmersión cuando el sólido que no estaba en contacto inicial con el líquido se sumerge por completo en éste. En este caso, el valor del área de la interfaz líquido-gas no se modifica. El cambio en la energía libre causado por la inmersión de un sólido en un líquido es

$$\Delta G_i = \gamma_{SG} - \gamma_{SL} = \gamma_{LG} \cos\theta \qquad [4.17]$$

Si $\gamma_{SG} > \gamma_{SL}$, entonces $\theta < 90$ grados y la inmersión es espontánea, pero si $\gamma_{SG} < \gamma_{SL}$, entonces el ángulo de contacto es mayor de 90 grados y se necesitará trabajo para sumergir el sólido en el líquido.

Por tanto, son varios los factores que deben considerarse en el proceso de humectación. El trabajo de adhesión es el necesario para separar el sólido del líquido y es siempre positivo; de este modo, su contribución tiende a que el líquido se

extienda sobre el sólido espontáneamente. Pero este proceso requiere un aumento del área interfacial del líquido-sólido y líquido-gas. Un ángulo de contacto cero indica que las fuerzas de atracción entre el líquido y el sólido (adhesión) son iguales o mayores a las de cohesión del líquido. Se obtiene una humectación perfecta, y el líquido se dispone como una capa continua sobre el sólido. La humectación se hace peor a medida que las fuerzas de cohesión del líquido van haciéndose mayores que las de adhesión. Esto se refleja en valores crecientes del ángulo de contacto. Una humectación totalmente inexistente no es posible, ya que implicaría un ángulo de 180 grados y además requiere que W_{adh} sea cero o γ_{LG} infinito. Este extremo no es posible, ya que siempre existe cierta interacción entre el sólido y el líquido, por muy baja que sea. A niveles prácticos se considera que la humectación de un sólido es deficiente a partir de ángulos de contacto mayores de 90, ya que en este caso las gotas de líquido se mueven fácilmente por la superficie del sólido y no tienden a penetrar por sus poros.

Como se ha visto, son tres los procesos que intervienen en la humectación de un sólido por un líquido. En los tres casos una reducción del valor de γ_{SL} facilita el proceso de humectación; sin embargo, una reducción del valor de γ_{LG} no es siempre favorable. Por ejemplo, la adición de un agente tensioactivo favorece la humectación de un sólido hidrofóbico por un líquido, ya que W_{adh} aumenta y γ_{LG} disminuye, por lo cual θ disminuye. En cambio, en el caso de vidrio y agua, el ángulo de contacto aumenta incluso con bajas concentraciones de compuestos tipo ácidos grasos, ya que W_{adh} disminuye al reemplazarse la interfaz agua-vidrio por la agua-hidrocarbono.

Por otra parte, la rugosidad del sólido también ejerce un efecto sobre el ángulo de contacto. Si éste es menor de 90 y existen poros u hoquedades por las que el líquido se filtra, la superficie de contacto es ahora parcialmente sólida y parcialmente líquida, por lo que habrá zonas de contacto líquido-líquido que causan una disminución del valor del ángulo de contacto. Si, por el contrario, el ángulo inicial es mayor de 90, el líquido no podrá penetrar el sólido, por lo que en los poros existirá gas. Como no existe adhesión entre el aire atrapado en el sólido y el líquido, tendrá lugar un aumento del valor del ángulo de contacto.

En muchas ocasiones será necesario mejorar las propiedades de humectación de un sólido. Como agentes humectantes se usan tensioactivos. Un agente tensioactivo debe bajar el valor de γ_{LG} y además el de γ_{SL}. La elección deberá, además, adecuarse al tipo de superficie sólida, así como a otros factores: formación de espumas, toxicidad, CMC...). Un agente humectante de uso muy común es el AOT (dioctil sulfosuccinato sódico), ya que por sus características estéricas no tiende a formar micelas, lo cual permite obtener elevadas concentraciones de moléculas de tensioactivo sin asociar, que son las efectivas.

Otro caso en el cual se forma una interfaz sólido-líquido de interés es el de un sólido situado entre dos líquidos no miscibles entre sí. Imagínese el caso de una partícula esférica de radio r que se sitúa en la interfaz existente entre dos líquidos (1 y 2). Sea, además, esta partícula tan pequeña que se pueda despreciar el efecto que la gravedad ejerce sobre la misma. Existe un área de la partícula A_{1S} inmersa

en 1 y cuya tensión interfacial con ésta es γ_{1S}. Al área inmersa en el líquido 2, A_{2S}, le corresponde una tensión interfacial γ_{2S}. Además, la colocación de la partícula entre ambos supone la eliminación de cierta área interfacial entre 1 y 2, A_{12}, cuya tensión interfacial es γ_{12}. La posición de equilibrio de la partícula será aquélla en la que posea un mínimo de energía libre:

$$dG = \gamma_{1s} \cdot dA_{1s} + \gamma_{2s} \cdot dA_{2s} + \gamma_{12} \cdot dA_{12} = 0 \qquad [4.18]$$

Se llega, de este modo, a la ecuación de Young-Dupré para el equilibrio de ángulo de contacto.

$$\gamma_{2s} = \gamma_{1s} + \gamma_{12} \cdot \cos\theta \qquad [4.19]$$

La partícula tenderá a colocarse en la interfaz de tal forma que θ sea el ángulo de contacto en el equilibrio. La ecuación se satisface en una determinada posición de la esfera entre ambos líquidos y se obtiene dos valores complementarios de θ, uno agudo y otro obtuso. El líquido que forma el ángulo agudo es aquél que humecta mejor al sólido (figura 4.8).

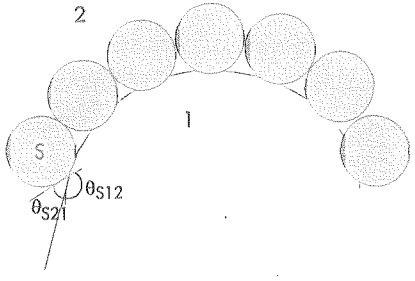


FIGURA 4.8. Situación de equilibrio para una partícula de sólido situada entre dos líquidos inmiscibles 1 y 2.

Si no se forma un ángulo de contacto, ello querrá decir que el sólido se incluye por completo en uno de los dos líquidos. En este caso si

$$\gamma_{2s} > \gamma_{1s} + \gamma_{12} \qquad [4.20]$$

el sólido se encontrará dentro del líquido 1, mientras que se hallará dentro del líquido 2 si se cumple que

$$\gamma_{1s} > \gamma_{2s} + \gamma_{12} \qquad [4.21]$$

Como se ha indicado, esta capacidad que tienen los sólidos anfipáticos finamente divididos de situarse en la interfaz entre dos líquidos tiene aplicación en la estabilización de emulsiones. Para ser efectivo, el sólido ha de poseer un carácter anfipático: humectarse preferentemente por una de las dos fases a la vez que poseer suficiente adhesión por la otra, de forma que se sitúe formando un film interfacial y no se sumerja totalmente en una de ellas. Si el sólido se incluye dentro de una de las dos fases y no en la interfaz, no tendrá utilidad como agente emulsificante.

4.1.6. *Interfaces curvas. La ecuación de Kelvin*

La mayoría de las interfaces con que nos encontramos en las formulaciones farmacéuticas son curvas. Una consecuencia de la tensión superficial es que existe una diferencia de presión a través de una interfaz curva, presión que es mayor en el lado cóncavo. Mediante la ecuación de Young-Laplace es posible relacionar la diferencia de presión que se establece a través de una superficie curva ΔP, con la tensión interfacial γ y los radios de curvatura R_1 y R_2 de la interfaz:

$$\Delta P = \gamma\left(\frac{1}{R_1}+\frac{1}{R_2}\right) \qquad [4.22]$$

En el caso de una esfera, ambas curvaturas son iguales por lo que la ecuación se simplifica a

$$P = \frac{2\gamma}{r} \qquad [4.23]$$

donde r es el radio de la esfera. Esta ecuación predice una relación inversa entre el radio de una gota o una burbuja y su presión interna. Dado que la presión dentro de una gota pequeña de líquido es mayor que la de un líquido en una superficie plana o una gota infinitamente grande, es de esperar que la presión de vapor dentro de la gota pequeña sea mayor.

Así, si el radio de una gota aumenta de r a $r+dr$, se tendrán dos efectos. Por una parte el área superficial aumenta de $4\pi r^2$ a $4\pi(r+dr)^2$, es decir, en $8\pi r\,dr$, a lo que le corresponde un aumento de energía libre superficial de $\gamma 8\pi r\,dr$. Por otra parte, este proceso implica la transferencia de dn moles de líquido desde una superficie plana (o gota infinitamente grande) cuya presión de vapor es p_o a la gota donde la presión de vapor es p_r; el incremento de energía libre será $dn\,R\,T\,ln(p_r/p_o)$. Si se igualan estos dos incrementos de energía libre, se obtiene

$$dn \cdot R \cdot T \cdot \ln\left(\frac{P_r}{P_o}\right) = 8\pi \cdot \gamma \cdot r \cdot dr \qquad [4.24]$$

y dado que dn es igual a $4\pi r^2 \cdot dr \cdot \rho / M$, se llega a

$$R \cdot T \cdot \ln\left(\frac{P_r}{P_o}\right) = \frac{2 \cdot \gamma \cdot M}{\rho \cdot r} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r} \qquad [4.25]$$

Donde ρ es la densidad de líquido; M, la masa molar, y V_m, el volumen molar. A menor radio de una gota, mayor será el cociente p_r / p_o. Esta expresión se conoce como la ecuación de Kelvin. Esta ecuación indica que un sistema de gotas de diferentes tamaño (y, por tanto, diferente presiones) será inestable y que las gotas más grandes aumentarán a costa de las más pequeñas.

De forma análoga, es posible escribir una ecuación que relacione la curvatura con los valores de solubilidad.

$$R \cdot T \cdot \ln\left(\frac{S_r}{S_o}\right) = \frac{2 \cdot \gamma \cdot M}{\rho \cdot r} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r} \qquad [4.26]$$

S_r es la solubilidad de una partícula de tamaño r, y S_o, la solubilidad de partículas infinitamente grandes. Ha de tenerse en cuenta que la solubilidad de equilibrio de una sustancia sólo se modifica con el radio de la partícula cuando éste es menor de 5 micras. Por ejemplo, la solubilidad de equilibrio a 25 °C es de 2,085 g/L cuando el tamaño medio de partícula es de 2 micras. Si el tamaño se reduce a 0,3 micras, la solubilidad de equilibrio aumenta a 2,476 g/L.

Esta ecuación encuentra aplicación en el envejecimiento de los sistemas dispersos de dimensiones coloidales. El fenómeno se denomina "crecimiento" o "maduración de Ostwald". En cualquier sistema disperso existe un equilibrio dinámico donde las velocidades de disolución y deposición de la fase dispersa están en equilibrio de acuerdo con su solubilidad en el medio de dispersión. En un sistema tipo sol polidisperso (con amplia distribución de tamaños), las partículas de menor tamaño tienen una mayor solubilidad en el medio que las mayores, de modo que las primeras tienden a disolverse mientras que las más grandes tienden a crecer. El efecto global es que las partículas grandes crecen a expensas de las pequeñas. En un sol constituido por una sustancia muy insoluble (por ejemplo, yoduro de plata, IAg), este fenómeno no tiene muchas consecuencias, ya que la insolubilidad tanto de las partículas mayores como de las pequeñas es muy baja. Sin embargo, en el caso de soles constituidos por materiales más solubles (carbonato cálcico), la magnitud de este proceso hace que no se puedan preparar dispersiones estables a no ser que se añadan agentes estabilizantes.

4.1.7. Bases fisicoquímicas: potencial electrocinético. Teoría de DLVO

Hasta ahora se ha visto cómo las fuerzas de interacción moleculares originan la tensión superficial e interfacial que tiene como consecuencia intentar reducir el

área de contacto entre las dos fases de un sistema disperso al mínimo posible. Otro aspecto básico que hay que considerar en el comportamiento de los sistemas dispersos, coloidales o no, es la interacción que se produce entre las partículas que los constituyen (por ejemplo entre las partículas de una suspensión o entre las gotas de una emulsión) y que también repercute sobre la estabilidad del sistema.

Prácticamente ningún sistema disperso heterogéneo es por completo estable. La estabilidad relativa de un sistema disperso depende, por tanto, de la velocidad de colisión entre las partículas y de la probabilidad de que las partículas "se queden unidas formando agregados" tras una colisión, ya que, de ser así, ello conduce a la separación progresiva de las dos fases. Asimismo, es de gran importancia el tipo y estructura de agregados que se producen. En algunos casos, las partículas se agregan muy lentamente, pero cuando lo hacen las estructuras que se forman, coagulados, son muy compactas, incluyendo en ellas poco disolvente. En otras ocasiones, se produce una rápida agregación, formándose agregados voluminosos de estructura poco rígida que incluye medio de dispersión en su interior; se denominan "floculados". El que se formen agregados tipo coagulado o floculado determina la redispersabilidad, estabilidad y, por tanto, utilidad de un sistema. Dado que el tipo y magnitud de las fuerzas de interacción entre las partículas coloidales determina el tipo de agregados que se forme, el estudio de estas fuerzas, su origen y el modo de modificarlas constituyen aspectos clave para obtener sistemas dispersos heterogéneos lo suficientemente estables para su utilización práctica.

Un avance decisivo en este sentido fue el establecimiento de una teoría cuantitativa que explicase los mecanismos de estabilización de los sistemas dispersos. Esta teoría se la conoce como la "teoría DLVO", una inicial por cada uno de los científicos que la postularon. El punto de partida de esta teoría es que la estabilidad de un sistema disperso está determinada por la suma de las fuerzas atractivas y repulsivas existentes entre sus partículas. Las fuerzas de atracción entre partículas son resultado de las fuerzas de dispersión, a menudo llamadas "de London-van der Waals". Las fuerzas de repulsión se establecen a consecuencia de la doble capa eléctrica que rodea a cada partícula. En un principio, esta teoría se desarrolló para describir sistemas dispersos estabilizados por medio de la carga eléctrica; posteriormente se extendió a sistemas estabilizados estéricamente (mediante capas de polímero adsorbidas sobre las partículas). La teoría DLVO incluye la descripción de:

- Las magnitudes de las fuerzas de atracción (dispersión) entre partículas.
- Las magnitudes de las fuerzas repulsivas debidas al solapamiento de las dobles capas eléctricas.
- Las magnitudes de las fuerzas debidas al solapamiento de las capas de polímero adsorbidas.

El origen de las fuerzas atractivas y repulsivas entre partículas dispersas y coloidales es el mismo que el de las fuerzas atractivas y repulsivas entre moléculas. La energía de interacción entre dos moléculas monoatómicas de un líquido depende

únicamente de la separación entre sus centros. A grandes distancias, la interacción es atractiva, debido a las fuerzas de London-van der Waals, y decaen con la potencia sexta de la distancia. A pequeñas distancias, el solapamiento de los orbitales electrónicos de las dos moléculas origina el predominio de las fuerzas repulsivas que, sin embargo, decaen rápidamente con la potencia duodécima de la distancia.

A) Fuerzas atractivas entre partículas de un sistema disperso

Las fuerzas de atracción que se establecen entre estas partículas son de la misma naturaleza que las intermoleculares de van der Waals (London), aunque existen ciertas diferencias. Las fuerzas de van der Waals intermoleculares decrecen con la sexta potencia y prácticamente no ejercen efecto alguno a distancias mayores de un nanómetro. La distancia entre las partículas de un sistema disperso suele ser mayor de un nanómetro; por tanto, las fuerzas de van der Waals entre los átomos de dos partículas tienen que ser, en cierta forma, aditivas, a fin de que su efecto se extienda hasta unas decenas de nanómetros. La energía potencial debida al efecto London (van der Waals) entre dos partículas de un sistema disperso del mismo material en un medio es siempre negativa (atractiva) y disminuye con la potencia n de la distancia (n puede ser dos, aunque varía hasta un máximo de 7 según la geometría y distancia de separación).

B) Fuerzas de repulsión entre partículas de un sistema disperso

Algunos de los aspectos más críticos de los sistemas dispersos heterogéneos y coloidales (por ejemplo, su estabilidad) dependen de las propiedades eléctricas existentes en la superficie de sus partículas. La mayoría de las partículas de un sistema disperso heterogéneo y/o coloidal, sean iónicas o no, presentan una carga eléctrica superficial. Por ejemplo, en prácticamente todos los sistemas que implican una interfaz sólido-líquido se ha demostrado la existencia de cargas de superficie en la interfaz, sobre todo si el líquido es agua. Generalmente, la interfaz con agua destilada está cargada negativamente. Otros líquidos, como el aceite de trementina, crean una interfaz positiva, y otros, como el éter de petróleo, no producen carga superficial. Existen diversos mecanismos por los que se genera la carga en la superficie de las partículas dispersas, de los cuales son los más comunes la disociación de grupos ionógenos, la disolución y la adsorción de iones.

1. Ionización de grupos ionógenos y disolución de iones

Muchos materiales poseen grupos químicos en su superficie que pueden ionizarse, por ejemplo reaccionando con los iones hidroxilo y los hidrogeniones de la disolución dispersante.También puede ocurrir que los diferentes iones que compo-

nen una sustancia iónica se disuelvan en diferente grado en el medio. Por cualquiera de estas causas se originará una superficie cargada en la partícula. A continuación se exponen algunos ejemplos de adquisición de carga por estos mecanismos.

- Una partícula constituida por proteínas puede *adquirir carga por ionización* de los grupos carboxilo y amino que existen en su superficie; lógicamente, la ionización dependerá del pH del medio y del pKa de los grupos. Se denomina "punto isoeléctrico" al pH al cual corresponde una carga neta cero, es decir, la proteína se encuentra como zwitterion; a pH menores la carga global neta será positiva y a mayores será negativa.
- Supóngase ahora una suspensión en agua de partículas de yoduro de plata. El sólido se encontrará en equilibrio con una disolución saturada de dichos iones y las concentraciones en disolución estarán determinadas por el producto de solubilidad. Si se incorpora un exceso de iones yoduro a la disolución, se consigue que la partícula se cargue negativamente. Por el contrario, si son los iones plata los que se encuentran en exceso en el medio, las partículas se cargarán positivamente. Dado que la concentración de estos iones plata y yoduro determinan la carga de las partículas y, por tanto, el potencial eléctrico en la superficie de las mismas, se denominan "iones determinantes del potencial". El punto de carga cero (PZC) es el negativo del logaritmo decimal de la actividad del ion determinante del potencial al cual la partícula posee carga cero. Si el ion determinante del potencial es el hidrogenión o los hidroxilos (como se verá en el ejemplo siguiente), se tratará lógicamente del pH. En el PZC no existe repulsión entre las partículas dado que no se encuentran cargadas.
- Las partículas de óxidos minerales, hidróxidos y sulfuros (sílice, óxido de hierro, sulfuro de arsénico, hidróxido de aluminio y de magnesio, etc.) suspendidas en agua también se cargan dependiendo del pH de la disolución: positivamente a pH bajos y negativamente a pH elevados. El equilibrio sería

$$\text{cristal} - MOH + OH^- \Leftrightarrow \text{cristal} - MO^- + H_2O$$
$$\text{cristal} - MOH + H_3O^+ \Leftrightarrow \text{cristal} - MOH_2^+ + H_2O$$

d) En el caso de una emulsión, la fase dispersa puede contener moléculas capaces de disociarse en contacto con la fase dispersante, con lo que se origina la carga en la superficie de los glóbulos (por ejemplo, un aceite vegetal que posea grupos carboxilo o tensioactivos iónicos).

2. *Adquisición de carga superficial por adsorción*

Como se ha indicado, las partículas suspendidas en agua suelen estar cargadas negativamente; también se ha observado que poseen una carga neta negativa las gotas de aceites hidrocarbonados o incluso de burbujas de aire dispersas en agua.

En algunos casos, ello se explica por la adsorción de compuestos iónicos a su superficie. La capacidad de adsorción de un ion está relacionada con su capacidad de hidratación, la cual depende a su vez de su concentración, peso atómico y tamaño. La envoltura constituida por el agua de hidratación supone un obstáculo que disminuye la capacidad de acercamiento del ion a la interfaz. En cambio, los iones menos hidratados están más libres y disponibles para la adsorción. Los cationes suelen estar más hidratados que los aniones y por ello poseen una mayor tendencia a permanecer en el medio acuoso dispersante, mientras que los aniones, más pequeños, menos hidratados y menos polarizantes, poseen mayor tendencia a ser adsorbidos en la superficie de la partícula. Como regla general, puede asumirse que los aniones se adsorben a las partículas más fácilmente que los cationes, lo cual carga negativamente a la fase dispersa. Por ejemplo, los glóbulos de parafina dispersos en soluciones acuosas de electrólitos diluidos o incluso de agua pura, poseen carga negativa. En este caso, los iones H_3O^+ provenientes de la disociación del agua son mayores y se encuentran más hidratados que los OH^-; por tanto, se encuentran en general más alejados que estos últimos de la interfaz.

Otras veces, el proceso se explica mejor por una desorción selectiva que por una adsorción selectiva. Por ejemplo, la fase oleosa de una emulsión puede tener mayor o menor tendencia a repeler o a desorber los iones según su naturaleza, estado de hidratación, estructura electrónica y polarizabilidad.

Por otra parte, las partículas de una suspensión o de una emulsión cuya superficie ya está de por sí cargada adsorben preferentemente contraiones (iones, tensioactivos iónicos...). Si la magnitud del fenómeno de adsorción de contraiones es suficiente, se puede incluso cambiar el signo de la carga eléctrica. Por ejemplo, partículas de IAg cargadas positivamente adsorben en su superficie tensioactivos aniónicos, pasando a poseer carga negativa a concentraciones de tensioactivos muy por debajo de su CMC. Ello se manifiesta en una disminución del potencial ζ (potencial eléctrico que refleja la magnitud y signo de la carga en la partícula) con la concentración de tensioactivo. Como se verá más adelante, este fenómeno se puede utilizar para mejorar la estabilidad de los sistemas dispersos.

3. Otras causas

Por último, existen otras causas que originan la aparición de cargas en la superficie de partículas. Éstas son la existencia de defectos en el cristal (si se reemplaza una especie iónica con otra de menor carga), la presencia de moléculas dipolares en la interfaz y la carga por fricción. Aunque no esté demostrado que las moléculas dipolares puedan contribuir directamente a la carga de las partículas dispersas, sí lo está que pueden modificar el ambiente eléctrico de la interfaz, ya que modifican el comportamiento de los iones presentes en la fase dispersante y tienden a compensar la carga de los iones existentes a nivel de la interfaz. Así, por ejemplo, cuanto más polarizada esté la interfaz por la presencia de dipolos permanentes o inducidos, menos efecto ejercerán sobre ella los iones de la fase dispersante.

La electrificación por fricción condicionada por la energía térmica o mecánica explica el comportamiento eléctrico observado en algunos sistemas dispersos en los cuales no existen electrólitos ni posibilidad de ionización. Según la regla de Cohen, la fase que posee una constante dieléctrica más fuerte se carga positivamente en contacto con la otra fase. Así, por ejemplo, el agua posee una constante dieléctrica elevada; por ello, los glóbulos de aceite en emulsiones O/W tienen una carga negativa, mientras que, por lo general, los glóbulos de agua en emulsiones W/O se cargan positivamente.

C) La doble capa eléctrica

Como se ha visto, la mayoría de las sustancias adquieren una carga eléctrica superficial cuando se introducen en un medio polar como el acuoso. Esta carga superficial de las partículas modifica la distribución de los iones del medio dispersante. Los iones del medio dispersante de igual carga que la partícula (coiones) son repelidos por la misma, mientras que los de carga opuesta (contraiones) son atraídos. Por otra parte, los iones también se mueven por efecto de la energía térmica que poseen. El balance entre estos dos fenómenos lleva a una disposición determinada de los coiones y de los contraiones alrededor de la superficie cargada de las partículas. Así se forma la denominada "doble capa eléctrica" constituida por la superficie cargada de la partícula y los contraiones que la neutralizan y que se encuentran en exceso sobre los coiones. Aunque a mayor distancia el conjunto parece eléctricamente neutro, la zona de desequilibrio eléctrico causada en el medio por la presencia de la partícula puede ser bastante grande en relación con el tamaño real de la misma. Así, partículas muy pequeñas, de 50 nm, pueden causar perturbaciones en un área de varias veces su diámetro. La teoría de la doble capa eléctrica trata sobre la distribución de los iones alrededor de partículas u otras superficies cargadas y, consecuentemente, de la magnitud de los potenciales eléctricos que se originan en el entorno de las mismas. La estructura de la doble capa eléctrica correspondiente a diversas superficies y geometrías ha sido muy estudiada, y se han desarrollado diferentes modelos que intentan explicar progresivamente mejor la realidad experimental. La razón de este interés en el caso de los sistemas dispersos heterogéneos se debe a ser un factor determinante de sus propiedades electrocinéticas y su estabilidad.

Uno de los primeros modelos propuestos fue el de Helmholtz, quien realizó los primeros estudios teóricos sobre el comportamiento de una interfaz electrificada. En este modelo, un mismo número de cargas de signo opuesto a las que posee la partícula en su superficie se dispone en una doble capa. Este modelo es muy poco realista, ya que, por una parte, excluye totalmente a los coiones de la doble capa, y por otra, no tiene en cuenta que los iones en disolución se encuentran en movimiento.

El siguiente modelo fue el propuesto por Gouy y Chapman (modelo de la doble capa difusa), quienes intentaron describir la distribución espacial de los contraiones con respecto a una superficie plana (figura 4.9). Para poder establecer las fun-

ciones que describen la distribución de los iones y el potencial en la región próxima a la superficie cargada, tuvieron que asumir que:

a) La carga superficial es uniforme y continua.
b) Los iones en disolución son cargas puntuales.
c) La única influencia del disolvente en la doble capa es la que se da a través de su constante dieléctrica, la cual permanece constante en toda la capa difusa.
d) El electrólito del medio es uno y simétrico.

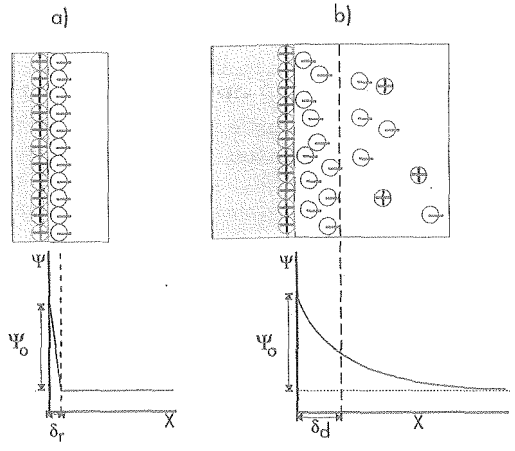


FIGURA 4.9. Representación esquemática de la estructura de la doble capa eléctrica. *a)* Modelo de Helmholtz, que muestra la capa rígida de espesor δr; *b)* modelo de Gouy y Chapman, o de la capa difusa de espesor δδ (δδ = 1/κ).

Los iones de la doble capa difusa se encuentran sometidos a dos efectos de tipo opuesto. Uno es el de las fuerzas eléctricas que tienden a colocar los contraiones cerca de la superficie; el otro es la agitación térmica que tiende a descolocarlos. Si se asume una carga positiva en la superficie, el potencial eléctrico en la misma será ψ_o y disminuirá a medida que se aleje de ella. Así pues, es posible representar ψ en función de la distancia x a la partícula. En cualquier punto, el potencial ψ determina la energía potencial de un electrón $z \cdot e \cdot \psi$ en el campo eléctrico, siendo e la carga del electrón, y z, su valencia. La probabilidad de encontrar un ion en un punto determinado será proporcional al factor de Boltzmann $e^{-ez\psi/kT}$ y en el caso de un electrólito constituido por dos iones de igual carga pero contraria, $+z$ y $-z$, podría calcularse el valor de n_+ y n_-, que son el número de iones positivos y negativos por unidad de volumen:

$$n_+ = n_o e^{\frac{-z \cdot e \cdot \psi}{kT}} ; n_- = n_o e^{\frac{-z \cdot e \cdot \psi}{kT}} \qquad [4.27]$$

En la ecuación, ψ es el potencial; $z \cdot e \cdot \psi$, la energía potencial de cada ion; z, la valencia; y e, la carga del electrón, y n_o, la concentración nominal de cada especie iónica (figura 4.10).

Las cargas positivas serán repelidas por la superficie y las negativas atraídas; por otra parte el sistema en su conjunto deberá ser eléctricamente neutro, lejos de la partícula $n_+ = n_-$, sin embargo cerca de la superficie habrá un exceso de carga negativa sobre la positiva de forma que existe una carga neta contrarrestada por la existente en superficie.

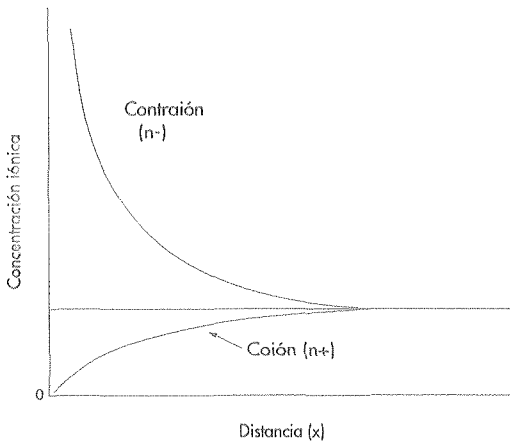


FIGURA 4.10. Variación de la concentración de coiones y contraiones en función de la distancia a la superficie de la partícula.

Por otra parte la densidad de carga neta a cualquier punto, ρ, será

$$\rho = z \cdot e \cdot \left(n_+ - n_-\right) = -2 \cdot z \cdot e \cdot n_o \cdot sinh\left(\frac{z \cdot e \cdot \psi}{k \cdot t}\right) \qquad [4.28]$$

Gouy-Chapman llegan a una expresión para el potencial (en casos en los que se puede utilizar la aproximación de Debye-Huckel):

$$\psi = \psi_o e^{-k \cdot x} \qquad [4.29]$$

Por tanto, cuando los potenciales son bajos, el potencial decrece exponencialmente con la distancia a la partícula cargada. Cerca de la partícula, los potenciales son más altos y la aproximación de Debye-Huckel no es válida; en esta zona, el potencial disminuye más rápidamente que de forma exponencial.

El valor $1/k$ es la distancia a la cual el potencial ha alcanzado la fracción $1/e$ de su valor en la superficie y se toma como el espesor de la doble capa. Por su parte, k puede calcularse a partir de la siguiente ecuación:

$$k = \sqrt{\frac{2 \cdot e^2 \cdot N_A \cdot c \cdot z^2}{\varepsilon \cdot k \cdot T}} \qquad [4.30]$$

donde c es la concentración de electrólito; e y Z, la carga del electrón y la valencia; N_A, el número de Avogadro, y ε, la constante dieléctrica del medio. Por otra parte, es posible relacionar el potencial de carga superficial con la densidad de carga superficial σ_o y con la composición iónica del medio (a través de k):

$$\sigma_o = \varepsilon \cdot k \cdot \psi_o \qquad [4.31]$$

Así, si la doble capa de difusión se comprime (k aumenta), por ejemplo mediante la adición de electrólito, se producirá un aumento en σ_o, una disminución en ψ_o o ambos cambios. Por ejemplo, el potencial ψ_o de una partícula de yoduro de plata depende de la concentración de iones plata y yoduro en disolución. Si se añade un electrólito inerte, éste causará un aumento de k y por tanto de σ_o con fin de mantener el potencial ψ_o constante. Por su parte, σ_o se modificará mediante la adsorción en superficie de iones plata o de yoduro. En cambio, la densidad de carga de una partícula ionógena permanece constante al añadir electrólito inerte (siempre que esta adición no modifique la ionización de la partícula) y, por tanto, tendrá lugar una disminución del potencial de superficie.

El tratamiento de la doble capa de Gouy-Chapman se basa en que los iones del medio son cargas puntuales. Sin embargo, los iones tienen un tamaño finito y este tamaño establece donde se sitúa la frontera interior de la porción difusa de la doble capa. Es decir, a distancias menores de este tamaño debería considerarse que el ion se encuentra más bien adsorbido y no libre. Stern plantea así su modelo de doble capa que consta de dos regiones: una interior denominada "capa de Stern" y otra exterior, "capa de Gouy-Chapman" o región difusa, que se encuentran separadas por el plano de Stern (figura 4.11).

Los iones adsorbidos son aquellos que están lo suficientemente unidos (aunque sea temporalmente) a la superficie de la partícula, bien por fuerzas electrostáticas, bien de van der Waals, como para superar la agitación térmica. Estos iones pueden encontrarse parcialmente deshidratados y sus centros se sitúan en la capa de Stern. Aquellos iones cuyos centros están localizados más allá del plano de Stern

forman la parte difusa de la doble capa. Para esta porción difusa se puede aplicar lo visto anteriormente en el modelo de Gouy-Chapman.

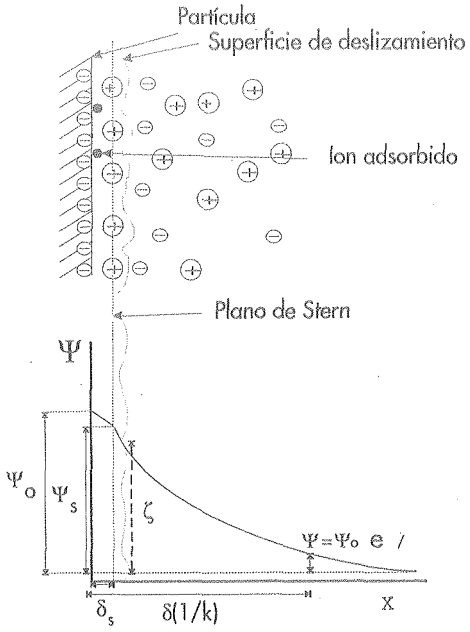


FIGURA 4.11. Representación esquemática de la estructura de la doble capa eléctrica de acuerdo con el modelo de Stern. Se considera $1/\kappa$ como el espesor de la doble capa y es la distancia a la cual el potencial alcanza un valor de $\Psi o/e$. El valor del potencial ζ corresponde al potencial existente en el plano de deslizamiento de la partícula con respecto al medio.

En este modelo el potencial, varía desde ψ_o, o potencial de superficie, hasta ψ_s, o potencial de Stern a través de la capa de Stern, y desde ψ_s hasta un valor de cero a lo largo de la capa difusa. La caída del potencial a lo largo de la capa de Stern es lineal, ya que no existen cargas libres.

Otro aspecto interesante es que la adsorción a la superficie puede tener lugar tanto para los coiones como para los contraiones (figura 4.12a y 4.12b). Así, en el caso general, la adsorción de contraiones predomina sobre la de coiones. Si los contraiones son polivalentes o tensioactivos, es posible que la adsorción sea suficiente para provocar un cambio del signo de la carga dentro de la capa de Stern y que ψ_o y ψ_s tengan signos contrarios. Una adsorción predominante de co-iones llevaría a un valor de ψ_s de igual signo que ψ_o, pero de mayor magnitud.

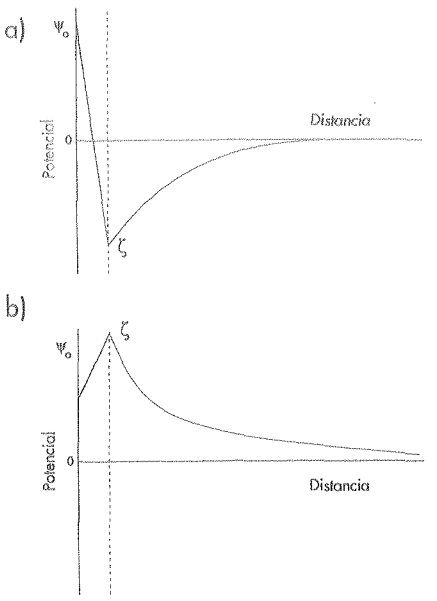


FIGURA 4.12. Modificación de los valores de potencial causados por la adsorción de: a) tensioactivos o contraiones polivalentes y b) coiones con actividad superficial.

D) Fenómenos electrocinéticos y potencial ζ

Por desgracia, pese al interés que poseen los potenciales en la superficie de las partículas, el de Stern no puede medirse de forma directa; por ello se recurre a la medida de otros potenciales que *sí* pueden cuantificarse, el más utilizado de los cuales es el potencial ζ.

El potencial ζ (figura 4.11) es un potencial que se mide en el transcurso de fenómenos electrocinéticos, como por ejemplo, durante la electroforesis. Los fenómenos electrocinéticos tienen lugar cuando se desplaza la porción móvil de la doble capa (capa difusa) con respecto a la superficie cargada. Por ejemplo, si se aplica un campo eléctrico sobre una superficie cargada, se ejercerá una fuerza sobre todo el sistema. La superficie cargada (las partículas, incluyendo la porción adsorbida) tiende a moverse en una dirección, mientras que los iones de la porción móvil tienden a migrar en la dirección opuesta arrastrando disolvente con ellos (y por tanto causando un flujo). A esta situación corresponden los fenómenos de electroforesis (movimiento de una superficie cargada relativo a un líquido estacionario mediante la aplicación de un campo eléctrico) y la electroósmosis (movimiento de un líquido respecto a una fase estacionaria cargada causado por la aplicación de un campo eléctrico). Análogamente, si se fuerza el desplazamiento de la porción móvil con respecto a la superficie cargada

se creará un campo eléctrico. A esta situación corresponden los fenómenos de potencial de flujo (creación de un campo eléctrico al hacer fluir un líquido a través de una fase estacionaria cargada) y de potencial de sedimentación (campo eléctrico causado por el movimiento de partículas cargadas con respecto a un líquido estacionario).

El potencial ζ, o potencial electrocinético, es el potencial que se establece entre el plano de deslizamiento de la partícula con respecto a la disolución de electrólito y el punto donde se restablece la neutralidad eléctrica. Como ya se ha indicado, cuando se aplica un campo eléctrico a un sistema disperso, una de las fases se desplazará con respecto a la otra. El movimiento será función del campo aplicado y de las fuerzas que se oponen al desplazamiento, como la viscosidad. El plano de deslizamiento de la fase que se mueve con respecto a la otra no coincide exactamente con la interfaz entre la partícula y el medio dispersante; si así fuera, la medida del potencial ζ proporcionaría una medida directa del potencial electrostático en la superficie de la partícula. El plano de deslizamiento se sitúa más allá del plano de Stern e incluye las moléculas e iones adsorbidos y el agua que se encuentra formando solvatos. Así pues, el valor del potencial ζ suele ser ligeramente inferior al de Stern (ψ_s). Sin embargo, muchas veces se asume que las diferencias entre ambos son pequeñas y se utiliza indistintamente. Las diferencias existentes entre el potencial de Stern y el potencial ζ son mayores cuanto más elevados sean los valores de potencial existentes y cuando existan elevadas concentraciones de electrólitos. La adsorción de tensioactivos no iónicos ocasiona que la superficie de deslizamiento se sitúe a bastante distancia del plano de Stern, con lo que el potencial ζ será significativamente menor que el potencial de Stern en este caso.

De forma general, se puede admitir que el valor del potencial ζ constituye una buena aproximación al potencial de Stern y su determinación es de gran interés cuando se pretende estudiar cómo la carga de la partícula modifica el comportamiento de agregación, flujo, sedimentación, filtración, etc., de un sistema disperso. Así, por ejemplo, a medida que se incrementa la concentración de electrólito, disminuye el valor del espesor de la doble capa ($1/k$), "se comprime" la doble capa. Ello significa que la distancia a la que el potencial decae hasta alcanzar el valor $1/e$ del inicial es menor, y también lo será el potencial ζ. Por otra parte, los iones adsorbidos pueden disminuir el valor del potencial de Stern y, consecuentemente, el del potencial ζ sin que se comprima la doble capa en este caso.

La determinación del potencial ζ permite estimar la contribución electrorrepulsiva y electrocinética a la estabilidad de los sistemas dispersos heterogéneos. Por ejemplo, la repulsión electrostática puede impedir la agregación de las partículas dispersas y se opone a la coagulación y floculación. En el caso de emulsiones, la repulsión electrostática disminuye la tensión interfacial y favorece la dispersión.

E) Estabilidad de Sistemas Dispersos y teoría de la DLVO

Las partículas de un sistema disperso siguen un movimiento browniano continuo y, por tanto, colisionan entre sí continuamente. Si tras la colisión no se pro-

ducen asociaciones permanentes, las partículas permanecerán separadas. Pero si las partículas que forman una dispersión colisionan y tras ello permanecen unidas a consecuencia de las fuerzas de atracción existentes entre ellas, se producirá la inestabilización de la dispersión. En cambio, si la repulsión entre ellas es suficiente, se separarán tras la colisión y la dispersión será estable. El que suceda una cosa u otra dependerá del balance entre las fuerzas repulsivas y atractivas que se establezcan en cada caso. Esto constituye un aspecto crítico en el campo de la formulación de suspensiones y emulsiones farmacéuticas.

Dos grupos de científicos independientes, Deryagin y Landau, por una parte y Verwey y Overbeek, por otra, desarrollaron una teoría para establecer la estabilidad de un sistema disperso en función de los cambios energéticos que ocurren cuando las partículas se acercan entre sí. Como se indica al comienzo de este epígrafe, para calcular la energía de interacción entre dos partículas se suma la energía de repulsión (debida al solapamiento de las dobles capas eléctricas) con las de van der Waals y London, que son de atracción. Si se calculan los valores de estas energías cuando las partículas se encuentran a distintas distancias, se puede conocer la energía de interacción existente entre las partículas en función de la distancia. Si se representa la energía potencial del sistema en función de la distancia, se obtiene una curva de energía potencial de perfil característico y cuya forma dependerá del balance de fuerzas repulsivas y atractivas a cada distancia.

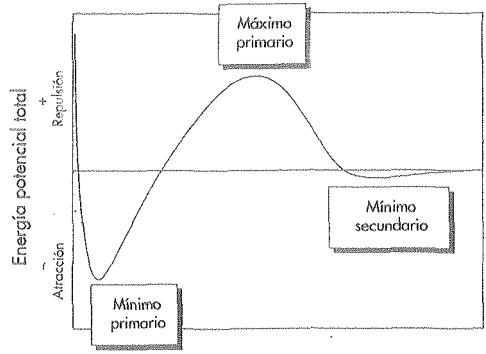


FIGURA 4.13. Curva típica de energía potencial total en función de la distancia de separación entre dos partículas del mismo material, según la teoría de la DLVO.

Se va a ver primero lo que ocurre en un perfil típico (figura 4.13). Para dos partículas del mismo material, la energía de repulsión debida al solapamiento de la capa eléctrica es una función exponencial de la distancia entre ellas y se manifiesta dentro de distancias del rango de $1/k$; las de atracción varían de forma inversa

con la potencia de la distancia (esta disminución es más lenta que la exponencial). Las fuerzas de van der Waals atractivas predominan a distancias tanto muy pequeñas como muy grandes. A distancias intermedias pueden darse distintas situaciones (distintos perfiles de curva) dependiendo del tipo de fuerzas que predominen (figura 4.14). Se pueden describir dos situaciones generales:

- Aquellas en las que las fuerzas repulsivas nunca son superiores a las de atracción y que corresponden a sistemas inestables.
- Aquellas en las que existe un máximo de energía repulsiva, denominado "máximo primario".

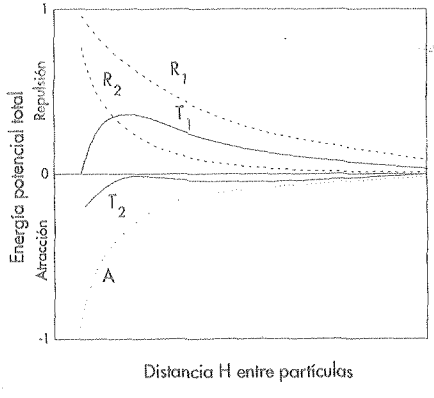


FIGURA 4.14. Curvas de energía potencial en función de la distancia existente entre dos partículas. Las curvas R1 y R2 representan la energía de repulsión entre las partículas 1 y 2. La curva A corresponde a la curva de atracción entre ambos tipos de partículas, y T1 y T2, a la energía potencial total obtenida tras la suma de ambas: T1 = A + R1 y T2 = A + R2.

A *separaciones* pequeñas la energía de repulsión alcanza un valor finito, mientras que las fuerzas de atracción aumentan marcadamente; esto determina la existencia de "un pozo energético" llamado el "mínimo primario". A estas distancias pequeñas predominan, por tanto, las fuerzas atractivas, y las partículas situadas a estas distancias tan cortas no poseen la suficiente energía como para vencer la atracción entre sí y separarse. Si las partículas de un sistema se acercan a estas distancias, interaccionarán fuertemente y no podrán separarse, lo cual conduce a una inestabilización del sistema.

Así pues, de cara a la estabilidad de los sistemas interesa evitar que las partículas caigan en este mínimo primario. La facilidad con que ello se produzca dependerá de la existencia y la altura del máximo primario. Si existe un máximo primario y es elevado, las partículas no poseen la energía térmica (kT) suficiente como para vencer la repulsión que existe entre ellas, por lo que no se acercarán, evitándose

así que caigan en el mínimo primario. La altura de este máximo primario depende de la magnitud del potencial de Stern, del potencial ζ y también del rango en que se manifiestan las fuerzas repulsivas (valor dependiente de $1/k$ y de la fuerza iónica) (figura 4.15). Si el máximo primario es bajo o no existe se producirá la coagulación del sistema (agregación irreversible) ya que las partículas podrán vencer la baja repulsión existente entre ellas y caer en el mínimo primario.

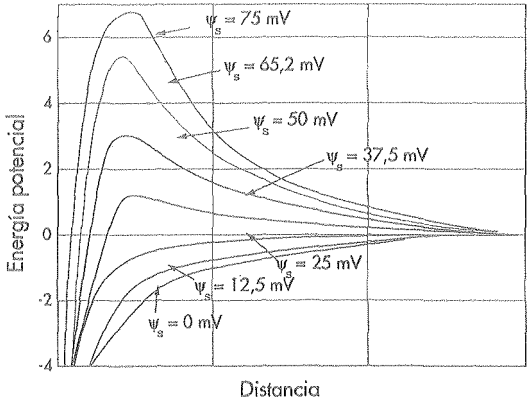


FIGURA 4.15. Influencia del potencial de Stern, ψ_s, sobre la energía potencial total de interacción de dos partículas esféricas.

Como se ha indicado, las fuerzas de atracción tienen un alcance mayor que las de repulsión. De este modo, se observa que a grandes distancias pueden volver a predominar las fuerzas atractivas sobre las repulsivas. Ello determina la existencia del denominado "mínimo secundario". Si la profundidad de este mínimo es mayor que la energía térmica de las partículas (kT), se producirá la floculación de las partículas tras su colisión. Si la profundidad del mínimo secundario es menor que la energía térmica de las partículas, éstas no se agregarán tras la colisión. La profundidad del mínimo secundario depende de las fuerzas atractivas, que en el caso de partículas esféricas son proporcionales al tamaño. Por tanto, la profundidad del mínimo también es proporcional al tamaño de las partículas. Así, la existencia de mínimos secundarios es más probable en el caso de partículas grandes. La adición de electrólito, además de reducir el potencial ζ y comprimir la doble capa, baja el máximo primario y hace más profundo el mínimo secundario. En esto se basa la técnica de la floculación controlada.

La naturaleza del agregado tipo floculado que se forma en el mínimo secundario es diferente a la del agregado tipo coagulado que se forma en el mínimo primario. La distancia de equilibrio entre las partículas que han caído en el mínimo secundario es mayor que cuando se encuentran en el mínimo primario; de hecho,

es varias veces la longitud de Debye. Por ello, el floculado es fácilmente redispersable, mientras que el coagulado es irreversible. Este comportamiento que se produce en el mínimo secundario tiene gran utilidad práctica.

La energía de interacción entre las partículas y, por tanto, la estabilidad del sistema varía con el valor del potencial ζ y con la fuerza iónica del medio. En la figura 4.16 se aprecia el efecto de la adición del electrólito sobre la energía de interacción (manteniendo el potencial de superficie constante). Se comprime la doble capa y se disminuye el potencial ζ, se baja el máximo primario, y el mínimo secundario se hace más profundo. Finalmente, se llega a la desaparición del máximo primario, con lo que únicamente persisten fuerzas de atracción que llevan a la coagulación del sistema.

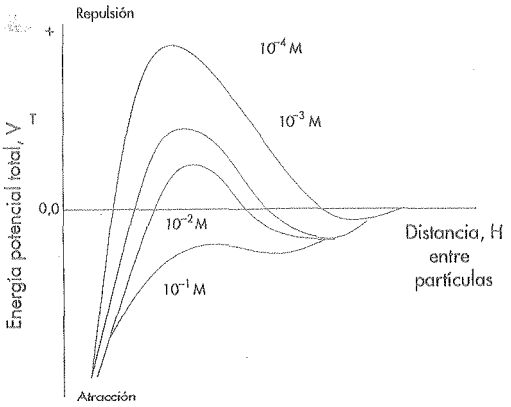


FIGURA 4.16. Influencia de la concentración de electrólito sobre la energía potencial total de interacción de dos partículas esféricas.

Esta concentración de electrólito a la que comienza la coagulación se denomina "concentración crítica de coagulación" (CCC) y se ha comprobado que su valor depende mucho de la valencia del ion coagulante. Así, si de un ion monovalente se requiere 100 unidades de concentración para producir la coagulación, de un divalente se requiere una unidad de concentración y de un trivalente 0,1. También se ha comprobado en muchos sistemas que el potencial de Stern disminuye marcadamente con la valencia del contraion. Se cree que esto es debido parcialmente a que los contraiones de valencia más elevada tienden a adsorberse más fuertemente en la capa de Stern, disminuyendo el potencial.

Cuando la concentración de contraiones es lo suficientemente alta, la suspensión puede estabilizarse otra vez, ya que la adsorción de contraiones cargados llega al punto en que se invierte el signo de la carga. Ésta es la concentración crítica de estabilización (CSC).

F) Estabilización de sistemas dispersos

Los sistemas dispersos liofóbicos no son nunca estables en un sentido termodinámico. Sin embargo, desde un punto de vista práctico se consideran estables aquellos en los cuales la coagulación es lo suficientemente lenta comparada con su tiempo de utilización. La velocidad con que un sistema coagula depende, como se ha visto, de la frecuencia con que sus partículas se encuentran y de la probabilidad de que su energía térmica sea suficiente para superar la repulsión que exista entre ellas. Un sistema disperso es inestable si las colisiones llevan a la formación de agregados irreversibles de partículas; este proceso se denomina "coagulación". Otro proceso de inestabilización no irreversible es la floculación. Para que un sistema sea estable por tiempos apreciables habrá que impedir la coagulación para lo cual se puede recurrir a dos mecanismos (cuadro 4.2):

a) Estabilización electrostática que consiste en proporcionar una carga eléctrica a las partículas, de forma que al tener la misma carga, se repelan al acercarse. Se puede, así, jugar con los distintos factores vistos: la fuerza iónica, la adsorción de contraiones etc.
b) Estabilización estérica que consiste en recubrir las partículas con una capa adsorbida de un material (por ejemplo, un polímero) que evita que se acerquen mucho (figura 4.17). La utilización cada vez más frecuente de macromoléculas no iónicas como estabilizantes de emulsiones y suspensiones ha exigido ampliar la teoría de la DLVO para considerar la existencia de otros tipos de fuerzas que intervienen en la estabilización del sistema. Supóngase unas partículas en cuya superficie se han adsorbido polímeros no iónicos. Cuando las capas de polímero se acerquen, se producirá una interacción estérica entre ellas que causa la repulsión entre las mismas; así, las partículas no pueden acercarse a distancias menores de dos veces el espesor de la capa de polímero adsorbido, evitándose que caigan al mínimo primario.

CUADRO 4.2
Comparación de los métodos de estabilización estérica y electrostática en sistemas dispersos

ESTABILIZACIÓN ESTÉRICA	ESTABILIZACIÓN ELECTROSTÁTICA
Insensible a electrólitos	Coagula al adicionar electrólitos
Eficaz en dispersiones acuosas y no acuosas	Mayor efectividad en dispersiones acuosas
Eficaz con fracciones de volumen de partículas tanto altas como bajas	Mayor efectividad con fracciones de volumen de partícula baja
Procesos reversibles de floculación frecuentes	Procesos de coagulación irreversible frecuentes
Buena estabilidad en ciclos de congelación-fusión	La congelación produce con frecuencia coagulación irreversible

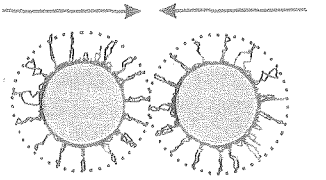


FIGURA 4.17. Efecto de la estabilización estérica sobre la aproximación de dos partículas esféricas.

Puede explicarse la repulsión estérica sobre la base de los cambios que tienen lugar en la energía libre cuando se acercan dos partículas cubiertas de polímero. Los cambios en energía libre, entalpía y entropía se relacionan por la ecuación de *Gibbs-Helmholtz*:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad [4.32]$$

Para que el sistema disperso sea estable se necesita un valor positivo de ΔG; si éste es negativo, se produce la agregación del sistema. Para obtener este valor positivo se pueden dar diversas circunstancias. Por ejemplo, puede ocurrir que tanto ΔH como ΔS sean negativos, pero de tal forma que $T\Delta S$ es mayor que ΔH. Es la entropía la que se opone a la agregación del sistema y, además, este factor entrópico es superior al entálpico. Por eso se le llama "estabilización entrópica". La pérdida de libertad conformacional que experimentan las cadenas de polímero al acercarse supone una disminución de la entropía, por lo que la energía libre del sistema aumenta, lo que favorece la repulsión. La interpretación y compresión de las cadenas de los polímeros reduce la entropía porque fuerza a las cadenas a ordenarse; éste es un proceso no espontáneo y que, por tanto, requiere que se gaste trabajo.

En el caso de la estabilización entálpica, ocurre que tanto ΔH como ΔS son positivas, pero ΔH es mayor que $T\Delta S$. En este caso, la entropía favorece la agregación, pero el aumento de la entalpía que se origina con el acercamiento es el factor que predomina y es la causa de la repulsión. Este efecto es típico en el caso de dispersiones acuosas estabilizadas con polímeros que poseen cadenas de polioxietileno. Estas cadenas se encuentran hidratadas y mantienen puentes de hidrógeno con las moléculas acuosas que cuentan así con cierta estructuración y que han perdido ciertos grados de libertad. Si se produce el contacto entre las cadenas de polímero, parte de esta agua será liberada y pasará a un estado más libre. Para que ello ocurra se le debe suministrar energía (cambio positivo de entalpía). Por otra parte, aunque también en este caso pueda existir un descenso de la entropía por la pérdida de libertad conformacional del polímero, este descenso es superado ampliamente por el aumento de la entropía de las moléculas de agua.

A esto se le añade un efecto osmótico que surge a medida que las cadenas de partículas vecinas se concentran en una región. El disolvente trata de diluir esta región concentrada y de aquí surge un presión osmótica que tiende a separar las partículas.

Los estabilizantes estéricos suelen ser tensioactivos de tipo polimérico, contando con una porción liofóbica que se adsorbe a la partícula y una cadena liofílica que se encuentra libre en el medio de dispersión. El cambio de energía libre que tiene lugar cuando las cadenas de polímeros interaccionan depende de la temperatura, la presión y la composición de disolvente. Si el medio de dispersión es un buen disolvente para la porción liofílica del polímero, la interpenetración de las cadenas de polímero entre sí no resulta favorable y aumentará la repulsión de las partículas entre sí. Si por el contrario el medio no es un buen disolvente la interpenetración de las cadenas de polímero entre sí es un proceso favorable y el resultado en una mayor atracción. En este último caso, la interpenetración de las cadenas tendrá lugar hasta que se produzca la repulsión elástica.

Mediante estos fenómenos se pueden estabilizar sistemas dispersos, incluso aquellos en los cuales el potencial ζ tiene valores insignificantes. La estabilización entálpica es la más frecuente en medios acuosos, y la entrópica, en medios no acuosos. Por otra parte, dado que por el efecto elástico la agregación en el mínimo primario (coagulación) no tiene lugar, los sistemas suelen ser fácilmente redispersables.

4.1.8. Bases fisicoquímicas: sedimentación

La fuerza que origina la sedimentación es bien la gravedad o bien una fuerza centrífuga que se aplica sobre un sistema. Considérese el caso de una partícula sin carga de masa m y volúmen específico v que se encuentra inmersa en un medio de densidad ρ. La fuerza que causa la sedimentación es independiente de la solvatación o de la forma de la partícula y su valor es $m(1-v\rho)g$, donde g es la aceleración debida a la gravedad o a una fuerza centrífuga, y el factor $(1-v\rho)$, el término que introduce el empuje que experimenta la partícula hacia arriba por el fluido desalojado. El medio líquido opone una resistencia al movimiento de la partícula que se debe a la viscosidad. Si la velocidad no es muy elevada (tal es el caso de partículas dispersas en medios acuosos), esta resistencia es proporcional a la velocidad de la partícula y aumenta rápidamente hasta hacerse igual a la fuerza que la lleva hacia abajo. Cuando ambas fuerzas se igualan, se cumple que la partícula posee una aceleración cero y una velocidad terminal dx/dt. Se cumple entonces que $m(1-v\cdot\rho)$ $g = f$. En esta expresión, f es el coeficiente de fricción de la partícula con el medio. En el caso de partículas esféricas, el coeficiente de fricción se puede obtener a partir de la ley de Stokes, $f = 6\cdot\rho\cdot\eta\cdot r$, en la que η es la viscosidad del medio, y r, el radio de la partícula. Si ρ_2 es la densidad de la partícula esférica y es igual a $1/v$, y si dx/dt es la velocidad de sedimentación, entonces se cumple que

$$\frac{4}{3}\pi\cdot r^3\left(\rho_2-\rho\right)g = 6\pi\cdot\eta\cdot r\frac{dx}{dt} \qquad [4.33]$$

o bien

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)g}{9\eta} \qquad [4.34]$$

La utilización de la ley de Stokes asume que el movimiento de la partícula es extremadamente lento, la suspensión es muy diluida y el medio líquido es continuo comparado con las dimensiones de la partícula.

Los efectos de la gravedad se contrarrestan con el movimiento browniano de las partículas. Así, en el caso de sistemas coloidales es muy difícil basarse únicamente en la fuerza de gravedad para realizar estudios sobre la sedimentación de las partículas, ya sea porque el tiempo de sedimentación resulte muy largo o porque ésta no se produzca (como en el caso de partículas muy pequeñas). Si se quiere, por tanto, estudiar cómo sedimentan partículas dispersas pequeñas, habrá que utilizar fuerzas mayores que la gravedad, para lo cual se utilizan las centrífugas. En este caso

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)x \cdot w^2}{9\eta} \qquad [4.35]$$

fórmula en la w es la velocidad angular, y x, la distancia de la partícula al centro de rotación.

El tratamiento del proceso de sedimentación se complica cuando las partículas dispersas están cargadas, ya que los contraiones dispuestos a su alrededor sedimentan de forma más lenta que ellas. Así se crea un potencial que tiende a restaurar la situación inicial de electroneutralidad mediante la aceleración de la sedimentación de los contraiones y una sedimentación más lenta de la partícula.

El proceso de sedimentación se puede aprovechar para investigar el tamaño y forma molecular o particular de los sistemas dispersos. Una posibilidad es el método de velocidad de sedimentación en el cual se aplica un campo centrífugo elevado y se mide el movimiento de las partículas. Éste se registra mediante los cambios en la concentración con el tiempo. Con el segundo procedimiento, método de equilibrio de sedimentación, el sistema se somete a un campo centrífugo bajo. Se espera entonces hasta que los procesos de sedimentación y de difusión se equilibren y se estudia la distribución de las partículas en el equilibrio.

Además de que el proceso de sedimentación interese porque se pueda utilizar para obtener información sobre los sistemas dispersos, también interesa por su gran repercusión sobre la estabilidad de los mismos. Son ejemplo de ello, la formación de cremas en el caso de emulsiones o la formación de sedimentos en las suspensiones.

4.1.9. Reología

La reología estudia cómo se deforma y fluye la materia cuando se le somete a una presión. Ésta puede ser una tensión, una compresión o una fuerza de cizalla. Aunque en general los sistemas dispersos y coloidales se comportan de forma muy similar a los líquidos cuando son sometidos a una tensión o una compresión, su comportamiento es, en cambio, muy diferente cuando se les aplica fuerzas de cizalla.

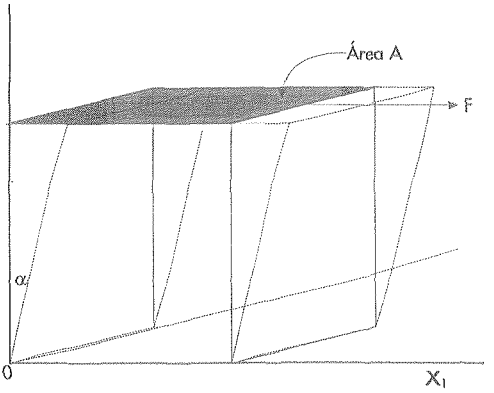


FIGURA 4.18. La aplicación de una fuerza de cizalla S (F/A) produce una tensión γ (tangente α).

Imagínese el ejemplo de la figura 4.18. La porción inferior del material se mantiene estacionaria, mientras que la superior es empujada con una fuerza F que actúa en la dirección x en un área A. Esta fuerza aplicada por unidad de área es lo que se llama "fuerza de cizalla, y causará una deformación γ" en el material. Una vez que la fuerza haya cesado, podrán darse varias situaciones: que el material retorne a su forma original, que permanezca en la nueva posición (habrá ocurrido un flujo) o que se recobre sólo parcialmente. Estos tres comportamientos son los típicos de los materiales sólidos, líquidos y plásticos, respectivamente. A pesar de que pueda parecer una clasificación sencilla, la mayoría de los materiales puede comportarse de una u otra forma dependiendo de la escala de tiempo empleada en la aplicación de la fuerza y en la medida de la deformación. Cuanto menor sea el tiempo empleado, más tenderá el comportamiento a ser de tipo sólido (elástico). Las rocas son un claro ejemplo de lo que se considera un material sólido; sin embargo, si las unidades de tiempo son geológicas, se puede hablar del flujo de las mismas. Análogamente, el impacto que una persona sufre al caer al agua desde un acantilado es parecido al que se sufre al impactar contra un cuerpo sólido.

Podemos considerar por tanto, que cualquier sistema se comportará como un sólido (elástico) si el tiempo de medida es lo suficientemente pequeño, mientras que a tiempos lo suficientemente largos se comportará como un líquido y fluirá. Los comportamientos ideales en ambos casos se corresponden con los fluidos newtonianos y con los sólidos elásticos de Hooke. Otros materiales exhiben un comportamiento intermedio y poseen propiedades elásticas y viscosas a la vez, denominandose "viscolásticos".

Desde un punto de vista práctico, sin embargo, puede considerarse que ciertos sistemas no muestran en absoluto un comportamiento elástico (tipo sólido) y que su comportamiento de flujo es independiente del tiempo. A este grupo pertenecen los fluidos newtonianos o ideales y también otros fluidos no newtonianos cuyo comportamiento es igualmente independiente del tiempo y que son los dilatantes, plásticos y pseudoplásticos. Otro tipo de fluidos muestran, en cambio, un comportamiento de flujo tiempo dependiente, presentan bien tixotropía negativa o positiva o bien reopexia. Muchos sistemas coloidales y dispersos siguen un comportamiento de flujo que se puede encuadrar en alguna de estas categorías; es, por ello, que se les va a dedicar cierta atención.

A) Sólidos ideales y fluidos newtonianos

Cuando una fuerza de estiramiento (tensión) se aplica sobre un sólido ideal, la magnitud del estiramiento o deformación producida es proporcional a la tensión aplicada. Este fenómeno se conoce como la ley de Hooke. Una vez que cesa la fuerza, la energía acumulada en forma de energía elástica se libera y el cuerpo recupera inmediatamente su forma inicial. La constante de proporcionalidad entre la tensión aplicada y el estiramiento obtenido es el módulo de Young del sólido. Si la fuerza que se ejerce es de cizalla, la constante de proporcionalidad se denomina "módulo de cizalla". La mayoría de los sólidos siguen esta ley, (comportándose como sólidos ideales y recuperando su forma inicial cuando cesa la fuerza) hasta que los valores de fuerza aplicados superan cierto límite. Si se supera éste, el material sufre una deformación permanente y se dice que el compuesto comenzará a manifestar las características de un plástico o de un líquido.

En cambio, cuando se aplica una fuerza sobre un fluido newtoniano, éste se deforma con una velocidad proporcional a la fuerza aplicada y fluye; cuando la fuerza cesa no recupera su forma inicial. Ello se debe a que la energía se habrá disipado como calor para vencer la fricción interna que se oponía al flujo.

Se define un líquido ideal como aquel cuyo comportamiento es newtoniano. Imagínese que se parten con un cuchillo rodajas de un líquido viscoso. El movimiento del cuchillo se transmite al líquido paralelamente; sin embargo, a medida que nos alejamos del cuchillo, la velocidad del líquido disminuye por efecto de su fricción interna. Puede definirse la fuerza de cizalla como la fuerza aplicada sobre el líquido por unidad de área de contacto, y la velocidad de cizalla como el gradiente de velocidad que se establece en el líquido en dirècción normal al cuchillo.

Otro ejemplo es el de un líquido confinado entre dos placas (figura 4.19). La placa interior se encuentra estacionaria mientras que se empuja la superior con una velocidad v mediante la aplicación de una fuerza por unidad de área S, o fuerza de cizalla. Puede asumirse que la capa de líquido en contacto con la placa de sólido inferior se encuentra estacionaria. Las capas intermedias se mueven con velocidades crecientes hasta la capa superior en contacto con el sólido que se mueve con velocidad igual a la de éste (v). Así, entre ambas capas, inferior y superior, la velocidad se transforma gradualmente de 0 a v, existiendo por tanto un gradiente de velocidad que es lo que se denomina "velocidad de cizalla".

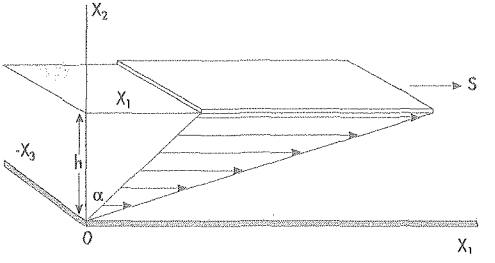


FIGURA 4.19. Deformación (flujo) de un líquido bajo la aplicación de una fuerza de cizalla, S. Si la velocidad de la capa superior es v, la velocidad de cizalla es $\frac{d\gamma}{dt} = \frac{d(\operatorname{tg}\alpha)}{dt} = \frac{v}{h}$.

En ambos ejemplos, la constante de proporcionalidad entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla es la viscosidad del líquido, que en el caso de líquidos newtonianos es una constante. Así, se dice que el material se comporta de acuerdo con la Ley de Newton:

$$S = \eta D \qquad [4.36]$$

donde S es la fuerza de cizalla aplicada; η, la viscosidad, y D, la velocidad de cizalla. Al inverso de la viscosidad ($1/\eta$) se le conoce también como fluidez (Φ).

Por tanto, si al representar la fuerza de cizalla ejercida frente a la velocidad de cizalla se obtiene una línea recta, se dice que el líquido se comporta como un fluido newtoniano. La pendiente de la recta es constante y representa la viscosidad del sistema. Cuando al realizar dicha representación no se obtiene una recta de pendiente constante, se está ante un fluido no newtoniano y pueden distinguirse, según la forma de la curva, los materiales plásticos, pseuoplásticos y dilatantes (figura 4.20).

La viscosidad de un fluido se debe a su fricción interna. Un sólido es incapaz de fluir, ya que posee una fricción interna infinita; un gas, en cambio, fluye muy rápidamente, ya que en él no existe prácticamente fricción interna. Los líquidos se hallan en un situación intermedia. El comportamiento reológico de un sistema dis-

perso depende de la viscosidad del medio de dispersión, de la concentración, forma y tamaño de las partículas y de las interacciones existentes entre las partículas y entre éstas y el medio de dispersión. El estudio de la reología de un sistema disperso proporciona información sobre su estructura interna. Análogamente, modificando ésta, se pueden obtener formulaciones cuyas propiedades de flujo sean adecuadas para la formulación. Por otra parte, durante mucho tiempo, el estudio de las propiedades reológicas tenía como fin únicamente la caracterización de las formulaciones líquidas y semisólidas. Sin embargo, los avances realizados en los métodos de evaluación de las propiedades reológicas han permitido establecer correlaciones entre las mismas y la disolución y absorción de principios activos incluidos en estas formulaciones.

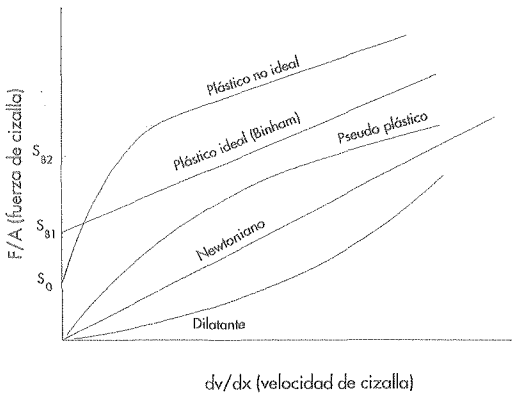


FIGURA 4.20. Reograma correspondiente a fluidos newtonianos y no newtonianos. La representación de la velocidad de cizalla frente a la fuerza de cizalla también se utiliza frecuentemente. La forma de los reogramas se modifica según se utilice una u otra representación. S representa el valor de la fuerza de ruptura para los diferentes casos (S_0, S_{B1}, S_{B2}).

B) Otras viscosidades, viscosidad de sistemas coloidales diluidos y dispersiones

La viscosidad η ya definida se conoce, además, como viscosidad dinámica; sin embargo, éste no es el único coeficiente que se puede utilizar para caracterizar un fluido. La viscosidad cinemática ν es el cociente entre la viscosidad dinámica y la densidad del fluido.

Cuando se dispersan partículas coloidales en un líquido, el flujo de éste se dificulta y la viscosidad es mayor que la del correspondiente al disolvente puro. La viscosidad relativa η_r de una disolución es el cociente entre la viscosidad dinámica de la disolución y la del disolvente η_0. La viscosidad específica η_{sp} es el resultado de la viscosidad relativa menos uno.

Einstein hizo un cálculo de la viscosidad de suspensiones de esferas basándose en las modificaciones que las líneas de flujo sufren cuando éstas se incluyen en un sistema. La partículas son esféricas, idénticas, rígidas y no interaccionan entre sí. De esta manera llegó a la expresión

$$\eta = \eta_0\left(1 + 2.5\phi\right) \qquad [4.37]$$

donde ϕ es la fracción volumen de fase coloidal o de fase dispersa. Según esta expresión, las modificaciones en la viscosidad serían función únicamente del volumen ocupado por la fase dispersa. Asimismo también estableció que para un sistema coloidal se cumple que

$$\frac{\eta_{sp}}{\phi} = 2,5 \qquad [4.38]$$

puesto que la fracción de volumen de la fase coloidal ϕ es proporcional a su concentración c, puede sustituirse esta última incluyendo una constante que también agrupa al 2,5.

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = k \qquad [4.39]$$

Si se determina la relación η_{sp}/c a diferentes concentraciones de polímero y se representan en función de la concentración de éste se obtiene una recta cuya extrapolación al eje de ordenadas proporciona el valor de una constante k_1 que se conoce como "viscosidad intrínseca". Esta constante tiene utilidad para estimar el peso y forma molecular de un polímero. Por otra parte, la pendiente de dicha recta proporciona el valor de la constante de Huggins, que da una idea de la interacción que se produce entre el disolvente y el polímero. Un valor positivo indica una interacción débil entre ambos; a medida que la interacción se torna más fuerte la pendiente se hace menos positiva. Por otra parte, un cambio en la constante de Huggins también indica si un principio activo está interaccionando con las moléculas de polímero.

La validez de este modelo se ha comprobado para suspensiones diluidas de esferas de vidrio y de partículas de poliestireno en presencia de suficiente electrólito como para suprimir los efectos de la carga eléctrica. En el caso de que las partículas sean esferas no rígidas, por ejemplo en el caso de las emulsiones, el valor de 2,5 se hace menor. Entre las limitaciones del modelo destaca el hecho de que no describe bien el comportamiento de sistemas cuyo ϕ es mayor del 10% y que además no tiene en cuenta las interacciones que pueden existir entre las partículas. Para describir estas situa-

ciones se han desarrollado ecuaciones más complejas cuya aplicación a los sistemas coloidales y dispersos presenta una seria limitación: encontrar un sistema que reúna todos los requisitos de Einstein y para el cual pueda calcularse el valor de ϕ de forma precisa. Por ejemplo, este valor se determina con relativa facilidad en sistemas más concentrados, pero éstos no suelen comportarse como newtonianos.

C) Fluidos no newtonianos

Una gran parte de las formulaciones farmacéuticas líquidas o semisólidas se comportan como fluidos no newtonianos. Ello se debe a que son sistemas dispersos y coloidales, tipo emulsión, gel o suspensiones. Estos fluidos no siguen la ley de Newton y su viscosidad no permanece constante, sino que varía con la velocidad de cizalla aplicada. Así pues, si en el caso de los fluidos newtonianos se hablaba de la viscosidad como de una constante característica del material, no será así en el caso de los fluidos no newtonianos. Aunque, estrictamente, siempre se puede considerar la viscosidad como la proporción entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla, lo más habitual es hablar de una viscosidad diferencial $dS/d\gamma$ y considerarla como la pendiente de la tangente de la curva que se obtiene al representar la fuerza de cizalla frente a la velocidad de cizalla en un punto dado.

Como se ha mencionado, existen varios tipos de comportamiento no newtoniano cuya clasificación se basa en el tipo de desviación observada con respecto a la ley de Newton. Para describir estos tipos de comportamiento no newtoniano pueden utilizarse los reogramas, es decir, las gráficas en las que se representan la velocidad de cizalla frente a la fuerza de cizalla.

La figura 4.20 describe el comportamiento de un fluido newtoniano; en este caso, la relación existente entre la fuerza y velocidad de cizalla es la más sencilla: una recta de pendiente constante. En la misma figura puede observarse cómo con otros materiales la viscosidad disminuye o aumenta con la velocidad de cizalla.

1. Comportamiento plástico Bingham

Este tipo de materiales se comporta como un sólido (elástico), es decir no fluyen, a fuerzas de cizalla menores de cierto valor denominado "valor de ruptura Bingham". A partir del momento en que se aplique una fuerza de cizalla superior a dicho valor, el material fluye y su comportamiento a partir de tal momento es el de un fluido newtoniano. Estos materiales se suelen denominar "cuerpos de Bingham" en honor a la persona que describió su comportamiento. Para caracterizarlos se utilizan dos parámetros, la viscosidad plástica η_p, obtenida de la pendiente de la línea recta, y el valor de ruptura que se obtiene extrapolando esta porción recta al eje donde se representa la fuerza de cizalla. Para describir su comportamiento se utiliza la expresión siguiente:

$$S = S_b + \eta_p D \qquad [4.40]$$

donde S y S_b son la fuerza de cizalla aplicada y el valor de ruptura, respectivamente, y D, la velocidad de cizalla.

Sin embargo, en la práctica se observa muy a menudo una pequeña zona de relación no lineal entre la fuerza de cizalla y la velocidad de cizalla antes de que se obtenga la porción recta. De hecho, el material suele comenzar a fluir a fuerzas de cizalla menores que el valor de ruptura; corresponde a este comportamiento (plástico, no ideal) un reograma que consta de una primera línea curva que se transforma gradualmente en una recta.

El comportamiento de estos materiales se puede entender considerando que poseen una estructura tridimensional lo suficientemente consistente como para impedir el flujo hasta que se apliquen fuerzas de cizalla superiores a determinado valor. A partir de este momento, la estructura se colapsa, de forma que el material fluye de forma independiente de la velocidad de cizalla y caracterizada por su viscosidad plástica. Ocurre en muchos casos que la ruptura estructural es progresiva y que durante este proceso la viscosidad diferencial disminuye. Ello se debe a que las unidades que fluyen (macromoléculas de un sistema coloidal, partículas de un sistema disperso...) se pueden hacer menores y/o más compactas y/o mejor orientadas o alineadas en la dirección del flujo al aumentar la velocidad de cizalla. A este proceso de ruptura progresiva corresponde la porción curva del reograma; tras este proceso, el fluido pasa a comportarse como newtoniano. Al valor de ruptura de Bingham, cuando es elevado, se le denomina "fuerza de ruptura". Por ejemplo, cuando se extrude la pasta de dientes del tubo que la contiene, el material conserva su forma de cilindro debido a que posee cierta fuerza de ruptura. Sin embargo, tras unos minutos la fuerza ejercida por la gravedad es suficiente para que fluya entre las púas del cepillo de dientes. Es muy común observar este comportamiento plástico con las pinturas, preparados alimenticios, farmacéuticos y cosméticos. Las suspensiones concentradas suelen poseer flujos plásticos especialmente en el caso de partículas floculadas o si la fase dispersante es muy viscosa. Como se ha indicado, para describir estos materiales se necesita tanto el valor de ruptura como la viscosidad plástica. Por ejemplo, el ketchup tiene un valor de ruptura considerado medio (50-500 dinas/cm^2) y una viscosidad plástica baja (1-5 Ps); las pomadas suelen tener valores de ruptura elevados (1.000-10.000 dinas/cm^2) y viscosidades plásticas de medias a altas (5-50 Ps).

2. Comportamiento pseudoplástico

Como se ha visto, los materiales para los cuales no existe valor de ruptura (o es tan bajo que no se observa) fluyen en cuanto se le aplica una fuerza. También se ha visto que el punto de ruptura es consecuencia de la destrucción de la estruc-

tura interna estática de un material. En algunos casos, cuando se aplican fuerzas mayores al valor de ruptura, se provoca una continua degeneración de la estructura del material, lo que conlleva una reducción continua del valor de la viscosidad diferencial. Este fenómeno se denomina "aclaración por cizalla" e indica que la estructura interna es demasiado frágil como para soportar las fuerzas aplicadas, por lo que se desintegra progresivamente al aumentar las mismas. En los reogramas correspondientes a estos materiales no se observa una recta a partir del punto de ruptura, sino una curva cuya pendiente disminuye de manera continua (figura 4.20).

Cuando un material posee un valor de ruptura tan bajo que no es apreciable y, además, su viscosidad diferencial disminuye continuamente con la fuerza de cizalla, se denomina "pseudoplástico". Estos materiales se caracterizan dando la viscosidad aparente que se calcula a partir de la pendiente de la tangente a la curva obtenida en un punto determinado. Lógicamente, cuando se da un valor de viscosidad aparente, siempre habrá que proporcionar, además, bien la fuerza de cizalla o la velocidad de cizalla a la que se obtuvieron. La mejor forma de describir el sistema será a través del reograma completo. De entre los modelos que se han propuesto para describir el comportamiento de los fluidos pseudoplásticos puede destacarse el modelo de Meter:

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\eta_0 - \eta_{\infty}}{1 + \left(S/S_i\right)^{\alpha-1}} \qquad [4.41]$$

Este modelo se basa en que a velocidades de cizalla muy altas y muy bajas se suele observar cierta linealidad, con lo cual se puede definir una viscosidad cero (η_o) y una viscosidad infinita (η_∞), entre las cuales se sitúa la viscosidad aparente (η) a velocidades de cizalla intermedias. S es la fuerza de cizalla, S_i es un valor de fuerza de cizalla característico para cada material y depende de sus características de difusión, y α es una constante característica del modelo.

3. Comportamiento dilatante

Cuando un sistema formado por partículas sólidas irregulares dispersas en un líquido es sometido a una fuerza, experimenta, en ciertas ocasiones, un aumento en su volumen. Este fenómeno se conoce como "dilatancia". Existe, además, en estos casos un aumento de la resistencia a la cizalla al aumentar la velocidad de cizalla. Coincide, por tanto, una expansión del volumen con un aumento de la viscosidad a medida que se aumenta la velocidad de cizalla (figura 4.20). Este tipo de fluidos se denomina "dilatante". y el incremento en la viscosidad, "dilatancia reológica". Este comportamiento es típico de sistemas que poseen una concentración de partículas muy elevada entre las cuales el líquido actúa como lubrificante. Cuando no se aplican

fuerzas, las partículas están bien empaquetadas y dejan unos pocos espacios vacíos entre ellas que están ocupados por el líquido. A bajas velocidades de cizalla (por ejemplo, durante su vertido lento) el líquido es capaz de lubrificar el movimiento. Pero si se intenta deslizar las partículas demasiado rápidamente, éstas pierden su distribución homogénea, se agrupan en unas zonas dejando grandes vacíos en otras. A estos espacios vacíos drena el líquido que, por lo tanto, ya no lubrifica el movimiento de las partículas. El sistema se hace así cada vez más resistente al flujo, e incluso éste puede cesar por completo. Afortunadamente, este proceso es reversible y se vuelve a la condición original si se deja de aplicar la fuerza. Un ejemplo típico de comportamiento dilatante es lo que ocurre cuando se ejerce presión con el pie sobre la arena húmeda de la playa. La presión ejercida por el pie expande la estructura del material en la zona sobre la que se sitúa y el líquido que se encuentra alrededor de esta zona fluye hacia ella dejando tras de sí una zona de arena seca. Al levantar el pie, se puede observar la acumulación de agua que se ha originado; poco a poco, el líquido retorna a la zona seca y la estructura vuelve a su estado inicial.

El comportamiento dilatante no es tan común como el pseudoplástico, aunque puede tener consecuencias graves en la tecnología y el manejo de materiales. En la Tecnología Farmacéutica, la dilatancia puede ocasionar problemas durante el proceso de granulación y de obtención de dispersiones de elevada concentración (> 50%) de pequeñas partículas defloculadas. Por ejemplo, si al agitar un sistema a escala industrial se alcanza la zona en la que sufre dilatancia, la viscosidad del mismo aumenta considerablemente y, en consecuencia, también lo hará la energía necesaria para el proceso, el sistema puede llegar a agarrotarse si la energía aplicada no es suficiente o sufrir daños por un calentamiento excesivo. Además de que el material pueda deteriorarse, también se han de tener en cuenta los posibles daños en el motor de un molino coloidal o de un mezclador.

D) Comportamiento tiempo-dependiente

Hasta ahora se ha considerado únicamente el comportamiento tiempo-independiente de los fluidos, es decir, aquellos casos en que aunque la viscosidad varíe con la velocidad de cizalla, no experimenta variación con la mayor o menor duración del tiempo durante el que se aplica dicha fuerza. Esto significa que si se repite varias veces un experimento con un material, se obtendrá siempre la misma viscosidad con tal de que la velocidad de cizalla sea la misma. También significa que se obtendrá el mismo valor de viscosidad para dicho fluido independientemente del tiempo que duren estos experimentos. Sin embargo, existe otro grupo de materiales cuyo comportamiento es tiempo-dependiente. Son materiales cuya viscosidad depende no sólo de la velocidad de cizalla, sino también del tiempo que el material haya sido sometido a la fuerza de cizalla.

Cuando un sistema en equilibrio se somete a un cambio repentino de las condiciones externas, tarda cierto tiempo en adaptarse a ellas. Este tiempo necesario para

la adaptación es lo que se denomina "tiempo de relajación". Si el tiempo de relajación de un sistema es pequeño (por ejemplo, 10^{-3} segundos), se considera que el material posee un comportamiento tiempo-independiente, ya que, en la práctica, será muy difícil encontrar evidencia de un comportamiento tiempo-dependiente. En otros casos puede ocurrir que la magnitud del tiempo de relajación del sistema sea del mismo orden que la del tiempo de medida. Ocurre así con la mayoría de los sistemas coloidales y dispersos. Las unidades que fluyen (partículas o macromoléculas) requieren cierto tiempo para adaptarse a las nuevas condiciones; a medida que el tiempo de relajación es mayor, se encuentra una mayor evidencia de un comportamiento tiempo-dependiente. En otras palabras, la estructura del sistema, que es lo que determina la viscosidad (la propiedad que se está midiendo), se altera a una velocidad observable durante el tiempo de medida. Análogamente, aunque un sistema sea reversible y pueda recuperar su estructura inicial una vez que se haya cesado de aplicar una fuerza, esta recuperación no será instantánea, sino que requerirá cierto tiempo. Esta tiempo-dependencia da origen a dos fenómenos: tixotropía y reopexia.

La tixotropía es el fenómeno más común de los dos. Los fluidos que experimentan aclaración por cizalla tardan cierto tiempo en recomponer la estructura interna una vez que haya sido rota por la fuerza aplicada. Este tiempo puede variar de segundos hasta meses, según la naturaleza del sistema. Para detectar si existe tixotropía, se determina la velocidad de cizalla en ciclos en los que se aumenta y disminuye la fuerza de cizalla. Si las curvas obtenidas en cada dirección son diferentes, se obtiene un ciclo de histéresis (figura 4.21). Cuando el reograma descendente se sitúa por debajo del ascendente (la curva que desciende se sitúa hacia la derecha de la ascendente), ello indica que la estructura interna se recupera lentamente. De hecho, la facilidad de reestructuración del sistema se evalúa mediante

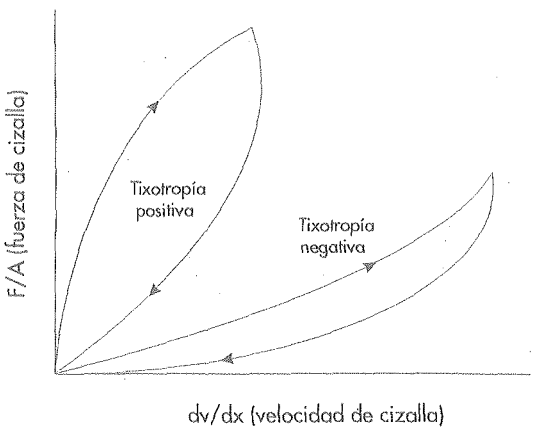


FIGURA 4.21. Ciclos de histéresis correspondientes a un fluido tixotrópico positivo y a un fluido tixotrópico negativo.

el área englobada en el ciclo de histéresis. Este tipo de fluidos también se denomina "fluidos tixotrópicos" (o tixotrópicos positivos) y son los más comunes. Con menor frecuencia se observa tixotropía negativa, producida por fluidos dilatantes en los cuales la curva descendente se sitúa a la izquierda (o por encima) de la ascendente. (En este punto y para evitar confusiones hay que mencionar que en la bibliografía se presentan reogramas en los que la fuerza de cizalla se representa tanto en el eje de ordenadas como en el de abcisas; lógicamente, las desviaciones descritas con respecto a los fluidos ideales tanto tiempo-independiente como tiempo-dependiente serán opuestas según se adopte una u otra representación.)

Los sistemas tixotrópicos están constituidos muy a menudo por partículas asimétricas o por macromoléculas capaces de interaccionar entre sí para formar estructuras tipo gel que no son demasiado rígidas. La fuerza de cizalla aplicada rompe estos enlaces, de forma que las macromoléculas pueden fluir y la viscosidad disminuye. Cuando se cesa de aplicar la fuerza, las macromoléculas tienden a recuperar su posición inicial, siguiendo un movimiento browniano. Este proceso puede llevar más o menos tiempo dependiendo del sistema y también del tiempo de aplicación de la fuerza, ya que según éste se habrá causado una mayor o menor desestructuración del sistema.

Por su parte, la tixotropía negativa no es muy común en sistemas de partículas. Se puede observar en soluciones de algunos polímeros en los que una velocidad de cizalla rápida provoca un enmarañamiento progresivo de las cadenas de polímero. Si estos sistemas se dejan en reposo, suelen alcanzar una viscosidad menor a medida que las cadenas de polímero se van desenredando por medio del movimiento térmico y se pierde la estructura inducida por la cizalla.

Por último, existe otro fenómeno denominado "reopexia" que a veces se confunde con la tixotropía negativa. La diferencia entre reopexia y tixotropía negativa es que la primera se manifiesta únicamente a velocidades de cizalla bajas. Puede, por tanto, asignarse erróneamente un comportamiento tixotrópico negativo si sólo se realizan medidas a bajas velocidades de cizalla. Supóngase un sistema cuya viscosidad ha disminuido por la aplicación de una fuerza de cizalla. Se dice que existe reopexia si aquél recobra antes la viscosidad inicial sometiéndolo a velocidades bajas de cizalla que dejándolo en reposo. La reopexia se puede considerar como una aceleración del recuperamiento tixotrópico.

En todos estos casos se observa como el valor de la viscosidad no sólo habrá de incluir información de la velocidad de cizalla a la que corresponden, sino también de si se corresponden a la curva ascendente o descendente. La curva ascendente proporciona más información por referirse al sistema antes de la pérdida de su estructura. En algunos casos, se procede a dar el valor del área incluida en el ciclo de histéresis. Sin embargo, algunos materiales pueden poseer características reológicas muy diferentes y proporcionar valores de área similares, por lo que este dato aislado tampoco es suficiente. Algunos de los materiales que se utilizan en Tecnología Farmacéutica presentan reogramas muy complejos, lo cual hace difícil describir su comportamiento y evaluarlos de forma adecuada.

Ya por último, han de considerarse aquellos casos en los que la aplicación de una fuerza de cizalla lleva a una destrucción irreversible de la estructura del material. Es lo que ocurre con algunos polisacáridos de elevado peso molecular que se encuentran estabilizados por numerosos enlaces secundarios formando una estructura tipo gel. Durante la aplicación de una fuerza de cizalla, estos materiales sufren una reorganización tal que pueden perder esta estructura tridimensional tipo gel de forma permanente.

E) Viscoelasticidad

Cuando un material sobre el que se ejerce una fuerza almacena parte de dicha energía como energía elástica mientras que otra parte se disipa como calor, se dice que actúa como viscoelástico. Los materiales viscoelásticos poseen cierto grado de elasticidad y de viscosidad, y existe un amplio abanico desde los que se comportan más bien como sólidos hasta los más semejantes a los líquidos. Estos materiales exhiben a veces un comportamiento curioso. Por ejemplo, cuando se agitan en un recipiente por medio de una varilla rotatoria, tienden a acumularse hacia la misma "trepando por ella" en vez de acumularse en las paredes del recipiente. También cuando caen verticalmente de un conducto, forman gotas de mayor diámetro que el de la conducción y no de menor diámetro (caso de los viscosos). Algunos ejemplos de cuerpos viscoelásticos son sistemas tensioactivos como el champú, el del queso fundido (la *fondue*); este último aunque ajeno ya al campo farmacéutico es muy típico.

4.2. Emulsiones

4.2.1. Concepto de emulsión

Una emulsión es una dispersión de un líquido en otro con el que es inmiscible. El tamaño de las partículas de la fase dispersa puede oscilar entre unos cientos de nanómetros y unos pocos micrómetros. Para ser estables, las emulsiones requieren la presencia de un tercer componente, el agente emulsificante. Sin embargo, en la práctica nos encontraremos raramente con emulsiones constituidas por tan sólo tres componentes. El tratamiento matemático de sistemas multicomponente es bastante complejo, por ello, la tecnología de emulsiones se ha desarrollado de forma bastante empírica. Por otra parte, ha acuñado su propio lenguaje y teminología. Así, la fase líquida que se encuentra dispersa se denomina "fase 1": gotas, glóbulos, discontinua e interna. La otra fase recibe el nombre de "fase 2": medio, continua, dispersante y externa.

Las emulsiones pueden ser de dos tipos: gotas de agua (o fase hidrófila) dispersas en aceite (o fase lipófila) que se designan W/O, y gotas de aceite dispersas en agua O/W. Un ejemplo típico de O/W es la leche, y de W/O, la mantequilla. Cuando una

emulsión de un tipo se transforma en el otro se dice que cambia de signo y el proceso se denomina "inversión". Otro tipo de emulsiones más complejas son las emulsiones múltiples, por ejemplo, una gota de agua incluida en otra de aceite que a su vez está dispersa en agua (W/O/W). Si una emulsión se separa en sus dos fases por coalescencia de las gotas se dice que se "rompe". A causa de una diferencia de densidad, la fase dispersa puede ascender o descender en la externa, lo cual se denomina "formación de cremas"; éste es un proceso diferente a la rotura de la emulsión.

4.2.2. Selección del tipo de emulsión y de la fase oleosa

El tipo de emulsión que se formula depende de la vía de administración y aplicación que se pretenda. Generalmente, son destinadas a la administración oral, tópica y parenteral. Las grasas y aceites que se administran por vía oral se incluyen en emulsiones O/W con el fin de facilitar la ingestión. Además, en caso de que la fase oleosa posea un mal sabor, éste puede enmascararse incluyendo aromatizantes en la acuosa. Las emulsiones administradas por vía intravenosa son del tipo O/W, mientras que las destinadas a la vía intramuscular pueden ser de ambos tipos. En el caso de emulsiones destinadas a la aplicación sobre piel también se usan ambos tipos. Las O/W se prefieren porque provocan una sensación menos grasa, generalmente mejor aceptada por el consumidor, aplicándose y retirándose mejor. En cambio, las W/O producen cierto efecto oclusivo, reduciendo la evaporación de agua, y son más eficaces, por tanto, para evitar la sequedad de la piel; como desventaja producen una sensación más grasa.

En cuanto a la fase oleosa, puede ocurrir que esté constituida por el principio activo, en cuyo caso está determinado de antemano tanto el componente como su concentración. Son ejemplos de esto las emulsiones destinadas a la vía oral que contienen aceite de hígado de bacalao, de castor, o las emulsiones intravenosas que incluyen aceite de semilla de girasol u otros de elevado poder calórico, o incluyen las emulsiones aplicadas tópicamente para la administración de benzil benzoato.

En otros casos el aceite es simplemente un portador del principio activo. También entonces se escogerá de acuerdo con la vía de administración y teniendo en cuenta las modificaciones que puede ocasionar en la viscosidad, consistencia, liberación del principio activo y otras propiedades de la emulsión. Un grupo importante son los aceites de origen vegetal, como los de sésamo, maíz, semilla de algodón etc. Se obtienen de frutas y semillas y por su falta de toxicidad se pueden emplear por vía oral y tópica.

4.2.3. Estabilidad de emulsiones

La estabilidad de las emulsiones constituye su punto más crítico. Desde un punto de vista termodinámico, una emulsión se considera estable sólo en el caso de

que el número y el tamaño de las gotas de fase interna por unidad de volumen de fase continua se mantuviesen constantes en el tiempo. Ello indicaría que no se producen modificaciones en el valor de la energía y el área interfacial. Por ello, desde el punto de vista termodinámico, las emulsiones son sistemas inestables, ya que la reducción del área interfacial por coalescencia es un proceso favorable que ocurre más o menos rápidamente. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico, no se precisa que una emulsión sea termodinámicamente estable. En realidad, es suficiente con una estabilidad cinética. Es decir, se considera que una emulsión es estable cuando los glóbulos mantienen su tamaño y forma iniciales y permanecen uniformemente distribuidos en la fase continua durante un período de tiempo razonable (suficiente para su almacenamiento y uso).

A) Estabilidad física de emulsiones

Existen varios procesos físicos que contribuyen a la desestabilización de una emulsión y que son la formación de cremas (sedimentación), la coagulación, la ruptura de la emulsión por coalescencia de las gotas, la inversión de fases y el envejecimiento (crecimiento) de Ostwald (figura 4.22). Los agentes emulsificantes tienen la función de posibilitar la emulsificación y además aumentar la estabilidad de la emulsión. En la sección anterior ya se han establecido las bases fisicoquímicas de estos procesos; por ello, ahora sólo se va a estudiar su aplicación en el caso de las emulsiones.

1. Formación de cremas

En muchas emulsiones se "forman cremas" cuando se dejan en reposo. Un ejemplo típico es la formación de nata a partir de la leche. Este fenómeno es consecuencia de la acción de la gravedad sobre la fase dispersa y de la diferencia de

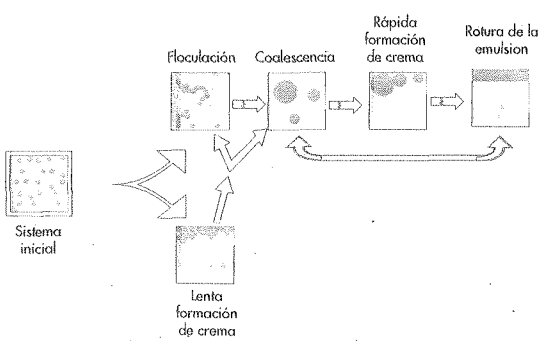


FIGURA 4.22. Representación esquemática de los diversos procesos que conducen a la inestabilidad de una emulsión.

densidad entre las dos fases que constituyen la emulsión. Es un proceso de sedimentación. Si la densidad de las gotas es mayor que la de la fase externa, aquéllas se hundirán en la emulsión, mientras que si su densidad es menor tenderán a concentrarse en la porción superior. Así se forman zonas más o menos concentradas en la emulsión según donde se acumulen las gotas. La formación de cremas no implica necesariamente la coalescencia ni la agregación de las gotas y es un proceso reversible. Por tanto, cuando la formación de cremas es el único proceso causante de la inestabilización de una emulsión, ésta se puede reconstituir fácilmente mediante agitación. Sin embargo, desde el punto de vista farmacéutico es un proceso que se debe evitar, ya que puede originar una dosificación errónea, causar una mala apariencia y además, debido a la mayor proximidad de los glóbulos en la crema que en la emulsión original, facilitar su coalescencia y agregación.

La formación de cremas es, en esencia, un proceso de sedimentación, así que puede aplicarse la ecuación de Stokes para estudiarla:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)g}{9\eta} \qquad [4.42]$$

donde dx/dt es la velocidad de formación de cremas; r, el radio de los glóbulos; ρ_2, la densidad de la fase dispersa; ρ, la densidad del medio, y η, la viscosidad del medio de dispersión.

La aplicación de la ecuación de Stokes supone que los glóbulos son esféricos y que se encuentran tan separados que el movimiento de unas no modifica el de los otros. En la práctica esto no es cierto, ya que muchas veces las gotas de una emulsión no se encuentran homogéneamente dispersas, por lo que se interfieren unas con otras en su movimiento. Además, si en un sistema existe floculación, se pierde la esfericidad de las gotas. A pesar de estas limitaciones la ecuación de Stokes constituye una buena aproximación cualitativa y nos sirve para observar los factores que controlan la formación de cremas.

En primer lugar, la velocidad de formación de cremas es propocional al cuadrado del radio de los glóbulos. Por tanto, el proceso es más rápido a medida que el tamaño de gota de la emulsión aumenta. Además, en los sistemas en los que se haya producido coalescencia y/o agregación también se acelera la formación de cremas. Una forma de reducir la velocidad de formación de cremas es obtener un menor tamaño de gota en la emulsión. Para ello habrá que mejorar el sistema de obtención y seleccionar un buen agente emulsificante.

En segundo lugar, la ecuación de Stokes predice que no se formarán cremas si la densidad de la fase externa e interna de la emulsión son iguales. Por tanto, para aumentar la estabilidad de la emulsión, hay que intentar que la diferencia de densidad entre ambas fases sea la mínima posible. Sin embargo, formular emulsiones cuyas fases posean la misma densidad es muy difícil a nivel práctico, ya que dicha igualdad sólo se produce en un intervalo muy estrecho de temperatura.

Por último, un aumento de la viscosidad del medio externo también reduce la velocidad de formación de cremas y constituye otra forma de aumentar la estabilidad de una emulsión. Muchos agentes emulsificantes incluyen esta propiedad como parte de su acción estabilizante. Por ejemplo, la adición de metilcelulosa reduce la movilidad de las gotas en emulsiones O/W, y la de parafina, en las emulsiones W/O. El almacenamiento de la emulsión a bajas temperaturas (por encima del punto de congelación) también aumenta la viscosidad de la fase externa, a la vez que reduce la energía cinética del sistema (reduciendo así la velocidad de los glóbulos). Sin embargo, dado que el control de las condiciones de almacenamiento no está únicamente en manos del productor, no es muy aconsejable acudir a este recurso para evitar la formación de cremas.

2. Coalescencia de emulsiones

La coalescencia es el proceso por el cual las gotas de una emulsión se unen para formar gotas mayores. Cuando se observa este proceso en una emulsión, cabe esperar que finalmente se separen las dos fases completamente y se produzca la ruptura de la emulsión. Como ya se ha visto, la adición de un agente tensioactivo disminuye la tensión interfacial agua-aceite y permite la emulsificación. Sin embargo, a pesar de la adición del tensioactivo persiste cierta tensión interfacial, por lo que el sistema busca la forma de minimizar el área interfacial. La forma esférica de las gotas y el fenómeno de coalescencia son medios para minimizar dicha área.

El cambio en la energía libre de Helmholtz para el proceso de coalescencia de dos gotas de un líquido puro a volumen, temperatura y composición constante es negativo, y constituye un proceso espontáneo. En el caso de las gotas de una emulsión, el proceso es algo más complejo debido a la presencia del tensioactivo en la interfaz. La reducción en el área interfacial ocasionada por la coalescencia hace que el tensioactivo disponga de menos superficie de adsorción y que una fracción de sus moléculas tenga que volver a la solución. Como ya se sabe la desorción de un tensioactivo requiere energía, ya que su llegada a la interfaz es espontánea. Por tanto, ambos procesos se oponen. Si se quiere que una emulsión sea estable, interesa que el cambio neto de energía libre asociado a la coalescencia de gotas de la emulsión sea positivo, lo que indica que la coalescencia no es espontánea. Para ello, será necesario que el tensioactivo tenga una energía libre de adsorción negativa lo suficientemente elevada como para superar el efecto de la reducción de área interfacial. Si la energía libre de coalescencia de una emulsión es positiva, se produce la emulsificación de forma espontánea, por lo que será posible formar la emulsión sin necesidad de aportar energía. Hoy en día se cuenta con agentes emulsificantes muy potentes que permiten la emulsificación espontánea (aunque existe discusión sobre los mecanismos que la posibilitan); sin embargo, a nivel práctico, no es un sistema de obtención de emulsiones de uso general.

3. Agregación

Como su nombre indica, es el proceso de inestabilización de una emulsión consistente en la unión de los glóbulos de la fase dispersa en agregados. Aunque las gotas mantienen su identidad, cada agregado se comporta como una unidad. Como ya se ha visto, se pueden formar dos tipos de agregados: los floculados, que de acuerdo con la teoría de la DLVO se forman en el mínimo secundario de energía y que son redispersables, y los coagulados, correspondientes al mínimo primario cuya redispersión es muy difícil y que, por tanto, plantean problemas más graves de estabilidad. La formación de agregados favorece la formación de cremas y además es un paso previo a la coalescencia. Por ello interesa evitar esta agregación para mejorar la estabilidad de una emulsión. Con el fin de evitar este proceso, se recurre a la estabilización electrostática y a la estérica.

4. Inversión de fases

Este fenómeno puede aparecer en emulsiones cuya concentración en fase dispersa es elevada y como resultado de la adición de compuestos o de la modificación de la temperatura. Sin embargo, hay que indicar que se trata de un proceso poco frecuente durante el almacenamiento, excepto en los casos de sistemas muy sensibles a modificaciones de la temperatura o una interacción con algún componente del envase. La TIP (temperatura de inversión de fases) es aquella a la cual una emulsión cambia de signo; su valor depende de la naturaleza de la fase oleosa, de los tensioactivos y de la concentración de tensioactivos y otros adyuvantes. Para muchos tensioactivos no iónicos, la TIP aumenta con el valor del HLB. A veces se puede producir la inversión de fases durante la utilización, por ejemplo, tras aplicar una formulación sobre la piel. Como se verá más adelante, la inversión de fases es un método de obtención de emulsiones de tamaño de gota pequeño. Cuando se produce la inversión de fases, se observan cambios en la viscosidad y conductividad eléctrica de la emulsión.

5. Crecimiento de Ostwald o difusión molecular

Es el proceso por el cual las gotas más pequeñas se solubilizan en las mayores, provocando un aumento del tamaño. Este proceso ocurre en emulsiones cuyo tamaño de gota es pequeño, fundamentalmente en aquéllos de dimensiones coloidales. Tiene lugar, tal como se vio en la sección anterior, por un efecto Kelvin.

$$RT \cdot \ln \frac{S_r}{S_o} = \frac{2\gamma V_m}{r} \qquad [4.43]$$

donde S_r es la solubilidad de la fase dispersa cuando la gota tiene un radio r, y S_o cuando la gota tiene un tamaño infinito (o una superficie plana). Por su parte, γ es la tensión interfacial; r, el radio de la gota, y V_m, el volumen molar. Esta ecuación indica que las gotas de menor tamaño son más solubles que las grandes, por lo que tienden a disolverse, mientras que las grandes, más insolubles, tienden a aumentar de tamaño. Para evitar este proceso, se debe obtener un distribución de tamaños homogénea.

B) Estabilidad química de emulsiones

Las emulsiones también pueden sufrir procesos de inestabilidad química. En primer lugar se encuentran las incompatibilidades entre los distintos componentes. Por ejemplo, los tensioactivos de carga opuesta suelen ser incompatibles. También se habrá de tener en cuenta que los agentes emulsificantes pueden precipitar con la adición de algunos compuestos en los que son insolubles. Así, los coloides hidrofílicos pueden precipitar al añadir alcohol. La presencia de electrólitos puede alterar la hidratación de los tensioactivos y causar su precipitación; en otros casos pueden provocar una inversión de fase. De este modo, si se ha utilizado un tensioactivo en forma de sal sódica para una emulsión O/W, ésta puede revertir a una W/O tras la adición de iones de calcio al medio. Por último, los cambios en el pH también pueden causar la inestabilidad de la emulsión. Así, los jabones sódicos pueden reaccionar con compuestos ácidos, formándose el ácido graso libre y la sal sódica del ácido; por ello, las formulaciones que contienen estos tensioactivos se suelen estabilizar a pH alcalinos.

Un grupo importante de reacciones químicas de inestabilización son las de oxidación. En la formulación de emulsiones se recurre a menudo a grasas y aceites de origen animal o vegetal que pueden sufrir procesos de enranciamiento. Estos procesos consisten en reacciones de oxidación causadas por el oxígeno atmosférico o por la acción de los microorganismos. Los productos de degradación poseen a menudo un olor desagradable. Para evitar el enranciamiento se pueden utilizar conservantes de acción antimicrobiana, agentes reductores o antioxidantes.

C) Contaminación microbiana

Las emulsiones también pueden inestabilizarse a consecuencia de la contaminación microbiana. Muchos hongos y bacterias pueden contaminar la fase acuosa, ya que pueden proliferar a temperatura ambiente en intervalos amplios de pH. En algunos casos, una contaminación elevada puede no manifestarse en el aspecto externo de la emulsión, por lo que puede suponer un riesgo para el paciente si se trata de microorganismos patógenos. Otras veces, la contaminación microbiana se manifiesta en cambios de pH, olor y color, producción de gas, hidrólisis de los aceites

y grasas presentes e incluso ruptura de la emulsión. La contaminación se facilita cuando alguno de los componentes de la emulsión constituye un medio nutritivo adecuado. Por ejemplo, algunas especies de *Pseudomonas* pueden utilizar polisorbatos, hidrocarburos alifáticos e incluso sales de amonio cuaternario; determinados *Aspergillus* y *Rhizopus* pueden utilizar aceite de arachis y ciertos *Penicillium* pueden usar parafina líquida. Por otra parte, algunos componentes de la emulsión de origen natural o el agua pueden ser otra fuente de contaminación.

En general, las emulsiones W/O son menos sensibles que las O/W a la contaminación microbiana por dos razones: primero porque cuanto menor es la proporción de fase acuosa, menor es la probabilidad de que se produzca una proliferación bacteriana, y segundo porque la fase oleosa (continua) actúa de barrera a la extensión de la contaminación por toda la emulsión.

Para evitar este tipo de inestabilidad se suele incluir un agente antimicrobiano en las emulsiones. Éste tiene como función evitar la proliferación microbiana en caso de que se produzca la contaminación de la emulsión. También es importante realizar un control microbiológico de las materias primas.

4.2.4. Emulsificación y agentes emulsificantes

Como se han visto, existen varios procesos que conducen a la inestabilidad de las emulsiones, los más críticos de los cuales son la coalescencia, la agregación y la formación de cremas. Para formular una emulsión estable habrá que evitar el acercamiento de las gotas entre sí y, además, dificultar la ruptura de la película interfacial. Para ello se recurre a los agentes emulsificantes, los cuales actúan por uno o varios de los siguientes mecanismos:

- Estabilización termodinámica: reducción de la tensión interfacial.
- Formación de una película interfacial que actúe como una barrera mecánica a la coalescencia.
- Modificación de la doble capa eléctrica creando una barrera al acercamiento de las gotas: estabilización electrostática.
- Creación de una barrera estérica: estabilización estérica.
- Modificación de las propiedades reológicas con el fin de evitar la formación de cremas.

A) Estabilización termodinámica: reducción de la tensión interfacial

La adsorción de los agentes tensioactivos a la interfaz agua/aceite causa una disminución de la tensión interfacial. Así, mediante la adición de un tensioactivo se posibilita la creación de las extensas áreas interfaciales asociadas con las emulsiones y se las estabiliza. Sin embargo, se ha comprobado que otros factores, como

la consistencia de la película interfacial, son tanto o más decisivos en la estabilidad de una emulsión que la disminución de la tensión interfacial. Ello explica el hecho de que compuestos con escasa actividad superficial puedan estabilizar emulsiones que otros tensioactivos más potentes son incapaces de estabilizar. Así, se habla de tensioactivos que forman películas interfaciales gaseosas, como el dodecil sulfato sódico, o condensadas, como el oleato sódico. Imagínese el caso de una emulsión O/W: cuando dos gotas se acercan se produce la repulsión de las cabezas iónicas de las moléculas de tensioactivo. En una película tipo gaseosa, las moléculas de ésta se encuentran bastante separadas y gozan de cierta movilidad; así, a consecuencia de la repulsión las moléculas se desplazan. Dejan entonces zonas libres en la interfaz por las que se produce la interacción y coalescencia de las gotas. En cambio, en el caso de una película interfacial tipo condensada las moléculas de tensioactivo no se pueden desplazar, por lo que la repulsión entre ellas también supone la repulsión entre las gotas y una mayor estabilidad.

B) Formación de una película interfacial fuerte y elástica

Este mecanismo de estabilización tiene gran importancia, sobre todo en el caso de que la fracción volumétrica de la fase dispersa sea elevada. Pueden obtenerse películas interfaciales adecuadas en el caso de distintos tipos de agentes emulsificantes.

Un ejemplo es el de las proteínas que se adsorben a las gotas creando una película alrededor de las mismas y que estabilizan emulsiones sin ejercer un efecto sobre la tensión interfacial. Otro caso es el de sólidos finamente divididos que tienden a acumularse en la interfaz aceite-agua, donde proporcionan estabilidad a la emulsión. Cualquier sustancia insoluble que se humecte más fácilmente por el agua que por el aceite y que esté lo suficientemente dividida sirve para emulsificar aceite en agua. En algunos casos se puede observar al microscopio la gota de aceite rodeada por las partículas sólidas. Así pues, algunos sólidos finamente divididos son capaces de proporcionar gran resistencia a la coalescencia a las gotas de una emulsión. El sólido debe encontrarse finamente dividido para que no le afecte la gravedad. Por otra parte, debe poseer un carácter anfipático: humectarse preferentemente por una de las dos fases pero a la vez, poseer suficiente adhesión por la otra. Así se sitúa formando una película entre ambas y no se sumerge totalmente en una de ellas.

Como se ha visto en la sección anterior, se puede aplicar la ecuación de Young-Dupré para el equilibrio de ángulo de contacto.

$$\gamma_{BS} = \gamma_{AS} + \gamma_{AB} \cos\theta \qquad [4.44]$$

La partícula tenderá a colocarse en la interfaz de tal forma que θ sea el ángulo de contacto en el equilibrio. La ecuación se satisface en una determinada posi-

ción de la esfera entre ambos líquidos A y B, con lo que se obtienen dos valores complementarios de θ: uno agudo y otro obtuso (figura 4.8).

Dado que se requiere energía para desplazar a esta partícula de la interfaz, se dificulta la coalescencia de las gotas. Asimismo, se puede predecir qué tipo de emulsión O/W o W/O se formará simplemente sabiendo el ángulo de contacto del sólido con estos dos líquidos (figura 4.23). El líquido que humecte mejor al sólido, es decir aquel cuyo ángulo de contacto con el mismo sea menor (< 90 grados) formará la fase continua y el líquido que peor lo humecte formará la fase dispersa. Esta disposición de la emulsión con el empaquetamiento de las partículas de sólido en la interfaz curva hace que se exponga el máximo posible de sólido al líquido que mejor lo humecte.

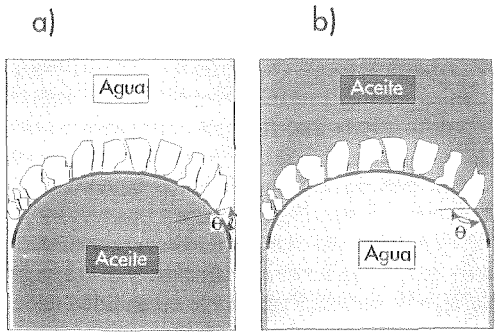


FIGURA 4.23. Estabilización de emulsiones mediante sólidos anfipáticos finamente divididos. a) Un sólido mejor humectado por el agua que por el aceite lleva a la obtención de emulsiones O/W. b) Una mejor humectación por el aceite lleva a emulsiones W/O.

Las superficies húmedas de sales inorgánicas son predominantemente hidrofílicas y tienden a promover emulsiones O/W. Así, por ejemplo, el hidróxido de aluminio y el de magnesio son mejor humectados por el agua, de forma que estabilizan emulsiones O/W de parafina líquida en agua. En cambio, el talco forma emulsiones tipo W/O, ya que se humecta mejor por el aceite. Este tipo de emulsiones resisten la desemulsificación espontánea, ya que esta interfaz es más fuerte mecánicamente que una interfaz constituida por solutos.

Los tensioactivos también pueden estabilizar una emulsión de forma mecánica. El proceso de coalescencia de las gotas incluye el desplazamiento de las moléculas de tensioactivo que se encuentran en la zona interfacial de contacto entre dos gotas hacia otras zonas de la película donde habrán de empaquetarse. Como es lógico, si se trata ya de una película interfacial muy concentrada y densamente empaquetada será difícil la inclusión de nuevo material en la misma. En cambio será más fácil incluir estas moléculas desplazadas si la película interfacial está expandida. Por ejemplo, la mezcla de cetil sulfato sódico y alcohol cetílico proporciona

emulsiones O/W muy estables de aceites hidrocarbonados en agua, ya que se obtienen películas interfaciales muy condensadas. En cambio, las mismas emulsiones son mucho más inestables si la mezcla se trata de cetil sulfato sódico y alcohol oleico, ya que esta mezcla origina una película interfacial muy expandida. En general, las películas más eficaces son las complejas o constituidas por una mezcla de un tensioactivo liposoluble y otro hidrosoluble.

Se ha demostrado que la mezcla de alcoholes grasos (colesterol) y de tensioactivos (cetil sulfato sódico) permite obtener películas interfaciales condensadas, complejas y estables en la interfaz aceite-agua. Estas películas son muy viscosas y flexibles, permiten la distorsión de las gotas sin romperse y proporcionan una tensión interfacial más baja que cualquiera de los dos por separado. En la formación de este tipo de complejos interfaciales, la estructura molecular es de gran importancia. Por ejemplo, en algunos casos sólo el isómero trans del alcohol elaídico permite obtener emulsiones estables.

Ha de indicarse, además, que la visión de una emulsión como un sistema de dos fases entre las cuales se sitúa una monocapa de tensioactivo es excesivamente simplista. Se ha propuesto que la interfaz está constituida por estructuras lamelares tipo cristal líquido que constan de capas consecutivas de agua, tensioactivo, aceite, etc. Según esta teoría, debería considerarse a una emulsión como un sistema que consta de tres componentes: agua, aceite y una tercera fase constituida por cristales líquidos. Por ejemplo, se ha demostrado la existencia de este tipo de estructuras alrededor de las gotas de ciertas emulsiones y que son las propiedades de estas películas complejas las que determinan la estabilidad de la emulsión.

C) Estabilización electrostática y estérica

Ambos mecanismos se basan en la teoría de DLVO. Sin embargo, no podemos aplicar esta teoría de forma cuantitativa para predecir exactamente el tiempo de estabilidad de una emulsión. Ello se debe a una serie de características que diferencian las emulsiones de los sistemas ideales teóricos que asume la teoría y que son fundamentalmente:

- La influencia de la película interfacial.
- La dispersidad de tamaño de gota y su variación con el tiempo por coalescencia.
- La movilidad de los agentes tensioactivos que pueden desplazarse entre dos gotas cuando contactan entre sí o a través de la interfaz.
- La modificación de tamaño por el fenómeno de crecimiento de Ostwald.
- Los efectos de la barrera mecánica.

A pesar de estas limitaciones, la teoría DLVO nos permite predecir y explicar de forma cualitativa el comportamiento de una emulsión y su estabilidad. Según

esta teoría, es posible distinguir dos fenómenos de agregación: la floculación y la coagulación.

Para estabilizar una emulsiónl, hay que evitar que se produzca la coagulación (agregación irreversible); ello se debe a que puede causar la coalescencia de las gotas. La coalescencia lleva a una ruptura irreversible de la emulsión y la separación de sus fases. Este proceso requiere, primero, el acercamiento de las gotas; después, la película interfacial se hará más fina hasta que se rompa y se unan las gotas.

La estabilización electrostática consiste en aumentar las repulsiones eléctricas que se producen por el solapamiento de las dobles capas eléctricas cuando dos gotas de una emulsión se acercan. Así se evita que caigan en el mínimo primario donde se produce la coagulación (agregación irreversible). Por otra parte, las gotas de una emulsión pueden caer, además, en el mínimo secundario. En este caso, se produce la floculación, que es un fenómeno reversible. Aunque en teoría las gotas floculadas de una emulsión pueden permanecer en esta situación reversible de forma prolongada, en la práctica se producen muchas veces reestructuraciones de la interfaz. Al modificarse la disposición del tensioactivo en ésta, se modifican los valores de potencial y se puede producir la coalescencia. Por último, hay que señalar que en un sistema agregado se favorecen otros procesos de inestabilización, como la formación de cremas.

En el caso de una emulsión, la presencia de tensioactivos iónicos en la interfaz contribuye a la modificación de la carga superficial y, por tanto, de la doble capa eléctrica, aumentando las fuerzas de repulsión existentes entre las gotas y, de este modo, la estabilidad. La adición de un tensioactivo iónico no es el único factor que puede modificar la magnitud del potencial ζ. Otro factor decisivo en los valores del potencial ζ es la concentración de electrólito presente. A medida que aumenta la concentración de electrólito, se eleva el valor de κ y se comprime la doble capa (disminuye su espesor, $1/k$). Esto origina la disminución del máximo primario y la profundización del mínimo secundario. Así, el aumento de κ por encima de ciertos valores anula el máximo primario y lleva a la aparición de un sistema inestable. La adición de electrólitos a una emulsión puede, por tanto, favorecer su tendencia a la agregación.

La adición de polielectrólitos a una emulsión O/W puede provocar su agregación. Los polímeros agregantes pueden actuar por neutralización de la carga superficial, por formación de puentes interparticulares o desplazando a moléculas de agentes estabilizantes.

Como se ha dicho, cuando dos gotas se acercan, es posible que se produzcan desplazamientos de los tensioactivos de la interfaz y también interacciones entre interfaces de estructura compleja tipo cristal líquido; ello puede modificar el potencial de superficie y la energía de interacción. Consecuentemente, la presencia de carga eléctrica no es por sí sola suficiente para estabilizar la emulsión. Una vez más ha de subrayarse la importancia decisiva que tiene la película interfacial y sus propiedades: consistencia, reología, etc.

Bajo el nombre de "estabilización estérica" se reúnen diferentes mecanismos por los que las moléculas adsorbidas en la interfaz aceite-agua pueden estabilizar

una emulsión. El uso de tensioactivos no iónicos se prefiere debido a su menor toxicidad y por su comportamiento menos dependiente del pH y fuerza iónica del medio. Las bases de este tipo de estabilización se han recogido en la sección anterior.

D) Modificación de propiedades reológicas

Una elevada viscosidad retarda las velocidades de formación de cremas, coalescencia, etc. Así, por ejemplo, se puede aumentar la estabilidad de emulsiones O/W mediante la adición de carboximetil celulosa que forma una red tipo gel. La adición de agentes viscosizantes está condicionada a que la reología del sistema resultante sea aceptable para su aplicación.

4.2.5. Tipo de emulsión y agente emulsificante. Regla de Bancroft

Por otra parte, también resulta de interés saber qué tipo de emulsión se formará al poner en contacto los componentes de una emulsión. Cuando agitamos aceite con agua, se forman gotas de ambas fases. La fase que posea mayor tendencia a permanecer como gota es la que forma la fase dispersa, mientras que la continua estará formada por aquella en la que se produce la coalescencia más rápidamente. En ello desempeñan un papel importante la tensión interfacial y la fracción volúmica, ya que determinan el número de gotas que se forman de cada fase. Así, por tanto, se sabe que a mayor número de gotas, existe mayor probabilidad de colisión entre las mismas y, por ello, se suele considerar que la fase presente en mayor fracción volúmica es la que formará la fase continua. Sin embargo, se conocen emulsiones que contienen más de un 50% de fase dispersa. Ello nos indica, obviamente, que otros factores, en especial el agente emulsificante, también desempeñan un papel decisivo en el signo de la emulsión.

Según Bancroft, el tipo de emulsión que se origina depende, por lo menos en parte, de la naturaleza del agente emulsificante. Basándose en sus experimentos formuló la denominada regla de Bancroft que dice: "Al preparar una emulsión, aquel líquido en el que el agente emulsificante sea más soluble formará la fase continua." Así, por ejemplo, el oleato sódico es soluble en agua y emulsifica el aceite en agua; sin embargo, el oleato cálcico, soluble en aceite, emulsifica el agua en aceite. Esta regla es totalmente empírica, y Bancroft nunca pudo proporcionar una justificación racional de la misma. Pese a ello, casi siempre se cumple. Las excepciones a esta regla suelen aparecer cuando se emulsifican grandes cantidades de fase interna. En este caso es posible que ocurra que la fase interna, por su gran proporción sustraiga agente emulsificante de la fase continua.

Puede intentar entenderse por qué se cumple la Regla de Bancroft basándose en una serie de consideraciones. Imagínese un soluto preponderantemente hidrofílico porque posea bien un grupo iónico o un grupo tipo óxido de polietileno. La carga eléctrica crea un campo electrostático que genera fuerzas de repulsión hacia

cargas del mismo signo que se extienden desde la interfaz hacia el lado acuoso. Los grupos polioxietileno pueden, por su parte, interaccionar con el agua por puentes de hidrógeno y crear, así, una capa espesa gelificada hacia el lado acuoso de la interfaz. En ambos casos las propiedades hidrofílicas de estos grupos confieren a la molécula de soluto un campo de repulsión bien estérico o bien electrostático que alcanza más lejos en el lado acuoso que en el lado oleoso. Con un soluto lipofílico también se crean campos de mutua repulsión estéricos o electrostáticos, pero en este caso las fuerzas se extienden más hacia el lado oleoso de la interfaz.

Considérese ahora las moléculas de un agente emulsificante en la interfaz (figura 4.24). Es posible hacer la representación en función de los respectivos campos de fuerza que crean hacia cada fase, en vez de en función del volumen real de la molécula. Se aprecia que un compuesto hidrofílico ocupa un territorio mayor dentro de la fase acuosa que de la oleosa y, por tanto, es más efectivo en separar gotas de aceite en agua que de agua en un medio oleoso. Análogamente, en el caso de un soluto lipofílico su molécula se adentra más en la fase no acuosa, por lo que será más efectivo en separar gotas de agua en un medio oleoso que de aceite en agua.

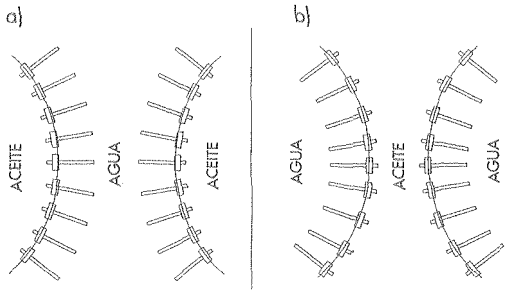


FIGURA 4.24. Un tensioactivo hidrofílico adsorbido en la interfaz aceite-agua es más eficaz separando gotas de aceite en agua (a) que de agua en aceite (b). Por eso forma preferentemente emulsiones O/W. La fracción de la molécula de tensioactivo incluida en cada fase representa el campo de fuerzas repulsivas creadas en dicha fase por el tensioactivo y no el volumen molecular.

Así, tensioactivos muy ionizados, como los oleatos sódicos y potásicos, favorecen la formación de emulsiones O/W, mientras que los jabones cálcicos y magnésicos menos disociados propician la formación de emulsiones tipo W/O.

Por otra parte, en la estabilización de emulsiones por grupos polares y no polares intervienen mecanismos diferentes. Estos mecanismos son más efectivos en el caso de los polares. Por ello, es posible obtener formulaciones con más de un 50% de fase dispersa tipo O/W, mientras que es difícil obtener emulsiones W/O que contengan una elevada proporción de agua.

De forma análoga, si el agente emulsificante es un sólido finamente dividido, será la fase que mejor lo humecte la que forme la fase continua de la emulsión.

4.2.6. *La escala HLB y la temperatura de inversión de fases. Su aplicación en la formulación de emulsiones*

La regla de Bancroft subraya la importancia de la naturaleza del agente emulsificante en el signo de la emulsión. Con posterioridad (1949), Griffin intentó dar a esta regla una expresión cuantitativa. Griffin trabajaba en la *Atlas Powder Company* (hoy día, ICI América), una compañía que comercializaba una serie de agentes tensioactivos no iónicos como emulsificantes. Algunos de éstos eran solubles en agua y servían como estabilizantes de emulsiones O/W, y otros eran solubles en aceite y estabilizaban emulsiones W/O. Griffin creó una serie de mezclas que contenían desde un 100% de ácido oleico, muy lipofílico, hasta un 100% de oleato sódico, predominantemente hidrofílico. Estas mezclas tenían una proporción conocida de cada tensioactivo y, consecuentemente, las proporciones relativas de cada uno de los dos determina el balance entre la hidrofilia y la lipofilia de la mezcla. A esta característica de la mezcla la denominó "HLB". De forma arbitraria, Griffin asignó, un valor de HLB 1 al ácido oleico puro y un valor de HLB 20 al oleato sódico puro. Los valores intermedios de HLB correspondientes a cada mezcla, los calculó en función de las cantidades relativas de cada componente:

$$HLB = 1\ W_1 + 20\ W_2 \qquad [4.45]$$

En esta expresión, W_1 es la fracción en peso de ácido oleico, y W_2, la fracción en peso del oleato sódico. A continuación, Griffin comprobó la eficacia emulsificante de cada mezcla añadiendo 1 g de la misma a 50 mL de agua y 50 mL de aceite y verificando el tipo de emulsión (W/O u O/W) formado.

Una vez establecida la relación HLB y tipo de emulsión, estas mezclas sirvieron de referencia para adjudicar valores de HLB a nuevos tensioactivos mediante la comparación de sus efectos. Así, los tensioactivos que forman emulsiones tipo W/O suelen tener HLB bajo, mientras que aquellos que tienen un HLB alto suelen formar emulsiones O/W. A medida que se adquirió mayor experiencia, distintos valores de HLB resultaron ser óptimos para distintas aplicaciones (cuadro 4.3 y figura 4.25).

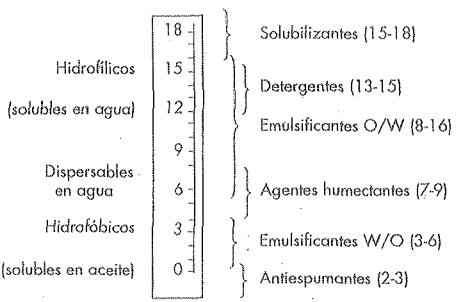


FIGURA 4.25. Escala de HLB que muestra la solubilidad y aplicación de los agentes tensioactivos.

CUADRO 4.3
Valores de HLB para algunos tensioactivos de utilización farmacéutica

TENSIOACTIVO	VALOR HLB
Trioleato de sorbitán (Span 85)	1,8
Triestearato de sorbitán (Span 65)	2,1
Sesquioleato de sorbitán (Arlacel 83)	3,7
Monoestearato de glicerina, N.F.	3,8
Monooleato de sorbitán, N.F. (Span 80)	4,3
Ácido oleico	4,3
Monoestearato de sorbitán, N.F. (Span 60)	4,7
Monopalmitato de sorbitán, N.F. (Span 40)	6,7
Monolaurato de sorbitán, N.F. (Span 20)	8,6
Triestearato de polioxietileno sorbitán (Tween 65)	10,5
Trioleato de polioxietileno sorbitán (Tween 85)	11,0
Monoestearato de polietilenglicol 400	11,6
Polisorbato 60, N.F. (Tween 60)	14,9
Polisorbato 80 (Tween 80)	15,0
Polisorbato 20 (Tween 20)	16,7
Oleato potásico	20,0
Dodecil (lauril) sulfato sódico	40,0

Este método de adjudicación de HLB mediante mezclas resulta demasiado laborioso y largo; de ahí que, posteriormente, se desarrollase otros métodos para calcular el HLB de una molécula. Uno de los métodos propuestos consiste en sumar las contribuciones de los distintos grupos constituyentes de la molécula de tensioactivo. Para ello se usa la fórmula empírica de Davies:

$$\text{HLB} = 7 + (\text{valores de los grupos hidrofílicos}) - (\text{valores de grupos lipofílicos}) \quad [4.46]$$

Los valores de cada grupo se hallan tabulados. El acuerdo entre los HLB empíricos y los calculados por este procedimiento es bastante satisfactorio. El valor de HLB nos informa sobre qué tipo de emulsión se formará, pero no sobre su estabilidad. La estabilidad, como ya hemos visto, es el resultado de una compleja interacción de distintas propiedades: tamaño de gota, viscosidad interfacial, magnitud de la repulsión estérica y electrostática, volumen interno, etc.

Las hidrosolubilidades y liposolubilidades de un tensioactivo varían con la temperatura. Consecuentemente, también el HLB de un tensioactivo determinado se modifica con ella. El cambio de solubilidad con la temperatura es más acusado para los tensioactivos no iónicos, ya que su solubilidad en el agua depende fundamentalmente de los enlaces de hidrógeno que puedan establecer. A altas temperaturas, los enlaces de hidrógeno son debilitados por las fuerzas térmicas y la solubilidad del tensioactivo en agua disminuye. Los emulsificantes no iónicos comunes son solubles en agua a temperatura baja, por lo que estabilizan emulsiones O/W; y, en

cambio, son solubles en aceite a alta temperatura, por lo que estabilizan emulsiones W/O. La temperatura a la cual se produce esta transición para un agente emulsificante determinado es la temperatura de inversión de fase, o TIP. A esta temperatura la naturaleza hidrófila y lipófila de un tensioactivo se iguala. Por tanto, la TIP es también una medida del balance hidrofilia-lipofilia de los agentes emulsificantes. Principalmente se utiliza para clasificar los agentes tensioactivos no iónicos. La ventaja del TIP sobre el HLB es que es más fácil de determinar experimentalmente. Dado que ambos valores miden propiedades relacionadas, se suele observar una correlación entre ambos (figura 4.26).

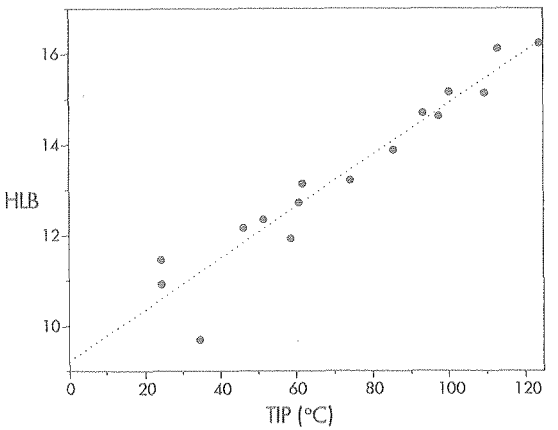


FIGURA 4.26. Correlación existente entre el HLB de una serie de tensioactivos no iónicos y su TIP.

En muchas ocasiones, la mezcla de varios tensioactivos permite estabilizar mejor una emulsión. En este caso, el HLB de la mezcla se considera la media algebraica de los HLB de cada tensioactivo. Por ejemplo, si el tensioactivo *A* de HLB_A supone la fracción *x* de la mezcla y *B* de HLB_B la fracción *(1-x)*, el *HLB* de la mezcla será:

$$HLB_{mezcla} = x\ HLB_A + (1-x)\ HLB_B \qquad [4.47]$$

Se ha visto hasta ahora el concepto de HLB como característico de un tensioactivo o de una mezcla de tensioactivos. Otro concepto similar, pero que se refiere a una fase lipófila es el de HLB crítico. El HLB crítico de una fase lipófila es el valor de HLB de la mezcla de agentes emulsificantes que, fijadas unas determinadas condiciones de preparación, permite obtener la emulsión más estable entre dicha fase lipófila y el agua. A este HLB también se le conoce como "requerimiento de HLB de una emulsión" o "HLB óptimo". Para cada emulsión en particular existe, por tanto, un HLB óptimo con el que se obtiene el tamaño mínimo de gota posible y una

mayor estabilidad. Existen una serie de tablas donde se encuentran recogidos los valores de HLB requeridos para obtener emulsiones O/W y W/O con los aceites, ácidos grasos, parafinas y componentes de emulsiones más usuales (cuadro 4.4).

CUADRO 4.4
Requerimientos de HLB de algunos componentes habituales en la elaboración de emulsiones

COMPONENTES	TIPO DE EMULSIÓN	
	W/O	O/W
Ácido esteárico	6	15
Alcohol cetílico	–	15
Alcohol esteárico	–	14
Lanolina anhidra	8	10
Aceite de algodón	5	10
Aceite mineral	5	12
Parafina	5-4	12-11
Cera de abeja	5-4	12

Cuando la fase oleosa de una emulsión contiene un solo componente, simplemente habrá que consultar dichas tablas para saber el HLB que debe poseer la mezcla emulsificante. Cuando la fase oleosa es multicomponente, el HLB requerido por la emulsión depende del HLB de cada uno de ellos y de la proporción en que se encuentren. Según Griffin, los HLB óptimos son valores aditivos (al igual que los HLB de los tensioactivos). De acuerdo con esta aditividad, el HLB requerido por la emulsión es el sumatorio de los productos de los HLB requeridos por cada componente de la fase oleosa por su porcentaje en dicha fase.

Una vez calculado el HLB requerido por la emulsión, habrá que determinar la composición de la mezcla emulsificante que permita satisfacer tal requerimiento (cuadro 4.5). Por ejemplo, en el caso de que dispongamos de dos tensioactivos, *A* y *B*, puede calcularse el porcentaje de ambos en la mezcla emulsificante mediante la siguiente ecuación:

$$\%_A = \frac{100(HLB_{requerido} - HLB_B)}{HLB_A - HLB_B} \qquad [4.48]$$

Sin embargo, en la práctica el valor de HLB requerido por una emulsión puede ser distinto del teórico. Ello se debe a distintas razones: efecto de aditivos, si algún otro componente de la emulsión puede sufrir algún reparto hacia la fase oleosa o si no se cumple la regla de la aditividad en el caso concreto considerado. También puede darse el caso de que no se dispoga del HLB requerido por alguno de los componentes. Por ello, la formulación de emulsiones y la determinación del HLB requerido se hace en parte de forma empírica. Se escogen dos tensioactivos de HLB conocido,

uno de carácter lipófilo y otro más bien hidrófilo. Con ellos se preparan una serie de mezclas que correspondan a un rango amplio de HLB. Con estas mezclas emulsificantes, fase acuosa y la fase oleosa cuyo HLB óptimo deseamos averiguar, se preparan las correspondientes emulsiones. Es importante seguir el mismo procedimiento de fabricación en todos los casos. En general, se recomienda incorporar la mezcla emulsificante a la fase lipófila, llevar ambas fases a 70 grados de temperatura, dispersar una sobre la otra por el método de inversión de fase con agitación mecánica que se mantiene durante todo el enfriamiento.

CUADRO 4.5

A) Ejemplo del cálculo del requerimiento de HLB de una emulsión y de la mezcla de tensioactivos adecuada

COMPOSICIÓN DE LA EMULSIÓN		PROPORCIÓN DE LA FASE OLEOSA (TOTAL 37%)
Parafina líquida	33%	89,2%
Aceite mineral	2%	5,4%
Lanolina anhidra	1%	2,7%
Alcohol cetílico	1%	2,7%
Mezcla de emulsificantes	5%	
Agua	c.s.p 100%	

B) Cálculo del requerimiento de HLB de la mezcla

COMPUESTO	REQUERIMIENTO HLB	CONTRIBUCIÓN AL HLB EN LA MEZCLA
Parafina líquida	12	89,2/100 X 12 = 10,7
Aceite mineral	12	5,4/100 X 12 = 0,7
Lanolina anhidra	10	2,7/100 X 10 = 0,3
Alcohol cetílico	15	2,7/100 X 15 = 0,4
		TOTAL: $\sum = 12,1$

*C) Determinación de la mezcla emulsificante**

TENSIOACTIVO	% EN LA MEZCLA DE EMULSIFICANTES	% EN LA EMULSIÓN
Tween 80	72,9	3,64
Span 80	27,1	1,36

* Ejemplo para el caso de que se disponga de Tween® 80 (HLB 15,0) y Span® 80 (HLB 4,3)

Las emulsiones obtenidas con estas mezclas se evalúan en lo que se refiere a su estabilidad, formación de cremas, coalescencia, viscosidad, tamaño de gota, etc. De esta forma se determina el HLB crítico, que es el correspondiente a la emulsión más estable y de menor tamaño de gota (figura 4.27). Generalmente, a valores mayores y menores de este HLB crítico se forman emulsiones inestables por formación de cremas, coalescencia, etc. Si con varias de estas mezclas se obtienen emulsiones igual-

mente estables no podremos establecer claramente cuál es el HLB requerido. Lo que se hace en este caso es repetir la serie de mezclas de los dos tensioactivos pero disminuyendo la concentración total de mezcla emulsificante en la formulación. Si por el contrario, lo que obtenemos son emulsiones igualmente inestables lo que se hace es aumentar el porcentaje total de mezcla emulsificante y se repite la serie de mezclas de tensioactivos. Por este procedimiento obtendremos el HLB requerido por la emulsión.

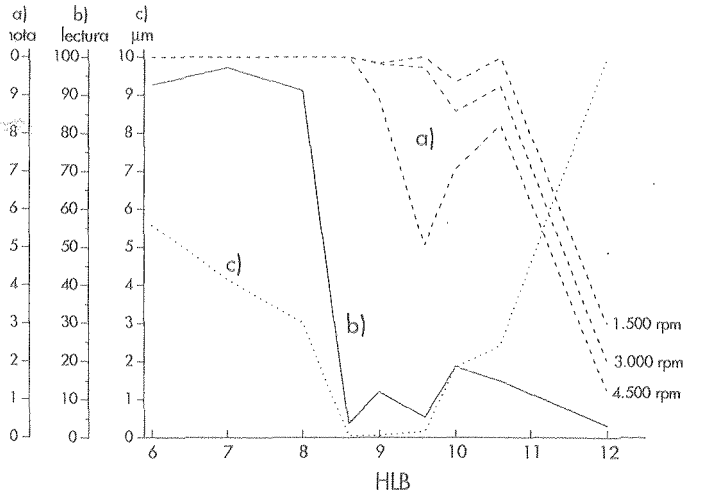


FIGURA 4.27. Ejemplo de determinación del HLB crítico de un aceite de vaselina. a) Estabilidad a la centrifugación, b) viscosidad y c) tamaño medio de glóbulo. (Los valores de viscosidad y estabilidad se expresan en unidades arbitrarias.)

A pesar de que la determinación del HLB crítico sea empírica, es posible relacionar el valor obtenido con los distintos factores que intervienen en la estabilidad de las emulsiones. Véase para ello un ejemplo concreto. En la figura 4.27 se representa la evolución del tamaño de gota, viscosidad y estabilidad frente a la centrifugación de emulsiones O/W de aceite de vaselina. Como emulsificantes se utilizó una serie de mezclas de óxido de etileno y éter oleílico. Se determina así de forma empírica un valor de HLB crítico correspondiente a 8,5. En este caso se pueden distinguir tres grupos de emulsiones formadas. El primer grupo son aquellas emulsiones preparadas con mezclas cuyo HLB se sitúa entre 6-8. Se forman emulsiones múltiples que sufren procesos rápidos de coalescencia. Ello se debe a que en dichas proporciones los tensioactivos utilizados son incapaces de proporcionar una película interfacial consistente. Cuando las gotas se acercan debido a las fuerzas de atracción existentes entre ellas, estas películas no son capaces de evitar la coalescencia. Un segundo grupo es la emulsión obtenida a 8,5, que es O/W estable y que

presenta todas las propiedades de una emulsión obtenida con el HLB óptimo. El tercer grupo también corresponde a emulsiones O/W, pero que son inestables por formación de cremas. Estos tensioactivos forman películas interfaciales rígidas de densidad molecular elevada cuando crean mezclas de HLB comprendido entre 8,5-10. Si el HLB de la mezcla es mayor de 10, lo que se se crean son películas de baja densidad molecular. Por otra parte, al aumentar el HLB, también se modifican las fuerzas de repulsión que se establecen entre las gotas. Así, al aumentar el HLB, estas fuerzas de repulsión disminuyen, por lo que se produce la floculación de las gotas y se facilita la formación de cremas. La combinación de estos dos procesos hace que el HLB óptimo se sitúe en 8,5.

Una vez calculado el HLB óptimo de una emulsión con una serie de mezclas de dos tensioactivos, es posible sustituirla por otras mezclas con otros tensioactivos. Simplemente habrá que variar la composición de las nuevas mezclas de forma que se mantenga el valor de HLB. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que estas sustituciones pueden originar emulsiones más o menos estables que las iniciales. Ello se debe a que, al modificarse la estructura química de los tensioactivos, se pueden originar películas interfaciales de carácter más o menos empaquetado y resistente a la coalescencia. Así, podría decirse que el HLB crítico puede modificarse con la naturaleza de los tensioactivos empleados.

El valor de HLB óptimo varía también con otros factores. El procedimiento de preparación, en concreto la temperatura de fabricación y la forma de enfriamiento, tiene gran influencia sobre el HLB óptimo cuando se utilizan tensioactivos sólidos. Otro factor crítico es la concentración total de mezcla emulsificante. El valor de HLB crítico se puede modificar al variar la concentración total de mezcla emulsificante. Por ejemplo, en el caso de aceite de vaselina se observó que variaba de 8,5 para un 5% total de emulsificante a 9,5 para un 6% de emulsificante. A concentraciones muy bajas es imposible obtener emulsiones estables. A concentraciones extremadamente altas no se obtienen emulsiones verdaderas, sino otro tipo de estructuras más complejas.

Por último, la adición de aditivos, principalmente de electrólitos, a una emulsión puede modificar el HLB óptimo. La adición de sales que aumenten o disminuyan la solubilidad de las cadenas de tensioactivos no iónicos puede aumentar o disminuir el valor de HLB de los tensioactivos con respecto al teórico que se considere. Si se insolubiliza un tensioactivo no iónico mediante la adición de cloruro sódico, la molécula se hace menos hidrofílica y su HLB disminuye. Consecuentemente, el HLB óptimo de una fase lipófila puede variar si se determina con el mismo tensioactivo pero en presencia o no de electrólito. Por ejemplo, cuando se añade cloruro sódico a emulsiones de aceite de vaselina estabilizadas con tensioactivos no iónicos, el HLB óptimo se desplaza de 8,5 en ausencia de electrólito a un valor de 10 en presencia de un 15% de NaCl.

Como se ve, la formulación de emulsiones mediante el método HLB presenta una serie de limitaciones. Aún así, la determinación del HLB crítico de una fase oleosa concreta es de gran interés. Primero porque nos permite escoger la pro-

porción de tensioactivos óptima cara a la estabilidad de la emulsión. Además, las emulsiones obtenidas con este valor de HLB son menos susceptibles de variar en el método de fabricación. Por último, en muchos casos se ha observado que una velocidad de liberación de un principio activo es más rápida a partir de emulsiones formuladas al valor de su HLB óptimo.

Para solucionar alguno de los inconvenientes de la formulación de emulsiones mediante el método del HLB se han propuesto algunas alternativas. Entre ellas destaca el uso de la temperatura de inversión de fase. Al igual que con el HLB se han establecido relaciones entre la estabilidad de una emulsión y la temperatura de inversión de fase del tensioactivo o de la mezcla de tensioactivos utilizada.

4.2.7. Tipos de agentes emulsificantes

Como se ha visto, la inclusión de un agente emulsificante es necesaria para facilitar la emulsificación durante la obtención de emulsiones y para garantizar la estabilidad hasta su utilización. Es posible distinguir tres grandes grupos de agentes emulsificantes: tensioactivos, materiales de orígen natural y sólidos finamente divididos. Todos ellos poseen como característica común el formar una película de adsorción alrededor de las gotas dispersas que previene la coagulación y coalescencia. Un agente emulsificante puede actuar por varios mecanismos simultáneos, por lo que a veces resulta relativamente complejo hacer predicciones sobre la estabilidad de una emulsión cuando se cambia su formulación.

Aunque la elección de un agente emulsificante se basa en su eficacia como tal, también se habrá de considerar la toxicidad y la vía de administración. Las mayores restricciones se encuentran, como es lógico, en el caso de emulsiones destinadas a la vía parenteral en las que se pueden utilizar únicamente tensioactivos no iónicos y anfóteros como la lecitina, la albúmina sérica, el polisorbato 80, la metilcelulosa y la gelatina.

En cuanto a la vía oral se admiten aquellos agentes permitidos en productos alimenticios. Entre éstos se encuentran ésteres del glicerol, éteres de la celulosa, ésteres del sorbitán, polisorbatos, polisacáridos y sus derivados. En general, se prefieren los compuestos no iónicos, ya que son mucho menos irritantes y tóxicos que los iónicos. Por ejemplo, para que algunos emulsificantes iónicos sean eficaces, se requieren unas concentraciones a las que producen irritación del tracto gastrointestinal y actúan como laxantes. Los compuestos más tóxicos son los agentes catiónicos, cuya utilización está prácticamente limitada a preparaciones de uso externo.

A) Tensioactivos

Los tensioactivos constituyen un grupo muy numeroso. Su clasificación se suele realizar teniendo en cuenta las características de la porción polar de la molécula. Un

grupo es el formado por aquellos cuya cabeza polar puede ionizarse, y que a su vez se clasifican en aniónicos, catiónicos y anfóteros. El segundo gran grupo lo constituyen aquellos cuya porción polar no se puede ionizar y que se denominan tensioactivos no iónicos.

1. Tensioactivos aniónicos

Son aquellos cuya porción polar presenta carga negativa. Pese a ser económicos, su uso está limitado por su toxicidad. Por ello se utilizan únicamente en formulaciones de aplicación externa.

Los principales grupos de agentes tensioactivos aniónicos son los jabones y compuestos sulfonados y sulfatados. Los jabones son sales de ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, estearatos, oleatos...) con metales alcalinos, metales divalentes (en general calcio) y trivalentes, con amonio y con aminas (estearato de trietanolamina). Los jabones sódicos, potásicos y amónicos permiten obtener emulsiones O/W estables aunque a veces requieren la presencia de un cotensioactivo no iónico para formar una película interfacial eficaz. En su manejo ha de considerarse que en medio ácido precipitan en forma de ácidos libres, por lo que su utilidad es mayor en el caso de medios alcalinos. Por otra parte, son incompatibles con cationes polivalentes que pueden ocasionar una inversión de fase, por ello se debe manejar agua desionizada en la elaboración de emulsiones que contengan estos tensioactivos.

Los jabones cálcicos solamente permiten obtener emulsiones W/O. Entre las aminas empleadas para obtener jabones destaca la trietanolamina, por su frecuente utilización en productos farmacéuticos y cosméticos. Los jabones aminados son también incompatibles con ácidos y elevadas concentraciones de electrólitos.

El segundo gran grupo de tensioactivos aniónicos son los alquil sulfatos y sulfonatos. Los alquil sulfatos responden a la fórmula general $ROSO_3^-M^+$, en la que R es una cadena hidrocarbonada, y M^+, generalmente sodio o trietanolamina. El representante más conocido de este grupo es el lauril sulfato sódico. Este compuesto se utiliza muy frecuentemente en la obtención de emulsiones O/W. Posee una elevada hidrosolubilidad y además no es capaz de formar películas interfaciales condensadas en la interfaz agua-aceite. Por ello, se utiliza siempre en combinación con un segundo tensioactivo no iónico (por ejemplo, alcohol cetoestearílico) con el fin de formar una película compleja y densa. Los alquil sulfonatos se utilizan poco como agentes emulsificantes; se prefieren como detergentes y humectantes. Entre ellos podemos citar al dioctil sulfosuccinato sódico.

2. Tensioactivos catiónicos

Son compuestos cuya fracción polar se ioniza, adquiriendo carga positiva. Los representantes más típicos son las sales de amonio cuaternario y de piridinio. Requie-

ren la presencia de un agente emulsificante no iónico para formar emulsiones estables O/W. Son incompatibles con los tensioactivos aniónicos, aniones polivalentes y pH alcalinos. Suelen poseer propiedades desinfectantes y conservantes, pero también son bastante tóxicos. Por esta razón, su uso se limita a la formulación de cremas antisépticas, emulsiones en las que el tensioactivo constituye a la vez el agente emulsificante y el antiséptico. Componentes de este grupo son la cetrimida (bromuro de cetil trimetil amonio), de amplia utilización como desinfectante, y el cloruro de benzalconio.

3. Tensioactivos no iónicos

Este grupo de tensioactivos es el más importante por varias razones. En primer lugar, su baja toxicidad permite su utilización por vía tópica, vía oral e incluso parenteral. Además, presenta menores problemas de compatibilidad con otros materiales que los tensioactivos iónicos y es menos sensibles a cambios en el pH o a la adición de electrólitos. Es un grupo muy numeroso e integra compuestos tanto hidrosolubles como liposolubles, que permiten obtener emulsiones tanto O/W como W/O. Suele usarse una combinación de ambos con el fin de obtener una película interfacial densa. Como desventaja principal presentan su mayor coste.

La porción lipófila de la molécula suele consistir en un ácido o en un alcohol graso. La cadena de estos suele poseer 12-18 átomos de carbono. La porción hidrófila constar, por lo general, de grupos alcohol o grupos de óxido de etileno. Variando la proporción de grupos hidrófilos e hidrófobos, se pueden obtener compuestos de diferentes HLB. Entre los principales tipos de tensioactivos no iónicos, destacan los ésteres del glicol y del glicerol, los ésteres del sorbitán, los polisorbatos, los éteres de alcoholes grasos y poliglicoles, los ésteres de ácidos grasos y poliglicoles, los poloxalkoles y algunos alcoholes grasos.

Los ésteres del glicol y del glicerol son ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihídricos. Entre ellos destaca el gliceril monoestearato, de carácter fuertemente lipófilo y que forma emulsiones W/O poco estables. La adición de jabones sódicos, potásicos o de trietanolamina en pequeñas cantidades permite obtener glicerol monoestearato que es un buen emulsificante O/W. La mezcla de gliceril monoestearato con jabones aniónicos se conoce como monoestearina autoemulsificante. Otros componentes de este grupo que se usan tanto solos como en mezclas autoemulsificantes son el gliceril monooleato, el dietilén glicol monoestearato y el propilén glicol monooleato.

Los ésteres del sorbitán se obtienen mediante la esterificación de uno o varios de los grupos alcohol del sorbitán con ácidos láurico, oleico, palmítico o esteárico. Se conocen también como la serie Span®, nombre con el que se comercializan. Son de carácter lipofílico, por lo que forman emulsiones W/O. En la práctica, lo más frecuente es usarlos en combinación con los polisorbatos para obtener emulsiones O/W y W/O.

Los polisorbatos son derivados de los ésteres del sorbitán y del polietilén glicol. Para obtener derivados con distintos valores de hidrofilia y lipofilia se varía el

tipo de ácido graso o el número de grupos de oxietileno en las cadenas del polietilén glicol. Comercialmente corresponden a la serie de los Tween®. Lo más frecuente es usarlos en combinación con el éster del sorbitán correspondiente, ya que así permiten obtener películas interfaciales complejas y densas. También se preparan mezclas autoemulsificantes con otros tensioactivos no iónicos lipófilos como el *monoestearato de glicerilo, el alcohol estearílico*, el alcohol cetílico o el propilén glicol monoestearato. Los polisorbatos presentan ventajas como su baja toxicidad, por lo que se pueden administrar por vía oral e incluso alguno de ellos por vía parenteral. Además, suelen ser compatibles con prácticamente todo tipo de materiales, aniónicos, catiónicos y no iónicos. Poseen, por otro lado, un pH neutro y son estables al calor, a los cambios de pH y a las elevadas concentraciones de electrólito. Como principales desventajas presentan un sabor desagradable y la posibilidad de inactivar algunos conservantes con los que pueden formar complejos.

Los éteres del poliglicol y alcoholes grasos se obtienen por condensación del polietilén glicol con alcoholes grasos (cetílico y cetoestearílico). Un representante de este grupo muy utilizado es el Cetomacrogol® 1000, que es el polietilén glicol monocetil éter. Éste es de carácter hidrosoluble y forma emulsiones O/W, requiriendo la presencia de un segundo emulsificante lipófilo. Otros éteres del macrogol de carácter lipófilo y que forman emulsiones W/O son los producidos con grupos polioxietileno más cortos. A este grupo pertenece la serie comercial de los Brij®. Estos tensioactivos son estables en un intervalo amplio de pH, aunque pueden precipitar por la adición de elevadas concentraciones de electrólito.

Otro grupo de tensioactivos son los ésteres de ácidos grasos con poliglicoles, entre los cuales los ésteres del estearato son los más utilizados.

Un grupo muy numeroso es el formado por los polioxialcoholes, que son copolímeros del polioxietileno con el polioxipropileno. Alguno de los integrantes de este grupo se pueden utilizar por vía intravenosa.

Por último, otro grupo de agentes emulsificantes auxiliares son los alcoholes grasos tipo cetílico, estearílico y cetoestearílico. Estos componentes aumentan la viscosidad, por lo que retardan la formación de cremas y también pueden participar en la formación de películas interfaciales complejas densas.

4. Tensioactivos anfóteros

Son aquellos cuya porción polar puede ionizarse positiva o negativamente, según que el pH del medio sea ácido o básico. Aunque no se utilizan mucho como emulsificantes, hay que destacar la lecitina utilizada en emulsiones parenterales.

B) Materiales de origen natural y sus derivados

El uso de materiales de origen natural se suele limitar a la formulacion de preparados extemporáneos. Ello se debe a dos razones: la dificultad en la obtención

de un producto homogéneo que presente una mínima variabilidad interlote y el hecho de que los materiales naturales suelen constituir un lugar propicio para el crecimiento microbiano. Por ello, para la formulación de emulsiones que requieren una estabilidad prolongada se prefieren los derivados sintéticos. Podemos considerar dos grupos: los derivados del esterol y los coloides hidrofílicos.

Dentro de los derivados del esterol más representativos se encuentran la cera de abeja de uso frecuente en cosmética, la lanolina anhidra y los alcoholes de la lana. La lanolina anhidra es una mezcla de alcoholes grasos con ésteres del colesterol y otros esteroles con ácidos grasos. No se emplea muy frecuentemente porque requiere la presencia de antioxidantes y por las reacciones alérgicas que se han observado en algunas personas. Se suele encontrar en ciertas pomadas y cremas a bajas concentraciones por sus propiedades emolientes. Se han obtenido algunos derivados que mejoran sus características; éstos son de carácter no iónico, emulsificantes O/W y emolientes. La acción emulsificante de la lanolina anhidra se debe a los alcoholes de la lana, es decir, a los esteroles y colesterol presentes. Éstos también se han usado como emulsificantes W/O eficaces.

El segundo gran grupo son los coloides hidrofílicos. Se trata de polímeros que se usan principalmente como agentes emulsificantes auxiliares y espesantes. En general, estos hidrocoloides favorecen la formación de emulsiones O/W, ya que forman una barrera hidrofílica fuerte entre las dos fases. Son, además, muy útiles cuando se necesita aumentar la viscosidad del sistema sin modificar la fracción de fase oleosa. La mayoría de los hidrocoloides de origen natural son polisacáridos que presentan propiedades químicas complejas. Frecuentemente tienen problemas de estabilidad o de incompatibilidad con determinados cationes, pH u otros polímeros hidrofílicos. Según su origen, pueden clasificarse en los procedentes de exudados de árboles (goma arábiga o acacia, goma ghatti, karaya y tragacanto), de algas (agar, carragenatos y alginatos), de extractos de semillas (goma guar y semilla de membrillo) y del colágeno (gelatina). De todos ellos, el más destacado de este grupo es la goma acacia, que estabiliza emulsiones O/W. La acacia retarda la coalescencia mediante la formación de una película interfacial fuerte; sin embargo, por su baja viscosidad se suele formar cremas. Para evitar este proceso se añade generalmente goma tragacanto y alginato sódico.

De entre los polisacáridos semisintéticos destacan los derivados de la celulosa, por ejemplo la metil celulosa y la carboximetilcelulosa. Con estos derivados disminuyen las variaciones interlotes observadas con los productos naturales.

C) Sólidos finamente divididos

Como ya se ha descrito, sólidos finamente divididos y que se adsorban a la interfaz pueden estabilizar emulsiones. Entre los compuestos utilizados se encuentran hidróxidos de metales pesados, arcillas y pigmentos. Algunas arcillas (bentonita y silicato de aluminio y magnesio) y el dióxido de silice coloidal se usan para estabi-

lizar emulsiones de aplicación externa. Por vía oral se prefieren los hidróxidos de aluminio y de magnesio. En general, suelen usarse en combinación con otros tensioactivos o con macromoléculas que aumenten la viscosidad del sistema.

4.2.8. Preparación de emulsiones

La formación de una emulsión no es, en general, un proceso espontáneo, sino que requiere un aporte de energía. Este aporte se realiza en forma de calor, agitación mecánica, ultrasonidos o electricidad. El aporte de trabajo al sistema también depende del tiempo durante el cual se realiza este aporte de energía, por lo que éste será también un factor crítico. La emulsificación espontánea es el proceso por el cual una emulsión se forma sin necesidad de un aporte de energía exterior. No es un proceso común ni de aplicación industrial en el caso de obtención de emulsiones. Puede tener lugar cuando se utilizan concentrados de emulsiones (mezclas de emulsificantes y fase interna) a los que luego se les añade la fase externa y en el caso de microemulsiones. Estas corresponden a otro tipo de sistemas coloidales que se describán más adelante. Existen diversos métodos de formación de emulsiones que van a comentar a continuación.

A) Método de formación de emulsiones mediante dispersión

En este caso se procede primero a la rotura de la fase destinada a la fase interna en gotas, que luego se estabilizan en la fase continua. Para que la emulsión se forme, hay que estabilizar estas gotas antes de que se produzca su coalescencia. La ruptura en gotas es un proceso bastante rápido, así que la formación de la emulsión depende fundamentalmente de las velocidades relativas de los procesos de estabilización y coalescencia. Para optimizar la emulsificación, se habrá de fijar cuidadosamente las condiciones de preparación. El calor y los cambios de temperatura existentes durante el proceso ejercen una acción compleja sobre el proceso. Un aumento en la temperatura disminuye la tensión interfacial y la viscosidad, lo cual favorece la emulsificación. Sin embargo, también origina un incremento en la energía cinética de las gotas, lo que propicia la colaescencia. Por ello, es difícil predecir si un aumento de la temperatura va a redundar en una mejor emulsificación o en coalescencia. Los cambios de temperatura también pueden alterar el coeficiente de reparto de los agentes emulsificantes y producir su migración entre las fases. Debido a los cambios que se producen simultáneamente en la viscosidad y tensión interfacial, es difícil también establecer un relación directa entre emulsificación y coeficiente de reparto.

B) Método de inversión de fase

Este procedimiento aprovecha el fenómeno de la tensión interfacial para obtener gotas pequeñas a partir de películas de líquidos. Se prepara una emulsión muy concentrada de signo contrario al que se pretende obtener. Al ser la concentración

de fase interna tan elevada, la fase externa se reduce a una fina película continua de líquido. Seleccionando bien el tipo de emulsificante, se puede obtener un sistema en el que esta película sea inestable y se rompa en pequeñas gotas a medida que la fase interna sufre coalescencia. Las gotas de la nueva emulsión así formada son mucho más pequeñas que las de la emulsión de origen. Para aplicar esta técnica hay que disponer de un tensioactivo capaz de estabilizar, por lo menos temporalmente, una emulsión de signo opuesto a la emulsión final. La ventaja de esta técnica es que requiere muy poco aporte de energía mecánica y calor.

Para llevar a cabo este método en la práctica se mezclan y calientan los agentes emulsificantes, la cantidad total de la fase interna de la emulsión final y una porción tan sólo de la fase externa. Así se forma una emulsión de signo contrario a la final. Entonces se procede a añadir la cantidad restante de fase externa que en esta etapa se encuentra en forma dispersa. A medida que se adiciona más, la emulsión se concentra, hasta que llega un momento en que sufre la inversión de fase para dar la emulsión final. Es muy importante seguir un control riguroso de la temperatura, la velocidad y el método de mezclado y la proporción inicial de fase externa añadida. Siguiendo este método, se pueden obtener emulsiones de pequeño y uniforme tamaño de gota.

Por ejemplo, para obtener una emulsión W/O, se disuelve el agente emulsificante en el aceite; el agua se añade lentamente, al tiempo que la emulsión circula por un molino coloidal. A medida que se añade más agua (60-70%), la emulsión W/O adquiere una consistencia de pomada. La emulsión se transfiere a un tanque de mezclado y se añade la última porción de agua con agitación lenta. En cierto momento, la viscosidad cae bruscamente, marcando la transición a una O/W. A veces se ha observado que la inversión de fases ocurre a porcentajes menores de agua (tan bajos como un 25%). Cuando esto se produce, la emulsión invertida posee una viscosidad muy alta por su gran concentración, aunque se puede diluir con agua sin problema, ya que ésta constituye ahora la fase externa. En estos casos, la inversión de fases no se produce a consecuencia del contacto cercano entre las gotas de agua, sino por la migración en masa de un emulsificante muy hidrofílico desde el aceite hacia el agua.

C) Método de la temperatura de inversión de fase

Este método se aprovecha del efecto drástico que la temperatura tiene sobre la solubilidad de los tensioactivos y, por tanto, sobre el signo de una emulsión. Considérese como punto de partida, por ejemplo, una emulsión O/W estabilizada por un tensioactivo no iónico. A medida que la temperatura del sistema aumenta, disminuye la hidrosolubilidad del tensioactivo, aumentando así el tamaño de las gotas de la emulsión, que se rompe. Llega un momento en que la lipofilia del tensioactivo es capaz de estabilizar emulsiones W/O. Otro ejemplo es el de las emulsiones W/O de benzeno en agua estabilizadas con estearato sódico. Estas emulsiones se

invierten, mediante calentamiento, en emulsiones O/W, que a su vez, revierten a emulsiones W/O al enfriar. Las emulsiones formadas mediante este método suelen ser estables y poseer un pequeño tamaño de gota. Esto se debe a que cerca de la PIT, la tensión interfacial se hace muy baja, por lo que se pueden formar pequeñas gotas. Una vez formada esta emulsión fina a pocos grados por debajo de la PIT, se enfría rápidamente a temperatura ambiente.

D) Método de agitación intermitente

Como se ha indicado, el tiempo de agitación desempeña un papel tan crítico como la temperatura en la emulsificación. Por una parte, se necesita cierto tiempo para que se formen las gotas de fase interna; por otra, la agitación favorece la colisión entre las mismas y su coalescencia. Las condiciones y el tiempo de agitación se determinan de forma empírica para cada sistema. Se ha demostrado que la emulsificación del sistema es mucho más eficaz si la agitación se interrumpe con períodos de descanso. Estos períodos de reposo permiten que el emulsificante difunda hasta la interfaz recién creada. Si no hay períodos de reposo, las gotas no se estabilizan y se produce su coalescencia. Este método se utiliza muy frecuentemente en la industria. Se utilizan para ello sistemas de recirculación que disponen de compartimentos de gran volumen sin agitación y compartimentos de menor volumen dotados de agitación. Mediante la recirculación de la mezcla se produce una agitación intermitente de forma eficaz y económica.

E) Emulsificación eléctrica

En los métodos de emulsificación mecánica, la fase interna se rompe en hilos y películas que luego se separan en forma de gotas por efecto de la tensión superficial. La emulsificación eléctrica consiste en cargar eléctricamente la interfaz, de forma que se aumente la inestabilidad y se promueva la ruptura de la fase interna y posterior formación de gotas. Consiste en hacer pasar la fase interna hacia el medio de dispersión a través de un capilar que posee un elevado potencial eléctrico. Así se pueden obtener unas gotas finas en la punta del capilar que posteriormente se dispersan en la fase externa.

F) Método de condensación

Es un proceso de emulsificación relativamente lento, sólo aplicable a materiales de baja presión de vapor. Consiste en hacer pasar una fase en estado vapor a través de la otra; esta segunda en estado líquido contiene los emulsificantes. Tiene poca aplicación.

En lo que se refiere al equipamiento utilizado en la obtención de emulsiones, destacan cuatro grandes grupos: agitadores mecánicos, homegeneizadores, ultra-

sonidos y molinos coloidales. Estos equipos tienen en común el hecho de que proporciona energía y agitación con el fin de romper la fase interna en gotas. Además, ocasionan turbulencias en la mezcla que provocan una progresiva ruptura de las gotas en otras menores. Para obtener una emulsión con determinada distribución de tamaños se requiere cierto grado de turbulencia y de fuerzas de cizalla. La agitación requerida depende de factores varios, como el volumen de líquido que se va a agitar, la viscosidad del sistema y la tensión interfacial. Estos dos últimos factores dependen, a su vez, del tipo de emulsión, la proporción de cada fase y el tipo y concentración de los agentes emulsificantes. En consecuencia, no existe un equipo de emulsificación óptimo para todas las emulsiones, sino que la técnica escogida y el utillaje se habrán de adaptar a cada caso. Ello dificulta, además, el salto de escala del laboratorio a la industria.

Los agitadores mecánicos constan de una serie de hélices dispuestas en un varilla. Aunque el grado de agitación está controlado por la velocidad de rotación de la hélice, el flujo de líquido también depende del tipo de hélice utilizado y su posición en el recipiente, el tamaño de éste y su geometría. Los agitadores más sencillos pueden utilizarse cuando la viscosidad de la mezcla es baja. Los agitadores mecánicos tipo turbina se emplean cuando se necesita una agitación más enérgica o si la viscosidad es moderada. También se han desarrollado distintos tipos de varillas y paletas de agitación para usos específicos. Estos agitadores mecánicos no son aconsejables cuando se precisa agitar energéticamente una mezcla de viscosidad elevada, cuando se requiere un tamaño de gota muy pequeño o cuando se desea evitar la formación de espuma a velocidades elevadas de agitación.

Los homogeneizadores fuerzan la dispersión de un líquido en otro haciendo pasar la mezcla de ambos a través de un orificio pequeño a presiones elevadas. Las partes principales de un homogeneizador son una bomba que eleva la presión de la mezcla hasta unos 500-5.000 psi y el orificio por el cual el líquido alcanza la válvula del homogeneizador que es mantenida en posición por un muelle. Cuando la presión alcanza cierto valor el muelle se comprime y la mezcla puede salir por la válvula. Al salir, la energía que se había acumulado en forma de presión se libera. Las intensas turbulencias y fuerzas de cizalla creadas contribuyen a la emulsificación. En algunos casos se dispone de sistemas con recirculación en los que la mezcal se somete varias veces al homogenizador. Mediante los homogeneizadores se pueden obtener emulsiones monodispersas de bajo tamaño de gota. Como inconveniente presentan el incremento en la temperatura que se produce durante la homogeneización, por lo que hay que proporcionar un sistema de enfriamiento de la mezcla.

Los sistemas de ultrasonidos también han demostrado su eficacia en la obtención de emulsiones. Sin embargo, resultan más caros que los equipos convencionales y su uso se restringe a la preparación en laboratorio de emulsiones de muy bajo tamaño de gota y viscosidad moderada.

Los molinos coloidales funcionan mediante la succión de la mezcla líquida a través de una abertura estrecha existente entre un rotor que gira a alta velocidad y otra pieza estática. También puede haber recirculación y termostatización de la

mezcla. La distancia existente entre el rotor y la pieza estática se puede regular y es posible obtener emulsiones de tamaño de gota muy pequeño. Aunque se usan principalmente para preparar suspensiones, también se utilizan para la obtención de emulsiones viscosas.

4.2.9. Aditivos en emulsiones

A) Antioxidantes

Para la selección del antioxidante se habrá de tener en cuenta, en primer lugar, que su uso esté autorizado a la concentración requerida por la vía de administración correspondiente. En segundo lugar, se habrá de seguir un criterio de eficacia; hay que determinar qué antioxidante y a qué concentración se obtienen resultados adecuados, ensayos que se habrán de realizar sobre el producto final ya envasado. La eficacia de un antioxidante puede variar según su compatibilidad con los otros componentes de la emulsión, su coeficiente de reparto y el grado de inclusión en micelas de tensioactivo y de adsorción a las paredes del envase. Asimismo, la presencia de otros compuestos puede modificar la capacidad antioxidante de un compuesto determinado.

B) Antimicrobianos

Al igual que en el caso anterior, es difícil establecer *a priori* qué agente antimicrobiano se debe incluir en una formulación y a qué concentración. La selección se basa, una vez más, en criterios de toxicidad y de eficacia. En general, un agente antimicrobiano debe reunir las siguientes características: poseer un amplio espectro contra bacterias, hongos y levaduras; actuar preferentemente como bactericida en vez de bacteriostático, no ser tóxico ni irritante ni producir reacciones de alergia; carecer de color, olor, ni sabor; tener una elevada hidrosolubilidad, ya que en esta fase se produce preferentemente el crecimiento; ser compatible con los otros componentes de la emulsión, ser estable y efectivo en un intervalo amplio de temperatura y de pH, y, por último, mantener su actividad incluso en presencia de concentraciones elevadas de microorganismos. En algunas ocasiones, se utilizan mezclas de agentes antibacterianos; por ejemplo, en el caso de fases oleosas en las que se puede producir crecimiento bacteriano, se utilizan dos agentes antimicrobianos: uno lipófilo y otro hidrófilo.

4.2.10. Caracterización y control de emulsiones

Entre las numerosas técnicas de caracterización y control de emulsiones, pueden distinguirse tres grupos. Por una parte, aquellas que son propias de las emulsiones. Son

la medida del tamaño de glóbulo, la determinación del signo de la emulsión, de la temperatura de inversión de fase y de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación.

Otros tipos de controles son aquellos comunes a todo tipo de formulaciones semisólidas y pastosas (pomadas anhidras, geles, suspensiones, etc.). Se trata de la caracterización de las propiedades reológicas (establecer el reograma), el test de extrusión y la determinación del punto de gota.

Un tercer grupo fundamental lo constituyen aquellos ensayos destinados a establecer la estabilidad de la emulsión formulada. En estos ensayos se suele someter la emulsión a condiciones drásticas de temperatura, ciclos de temperatura, centrifugación o agitación fuerte. Tienen como finalidad evaluar la estabilidad del sistema y con ello se comprueba si se produce separación de fases, modificación del tamaño de gota, de la viscosidad, etc.

Existen, por último, otros ensayos, como los microbiológicos, organolépticos, de contenido en principio activo, controles de envasado, etc., que son comunes a las formulaciones farmacéuticas en general.

A) Examen macroscópico

El examen macroscópico y de las características organolépticas de una emulsión se realiza sobre la formulación recién preparada y tras su almacenamiento en condiciones drásticas. Además de las posibles consecuencias terapéuticas (por ejemplo, una mala dosificación debida a la formación de cremas), unas características organolépticas adecuadas son indispensables para lograr la aceptación y seguimiento del tratamiento por parte del paciente.

B) Determinación del signo de la emulsión

Para determinar el signo de una emulsión lo más sencillo es comprobar si un volumen pequeño de la misma se mezcla fácilmente con el agua; si así ocurre, es que la fase externa es acuosa. De la misma manera, una emulsión W/O se mezcla fácilmente con aceite y no con agua. Sin embargo, las emulsiones muy concentradas y muy viscosas pueden no mezclarse con el agua aun siendo de fase externa acuosa, por lo que puede ser difícil adjudicarles el signo.

Otra técnica que se puede utilizar es la incorporación de un colorante, ya sea hidrosoluble o liposoluble, y mediante el microscopio observar cuál de las dos fases, continua o dispersa, incorpora el colorante.

Por último, la medida de la conductividad eléctrica de las emulsiones también sirve para determinar su signo. Si la contribución de la conductividad interfacial es significativa, la conductividad eléctrica de la emulsión variará con el tamaño y la distribución de tamaño de gota; sirve, por tanto, para detectar modificaciones en

este sentido. Sin embargo, la mayoría de las emulsiones poseen una conductividad independiente del tamaño de gota, que se puede tratar mediante la teoría eléctrica simple. En estos casos en que no es necesario considerar los efectos de la interfaz, se puede utilizar para el cálculo de la conductividad específica eléctrica L de una emulsión la siguiente expresión, en la que la conductividad específica de la fase externa es L_1; L_2 la de la fase interna, y V, la fracción volumen de fase interna:

$$L = \frac{L_1\left[2L_1 + L_2 - 2\left(L_1 - L_2\right)V\right]}{\left[2L_1 + L_2 + \left(L_1 - L_2\right)V\right]} \qquad [4.49]$$

Como en esta ecuación se diferencia entre la fase interna y la externa de una emulsión, pueden obtenerse dos valores de conductividad específica para cualquier par de líquidos: uno para la emulsión O/W y otro para la W/O. Por ejemplo, si para dos líquidos sus conductividades son $2 \cdot 10^{-3}$ y $2 \cdot 10^{-4}$ las conductividades serán:

$$L_{W/O} = 2 \cdot 10^{-4}\left(\frac{4+6V}{4-3V}\right) \quad L_{O/W} = 2 \cdot 10^{-3}\left(\frac{7-6V}{7-3V}\right) \qquad [4.50]$$

C) Determinación del tamaño de glóbulo

La determinación del tamaño de glóbulo se realiza sobre el producto acabado y tras su almacenamiento. Un aumento del tamaño de gota indica la existencia de procesos de coalescencia, el crecimiento de los glóbulos y, por tanto, el inestabilidad de la emulsión en el tiempo. Así, determinando la evolución del tamaño de gota y a partir de éste, el área de la interfaz, es posible evaluar la estabilidad en el tiempo de una emulsión. El área interfacial se expresa generalmente en cm^2 de área interfacial por cm^3 de líquido emulsificado. Por ejemplo, si se considera un diámetro medio 2 µm, al que le corresponde un área interfacial de 30.000 cm^2/cm^3, un aumento en 1 µm del diámetro medio durante el almacenamiento supondría una disminución del área interfacial de 10.000 cm^2/cm^3 (a un diámetro medio de 3 µm le corresponde un área interfacial de 20.000 cm^2/cm^3).

Para la determinación del tamaño se pueden usar varias técnicas. La microscopia es un método directo poco caro y que proporciona la distribución de tamaños y, por tanto, el valor de área interfacial. El examen microscópico de la emulsión sin diluir pone, además, en evidencia procesos de recristalización del principio activo y de aditivos. El inconveniente de esta técnica es que se puede sobreestimar el tamaño de gota al aplastarse los glóbulos entre el portaobjetos y el cubreobjetos. El examen microscópico se puede realizar también sobre la muestra diluida. La forma de realizar esta dilución está estandarizada. El problema de esta técnica es el número elevado de gotas cuyo tamaño se ha de medir para poder establecer correctamente la distribución de tamaño (> 600).

Con las emulsiones de fase externa acuosa se pueden utilizar otras técnicas más sofisticada. Una de ellas es el empleo de contadores Coulter. El inconveniente de este método reside en la necesidad de diluir la muestra en un electrólito, con lo que no se trata de la emulsión original. Sin embargo, se ha demostrado que en la mayoría de los casos las modificaciones de tamaño introducidas por la dilución son poco importantes y reproductibles.

Otros sistemas que se pueden utilizar para la medición del tamaño son los basados en la difracción de luz láser. Éstos se utilizan principalmente cuando las emulsiones poseen tamaños de gota no visibles al microscopio, por ejemplo en el caso de emulsiones preparadas por inversión de fase. Estos métodos suelen requerir la dilución de la muestra, por lo que se ha de considerar la posibilidad de la inestabilización de la misma y el cambio de las propiedades iniciales. Siempre que sea posible, es mejor utilizar la misma fase externa como disolvente.

Para expresar la estabilidad de una emulsión en relación con el proceso de coalescencia se puede utilizar varios índices:

- *Grado de emulsificación.* Es el número de glóbulos (expresado en millones) en los que se encuentra dividido un mL de fase interna.
- *Tiempo de semirrotura.* Es el tiempo necesario para que el valor de la interfaz específica se reduzca a la mitad. La interfaz específica es el cociente entre el área interfacial (en dm^2) y la cantidad de fase interna. Se puede asumir que el proceso de coalescencia se ajusta a un proceso de orden 1. Es decir que la variación en la superficie específica I en el tiempo es función de una constante k y de I. En estas condiciones el tiempo de semirrotura será $T_{sr} = 0{,}693/K$ (figura 4.28 y cuadro 4.6).

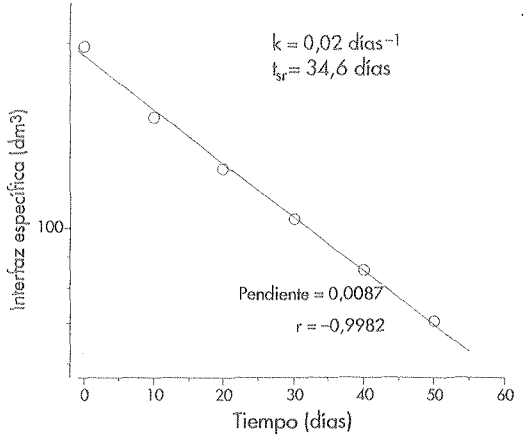


FIGURA 4.28. Ejemplo de cálculo del tiempo de semirrotura. La cinética del proceso es de primer orden. La pendiente de la recta proporciona el valor de k y t_{sr} ($t_{sr} = k/0{,}693$). Nótese que la representación es semilogarítmica.

CUADRO 4.6
Ejemplo de la evolución del radio medio de glóbulo y de la interfaz específica en una emulsión durante su almacenamiento

TIEMPO (días)	RADIO MEDIO DE GLÓBULOS (μm)	INTERFAZ ESPECÍFICA (dm^2)
0	1,52	197,36
10	1,98	151,51
20	2,40	125,00
30	2,90	103,44
40	3,52	85,22
50	4,26	70,42

La interfaz específica en dm^2 se calculó mediante la expresión $I = 300/\rho \cdot r$, donde la densidad de la fase interna ρ es 1 g/cm^3, y el radio está expresado en μm.

El valor de *k* se calcula a partir de la pendiente de la recta obtenida al representar los valores de *I* frente al tiempo. Los valores de *I* se calculan a partir del radio medio de los glóbulos (determinado por cualquiera de los métodos citados), de la densidad de la fase interna y considerando que los glóbulos son esféricos.

D) Propiedades reológicas

La medida de las propiedades reológicas de las emulsiones tiene interés por varias razones. Por una parte, es necesario que posean cierta consistencia, de forma que se mantengan en el lugar de aplicación durante el tiempo necesario; por otra, también es necesario que puedan fluir en determinadas circunstancias, (para lograr una agitación fácil durante su preparación, propiciar su extensión sobre una superficie o pasarlas sin dificultad a través de una aguja hipodérmica). Como se ha visto, la viscosidad desempeña, además, un papel importante en lo que se refiere a la formación de cremas. Por último, la consistencia y textura de una emulsión farmacéutica o cosmética puede ser un factor crítico en lo relativo a su aceptación por el paciente.

Interesa, por tanto, que una emulsión posea propiedades tixotrópicas. Es decir que la viscosidad sea alta a bajas velocidades de cizalla, de forma que se mantenga estable, pero que la viscosidad disminuya a elevadas velocidades de cizalla. Así, obtendrá un producto que podrá fluir sin que se requiera excesivo aporte de energía. El cambio en la viscosidad aparente debe ser rápido y reversible, de forma que se eviten procesos de formación de cremas y de coalescencia durante el almacenamiento. Por otra parte, se ha de considerar que si se aplican velocidades de cizalla lo suficientemente elevadas se puede destruir la estructura de una emulsión.

Se ha observado que una emulsión recién preparada tarda cierto tiempo en alcanzar la viscosidad que le corresponde. Por ello, es mejor esperar algunas horas (24-48 h) antes de efectuar los controles reológicos sobre el producto.

Aunque la viscosidad de las emulsiones puede variar ampliamente, es posible hacer algunas consideraciones generales sobre el comportamiento reológico de las mismas.

Existe una relación proporcional entre la fracción volúmica de fase interna y la viscosidad aparente. A concentraciones menores de un 74%, las gotas de una emulsión no están en contacto y no se interfieren en su movimiento. Al aumentar la concentración, se irán produciendo mayores interferencias entre las gotas, con lo que el flujo se hace más difícil. Un empaquetamiento tan elevado de las gotas que dificulte seriamente el flujo se manifestará en una viscosidad muy elevada, y se requerirán grandes fuerzas de cizalla para vencer la resistencia al flujo que opone esta estructura tan densa. Si se continúa añadiendo fase interna y, como ocurre frecuentemente, se produce una inversión de la emulsión, se observa una reducción brusca de la viscosidad; por ejemplo se puede pasar de una consistencia tipo pomada a la de una crema fina.

Las medidas de viscosidad de las emulsiones ilustran, por tanto, los cambios que se producen en su estructura al incrementarse la concentración de fase interna. La inversión de fases se manifiesta en una discontinuidad del valor de la viscosidad. Sin embargo, si la fase interna supone menos de un 70%, el tamaño de las gotas tiene poca influencia en la viscosidad. El punto de ruptura de una emulsión aumenta de forma brusca con la fracción de volumen de fase interna.

1. Distribución y tamaño de gota

La viscosidad de una emulsión se puede aumentar disminuyendo el tamaño de glóbulo; cuando la proporción de fase interna es elevada, una disminución del tamaño del glóbulo produce un incremento de la viscosidad, la cual incide sobre la estabilidad del sistema. Por otra parte, si las gotas poseen un tamaño uniforme es fácil que produzca un empaquetamiento ordenado y compacto; en cambio, una gran dispersión de tamaños dificulta el ordenamiento y, por tanto, reduce el grado de empaquetamiento, lo cual facilita el movimiento de las gotas. Consecuentemente, una emulsión homogénea posee una viscosidad mayor que una muy heterogénea. En cuanto al punto de ruptura, éste es proporcional a la tensión interfacial existente en el sistema e inversamente proporcional al radio de la gota.

2. Componentes de la emulsión

La viscosidad de la fase continua tiene una repercusión considerable sobre la de la emulsión. Por ello, es la composición de esta fase la que se suele alterar para modificar las propiedades reológicas de la emulsión, por ejemplo mediante la adición de hidrocoloides. La viscosidad de la fase interna no suele tener gran influencia sobre la de la emulsión. Los agentes emulsificantes pueden ejercer un efecto sobre la viscosidad por varios mecanismos: por su efecto sobre el tamaño y distribución de tamaño de gotas, sobre las fuerzas de interacción entre las gotas, y por su influencia sobre

las propiedades reológicas de la interfaz y de las otras fases. La acumulación de agentes emulsificantes en la interfaz puede ser en ocasiones tan elevada que desarrollan zonas de la emulsión con propiedades reológicas diferentes que en el resto de la misma. Por ejemplo, la interfaz puede comportarse como no-newtoniana o plástica, mientras que las fases oleosas y acuosas se comportan como newtonianas. Una interfaz plástica, que actúa como un sólido a bajas fuerzas de cizalla proporciona gran estabilidad a una emulsión, ya que previene la coalescencia.

3. Envejecimiento

La viscosidad de las emulsiones suele aumentar con el tiempo de almacenamiento. Como ejemplo, si durante el almacenamiento se ha producido la floculación del sistema se suele observar un aumento de la viscosidad.

E) Determinación de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación

Mediante el uso de la centrífuga se acelera la velocidad de formación de cremas; por ello, este test sirve para predecir la estabilidad de una emulsión en este sentido. Ha de precisarse que sirve para evaluar la tendencia del sistema a la formación de cremas, pero no para hacer una predicción cuantitativa. Se han establecido condiciones estándar de realización de este ensayo. Generalmente se fijan las revoluciones por minuto, el tiempo y la temperatura, y se considera que la emulsión es estable si tras el centrifugado no se observa separación de fases. Así, por ejemplo, se considera que la centrifugación a 3.750 rpm durante 5 horas en una centrífuga de 10 cm de radio es equivalente a la acción de la gravedad durante un año. En cambio, una centrifugación a 25.000 rpm puede ocasionar procesos que nunca se observarían durante el almacenamiento. Otras veces se mantiene el proceso de centrifugación durante el tiempo necesario para que se produzca la separación de fases. La separación suele conducir a tres fases: una de aceite, otra intermedia de emulsión y finalmente otra acuosa. Este ensayo se utiliza principalmente para evaluar la estabilidad de las emulsiones durante la etapa de preformulación, aunque también puede utilizarse para detectar alteraciones durante el almacenamiento.

F) Agitación

En algunos casos, la simple agitación de una emulsión pone de manifiesto su inestabilidad. La agitación aporta energía a las gotas de la emulsión de forma que se favorece la coalescencia y además puede disminuir la viscosidad de una emulsión con propiedades tixotrópicas. Así, la agitación puede ocasionar la ruptura del sistema.

Aunque no se usa mucho como test estándar, la agitación incluso manual y a temperatura ambiente puede ser un elemento valioso en los estudios de formulación.

G) Determinación del pH

Además de ser un ensayo de interés general, en el caso de las emulsiones es importante determinar si se producen alteraciones de pH con el tiempo. Estas alteraciones pueden, por una parte, llevar a un pH poco adecuado al lugar de aplicación, a la inestabilidad de algún componente de la formulación o del propio sistema como tal. Por ejemplo, los emulsificantes no iónicos pueden contener en algunos casos impurezas de jabones alcalinos que originen problemas si se produce una acidificación durante el almacenamiento. Según la viscosidad de la emulsión, se requerirá un tipo u otro de electrodo para la realización de la medida.

H) Determinación del punto de gota y de la fuerza de extrusión

Se aplica únicamente a emulsiones de elevada consistencia. Se trata de medir la temperatura de licuefacción de la misma mediante el uso de equipos estandarizados. En el caso de emulsiones destinadas a envasarse en tubos, el punto de gota no debe ser menor de 45 °C. Por otra parte, una disminución del punto de gota durante el envejecimiento puede indicar una conservación defectuosa. La medida de la fuerza de extrusión tiene interés únicamente en el caso de emulsiones de gran consistencia incluidas en tubos. Consiste en determinar la fuerza que hay que aplicar sobre un tubo que contiene la emulsión para que se produzca la expulsión de la misma.

I) Medida del potencial ζ

La medida del potencial ζ tiene interés para predecir la estabilidad de una emulsión en procesos de floculación. Se evalúa a través de la medida de propiedades electroforéticas, estudiándose el movimiento de las gotas bajo el efecto de un campo eléctrico.

J) Estudios de estabilidad acelerada

Para predecir la estabilidad de una emulsión durante su almacenamiento, se suelen utilizar ensayos de estabilidad efectuados en condiciones drásticas. Para ello se almacenan las emulsiones durante distintos períodos de tiempo y a temperaturas generalmente mayores que las habituales. En la selección de las temperaturas se ha de considerar que una emulsión puede ser perfectamente estable durante largos tiempos a 40-50 °C; sin embargo, no tolerar temperaturas mayores de 55 °C por incluso pocas horas. Por ello, hay que ser cuidadoso en la interpretación de los resultados de estos estudios. No es recomendable utilizar temperaturas mayores

de 50 °C excepto en el caso de emulsiones que vayan a ser sometidas a las mismas (por ejemplo, emulsiones parenterales).

Un tipo de estudios de mayor interés son los cíclicos. En éstos, una emulsión se somete a ciclos en los que la temperatura se varía desde 4 a 45 °C. En otros casos se somete a un almacenamiento a 4 °C en el que se incluye ciclos en los que la temperatura se varía de –20 hasta +25 °C. De esta forma se somete a la emulsión a las distintas temperaturas que podría encontrarse durante su almacenamiento. Ello tiene interés ya que según el tipo de emulsión considerada pueden ser tanto las altas como las bajas temperaturas las más perjudiciales en lo que se refiere a la estabilidad. Por una parte, las altas temperaturas favorecen la coalescencia, la formación de cremas y disminuyen la viscosidad; por otra, las emulsiones se hacen más viscosas al enfriar hasta temperatura ambiente. Además, los cambios de temperatura también modifican la solubilidad de los agentes emulsificantes y la velocidad de cristalización de los componentes. Así pues, con estos estudios se obtiene una mejor información sobre la estabilidad de la emulsión en la práctica que con aquellos que utilizan una sola temperatura.

Tras el almacenamiento se observa si se ha producido separación de fases, cambios en la viscosidad, conductividad eléctrica, distribución de tamaño, características organolépticas o alteraciones de tipo químico.

4.2.11. Emulsiones múltiples y microemulsiones

Las emulsiones múltiples son sistemas complejos en los que la fase dispersa contiene a su vez gotas de otra fase. Estos sistemas pueden adquirir estructuras del tipo W/O/W y O/W/O. Tienen gran interés, ya que permiten controlar la liberación del principio activo; sin embargo, por su estructura compleja, presentan problemas en cuanto a su estabilidad.

Las microemulsiones son sistemas transparentes que poseen un pequeño tamaño de gota, habitualmente entre 10-60 nm (hasta 150 nm). Por una parte, comparten propiedades con las micelas, dado que se forman espontáneamente y son termodinámicamente estables, no presentando problemas de envejecimiento en este sentido. Además, son semejantes a las emulsiones, ya que puede considerarse que existe una fase interna en la que el aceite, por ejemplo, presenta las mismas propiedades que el aceite puro y no las del aceite solubilizado en una micela. Es decir, se trata de una gota. Las microemulsiones son resultado de la combinación de una gran energía libre de adsorción de los tensioactivos con una baja tensión interfacial. En general, las microemulsiones constan de cuatro componentes: agua, aceite, emulsificante y coemulsificante (alcohol graso u otros no iónicos). Por otra parte, y también a diferencia de las emulsiones, es posible encontrar microemulsiones W/O, O/W y bicontinuas. Estas últimas se presentan generalmente cuando la proporción de fase acuosa y oleosa es similar y se caracterizan porque no pueden considerarse las fases como externa e interna. El uso farmacéutico de las microemulsiones se ha ido desarrollando a medida que se ha dispuesto de tensioactivos farmacéuticamente acepta-

bles y eficaces. Su principal aplicación se encuentra en la cosmética, aplicación tópica y transdérmica, solubilización y administración oral de medicamentos liposolubles. Se puede destacar, por ejemplo, la introducción en el mercado de una formulación de ciclosporina incluida en una microemulsión para la vía oral.

4.3. Suspensiones

4.3.1. Suspensiones farmacéuticas. Concepto y aplicación

Una suspensión consiste en una dispersión de partículas insolubles de un sólido en un líquido. En general, las suspensiones farmacéuticas suelen poseer un tamaño de partícula mayor de 1 μm, por lo que no se las puede considerar como soles (suspensiones coloidales). La formulación de un principio activo en forma de suspensión puede responder a diferentes necesidades. Un caso son los medicamentos destinados a pacientes con dificultades para la ingestión de formas sólidas. Estos medicamentos se administran como formulaciones líquidas y si el principio activo no es soluble en el vehículo habrá que administrarlo en forma de suspensión. Otras veces, aunque el medicamento sea soluble, su estabilidad en disolución es limitada, por lo que se recurre a la formulación en forma de suspensión de una sal insoluble del mismo. Por otra parte, una suspensión fina proporciona una elevada superficie de contacto con el medio gastrointestinal, lo cual es conveniente en el caso de compuestos destinados a la adsorción de toxinas o a la neutralización del pH. Administrando algunos principios activos (por ejemplo, el cloranfenicol y el paracetamol) en forma de suspensión, se reduce su sabor desagradable. En general, las suspensiones se administran por vía oral, aunque también se aplican por vía tópica y por vía parenteral. En ciertos casos, la formulación de un principio activo en forma de suspensión responde a la necesidad de una velocidad lenta de liberación.

La suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos que presentan una serie de problemas relativos a su formulación. Puede haber problemas de humectación, sedimentación, derivados de las interacciones existentes entre las partículas, de crecimiento de cristales y de adsorción de las partículas al envase. Un término que se suele utilizar en el campo de la suspensiones es el de *"caking"*. Por *caking* se entiende la formación de un sedimento no redispersable en un sistema suspensión. Las principales causas de *caking* son la formación de puentes cristalinos entre partículas y la de coagulados. Idealmente podría definirse una suspensión como estable cuando no se produce agregación entre sus partículas y éstas permanecen uniformemente distribuidas en el medio de dispersión. Sin embargo, las suspensiones reales no se comportan de esta forma. Es posible, en consecuencia, definir una suspensión estable desde el punto de vista farmacéutico como aquella que cumple las siguientes condiciones:

— La suspensión debe permanecer homogénea durante cierto tiempo mínimo (el tiempo que transcurre entre la agitación del recipiente y la retirada de la dosis correspondiente).

— El sedimento que se forma durante el almacenamiento debe poderse resuspender fácilmente mediante agitación.
— La viscosidad debe estar bien equilibrada, de forma que la retirada de la dosis y su aplicación sea fácil, pero también se dificulte la sedimentación.
— El tamaño de partícula ha de ser pequeño y homogéneo; ello proporciona una textura más aceptable a la formulación.

4.3.2. Formulación de suspensiones. Humectación

Para poder obtener una suspensión, es indispensable que el líquido humecte a las partículas del sólido, es decir que el líquido desplace al aire en contacto con el sólido y se pueda situar a su alrededor. Si esto no ocurre no se puede dispersar una fase en la otra. Algunos sólidos insolubles en agua son fácilmente humectados por la misma; ello indica la existencia de afinidad entre ambos. En estos casos es relativamente fácil formar un film acuoso a lo largo de la superficie del sólido. Sin embargo, a medida que un sólido es más hidrofóbico, su afinidad por el agua disminuye y se dificulta progresivamente el desplazamiento del aire por el líquido. En estos casos, las partículas de sólido tienden a flotar en superficie, a adherirse a la porción superior del recipiente o aglomerarse entre ellas. Como ya se ha visto, la capacidad de humectación de un sólido por un líquido determinado se mide mediante el ángulo de contacto.

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}} \qquad [4.51]$$

En general, se denomina "sólidos hidrofílicos" a aquellos que se humectan fácilmente por el agua y "sólidos hidrofóbicos" a aquellos que se humectan con dificultad. En este último caso habrá que recurrir a la utilización de agentes humectantes para poder elaborar una suspensión. Como agentes humectantes pueden utilizarse tensioactivos, coloides hidrofílicos y disolventes.

Como se ha visto, el problema de la humectación es una consecuencia más de la tensión interfacial, en este caso la establecida en la interfaz sólido-líquido. Una forma de reducir dicha tensión es la utilización de agentes tensioactivos, principalmente aquellos cuyo HLB está comprendido entre 7 y 9. Las cadenas hidrofóbicas del tensioactivo tienden a adsorberse sobre la superficie hidrofóbica del sólido, mientras que orientan la porción polar de la molécula hacia la fase acuosa. La acción humectante de los tensioactivos se debe fundamentalmente a un descenso de la tensión interfacial sólido-líquido y en menor medida a un descenso de la tensión superficial vapor-líquido. Las desventajas de la incorporación de los agentes tensioactivos pueden ser la excesiva formación de espumas y la formación de un sistema defloculado. La concentración que se incorpora es la mínima eficaz y generalmente se usa un máxi-

mo del 0,1%. Como ejemplos de tensioactivos empleados como humectantes en la preparación de suspensiones destinadas a su administración oral, están los tipo Tween® y Span®. Para uso externo se suelen utilizar el lauril sulfato sódico y el dioctil sulfosuccinato sódico. Para la vía parenteral se pueden utilizar algunos polisorbatos, lecitinas y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno.

Los tensioactivos también pueden incorporarse a las suspensiones con el fin de disminuir la adhesión de las partículas a las paredes de los envases. Esta aplicación se basa en su efecto sobre la tensión interfacial y en la modificación de las fuerzas de interacción entre las partículas y el envase.

Otro grupo de agentes humectantes son los coloides hidrofílicos. Se usan polímeros hidrofílicos tipo carboximetil celulosa sódica, goma acacia, alginatos, goma tragacanto, etc. También se utilizan otros materiales que, aun siendo insolubles en agua, poseen cierto carácter hidrófilo, por ejemplo bentonita, silicatos de aluminio y magnesio y silice coloidal. Los coloides hidrofílicos actúan disponiéndose alrededor del sólido hidrófobo formando capas multimoleculares que aportan a la partícula un carácter más hidrófilo. Por otra parte, según el tipo de material y su concentración, pueden aumentar la viscosidad del sistema. Muy frecuentemente se pretende que las suspensiones posean propiedades tixotrópicas, es decir, que en reposo posean una estructura viscosa, tipo gel, que se rompa fácilmente mediante agitación. Si la concentración de un coloide hidrofílico es demasiado elevada, se puede originar una estructura gelificada demasiado viscosa. Por otra parte, a bajas concentraciones pueden originar sistemas defloculados.

Por último, también es posible recurrir a la adición de algunos disolventes miscibles con agua y que reducen la tensión superficial líquido-vapor, lo que favorece la humectación. Ejemplos de solventes utilizados con este fin son el alcohol, el glicerol y los glicoles.

4.3.3. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sedimentación

Como ya se ha visto, el proceso de sedimentación se puede estudiar mediante la ecuación de Stokes, con la condición de que el sistema cumpla ciertos requisitos:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho)g}{9\eta} \qquad [4.42]$$

En el caso de las suspensiones farmacéuticas puede asumirse que aquellas que poseen menos de 2 g de sólido por 100 mL siguen la ecuación de Stokes. Según el balance de densidades se producirá el deposito (sedimentación) de partículas de la suspensión, caso más corriente, o bien su flotación (equivalente a la formación de cremas en las emulsiones). Esta ecuación predice que la mayoría de las supensiones farmacéuticas experimentarán la sedimentación de sus partículas durante el tiempo de almacenamiento previo a su utilización. Esta ecuación también nos

indica los recursos tecnológicos por los que podemos retrasar el proceso: disminución del tamaño de partícula o aumento de la viscosidad del medio.

Existen casos en que no es posible asumir que una suspensión cumpla los requerimientos de Stokes. Es el caso de suspensiones concentradas (más de 10 g de sólido/100 mL), con tamaños heterogéneos, o si la forma de las partículas es irregular. Los tratamientos matemáticos correspondientes son bastante complejos y pese a ello poco satisfactorios. Higuchi ha desarrollado ecuaciones para describir el proceso de sedimentación en el caso de suspensiones muy concentradas. Para ello considera un modelo en el cual un líquido fluye a través de un lecho concentrado de partículas. Con respecto a este modelo, puede destacarse que desaparece la influencia del tamaño de partículas y que incluye, en cambio, la contribución de la fracción volumen de fase interna (sólido). Las ecuaciones obtenidas predicen que la velocidad de sedimentación decrece a medida que aumenta la concentración de fase sólida. Esto se comprueba en la práctica; por ejemplo, sistemas tipo pasta no experimentan sedimentación de la misma forma que los sistemas diluidos.

En general, por tanto, puede decirse que la velocidad de sedimentación disminuye con la viscosidad del medio, aunque éste no sea el único factor que controla el proceso. Cuando se trata de formular una suspensión, es importante evaluar la velocidad de sedimentación en el sistema. En la práctica se suele expresar la magnitud de este proceso mediante el cociente R entre V_s, o volumen de la capa de sedimentación, y V_t (volumen total de suspensión). El valor de R también se puede obtener mediante el cociente entre la altura de la capa de sedimentación, h_∞, y la altura inicial de la suspensión, h_o.

$$R = \frac{V_s}{V_t} = \frac{h_\infty}{h_0} \qquad [4.52]$$

Por otra parte, la repercusión que el proceso de sedimentación tiene sobre la estabilidad difiere según el tipo de suspensión de que se trate. Pueden distinguirse tres casos, según existan o no agregados y si éstos son floculados o coagulados (aglomerados) (figura 4.29). Si en una suspensión no existe agregación de ningún tipo, las partículas se encuentran a nivel individual, no estando asociadas. Cuando una suspensión de este tipo (defloculada) se deja en reposo, se originará un sedimento por acción de la gravedad. Debido al pequeño tamaño (son partículas aisladas), este proceso de sedimentación transcurre más lentamente que cuando existen agregados. Sin embargo, la capa de sedimento que se crea es muy baja, es decir muy compacta, ya que las partículas se pueden empaquetar de forma densa por su menor tamaño. A medida que el sedimento crece, se crea cierta presión (por peso) sobre las partículas situadas en el sedimento, lo cual hace que se empaqueten aún más densamente. Si la presión es suficiente, se pueden superar las barreras energéticas de repulsión que mantienen separadas a las partículas, y éstas pueden unirse de forma irreversible.

Por otra parte, estando las partículas tan cerca, es fácil que se produzca *caking* por crecimiento cristalino.

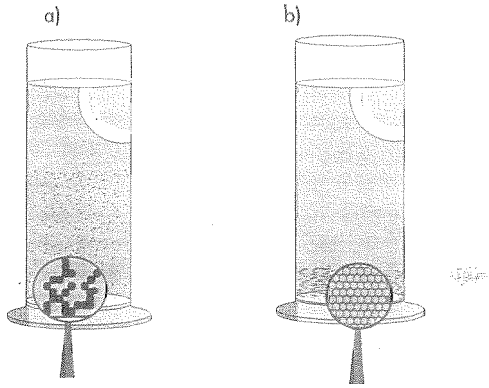


FIGURA 4.29. Tipos de agregados que se pueden originar por sedimentación de suspensiones: a) suspensiones floculadas, b) suspensiones defloculadas y coaguladas.

Si el sistema inicial es una suspensión donde existe agregación, los agregados sedimentarán de forma más rápida que las partículas individuales. Los sistemas coagulados sedimentan más lentamente que los floculados, pero originan sedimentos no redispersables. Si se trata de flóculos, el sedimento que se origina es mucho menos compacto que en cualquiera de las otras dos situaciones y será, en general, redispersable.

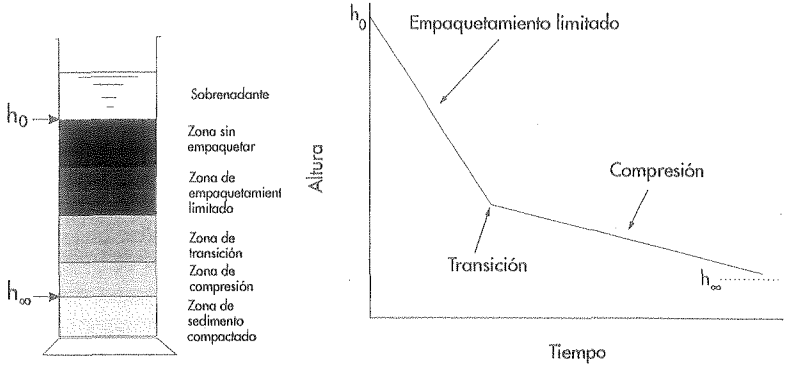


FIGURA 4.30. Sedimentación por zonas en una suspensión: a) zonas que se forman, b) altura de la interfaz entre la zona de sobrenadante y la de suspensión en función del tiempo.

En las suspensiones floculadas y en las concentradas se pueden diferenciar distintas zonas en la suspensión a medida que transcurre la sedimentación (figura 4.30). Existe una zona superior clara o de sobrenadante, esto es, fase líquida sin partículas. Sigue una zona donde no hay empaquetamiento y puede considerarse que las partículas o los flóculos siguen libres, una tercera donde las partículas o los flóculos se empaquetan con dificultad, una zona de transición y, finalmente, la porción inferior, donde el empaquetamiento es denso y se produce compresión de los flóculos. A medida que este proceso progresa, la interfaz entre la zona de sobrenadante y la de suspensión desciende. En cualquier caso, el proceso de *caking* tarda mucho más en aparecer o bien no se produce.

4.3.4. Formulación y estabilidad de suspensiones. Sistemas floculados y defloculados

En este apartado se utilizará la teoría de la DLVO para comprender y mejorar la estabilidad de las suspensiones. En principio, podría considerarse los sistemas defloculados (aquellos en los que no existe agregación y las partículas permanecen aisladas) como los más adecuados para la formulación de suspensiones. Sin embargo, ya se ha visto que estos sistemas originan sedimentos en los que se produce *caking* muy fácilmente. Son muy difíciles de redispersar y, por tanto, no son convenientes para el uso farmacéutico. Se sabe, además, que la agregación de las partículas de un sistema puede producirse bien en el mínimo primario, originándose coagulados, o bien en el mínimo secundario, originándose flóculos. Los coagulados son agregados de estructura compacta y densa. Sedimentan de forma lenta proporcionando "sedimentos bajos" que no son fácilmente redispersables. De igual forma que las partículas que constituyen los coagulados están muy unidas, también los coagulados presentes en el sedimento tienden a unirse unos con otros. Cuando esto ocurre, la redispersión se hace prácticamente imposible (figura 4.29).

Los flóculos son, en cambio, agregados que poseen una estructura más expandida, aunque relativamente rígida. Por su tamaño, los flóculos sedimentan rápidamente, originando una capa ancha de sedimento (sedimentos altos). Sin embargo, los flóculos mantienen su identidad en el sedimento, y, además, las partículas que los constituyen se encuentran separadas. Por otro lado, suelen poseer una estructura porosa, por lo que el medio de dispersión que queda atrapado entre los mismos debido a la rápida sedimentación puede fluir alrededor y a través de ellos. Por esto, la redispersión será fácil y el sistema se reconstituye mediante simple agitación.

En resumen, una suspensión defloculada tiene la ventaja de que la sedimentación ocurre lentamente, pero una vez que tiene lugar es un proceso irreversible y no se podrá reconstituir ni utilizar el sistema. Por el contrario, una suspensión floculada origina sedimentos redispersables de forma rápida. Las desventajas de estos sistemas floculados son su peor apariencia y la necesidad de realizar correctamente la redispersión mediante agitación para asegurar la uniformidad de dosis. Así

pues, hay dos posibilidades para formular una suspensión farmacéutica. En general se considera que la formulación en forma de sistemas floculados en los que se disminuye la velocidad de sedimentación mediante un aumento de la viscosidad es la mejor alternativa.

Interesa, por tanto, formular sistemas en los que se produzca la agregación en el mínimo secundario. La obtención de sistemas de suspensión en los que un mínimo secundario adecuado lleve a la aparición de flóculos fácilmente redispersables se denomina "método de floculación controlada". Para ello, habremos de tener en cuenta qué factores modifican las fuerzas de interacción interparticulares y cuáles de ellos pueden manipularse en la formulación. En el caso de suspensiones cuyas partículas sean mayores de 1 μm y que no estén muy cargadas eléctricamente, suele existir un mínimo secundario lo suficientemente profundo como para que se produzca floculación. Ello se debe a que las fuerzas de atracción son proporcionales al tamaño de las partículas. Por otra parte, la floculación se produce más fácilmente con partículas de forma irregular, especialmente las elongadas, que con las simétricas, así como al aumentar su concentración (aumenta la probabilidad de colisiones).

Sin embargo, cuando las partículas se encuentran muy cargadas, suele ser necesario modificar las fuerzas de repulsión interparticulares con el fin de controlar la profundidad del mínimo secundario y lograr un estado de floculación adecuado. Como ya se ha visto, las fuerzas de repulsión entre dos partículas se establecen a consecuencia de la doble capa eléctrica y su magnitud se relaciona con el potencial ζ de las partículas. Así pues, estudiando la variación del potencial ζ mediante diversos factores (agentes floculantes, tensioactivos, aditivos, electrólitos...) se puede mejorar la estabilidad de una suspensión.

Uno de los recursos más utilizados es la adición de electrolitos al medio. Un aumento de la concentración de electrólitos reduce el espesor de la doble capa y favorece la agregación (figura 4.31). Algunos electrólitos pueden, además, adsorberse a la partícula neutralizando la carga superficial, lo cual también facilita la agregación. Este efecto es máximo a una concentración óptima de electrólito. Concentraciones superiores a la óptima pueden producir una inversión de la carga y la desagregación del sistema. Es decir, tanto concentraciones insuficientes como excesivas de electrólito llevan a sistemas defloculados. Además, la efectividad de un electrólito para flocular un sistema determinado depende mucho de su valencia. De hecho, la eficacia aumenta con la valencia. Así, un ion divalente es 10 veces más eficaz que un monovalente, y un trivalente mil veces más eficaz que un monovalente. Este fenómeno se conoce como la regla de Schulze-Hardy. Esta regla no es válida en el caso de que exista una interacción química entre el electrólito y la partícula. Además de la valencia y la concentración, la capacidad de hidratación de un ion también determina su eficacia de floculación.

El efecto de la concentración y valencia de un electrólito sobre la estabilidad de una suspensión se puede comprobar midiendo la variación experimentada en el potencial ζ y en la altura del sedimento observada (figura 4.31). En general, se utiliza el valor R ya definido (ecuación 4.52).

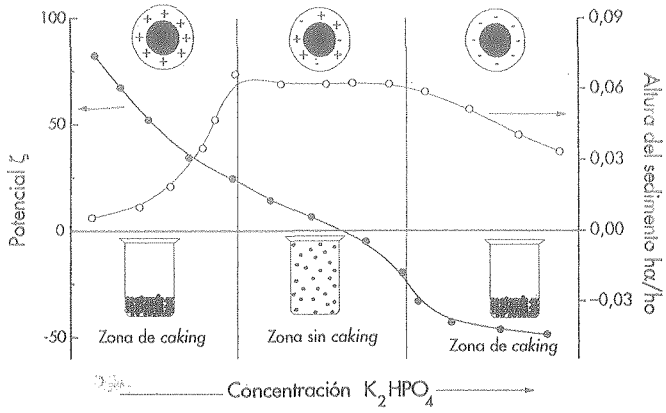


FIGURA 4.31. Diagrama que muestra la floculación controlada de una suspensión de subnitrato de bismuto mediante la adición de fosfato potásico dibásico como agente floculante. Obsérvense las variaciones en el valor del potencial ζ y en la altura del sedimento.

Este valor nos proporciona una medida del grado de floculación de un sistema. El control simultáneo de la evolución de *R*, el potencial ζ y la redispersibilidad del sistema es una herramienta muy útil en la formulación de suspensiones. Por ejemplo, en la figura 4.31 se representa la evolución de una suspensión de subnitrato de bario a la que se le añade fosfato dibásico potásico como agente floculante. A concentraciones bajas, las partículas poseen un potencial ζ positivo no existe floculación del sistema, ya que las partículas experimentan importantes fuerzas de repulsión entre sí. En este sistema, se produce *caking* con el tiempo. Si ahora se añade el agente floculante se reduce la carga y el potencial ζ de las partículas; en estas condiciones se origina un mínimo secundario lo suficientemente profundo como para que se produzca la floculación del sistema. Sin embargo, este sistema es redispersable y desde este punto de vista se consideraría aceptable. Si la concentración de agente electrólito es excesiva, se llega a invertir la carga de las partículas. Ello se manifiesta en un potencial ζ negativo que también resulta en la repulsión de las partículas y en la aparición de un sistema defloculado. Este sistema también experimentará *caking* con el tiempo.

Cuando se utiliza la técnica de floculación controlada, habrá de considerarse que existen diversos mecanismos de adquisición de carga superficial para una partícula. Por ello, el comportamiento de los sistemas dispersos puede resultar relativamente complejo. Un ejemplo es el caso de partículas que adquieren carga por la ionización de grupos químicos de superficie (amino, carboxilo...) en donde la carga será dependiente del pH del medio. Otras veces, la carga superficial depende de la existencia y concentración de determinados iones en el medio. En estos casos será fundamental el control del pH o de la concentración de dichos iones en el medio.

También se pueden utilizar tensioactivos y polímeros no iónicos como agentes floculantes. Como ya se ha visto, estos materiales evitan la agregación mediante fenómenos estéricos. En resumen, estos materiales se adsorben alrededor de las partículas. Cuando dos partículas se acercan se produce una interpenetración de las cadenas de polímero que produce cierta repulsión. A causa de la misma, dos partículas no se podrán acercar a una distancia menor que dos veces el espesor de la capa de adsorción. Lógicamente, dependiendo del tipo y concentración de polímero utilizado, del grado de hidratación de las cadenas y del espesor de la capa, el balance entre las fuerzas atractivas y repulsivas será diferente. Así, es posible obtener sistemas defloculados, agregados y coagulados. En el caso de las suspensiones farmacéuticas se prefiere cierto grado de floculación. Para ello se requiere que la magnitud de las fuerzas repulsivas estéricas sea lo suficientemente elevada como para impedir el acercamiento íntimo de dos partículas (impedir la coagulación), pero también lo suficientemente baja como para que se produzca la floculación. Para esto último, las fuerzas atractivas deben predominar cuando dos partículas se encuentran a distancias del orden de dos veces el espesor de la capa de adsorción. Así se mantendrán unidas formando flóculos.

Otro fenómeno por el que un tensioactivo o un polímero puede originar flóculos es mediante su adsorción a más de una partícula, mediante "formación de puentes". Estas partículas permanecen unidas mediante las cadenas lineales en una estructura floculada. En el caso de los polímeros, éstos suelen tratarse de compuestos que forman una estructura tipo gel. Las moléculas se reticulan formando una red tridimensional donde se adsorben las partículas que adquieren, así, una estructura de flóculo. Si durante el proceso de preparación se pierde esta estructura ramificada, de forma que las moléculas de polímero se dispongan individualmente adsorbidas sobre las partículas, se podrá producir un sistema defloculado.

Es posible, por tanto, distinguir tres grandes grupos de agentes floculantes. En primer lugar están los electrólitos. Generalmente se prefieren los monovalentes y divalentes, ya que los trivalentes suelen ser más tóxicos y además pueden producir la precipitación de polímeros hidrofílicos aniónicos. Los más utilizados son los acetatos, fosfatos y citratos sódicos. Otro tipo de agentes floculantes son los tensioactivos iónicos y no iónicos. Los iónicos actúan por neutralización de la carga; los no iónicos, por efecto estérico o mediante formación de puentes. El tercer gran grupo son los polímeros tipo almidón, alginatos, derivados de la celulosa, goma tragacanto, etc. La mayoría de estos compuestos actúan formando estructuras tipo gel sobre las que se adsorben las partículas. También actúan sobre la viscosidad de la suspensión.

4.3.5. Formulación y estabilidad de suspensiones. Tamaño de partícula y crecimiento de cristales

A la hora de formular una suspensión hay que obtener un tamaño de partícula adecuado y además garantizar que éste se mantenga. En cuanto a la adminis-

tración de una suspensión, unas partículas mayores de 5 μm ocasionan una textura desagradable, y en el caso de su administración vía ocular pueden ocasionar además irritación. Por vía parenteral, la forma y tamaño de las partículas determinan la facilidad de su administración. En otras ocasiones, el tamaño se manipula con el fin de controlar la velocidad de liberación del principio activo. Por otra parte, se ha visto cómo una disminución del tamaño reduce la velocidad de sedimentación. El tamaño de partícula puede experimentar variaciones durante el almacenamiento de una suspensión por distintas razones.

Cuando una suspensión se prepara mediante precipitación, se suele observar un efecto drástico del método de preparación en la estabilidad del sistema. Ello suele deberse a modificaciones relativas a la estructura de los cristales obtenidos. Es posible distinguir dos situaciones, según se produzca o no un cambio en el hábito cristalino. Los cristales de un producto pueden aglomerarse con distintas formas que se denomina "hábitos cristalinos". Estos aglomerados de cristales se forman mediante fuerzas de van der Waals que son más débiles que las que originan la estructura interna del cristal. El hábito cristalino corresponde, por tanto, a la apariencia externa del cristal, y no debe confundirse con su estructura interna o sistema cristalino que corresponde a la ordenación molecular. Así, una misma estructura cristalina interna puede corresponder a varios hábitos cristalinos, según las condiciones de crecimiento de los cristales. Aunque los hábitos cristalinos pueden adoptar formas geométricas, su estructura es muy frecuentemente irregular. Un cambio de la estructura interna supone generalmente un cambio en el hábito cristalino, y un cambio químico (por ejemplo paso de sal a ácido libre) modifica ambos. En cuanto a la estructura interna, es posible diferenciar compuestos cristalinos y amorfos y pueden existir varios polimorfos.

Una modificación en el hábito cristalino puede ocasionar diferencias importantes en lo que se refiere a la redispersabilidad, la sedimentación, la estabilidad física y la apariencia de la suspensión. Un símil es el de la sacarosa, que puede presentarse en formas muy diversas (granulada, terrones, etc.) a partir de las cuales la velocidad de disolución es diferente aun estando todas constituidas por los mismos cristales. De forma análoga, los agregados que se originan en una suspensión pueden ser diferentes según se haya utilizado un tipo u otro de hábito cristalino. Cuando se produce una alteración de éste, el hecho de que existan especies polimorfas o amorfas y/o solvatos determina la mayor o menor repercusión de dicho cambio.

Además de los cambios en el hábito cristalino, pueden considerarse otros factores que modifican la estructura cristalina y la solubilidad. Por ejemplo, un cambio en el pH durante el almacenamiento puede modificar la solubilidad. El efecto de la temperatura durante el almacenamiento depende de cuánto se haya modificado ésta y durante cuánto tiempo se mantuvo el cambio, así como del grado de dependencia de la solubilidad y de la recristalización del principio activo respecto de la temperatura. Por ejemplo, se observa crecimiento cristalino en el caso de algunos principios activos cuya solubilidad es baja, debido a las fluctuaciones de la temperatura producidas durante el almacenamiento.

Si un principio activo presenta varios polimorfos la transición del polimorfo metaestable más soluble al más estable y menos soluble puede tener lugar durante el almacenamiento. Se produce así precipitación y cambios de tamaño de partícula. En el tipo de polimorfo que se origina y la velocidad del proceso influyen factores como la temperatura de almacenamiento, el disolvente y la velocidad de enfriamiento. El que se pueda usar o no la forma metaestable de un principio activo depende de la velocidad con que transcurra la transformación en otros polimorfos.

Como ya se ha visto, la solubilidad de una partícula depende de su tamaño (efecto Kelvin). Es decir, si una suspensión es heterodispersa, las partículas más pequeñas son más solubles que las de mayor tamaño. Así, aquéllas tienden a disolverse y desaparecer, y éstas, a crecer. Para evitar este fenómeno, se debe obtener una distribución de tamaños lo más homogénea posible.

4.3.6. Formulación y estabilidad de suspensiones. Reología

Las propiedades reológicas de una suspensión farmacéutica ideal se deducen fácilmente de lo hasta aquí expuesto. Mientras la suspensión se encuentre en reposo, durante el almacenamiento, es deseable que posea una elevada viscosidad; así se evitan los procesos de sedimentación, *caking* y agregación. Pero también interesa que tras una agitación simple (por ejemplo, manual enérgica), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogeneización necesaria para la retirada de la dosis correcta. Tras efectuar la retirada de la dosis, interesa que la elevada viscosidad inicial se recupere rápidamente para evitar procesos de inestabilización. En el caso de las destinadas a la administración cutánea, interesa que se puedan extender fácilmente al aplicar cierta presión, pero que cuando ésta cese se mantenga en el lugar de aplicación y no que fluya libremente. Si la suspensión está destinada a la administración parenteral, es conveniente que al aplicar una presión (en este caso relativamente baja) pase fácilmente por la aguja. Se aprecia, por tanto, que interesan suspensiones que presenten propiedades tixotrópicas y que requieran cierta fuerza de ruptura. Se deben evitar, por el contrario, sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéxicos (en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla).

El comportamiento reológico de las suspensiones depende, por una parte, del tipo de sistema de que se trate (floculado o no) y de las propiedades reológicas del vehículo.

Los sistemas floculados presentan una viscosidad aparente más elevada que las suspensiones originales correspondientes. Ello se debe a que una fracción de la fase dispersante queda retenida entre los flóculos. Si el grado de floculación en una suspensión es muy elevado, ésta suele presentar un comportamiento tixotrópico, plástico o pseudoplástico. Cuando la floculación es muy intensa, se pueden formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos (figura 4.32). Aunque las inte-

racciones que originan estas estructuras no son muy fuertes pueden ser capaces de resistir bajas fuerzas de cizalla. Así que hasta que la fuerza aplicada no exceda cierto valor, el flujo está muy impedido. Una vez superado esta fuerza de ruptura se podrá observar un comportamiento plástico o pseudoplástico según como proceda la desestructuración al aumentar las fuerzas de cizalla. Por otra parte, muy frecuentemente la desestructuración y ruptura de estos agregados es tiempo dependiente, por lo cual el sistema presenta tixotropía.

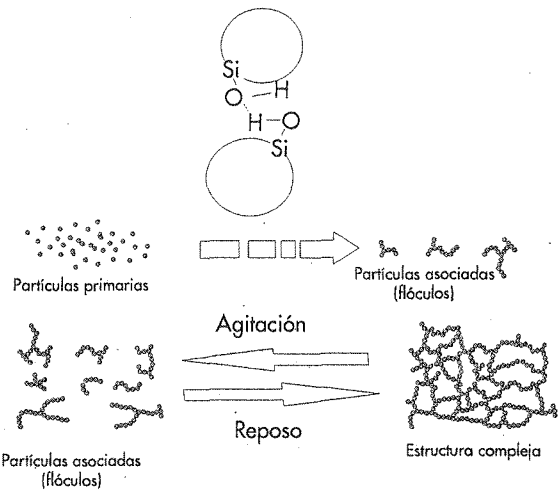


FIGURA 4.32. Representación esquemática de la interacción que se produce entre dos partículas de Aerosil®. La asociación lleva a la formación de flóculos que en reposo crean una estructura más compleja. La agitación permite recuperar la suspensión original. El sistema presenta propiedades tixotrópicas.

Es posible distinguir dos situaciones, según que el sistema floculado se encuentre en un vehículo newtoniano o no. Si el medio de dispersión es un fluido newtoniano, los flóculos sedimentarán formando sedimentos de gran volumen fáciles de dispersar. Puesto que el vehículo es newtoniano, su única contribución al retraso de la sedimentación es mediante su viscosidad (la cual es constante). En lo que a la formulación se refiere, únicamente puede modificarse aumentando su viscosidad para hacer más lento el proceso de sedimentación. Como los sedimentos son fácilmente redispersables, el único problema es la apariencia poco agradable de la formulación. Si se formula un sistema floculado en un vehículo no newtoniano, se combinan las propiedades de ambos componentes resultando una suspensión más adecuada. Una ventaja adicional en este caso es que las variaciones introducidas

en la fase dispersa tienen una menor repercusión que en el caso anterior sobre las propiedades globales del sistema.

En cambio, cuando una suspensión se corresponde con un sistema defloculado, el comportamiento reológico de la misma está determinado fundamentalmente por las propiedades del medio de dispersión y las modificaciones que en el flujo puedan ocasionar las partículas. En estas condiciones, considerando partículas esféricas que no interaccionan entre sí, se puede aplicar la ecuación de Einstein. Esta ecuación predice que la viscosidad del sistema aumenta con la fracción volumen de fase dispersa. Las suspensiones defloculadas concentradas suelen presentar dilatancia, una característica que hay que evitar en una suspensión farmacéutica. Como se sabe, cuando un sistema defloculado sedimenta, se originan sedimentos difíciles o imposibles de redispersar. Cuando el medio de dispersión es un fluido newtoniano, la única forma de retrasar el proceso es mediante un aumento en su viscosidad. Esta solución no tiene mucha utilidad real, ya que se dificulta también la redispersión. En el caso de sistemas defloculados, los vehículos no newtonianos constituyen la mejor elección. Se escogen vehículos plásticos o pseudoplásticos, de forma que en reposo sus viscosidades aparentes sean elevadas y retrasen la sedimentación, mientras que, bajo agitación, la viscosidad disminuya y se pueda realizar una administración fácil y adecuada.

Así, se puede concluir, en resumen que los sistemas floculados cumplen generalmente los requisitos reológicos de las supensiones farmacéuticas. Ello se debe a que generalmente presentan propiedades de tixotropía y plasticidad adecuadas. Únicamente es necesario en algunas ocasiones aumentar la viscosidad del medio de dispersión. Los sistemas defloculados se comportan como newtonianos; por ello se necesita un vehículo de propiedades no newtonianas. Además, los sistemas defloculados concentrados suelen originar un comportamiento dilatante.

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosizantes, dentro de los cuales es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados hidrosolubles de la celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal.

A) Polisacáridos

En este grupo se encuentran la goma acacia (goma arábiga), la goma tragacanto, los alginatos y el almidón. La goma tragacanto y los alginatos poseen propiedades tixotrópicas y pseudoplásticas, por lo que son mejores agentes viscosizantes que la acacia. De hecho, el uso de la acacia como agente suspensor se debe principalmente a su capacidad de estabilizar estéricamente las suspensiones. El almidón se usa en combinación con otros agentes viscosizantes y tiene poca utilidad a nivel individual. La goma acacia y el tragacanto se usan principalmente en preparaciones extemporáneas. La goma tragacanto se puede utilizar para formulaciones externas e internas, mientras que la acacia forma sistemas muy pega-

josos que no son muy adecuados para su uso externo. En el uso de todos estos productos debemos considerar su estabilidad, sensibilidad al calor, iones y pH y la variación de su viscosidad. Por ejemplo, la acacia contiene enzimas que la transforman en su forma acídica y otros enzimas oxidantes que pueden alterar otros componentes de la suspensión (si bien estos últimos se pueden inactivar por calor). La viscosidad de las suspensiones que contienen goma tragacanto tarda unos días en estabilizarse y puede modificarse por calentamiento. Los alginatos se despolimerizan a temperaturas superiores a 60 °C, lo cual origina una disminución drástica de la viscosidad; por otra parte, ésta es máxima a valores pH 5-9. La adición de sales cálcicas a suspensiones de alginato sódico incrementan mucho la viscosidad.

B) Derivados hidrosolubles de la celulosa

Son por ejemplo la metil celulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la celulosa microcristalina. En la utilización de estos materiales debemos considerar su comportamiento reológico y de solubilidad frente al pH y la temperatura. Por otra parte, la viscosidad depende de factores como el grado de sustitución, la longitud de la cadena y el grado de polimerización. En el caso de aquellos que poseen carácter iónico, también habrá de tenerse en cuenta las posibles incompatibilidades con otros componentes iónicos de la suspensión. La celulosa microcristalina está constituida por cristales de dimensiones coloidales que se dispersan rápidamente en agua formando geles tixotrópicos.

C) Silicatos hidratados

Dentro de este grupo destaca la bentonita, el silicato de aluminio y magnesio y la hectorita. Son materiales que adsorben hasta 12 veces su peso en agua, por lo que forman geles de propiedades tixotrópicas. En el uso de la bentonita y hectorita de origen natural habrá que prestar especial atención al hecho de que pueden presentar contaminación bacteriana, por lo que debe esterilizarse previamente a su uso. En el caso del silicato de aluminio y magnesio, las propiedades reológicas pueden alterarse drásticamente por la adición de otras sales al medio.

D) Los carbopol®

Son copolímeros sintéticos del ácido acrílico con la alil sacarosa. Se trata de compuestos que originan soluciones ácidas en agua de baja viscosidad; ésta se puede incrementar en gran medida ajustando el pH entre 6-11.

E) El dióxido de sílice coloidal

Forma una red tridimensional al dispersarlo en agua. Se puede utilizar también para espesar suspensiones no acuosas.

4.3.7. Preparación de suspensiones

Para preparar suspensiones es posible utilizar métodos de precipitación y métodos de dispersión. Entre los primeros se encuentran métodos de precipitación mediante cambio de pH, adición de disolvente orgánico y el método de doble descomposición. Para la elaboración de suspensiones farmacéuticas se utilizan preferentemente los dos primeros.

El método de precipitación por cambio de pH está limitado a aquellos principios activos cuya solubilidad es pH dependiente. Por ejemplo, se pueden preparar suspensiones de estradiol de esta forma. Se elaboran soluciones de estradiol concentradas en un medio acuoso de pH alcalino por la presencia de hidróxido sódico o potásico. Si a esta disolución se le añade un ácido (ClH, acético, cítrico) de forma que el pH de la disolución se haga ligeramente ácido, se produce la precipitación del estradiol. La obtención de suspensiones finas depende de factores como la agitación; además, según las concentraciones de ácido y de base, el tipo y grado de cizalla aplicado al sistema, se pueden obtener distintos polimorfos.

En el caso de principios activos insolubles en agua, se pueden obtener suspensiones mediante la adición de un disolvente orgánico miscible con el agua. Se disuelve el principio activo en dicho disolvente, por ejemplo, etanol, propilén glicol o polietilén glicol. Esta disolución se añade sobre agua destilada, lo cual provoca la precipitación del principio activo. Cuando se utiliza este método, además del tamaño de partícula obtenido, hay que tener en cuenta que según el disolvente orgánico utilizado se pueden obtener distintos polimorfos. Otras dificultades asociadas a este método son los residuos de disolvente orgánico, la dificultad de su realización en condiciones estériles, la proporción disolvente / agua necesaria, la velocidad de adición de una fase sobre la otra, el control de la temperatura, etc. En este sentido, el método de precipitación por pH presenta menores dificultades.

Como se ve, ambos métodos se basan en crear un grado de supersaturación que origina la formación de núcleos de cristales y su posterior crecimiento. A medida que el proceso transcurre, disminuye el grado de supersaturación, y por ello, ni la formación de núcleos ni el crecimiento de los cristales transcurre a una velocidad constante. Ello origina una distribución amplia del tamaño de partícula. Los cristales que se forman al principio del proceso son los más grandes, ya que es al principio cuando el grado de supersaturación y la velocidad de crecimiento alcanzan su máximo valor. La precipitación de disoluciones concentradas proporciona una distribución de tamaños más homogénea que la precipitación a partir de soluciones diluidas.

Los métodos de dispersión consisten en añadir el sólido finamente pulverizado al vehículo. Éste deberá ser capaz de humectar al sólido, para lo cual se puede

necesitar la adición de agentes humectantes. Es importante que el sólido se encuentre ya finamente dividido para asegurar su dispersión en el medio. En este sentido es muy conveniente una pulverización mediante micronización. Según el método de preparación empleado, la dispersión puede suponer además una reducción del tamaño de partícula.

En la preparación de suspensiones se pueden utilizar los mismos equipos que en la preparación de emulsiones: agitadores simples y tipo turbina, molinos coloidales y técnicas de ultrasonidos. Con estos equipos es posible obtener reducciones adicionales en el tamaño de partícula. Por otra parte, habrá de considerarse que tanto una temperatura inadecuada como una excesiva agitación pueden provocar la ruptura de la estructura de los agentes viscosizantes.

Entre los aditivos que suelen incorporarse a las supensiones cabe citar agentes correctores de la densidad y del pH, colorantes, aromatizantes, humectantes, conservantes y edulcorantes. La selección de cualquiera de ellos debe basarse en su eficacia y su compatibilidad con el sistema. La adición de tampones puede ser necesaria por razones de estabilidad, tonicidad o de compatibilidad fisiológica; sin embargo, ha de realizarse con cuidado debido al efecto que los electrólitos pueden tener sobre la estabilidad del sistema. La modificación de la densidad de la fase dispersante se hace con fin de igualar la densidad de ambas fases y evitar la sedimentación. Se puede modificar la densidad de una fase acuosa mediante la adición de sacarosa, glicerol o propilén glicol; sin embargo, como la densidad de ambas fases varía de forma distinta con la temperatura, es difícil conseguir una igualdad perfecta. La adición de conservantes resulta imprescindible cuando una suspensión contiene componentes de origen natural.

4.3.8. Caracterización y controles de suspensiones

Al igual que en el caso de las emulsiones, la mayoría de los controles específicos de suspensiones son los destinados a evaluar su estabilidad. En general, los ensayos se realizan a tiempo cero y tras distintos períodos de almacenamiento, recurriendo a la aplicación de condiciones drásticas. Por ejemplo, se somete a la suspensión a fluctuaciones de temperatura muy exageradas en comparación a las que experimentaría durante un almacenamiento normal. Así pueden usarse ciclos de almacenamiento en los que la muestra se somete durante varias horas a 40 °C seguidas de un proceso de congelación. Así se compara además la estabilidad relativa de series de suspensiones en la etapa de formulación.

A) Volumen de sedimentación

La estabilidad física de una suspensión suele evaluarse en función de la velocidad de sedimentación, el volumen o la altura del sedimento y la facilidad de redispersión del producto.

Un primer ensayo es la medida de *R*. Para ello se deja en reposo la suspensión en un recipiente cilíndrico graduado en condiciones estándar y se determina mediante la ecuación 4.52. Cuanto más elevado sea el valor de *R*, mejor será la redispersabilidad de la suspensión, ya que ello nos indica la formación de floculados voluminosos. La representación de *R* frente al tiempo nos permite evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. Si *R* no varía con el tiempo (pendiente nula) indica que no existe sedimentación. Cuanto menor sea la pendiente, más lento será el proceso de sedimentación. Éste habrá cesado cuando *R* alcance un valor constante. Estas representaciones se utilizan para comparar suspensiones en la etapa de formulación.

Para evaluar la facilidad de redispersión, se puede utilizar simple agitación. La forma más sencilla de hacer este ensayo es mediante agitación manual del envase. Sin embargo, para eliminar la variabilidad interensayo, es mejor recurrir a una agitación mecánica que simule la agitación manual pero en condiciones estándar.

B) Centrifugación

La aplicación de una fuerza centrífuga permite acelerar el proceso de sedimentación. Sin embargo, también puede ocasionar la pérdida de la estructura floculada del sistema y originar sedimentos no redispersables. Por ello, los resultados de este ensayo han de interpretarse con precaución, puesto que el comportamiento observado puede no corresponderse con el seguido por el sistema en condiciones de almacenamiento normales. Este ensayo tiene más utilidad en la etapa de formulación, para comparar la estabilidad relativa de series de suspensiones, que para predecir la estabilidad real.

C) Métodos reológicos

La evaluación de las propiedades reológicas del sistema es de utilidad tanto en la etapa de formulación como a la hora de evaluar la estabilidad física de una suspensión tras su almacenamiento. En estos estudios, lo que interesa es la estructura del sistema envejecido; por ello se han de realizar de forma que ésta no se altere durante la medida. Por ejemplo, si se utilizan velocidades de cizalla muy elevadas, se puede ocasionar la pérdida de su estructura. Es preferible, por tanto, usar viscosímetros tipo Brookfield a bajas velocidades de cizalla. En algunos casos se determina la viscosidad aparente en distintas zonas de la muestra. Entonces, la altura del Spindle del viscosímetro desciende continuamente en la muestra de forma que siempre se encuentra con una capa de sistema no modificado. Así, se puede determinar la existencia de niveles con distintos grados de agregación o de estructuración en la suspensión y detectar cambios durante el almacenamiento.

D) Tamaño de partícula y medidas electrocinéticas

Otro aspecto de gran importancia en la estabilidad de las suspensiones es la distribución de tamaño de partícula y los cambios en el hábito cristalino. A la hora de realizar la medida es importante asegurar que ésta corresponde a partículas individuales y no a floculados; por ello, es preferible usar suspensiones defloculadas. Para la determinación del tamaño se pueden utilizar métodos microscópicos (con suspensiones diluidas), difracción de luz láser y contadores Coulter. Para predecir el efecto del envejecimiento a largo tiempo son muy útiles los ciclos de congelación-fusión de la suspensión, ya que este tratamiento promueve el crecimiento cristalino. Sin embargo, estos ciclos no son adecuados cuando en la suspensión existen coloides inestables, ya que se produce la inestabilización del sistema. Por ejemplo, la gelatina es sensible a las temperaturas bajas, mientras que la metilcelulosa es inestable a temperaturas elevadas. En estos casos, hay que realizar los estudios de almacenamiento a temperatura ambiente. Por otra parte, estas condiciones ambiente son las que proporcionan la información más completa sobre la estabilidad de una suspensión a nivel práctico.

Para cada suspensión se puede encontrar un valor de potencial ζ para el cual la estabilidad es máxima. Así, las medidas electrocinéticas que permiten evaluar el potencial ζ tienen gran importancia a la hora de la formulación de suspensiones.

Bibliografía

Adamson, A. W.: *Physical chemistry of surfaces*. J. Wiley & Sons, Inc. 5ª edición. New York,1990.

Aulton, M. E.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. Churchill Livingstone. Edinburgo, 1988.

Florence, A. T. y Attwood, D.: *Physicochemical principles of pharmacy*. The MacMillan Press Ltd. 2ª edición. Londres, 1988.

Hunter, R. J.: *Foundations of Colloid Science*. Volúmenes I y II. Clarendon Press. Oxford, 1989.

Hunter, R. J.: *Introduction to modern colloid science*. Oxford University Press. Oxford, 1993.

Lachman, l.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger. 3ª edición. Filadelfia, 1986.

Puiseux, F. y Seiller, M.: *Galenica 5. Les systèmes dispersés*. 1. Agents de surface et émulsions. Technique et documentacion Lavoisier. Paris, 1983.

Ross, R. y Morrison, I. D.: *Colloidal systems and interfaces*. J. Wiley & Sons, Inc. New York, 1988.

Shaw, D. J.: *Introduction to colloidal and surface chemistry*. Butterworth-Heinemann Ltd. 4ª edición. Oxford, 1991.

5

Estabilidad

5.1. Introducción

Entre los criterios básicos que hay que tener en cuenta para definir la calidad de los medicamentos, la estabilidad es objeto actualmente de una particular atención. Como consecuencia de ello, cuando se desarrolla una forma de dosificación, es necesario llevar a cabo una evaluación en profundidad de sus características de estabilidad para asegurarse de que no plantea problemas al respecto o, en caso de que así sea, poder acudir a recursos tecnológicos capaces de dotarla de un período de validez suficientemente prolongado a fin de que resulte útil desde un punto de vista práctico.

Entre los diferentes aspectos relativos a la estabilidad, algunos son especialmente relevantes en el ámbito de la tecnología farmacéutica. El término "estabilidad farmacéutica" incluye los de mayor trascendencia en relación con los medicamentos y las formas de dosificación (cuadro 5.1).

CUADRO 5.1

Aspectos de interés y repercursiones potenciales de la inestabilidad de los medicamentos

ESTABILIDAD	ASPECTOS DE INTERÉS	PROBLEMAS QUE PLANTEA
Química	Disolución	Disminución de dosis
	Fase sólida	Formación de productos de degradación tóxicos
Física	Fase sólida	Modificación de características organolépticas y/o mecánicas
Biofarmacéutica	Formas de dosificación	Modificación de la biodisponibilidad del fármaco

Los procesos de *degradación química* de principios activos y, con menos frecuencia, de excipientes han sido objeto de numerosos estudios. Como consecuencia de la reducción de contenido en principio activo que de ella se deriva se puede producir una pérdida de eficacia terapéutica de la formulación. Cuando los productos de degradación son tóxicos, la degradación química puede implicar, incluso, mayores riesgos para el paciente. Los problemas de *estabilidad física* suelen estar relacionados con alteraciones de esta naturaleza que experimentan los excipientes y que se reflejan en las propiedades mecánicas y en el aspecto de las formas de dosificación. Su trascendencia práctica radica, sobre todo, en la pérdida de confianza del paciente que este hecho puede acarrear. Por último, la *estabilidad biofarmacéutica* hace referencia a las modificaciones en la biodisponibilidad del principio activo de las que a veces van acompañadas las comentadas alteraciones de tipo físico. Los problemas derivados de una deficiente estabilidad biofarmacéutica pueden ir desde la pérdida de eficacia debida a una reducción en la biodisponibilidad del principio activo formulado en una forma de dosificación convencional, hasta la posible aparición de efectos tóxicos como consecuencia de la liberación del principio activo incorporado a una forma de liberación controlada, a velocidad mayor que la programada.

En este capítulo, que se inicia con una revisión de los aspectos cinéticos que constituyen la base de los estudios de estabilidad, se presentan los mecanismos implicados en la degradación de los medicamentos y se discuten los factores que condicionan la velocidad con que ésta tiene lugar. Se comentan también los orígenes de las alteraciones de carácter físico y biofarmacéutico que experimentan las formas de dosificación. Todo ello se toma como base para abordar el planteamiento de estudios de estabilidad en las distintas fases del desarrollo de formas de dosificación. Finalmente, se presentan y discuten las directrices que en relación con los estudios de estabilidad han elaborado los diferentes organismos internacionales que se ocupan del tema.

5.2. Estabilidad de medicamentos en disolución

5.2.1. Aspectos cinéticos

En el estudio de los procesos de degradación de fármacos en disolución, se recurre con frecuencia al empleo de la cinética química. Resulta claro, sin embargo, que *estabilidad* no es sinónimo de *cinética química*, a pesar de lo cual, en la mayoría de los procesos de degradación, la velocidad está limitada por diferentes factores, asociados con reacciones químicas o que pueden describirse por medio de una ecuación semejante a las empleadas en cinética química. Por esta razón, la aplicación de los conocimientos derivados de la cinética química permite una aproximación racional al problema de las reacciones de degradación de los fármacos. En una primera aproximación al conocimiento de la estabilidad de un principio acti-

vo determinado, los estudios de degradación se realizan en disolución diluida para que el sistema sea más reproducible y se aproxime a las condiciones de un sistema ideal.

En la práctica farmacéutica se emplean, entre otras, disoluciones orales, parenterales, nasales, oftálmicas y óticas, pero únicamente los preparados parenterales y oftálmicos son simples y contienen un número limitado de componentes. Por lo tanto, sólo estos sistemas podrán describirse mediante los modelos simples establecidos sobre la base de la cinética química. En los demás casos se obtendrán únicamente aproximaciones a la situación real del sistema, ya que al tratarse de sistemas complejos, las conclusiones obtenidas deberán considerarse con cautela y habrá que tener en cuenta las posibles interacciones del principio activo con otros componentes.

A) Orden de reacción y molecularidad

Si se estudia cuantitativamente la degradación de varios fármacos, pueden darse diferentes situaciones en las que la velocidad de degradación será constante (independientemente de la concentración); en otros casos resulta proporcional a la concentración y, por último, puede depender de la concentración de varios reactivos (generalmente dos). Todo ello tiene como consecuencia el que, para caracterizar un proceso degradativo, sea conveniente conocer el *orden de reacción*.

Dada la siguiente reacción:

$$nA + mB \rightarrow E \qquad [5.1]$$

la velocidad de reacción vendrá dada por la expresión:

$$-\frac{dC}{dt} = K_{(n+m)}[A]^n[B]^m \qquad [5.2]$$

donde C es la concentración de las especies reaccionantes; $[A]$ y $[B]$ se corresponden con las concentraciones de los reactivos A y B, y K representa la constante de velocidad de la reacción en unas condiciones de temperatura determinadas. La reacción será de orden n respecto al primer reactivo (A) de orden m respecto al segundo reactivo B y, por tanto, el orden total de la reacción será $n+m$. En general, los únicos órdenes de reacción de interés en tecnología farmacéutica son aquellos en que $(n + m)$ es 0, 1 o 2.

El orden de reacción no expresa, sin embargo, el número de moléculas, átomos o iones que reaccionan, si se trata de reacciones complejas o que transcurren en diferentes etapas. En estos casos, puede considerarse que una reacción determinada se produce en varios etapas o reacciones elementales, cada una de las cuales tiene una estequiometría dada por el número de moléculas que intervienen en

dicho paso. Dado que el orden de las reacciones elementales da el número de moléculas que intervienen, suele denominarse "molecularidad" a este *orden parcial* de una reacción elemental. Por otra parte, si una reacción consta de varias etapas, el término "molecularidad" no se usa referido a la velocidad observada: un paso puede implicar a dos moléculas; el segundo, sólo a una, y los siguientes, a una o dos moléculas. Por tanto, el orden de la reacción y la molecularidad son iguales sólo en reacciones elementales. Las reacciones bimoleculares pueden o no ser de segundo orden.

Por tanto, la molecularidad es el número de moléculas, átomos o iones que reaccionan en un proceso elemental. En la reacción

$$Br_2 \rightarrow 2Br \qquad [5.3]$$

el proceso es *unimolecular,* dado que interviene una única molécula, Br_2, que se descompone formando dos átomos de bromo. En la reacción

$$H_2 + I_2 \rightarrow 2IH \qquad [5.4]$$

el proceso es bimolecular, pues intervienen dos moléculas. Las reacciones termoleculares son raras.

Las reacciones que se producen en más de una etapa son reacciones complejas. El orden de reacción determinado cinéticamente puede no ser idéntico a la molecularidad dado que la reacción consta de varias etapas y cada una de ellas tienen su propia molecularidad. Por ejemplo, el orden de la siguiente reacción:

$$2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2 \qquad [5.5]$$

resultó ser 2 cuando se determinó experimentalmente. La reacción no es termolecular, es decir, no se produce la reacción de dos moléculas de óxido nitroso con una de oxígeno. El mecanismo postulado consiste en dos reacciones elementales, cada una de las cuales es bimolecular:

$$2NO \rightarrow N_2O_2 \qquad [5.6]$$

$$N_2O_2 + O_2 \rightarrow 2NO_2 \qquad [5.7]$$

B) Reacciones de orden cero

Se trata de reacciones en las que la velocidad es independiente de la concentración de los reactivos. En ellas, el factor limitante es diferente a la concentración y puede ser, por ejemplo, la solubilidad de los reactivos o la absorción de luz en ciertas reacciones fotoquímicas. La velocidad de reacción vendrá dada por la expresión

$$A \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.8]$$

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_0 \qquad [5.9]$$

El perfil de variación de la concentración con el tiempo puede obtenerse a partir de las siguientes relaciones:

$$dC = -K_0 dt \qquad [5.10]$$

$$\int_{C_0}^{C} dC = -K_0 \int_{0}^{t} dt \qquad [5.11]$$

$$C - C_0 = -K_0 t \qquad [5.12]$$

$$C = C_0 - K_0 t \qquad [5.13]$$

Al representar la concentración (C) frente al tiempo (t) se obtiene una línea recta a partir de la cual es posible calcular el valor de la constante de degradación de orden cero (K_0) que se corresponderá con la pendiente de la recta (figura 5.1). Las unidades de K_0 son *concentración* × *tiempo*$^{-1}$, es decir, en el sistema internacional $mol \cdot m^3 \cdot s^{-1}$.

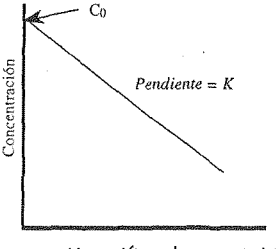


FIGURA 5.1. Representación gráfica de una cinética de orden cero.

C) *Reacciones de primer orden*

En estas reacciones, la velocidad resulta proporcional a la concentración de reactivo,

$$A_{disuelto} \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.14]$$

y la ecuación que la describe toma la forma siguiente:

$$-\frac{dC}{dt} = K_1 C \qquad [5.15]$$

reorganizando e integrando, se obtiene:

$$\frac{dC}{C} = -K_1 dt \qquad [5.16]$$

$$\int_{C_0}^{C} \frac{dC}{C} = -K_1 \int_0^t dt \qquad [5.17]$$

$$\ln C - \ln C_o = -K_1 t \qquad [5.18]$$

$$\ln C = \ln C_o - K_1 t \qquad [5.19]$$

Al representar el logaritmo neperiano de la concentración, *ln C*, frente al tiempo, *t*, se obtiene una línea recta (figura 5.2) cuya pendiente (en valor absoluto) es la constante de velocidad de primer orden (K_1). Sus unidades son de *tiempo*$^{-1}$; en el sistema internacional, s^{-1}.

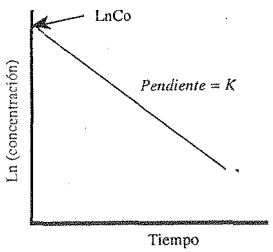


FIGURA 5.2. Representación gráfica de una cinética de primer orden.

D) Semivida de degradación

Con el fin de comparar la estabilidad de un mismo fármaco sometido a condiciones variables de pH, vehículo u otros componentes de la formulación, o la estabilidad de varios principios activos que se encuentran en unas mismas condiciones y elegir el más idóneo, se emplea frecuentemente la *semivida de degradación*. Este parámetro se define como el tiempo requerido para que la concentración de reactivo se reduzca a la mitad del valor original, es decir: $C = C_0 / 2$.

$$\ln\frac{C_0}{2} = \ln C_0 - K_1 t_{\frac{1}{2}} \qquad [5.20]$$

$$K_1 t_{\frac{1}{2}} = \ln C_0 - \ln\frac{C_0}{2} = \ln\frac{C_0}{C_0/2} = \ln 2 \qquad [5.21]$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{K_1} \qquad [5.22]$$

Las expresiones de la semivida en términos de constante de velocidad (K) difieren en función de la cinética a la que se ajuste la reacción, como se muestra en el cuadro 5.2.

E) Período de validez

En tecnología farmacéutica, un parámetro de extraordinario valor es el *período de validez,* que se define como el tiempo necesario para que se degrade el 10% del principio activo contenido en una forma de dosificación. Este porcentaje representa un límite de degradación razonable y es útil en el establecimiento de la caducidad del medicamento.

En un proceso de degradación de primer orden,

$$\ln(0,9C_o) = \ln C_o - K_1 t_{10\%} \qquad [5.23]$$

$$K_1 t_{10\%} = \ln C_0 - \ln(0,9C_0) = \ln\frac{C_0}{0,9C_0} = \ln 1,11 \qquad [5.24]$$

$$t_{10\%} = \frac{\ln 1,11}{K_1} = \frac{0,104}{K_1} \qquad [5.25]$$

En el cuadro 5.2 se recogen las expresiones que permiten calcular el período de validez en función de la cinética que siga la degradación.

Es importante señalar que si el principio activo sigue una cinética de primer orden, los parámetros semivida y período de validez son independientes de la concentración inicial. Es decir, se necesita el mismo tiempo para que se degrade la concentración de fármaco de 0,1 a 0,05 M que de 0,01 a 0,005 M, lo que no ocurre en las otras dos cinéticas.

CUADRO 5.2

Resumen de la información relativa a los órdenes de reacción

ORDEN DE REACCIÓN	FORMA INTEGRADA DE LA ECUACIÓN	VIDA MEDIA	PERÍODO DE VALIDEZ	ECUACIÓN LINEAL			
				Ordenada	Abcisa	Pendiente	Intercepción
Cero	$C = C_0 - Kt$	$t_{1/2} = \frac{C_0}{2K_0}$	$t_{10\%} = \frac{0,1C_0}{K_0}$	C	t	K_0	C_0
Primer	$\ln C = \ln C_0 - K_1 t$	$t_{1/2} = \frac{0,693_0}{K_1}$	$t_{10\%} = \frac{0,105}{K_0}$	$\ln C$	t	K_1	$\ln C_0$
Segundo ($a = b$)	$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_{0A}} + K_2 t$	$t_{1/2} = \frac{1}{C_0 K_2}$	$t_{10\%} = \frac{0,111}{C_0 K_0}$	$\frac{1}{C_0 - C}$	t	K_2	$\frac{1}{a}$

F) Reacciones de segundo orden

Si la velocidad de reacción depende de la concentración de dos especies reaccionantes, la reacción es de segundo orden. La velocidad de cambio en la concentración de productos y reactivos puede ser proporcional a la primera potencia de dos reactivos (ecuación 5.26) o a la segunda potencia de la concentración de un reactivo único (ecuación 5.27):

$$A + B \rightarrow \textit{Productos de reacción} \qquad [5.26]$$

$$2A \rightarrow \textit{Productos de reacción} \qquad [5.27]$$

Las dos velocidades de reacción se ilustran a continuación referidas a la velocidad de descenso en la concentración del reactivo A:

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_2[A][B] \qquad [5.28]$$

$$\frac{dC_A}{dt} = K_2[A]^2 \qquad [5.29]$$

de forma que la velocidad de cambio de la concentración depende de la concentración de los reactivos A y B (ecuación 5.26) o del reactivo A (ecuación 5.27). En el primer caso, la velocidad de descenso de la concentración de A será igual a la de B. Si la concentración de A y B a tiempo $t=0$ son C_{0A} y C_{0B} respectivamente, y la concentración a tiempo t igual a C, entonces, las concentraciones de A y B a esos tiempo serán, respectivamente $(C_{0A}-C)$ y $(C_{0B}-C)$, por lo que la ecuación 5.28 puede reescribirse de la manera siguiente,

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_2(C_{0A}-C)(C_{0B}-C) \qquad [5.30]$$

donde dC/dt representa la variación de la concentración de A – C_A – (o de B – C_B-).

Integrando esta ecuación se obtiene

$$K_2 t = \frac{2{,}303}{(C_{0A}-C_{0B})}\log\frac{C_{0B}(C_{0A}-C_A)}{C_{0A}(C_{0B}-C_A)} \qquad [5.31]$$

siendo K la contante de velocidad.

Reorganizando la ecuación tendremos,

$$\log\frac{C_{0A}-C_A}{C_{0B}-C_A} = \frac{(C_{0A}-C_{0B})K_2 t}{2{,}303} + \log\frac{C_{0A}}{C_{0B}} \qquad [5.32]$$

Al representar la expresión situada al lado izquierdo de la igualdad frente al tiempo, se obtendrá una línea recta de pendiente $(C_{0A}-C_{0B})\ K / 2{,}303$ e intercepción a tiempo $t=0$ de $log\ (C_{0A}/C_{0B})$ (figura 5.3).

$$A + B \rightarrow Productos\ de\ reacción$$

$$\log\frac{C_{0A}-C_A}{C_{0B}-C_A}=\frac{(C_{0A}-C_{0B})Kt}{2{,}303}+\log\frac{C_{0A}}{C_{0B}}$$

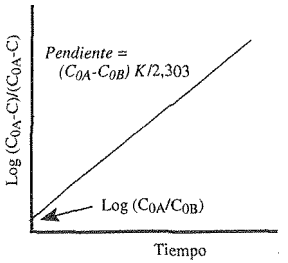


FIGURA 5.3. Representación gráfica de una cinética de orden 2 (ecuación 5.26).

Cuando la concentración inicial de los reactivos es la misma ($C_{0A}=C_{0B}$), o si depende de la segunda potencia de la concentración de un reactivo (ecuación 5.27), la integral de la ecuación anterior da lugar a la siguiente expresión:

$$K_2 t = \frac{C_A}{C_{0A}\left(C_{0A}-C_A\right)} \qquad [5.33]$$

reordenando la ecuación se obtiene

$$\frac{1}{C_{0A}-C_A}-\frac{1}{C_{0A}}=K_2 t \qquad [5.34]$$

La representación de $1/(C_{0A}-C)$ frente al tiempo (t) será una línea recta de pendiente K (en valor absoluto) e intercepción $1/C_{0A}$ a tiempo $t=0$ (figura 5.4).

En ambos casos, las unidades de la constante de reacción de segundo orden será $concentración^{-1} \cdot tiempo^{-1}$, y en unidades del sistema internacional, $m^3/mol^{-1}/s^{-1}$.

$$2A \rightarrow Productos\ de\ reacción$$

$$\frac{1}{C_{0A} - C_A} - \frac{1}{C_{0A}} = Kt$$

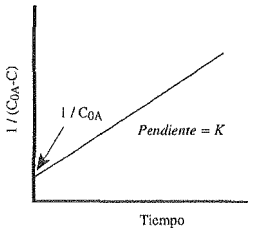


FIGURA 5.4. Representación gráfica de una cinética de orden 2 (ecuación 5.27).

G) *Orden de reacción aparente*

En ocasiones, aunque la reacción sea de primer o segundo orden, puede comportarse como si fuese de orden de inferior.

Consideremos, en primer lugar, un sistema constituido por una suspensión de un principio activo que se degrade únicamente en disolución:

$$A_{Sólido} \rightarrow A_{Disuelto} \rightarrow Productos\ de\ degradación \qquad [5.35]$$

De acuerdo con este esquema, a medida que se consume el principio activo disuelto, van pasando más moléculas a la disolución hasta que todo el principio activo sólido ha reaccionado. La velocidad de reacción vendrá dada por la expresión

$$-\frac{dC}{dt} = K_1 C_A \qquad [5.36]$$

Ahora bien, la concentración de principio activo en disolución (C_A) permanece constante mientras haya principio activo sólido, e igual a la solubilidad del fármaco en el medio. Por tanto, C_A es constante y también lo será $K_1\ C_A$ e igual a K_0. En estas condiciones, la ecuación toma la forma siguiente:

$$-\frac{dC}{dt} = K_0 \qquad [5.37]$$

Por tanto, a pesar de que la reacción de degradación sigue una cinética de primer orden –en disolución–, mientras haya principio activo sólido, el sistema seguirá una cinética de orden cero, denominada propiamente "reacción de pseudoorden *cero*".

Las reacciones de orden 2 pueden también comportarse como reacciones de primer orden, dando lugar a las denominadas reacciones de "pseudo primer orden". En la siguiente reacción de orden 2, intervienen dos reactivos

$$A + B \rightarrow \text{Productos de reacción} \qquad [5.38]$$

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_2[A][B] \qquad [5.39]$$

Supongamos que uno de ellos (por ejemplo B) está en gran exceso con respecto al segundo (A) y por tanto, puede considerarse que su concentración se mantiene constante durante el proceso. Según esto,

$$K_1 = K_2[B] \qquad [5.40]$$

y la ecuación de la velocidad de reacción puede reescribirse de la siguiente forma:

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_1[A] \qquad [5.41]$$

Las reacciones de hidrólisis en disoluciones acuosas diluidas representan un buen ejemplo para este tipo de reacciones. No obstante, en este caso debe considerarse la posibilidad de que una disminución de la concentración de agua –debido a un cambio en el disolvente– haga que la reacción siga una cinética de segundo orden.

H) Determinación del orden de reacción

El método más directo consiste en determinar la cantidad de fármaco degradado a distintos tiempos y sustituir los datos obtenidos en la forma integrada de las correspondientes ecuaciones de orden cero, uno o dos (cuadro 5.2). El mejor ajuste obtenido se corresponderá con el orden de reacción. La representación gráfica de las distintas ecuaciones también indicará el orden de reacción. Así, por ejemplo, si el mejor ajuste se obtiene al representar t frente a $\log C$, la reacción será de primer orden.

Sin embargo, este ajuste de los datos a las ecuaciones puede dar lugar a interpretaciones erróneas si la reacción se ajusta a un orden fraccionario. Un procedimiento alternativo que evita este problema se basa en la siguiente ecuación, mediante la cual puede calcularse la semivida de degradación:

$$\log t_{\frac{1}{2}} = \log\left[\frac{2^{n-1}-1}{K(n-1)}\right] + (1-n)\log C_0 \qquad [5.42]$$

En este procedimiento, la semivida de degradación se determina experimentalmente con diferentes concentraciones iniciales de fármaco, C_0, y el orden de reacción, n, se calcula a partir de la pendiente de la representación de $log\ t_{1/2}$ frente a $log\ C_0$.

I) Procesos reversibles

Para algunos fármacos, la reacción de degradación es un proceso reversible, en cuyo caso el tratamiento cinético es diferente. El clorhidrato de tetraciclina es un antibiótico que, en disolución acuosa y a un pH comprendido entre 2 y 6, sufre un proceso de epimerización que origina la 4-epitetraciclina, compuesto de actividad antibiótica menor que la tetraciclina. El proceso completo se muestra a continuación:

$$\begin{array}{c} 4-epi-androtetraciclina \leftarrow Androtetraciclina \\ \overset{pH=1}{\leftarrow} Tetraciclina \Leftrightarrow 4-Epitetraciclina \end{array} \qquad [5.43]$$

A pesar de que la tetraciclina en disolución acuosa pH 1 sufre una degradación a androtetraciclina que a continuación se epimeriza a 4-epi-androtetraciclina, vamos a considerar únicamente el proceso de equilibrio. La concentración de tetraciclina varía en función del pH, la temperatura y la naturaleza de la disolución reguladora. Si la concentración inicial de tetraciclina es C_0, la de epitetraciclina a tiempo t, C_t. La velocidad con que tiene lugar el proceso será igual en un sentido que en el otro y puede expresarse como

$$V = K'(C_0 - C_t) \qquad [5.44]$$

y la velocidad de formación de tetraciclina, a partir de epitetraciclina será

$$V' = K'C_t \qquad [5.45]$$

con lo que la velocidad con que desaparece de la disolución la tetraciclina será

$$-\frac{dC}{dt} = K\left(C_0 - C_t\right) - K'C_t \qquad [5.46]$$

En el equilibrio ambas velocidades son iguales, y por tanto,

$$K(C_0 - C_t) = K' C_e \qquad [5.47]$$

expresión en la que *Ce* representa las concentraciones en el equilibrio. Despejando el valor de *K'* y sustituyéndolo en la ecuación diferencial, tendremos

$$K' = K\frac{C_0 - C_e}{C_e} \qquad [5.48]$$

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{KC_0}{C_e}\left(C_e - C_t\right) \qquad [5.49]$$

El resultado de la integración será

$$\frac{C_e}{C_0}\ln\frac{C_e}{\left(C_e - C_t\right)} = Kt \qquad [5.50]$$

Esta ecuación puede aplicarse a todos aquellos fármacos que, como el clorhidrato de tetraciclina, se degradan siguiendo un proceso reversible.

5.3. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en disolución

Los principales factores que pueden afectar a la estabilidad de los fármacos en disolución son la temperatura, el pH, la fuerza iónica del disolvente y la presencia de sales y la naturaleza del disolvente.

5.3.1. Temperatura

Una reacción química como

$$A + B \rightarrow P \qquad [5.51]$$

tiene lugar porque cierta fracción de la población de moléculas A y B, en un instante dado, posee la suficiente energía como para alcanzar un estado activado, llamado "estado de transición", en el que la probabilidad de que las moléculas colisionen y reaccionen para formar o romper un enlace químico y formar el producto, P, es muy elevada. Este estado de transición reside en la cima de la barrera de ener-

gía que separa a los reactivos y los productos (figura 5.5). La velocidad de reacción es proporcional a la concentración de las especies que se encuentran en el estado de transición. La *energía de activación*, E_a, es la cantidad de energía necesaria para llevar todas las moléculas de 1 mol de sustancia a una temperatura determinada, al estado de transición, en la cima de la barrera de activación.

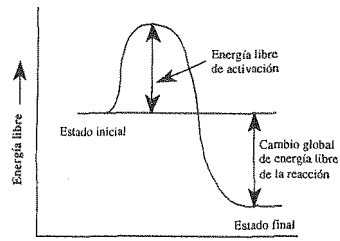


FIGURA 5.5. Diagrama de energía de una reacción química.

Las constantes de velocidad de reacción dependen sustancialmente de la temperatura y, normalmente, aumentan con ella. Una regla aproximada, válida para muchas reacciones en disolución, es que cerca de la temperatura ambiente, el valor de K se duplica o triplica por cada 10 °C que aumente la temperatura. El efecto de la temperatura en la constante de velocidad, K, viene indicada por la ecuación de Arrhenius:

$$K = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \qquad [5.52]$$

expresión en la que A es una constante denominada "factor de frecuencia", E_a es la energía de activación del proceso, R es la constante de los gases (2 cal $^{o}K^{-1}$ mol^{-1}) y T, la temperatura absoluta (^{o} K). Las unidades de A son las mismas que K, y las de E_a y las de $R\,T$ generalmente están expresadas en kcal/mol o kJ/mol.

Tomando logaritmos se obtiene

$$\ln K = \ln A - \frac{E_a}{R}\frac{1}{T} \qquad [5.53]$$

$$\log K = \log A - \frac{E_a}{2{,}303R}\frac{1}{T} \qquad [5.54]$$

Si la ecuación se Arrhenius se cumple, al representar *ln K* en función de *1/T* (ecuación 5.53), se obtiene una línea recta de pendiente $-E_d/R$ y ordenada *ln A* (figura 5.6), a partir de las cuales pueden obtenerse los valores de E_a y A.

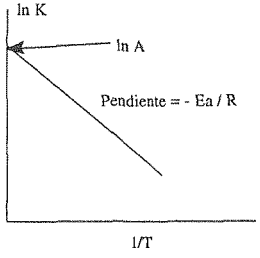


FIGURA 5.6. Representación gráfica de la ecuación de Arrhenius.

La ecuación 5.53 resulta satisfactoria para casi todas las reacciones homogéneas y muchas reacciones complejas, y de ella puede concluirse que si la energía de activación es pequeña, la reacción será rápida, mientras que si es elevada, la reacción será lenta. El aumento rápido de K, a medida que T aumenta, se debe principalmente al incremento del número de colisiones cuya energía excede la energía de activación. Cuando E_a es mucho mayor que RT, lo que se cumple en la mayoría de las reacciones químicas, las dependencias con la temperatura de E_a y A son generalmente demasiado pequeñas para ser detectadas a partir de los datos cinéticos inexactos disponibles, a menos que se haya estudiado en un amplio intervalo de temperatura.

La definición general de energía de activación, E_a, para cualquier proceso cinético, tanto si es o no función de la temperatura, es:

$$E_a = RT^2 \frac{d\ln K}{dT} \qquad [5.55]$$

Si la energía de activación es independiente de la temperatura, la integración de la ecuación 5.55 da como resultado la ecuación 5.52, donde A es también independiente de la temperatura.

Por otra parte, tanto si la energía de activación depende o no de la temperatura, el *factor de frecuencia, A,* para cualquier proceso cinético se define como

$$A \equiv Ke^{E_a/RT} \qquad [5.56]$$

A partir de la ecuación 5.56, se obtiene $K = A\, e^{-E_a/RT}$, una versión generalizada de la ecuación 5.53 en la que A y E_a pueden depender de la temperatura.

La principal utilidad del conocimiento de la dependencia de la constante de velocidad respecto de la temperatura es poder predecir la estabilidad de un producto a temperatura ordinaria a partir de datos obtenidos a altas temperaturas, y es la base de los estudios acelerados de estabilidad.

5.3.2. *pH*

Cuando un fármaco se degrada mediante un proceso de hidrólisis, la reacción puede catalizarse por las especies iónicas presentes –hidrogeniones o hidroxilos– o simplemente no catalizarse. En el primer caso, el pH del medio puede hacer variar de forma considerable la velocidad de reacción, y por tanto, si la catálisis se produce por presencia de hidrogeniones, la velocidad de reacción será mayor a pH bajos, y viceversa.

Las posibilidades de reacción de hidrólisis no catalizada o catalizada por ácidos o bases, se ilustran a continuación:

a) Hidrólisis no catalizada (constante de velocidad K_0)

$$A + H_2O \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.57]$$

b) Hidrólisis con catálisis ácida (constante de velocidad K_{H^+})

$$A + H_3O^+ \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.58]$$

c) Hidrólisis con catálisis básica (constante de velocidad K_{OH^-})

$$A + OH^- \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.59]$$

A partir de este modelo, la expresión general para la hidrólisis de un determinado compuesto es:

$$-\frac{dC}{dt} = \left(K_0 + K_{H^+}\left[H^+\right] + K_{OH^-}\left[OH^-\right]\right)C_A \qquad [5.60]$$

donde A es el fármaco que se hidroliza y K_O, K_{OH^-} y K_{H^+} las constantes de velocidad del proceso sin catalizar y con catálisis básica y ácida, respectivamente. El efecto más simple que tiene el pH sobre la constante de velocidad de reacción K origina perfiles en "V" como el que se muestra en la figura 5.7 (*log K vs pH*). A pH bajo, el término K_{H^+} es mayor que las otras dos constantes (K_0, K_{OH^-}), y por tanto será la que domine el proceso de hidrólisis. A medida que el pH aumenta en disoluciones ácidas, la velocidad de hidrólisis disminuye gradualmente (línea A, en la figura). En disoluciones de pH elevado, el término que tiene más influencia

en la velocidad de hidrólisis es K_{OH^-}, y, por tanto, la velocidad aumenta al hacerlo la concentración de hidroxilos (línea B, en la figura). El valor de pH de máxima estabilidad (que corresponde al punto X en la gráfica) depende de las magnitudes de ambas constantes: K_{OH^-} y K_{H^+}.

Principios activos como la procaína y la pilocarpina presentan perfiles de este tipo.

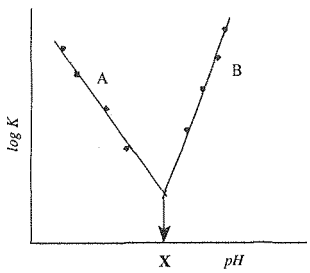


FIGURA 5.7. Perfil pH-estabilidad.

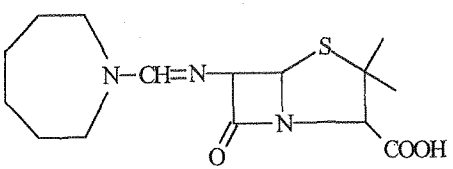


FIGURA 5.8. Estructura química del mecillinan.

No obstante, el perfil pH-constante de degradación de otros principios activos puede ser más complejo, como el obtenido al considerar la hidrólisis con catálisis ácido-base específica del mecilinan. Este principio activo (figura 5.8) puede presentarse de diferentes formas: como catión (MH_2^+), como zwiterion (MH^{+-}) o como anión (M^-). Los valores de pK_a de las formas MH_2^+ y MH^{+-} son, respectivamente, 2,64 y 8,79 (a 35 °C, fuerza iónica del medio = 0,5). Cada una de las tres especies puede hidrolizarse con catálisis ácida o básica. Esto sugiere que las reacciones que contribuyen a la degradación del mecilinan puedan ser las siguientes:

$$MH_2^+ + H^+ \xrightarrow{K_H} \text{Productos de degradación} \quad [5.61]$$

$$MH_2^\pm + H^+ \xrightarrow{K'_H} \text{Productos de degradación} \quad [5.62]$$

$$MH_2^\pm + H_2O \xrightarrow{K_0} \text{Productos de degradación} \quad [5.63]$$

$$MH_2^\pm + OH^- \xrightarrow{K'_{OH}} \text{Productos de degradación} \quad [5.64]$$

$$M^- + OH^- \xrightarrow{K_{OH}} \text{Productos de degradación} \quad [5.65]$$

La figura 5.9 muestra el perfil pH-estabilidad del principio activo. A pH menor de 1,5 (A), el mecilinan se encuentra predominantemente en forma catiónica y la velocidad de degradación se corresponde con la reacción primera (ecuación 5.61). Cuando el pH está próximo al valor del pK_{a1}, la especie predominate en la disolución es el zwiterion y la reacción que se produce es la segunda (ecuación 5.62), simultáneamente con la primera (B). En el intervalo de pH 4-6 (C), la degradación es fundamentalmente no catalizada, es decir, la tercera reacción (ecuación 5.63) y por tanto independiente del pH. Entre el pH 6,5 y el pKa correspondiente a la ionización del grupo amidino de la cadena lateral ($pK_{a2} = 8,79$), el perfil se corresponde a la cuarta reacción (ecuación 5.64). Entre el pH 8 y 11 (D), la velocidad de reacción está influenciada por el estado iónico del grupo amidino lateral. Por último, a pH mayores de 12 (E) predomina la reacción quinta (ecuación 5.65).

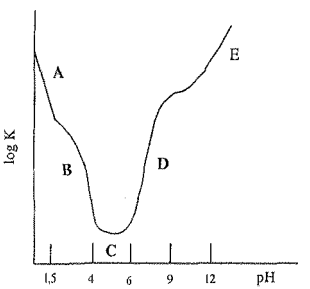


FIGURA 5.9. Perfil pH-estabilidad del mecillinan en disolución acuosa.

La principal utilidad práctica de los perfiles pH-estabilidad es el conocimiento del pH de máxima estabilidad del principio activo, pues es el que deberá utilizarse en preparados líquidos de dicho fármaco. Sin embargo, no siempre es posible su empleo debido a problemas de solubilidad, actividad terapéutica o a los requisitos de la vía de administración. Esto resulta patente en el caso de principios acti-

vos básicos como la pilocarpina o atropina, administrados en colirios. El pH de máxima estabilidad de ambos principios activos es claramente ácido (5,2, pilocarpina y 3-4 atropina), la actividad de la base libre es mayor que la de la sal –forma en la que está a pH ácido– y, por último, los requerimientos de pH de los colirios están comprendidos entre 7,4 y 7,7. En esta situación, la elección del pH de la formulación deberá ser un compromiso entre los efectos comentados.

5.3.3. Fuerza iónica y sales

La fuerza iónica puede definirse como la semisuma del producto de la concentración de los diferentes iones presentes multiplicado por la segunda potencia de su carga,

$$\mu = \frac{1}{2}\sum c_i z_i^2 \qquad [5.66]$$

donde, c_i es la concentración molar del ion y z_i, su carga. Por ejemplo, una disolución 1 M de cloruro cálcico originará 1 mol de ion cloruro y 2 moles de ion calcio; por tanto, la fuerza iónica será $(1 \times 2^2 + 2 \times 1^2)/2 = 3$. Para un electrolito con una relación molar entre los componentes de 1:1, la fuerza iónica será igual a la molaridad. La fuerza iónica del medio puede modificarse por la incorporación a la disolución de un electrolito como el cloruro sódico.

La fuerza iónica del medio puede modificar la velocidad de reacción de descomposición de un fármaco en disolución. La reacción de descomposición de una sustancia (A) que interacciona con un soluto iónico (B) puede expresarse de la forma siguiente:

$$A + B \Rightarrow \left[AB^f\right] \Rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.67]$$

donde $[AB^f]$ corresponde a un complejo de transición. La relación entre la velocidad de reacción y la fuerza iónica μ viene dada por la ecuación de Brönsted-Bjerrum, que en solución acuosa toma la forma

$$\log K = \log K_0 + 2Qz_A z_B \mu^{1/2} \qquad [5.68]$$

donde z es la carga de ambos reactivos y

$$Q = \left(1{,}825 \times 10^6\right)\left[\frac{D}{\left(T \in\right)^3}\right]^{1/2} \qquad [5.69]$$

expresión en la que T es la temperatura absoluta; ε, la constante dieléctrica del disolvente, y D, su densidad. A 25°C, en disoluciones acuosas 2Q = 1,018.

Representando *log K* frente a $\mu^{1/2}$, en la ecuación 5.68, se obtiene una línea recta de pendiente $2\ Q\ z_A\ z_B$, y la ordenada en el origen permite obtener el valor de K_0 (figura 5.10).

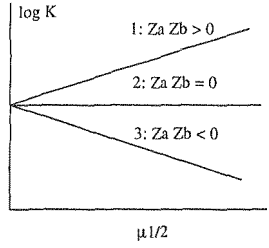


FIGURA 5.10. Efecto de la fuerza iónica en la constante de velocidad.

La pendiente varía en función de la naturaleza de los iones, tal y como muestra la figura 5.10. Si la carga de los iones es la misma, por ejemplo reacciones entre hidrogeniones y sustancias protonadas, la pendiente es positiva (tramo 1). Si los iones presentan cargas opuestas, como iones hidroxilo y sustancias protonadas, la pendiente es negativa (tramo 3). Si uno de los reactivos no tiene carga, se trata por ejemplo de un éster neutro, la ecuación de Brönsted-Bjerrum predice la no influencia de la fuerza iónica en la constante de velocidad de reacción, ya que $z_A\ z_B$ es igual a 0 (tramo 2). Esto es esencialmente cierto en disoluciones diluidas, puesto que a concentraciones elevadas, sí se detecta un efecto de la fuerza iónica debido a la influencia de ésta en el coeficiente de actividad de una molécula neutra. En estas circunstancias, el efecto de la fuerza iónica en la velocidad de reacción viene descrito por la ecuación

$$\log K = \log K_0 + b\mu \qquad [5.70]$$

en la que b es una constante empírica.

Esta ecuación es válida en disoluciones de fuerza iónica de hasta 0,01 y no se cumple cuando la concentración de soluto es mayor

Por otra parte, la preparación de una disolución con un pH determinado exige el empleo de disoluciones reguladoras que mantengan dicho valor de pH. Para ello pueden emplearse soluciones tampón de diversa composición; en ocasiones, las sustancias que forman parte de las mismas pueden afectar a la estabilidad del principio activo disuelto. La pilocarpina, por ejemplo, tiene un pH de máxima estabilidad de 5,6, pero la estabilidad depende también de la composición del tampón:

resulta ser más estable en disoluciones reguladoras elaboradas con acetatos que en aquellas compuestas por fosfatos. Por esta razón, al considerar la estabilidad en disolución debe tenerse en cuenta el pH, la composición de la disolución reguladora, así como que fuerza iónica deberá mantenerse constante para evitar su posible influencia en el proceso.

5.3.4. Composición del medio de disolución

Resulta evidente que si el fármaco se degrada por hidrólisis, su estabilización pasa por formularlo en un disolvente no acuoso. Los más utilizados en tecnología farmacéutica son el etanol, la glicerina y el polietilenglicol. Este cambio de disolvente reduce la hidrólisis y el efecto puede explicarse en términos de constante dieléctrica.

El efecto de la constante dieléctrica del disolvente, ε, en la estabilidad cuando la degradación implica la reacción de un ion y una molécula cargada –por ejemplo una catálisis ácida o básica de un fármaco ionizado– puede expresarme mediante la ecuación

$$\log K = \log K_{\epsilon=\infty} - K z_A z_B / \epsilon \qquad [5.71]$$

donde z_A y z_B son los cargas del ion y del fármaco, y K es una constante de cada sistema particular a una temperatura dada. $K_{\epsilon=\infty}$ es la constante de velocidad en un disolvente de constante dieléctrica infinita y se obtiene por extrapolación de la representación de log K frente a 1/ε, cuando 1/ε es igual a 0. El que un descenso en la constante dieléctrica se refleje en una estabilización del fármaco depende de las cargas de los dos iones. Si ambos tienen carga similar, como la catálisis de un ion hidroxilo de un proceso de hidrólisis de un fármaco aniónico o el hidrogenión catalizando la hidrólisis de una fármaco catiónico, la pendiente de la representación log K vs 1/ε es negativa y por tanto la formulación en un disolvente de baja constante dieléctrica producirá un descenso en la velocidad de degradación. De igual forma, si el ion y el fármaco tienen signo opuesto, como ocurre en una catálisis general o específica de una base en la hidrólisis de un fármaco protonado, la pendiente de la gráfica es positiva y, consecuentemente, la estabilización no se producirá por la formulación en un disolvente de baja constante dieléctrica.

5.3.5. Presencia de tensoactivos

La presencia de tensoactivos en la disolución en una concentración superior a la mínima micelar origina la formación de micelas y éstas pueden modificar la hidrólisis de los principios activos disueltos, si éstos interaccionan con las micelas. La

magnitud de este efecto depende de la diferencia en la constante de velocidad de degradación del principio activo disuelto e incluido en la micela, así como de la solubilidad.

La constante de velocidad de degradación observada, K_{obs}, será

$$K_{obs} = K_m f_m + K_w f_w \qquad [5.72]$$

donde K_m y K_w las constantes de degradación micelar y en disolución acuosa, respectivamente, y f_m y f_w, las fracciones de fármaco asociadas con las micelas y la fase acuosa. El valor de K_m depende de la localización del fármaco dentro de la micela.

5.4. Mecanismos de degradación de fármacos

Dada la gran variedad de posibles estructuras que exhiben los fármacos, las posibles reacciones de descomposición son muy variadas, a pesar de lo cual su identificación es de sumo interés para prevenir la inestabilización. Las reacciones más comunes son la hidrólisis y la oxidación, si bien otras como la isomerización o fotolisis pueden modificar la actividad farmacológica de algunos principios activos. A continuación se comentan los mecanismos de estas reacciones.

5.4.1. *Hidrólisis*

Los principios activos susceptibles de sufrir procesos de hidrólisis son aquellos que tiene en su estructura grupos éster (atropina, ácido acetilsalicílico, benzocaína), amidas (barbitúricos) o lactamas (ácido L-arcórbico). La figura 5.11 muestra algunos ejemplos de estas reacciones. La hidrólisis es un proceso frecuentemente catalizado por hidrogeniones (catálisis ácida) o hidroxilos (catálisis básica), así como por otras especies ácidas y básicas presentes en los sistemas reguladores.

5.4.2. *Oxidación*

La mayoría de los fármacos se emplean en su forma reducida, por lo que son susceptibles de sufrir procesos de oxidación en presencia de oxígeno. Comparativamente, la oxidación de fármacos ha recibido una atención mucho menor que la hidrólisis, a pesar de que numerosas moléculas son susceptibles de sufrirla, en cuyo caso la solución del problema no suele ser fácil, como ocurre con la vitamina A.

La oxidación es un proceso de pérdida de electrones por parte de la molécula; en la mayoría de los casos, esta pérdida de electrones se produce con la participación del oxígeno como expresa la siguiente ecuación

$$A + O_2 \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.73]$$

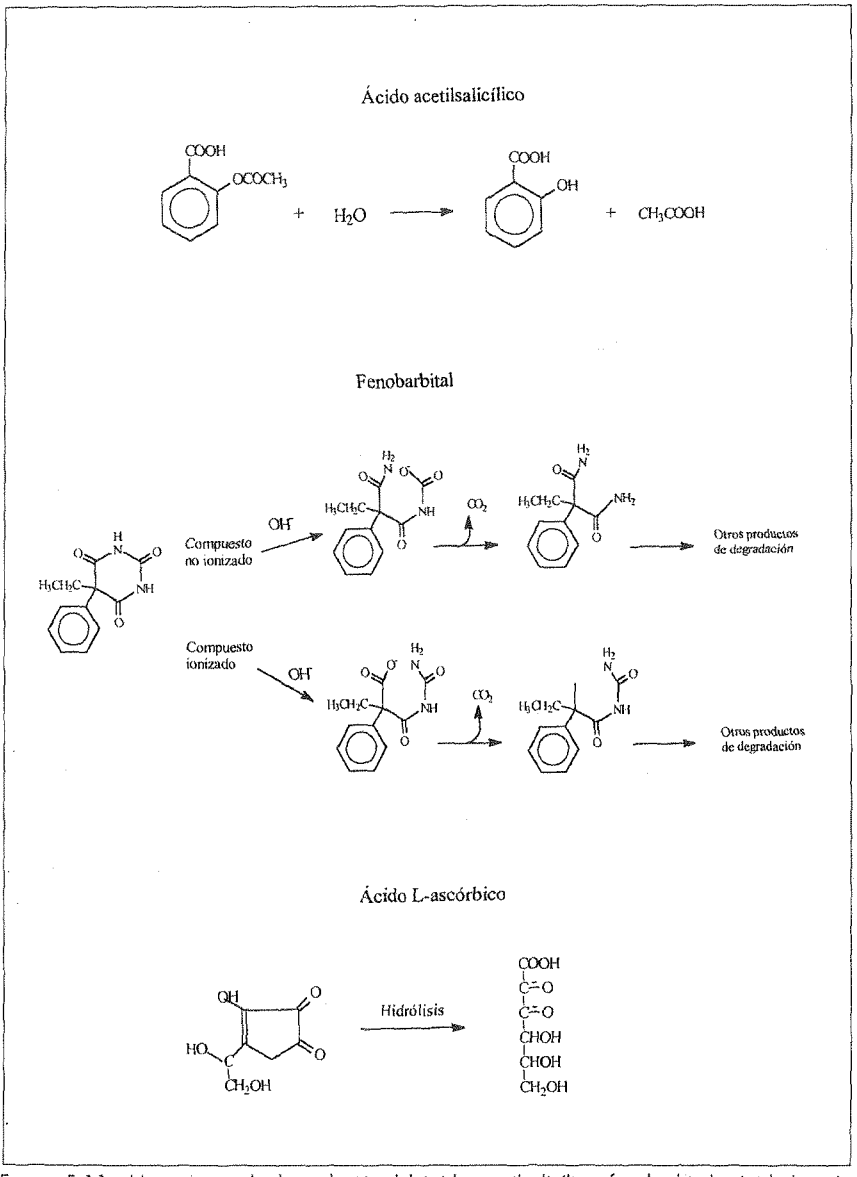


FIGURA 5.11. Mecanismos de degradación del ácido acetilsalicílico, fenobarbital y ácido L-ascórbico en disolución.

A estas reacciones se les denomina "reacciones de autooxidación". En la oxidación de grasas y aceites, la iniciación se produce por vía de radicales libres formados a partir de los compuestos orgánicos por la acción de la luz, el calor o metales. La etapa de propagación implica la combinación del radical libre con oxígeno molecular, lo que da lugar a un radical peroxi –ROO*, que retira un átomo de hidrógeno de otro compuesto orgánico, formando un hidroperoxido –ROOH y originando un nuevo radical libre. La figura 5.12 ilustra este proceso.

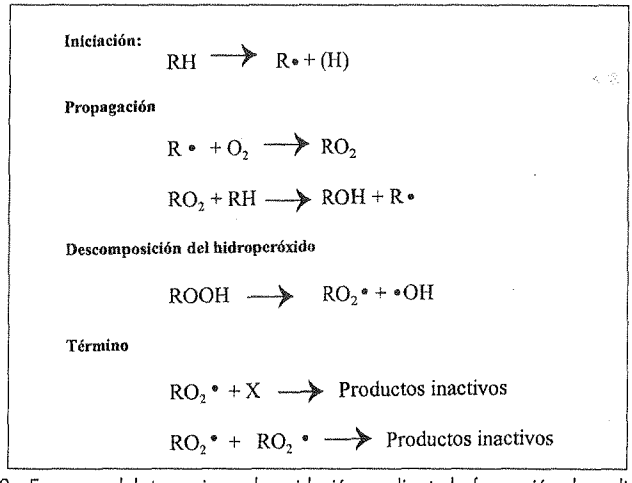


FIGURA 5.12. Esquema del mecanismo de oxidación mediante la formación de radicales libres.

La reacción continúa hasta que los radicales libres formados se destruyen por la interacción con un inhibidor o por reacciones colaterales que puedan romper la cadena. El olor a rancio que acompaña a la degradación de aceites y grasas procede de los aldehídos, cetonas y ácidos grasos de cadena corta, producidos a partir de los hidroperóxidos.

Algunos procesos de oxidación no implican la participación de oxígeno, como es el caso de la oxidación de la morfina, aunque en el proceso sí se forman radicales libres.

5.4.3. Descomposición fotoquímica

Muchos compuestos, entre los que se incluyen tranquilizantes, hidrocortisona, prednisolona, ácido ascórbico y ácido fólico, son sensibles a la luz. Los mecanis-

mos de fotodegradación son de gran complejidad, lo que justifica el hecho de que sólo unos pocos hayan sido dilucidados completamente. La captación de luz por la molécula produce su activación, tras lo cual puede emitir energía de frecuencia diferente a la recibida (fenómeno denominado "fluorescencia" o "fosforescencia") o bien provocar la descomposición de las moléculas (fotolisis). La secuencia más simple de la fotolisis se ilustra a continuación:

$$A + (h\upsilon) \rightarrow [A^*] \qquad [5.74]$$

$$[A^*] \rightarrow \textit{Productos de degradación} \qquad [5.75]$$

$$[A^*] + A \rightarrow 2A \qquad [5.76]$$

En ocasiones, puede producirse la activación de un segundo componente, *B*, que absorba la luz de forma preferente, en cuyo caso la reacción de fotosensibilización puede transcurrir de la forma siguiente,

$$B + (h\upsilon) \rightarrow [B^*] \qquad [5.77]$$

$$[B^*] + A \rightarrow [A^*] + B \qquad [5.78]$$

La activación de la molécula puede derivar también en la formación de radicales libres, como en el caso de la clorpromazina, que se ilustra en la figura 5.13. El primer paso de la fotodegradación es la pérdida de un electrón que da lugar al radical libre semiquinona R. En el siguiente paso se forma un ion fenacetonio, P, que reacciona con agua y da lugar a clorpromazina sulfoxido, CPO. Este compuesto es fotosensible y, por tanto, se producen otros procesos de descomposición, entre los que se incluye la clorpormazina N-óxido y la hidroxiclorpromazina.

5.4.4. Polimerización

La polimerización es un proceso en el cual dos o más moléculas de fármaco se unen para formar un complejo. Este proceso se produce durante el almacenamiento de disoluciones acuosas concentradas de aminopenicilinas como, por ejemplo, ampicilina sódica. El enlace reactivo ß-lactama de la molécula de la ampicilina se abre al reaccionar la cadena lateral de una segunda molécula, formando un dímero. El proceso puede continuar y dar lugar a polímeros. Estas sustancias poliméricas tienen propiedades antigénicas en animales y parece que desempeñan un papel importante en las reacciones alérgicas a la ampicilina en los seres humanos. La tendencia a dimerizar aumenta al hacerlo la basicidad del grupo amino de la cadena lateral, de forma

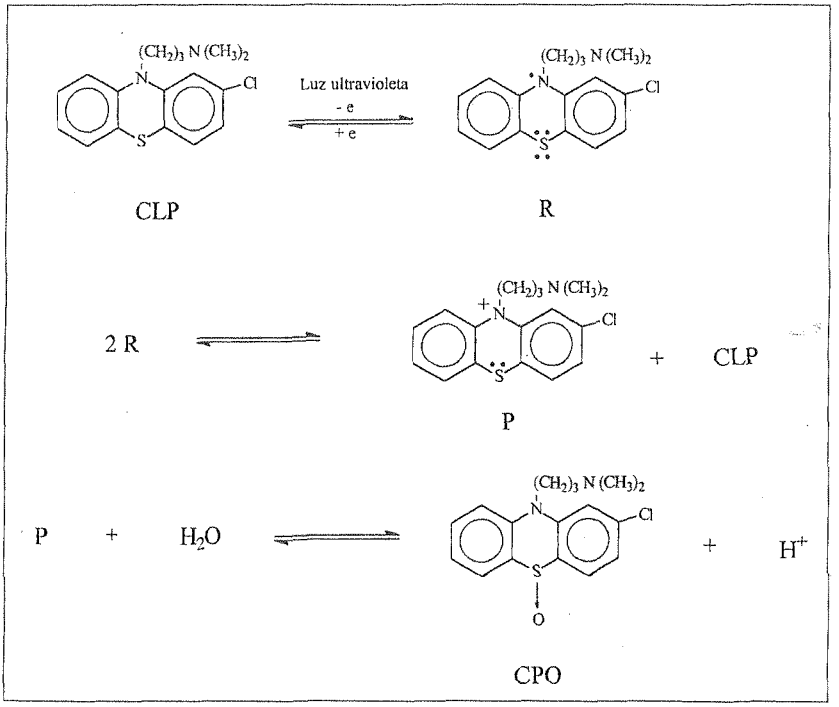


FIGURA 5.13. Mecanismo de la reacción de fotodescomposición de la clorpromazina.

que el orden de reacción para distintas penicilinas es: ciclacilina < ampicilina < epicilina < amoxicilina. Para evitar este problema sólo se vislumbra la posibilidad de modificar la estructura de la molécula.

5.5. Estabilización de fármacos en disolución

La estabilización de los fármacos susceptibles de sufrir procesos de *hidrólisis* puede realizarse por diversos procedimientos.

La primera de las alternativas consiste en la formulación del fármaco en disoluciones de pH correspondiente al de máxima estabilidad, con lo que se minimizan las posibles catálisis ácida o básica. Sin embargo, a pesar de la utilidad del procedimiento, no siempre puede emplearse debido a las limitaciones relativas a la solubilidad y actividad terapéutica del principio activo en ese medio, así como a la compatibilidad fisiológica del pH.

Otro procedimiento consiste en la modificación de la constante dieléctrica del medio a causa de la adición de disolventes no acuosos, como alcohol, glicerina o propilenglicol.

La tercera alternativa se basa en la disminución de la solubilidad de la molécula, con lo que se reduce su contacto con el agua. Este método se ha empleado en la estabilización de penicilina en suspensiones de penicilina-procaína. La solubilidad se redujo añadiendo citratos, dextrosa, sorbitol y gluconato, lo que se reflejó en un aumento de la estabilidad del fármaco.

La protección del grupo susceptible de hidrólisis mediante la formación de complejos representa otra posibilidad de estabilización. Para ello pueden emplearse compuestos de naturaleza diversa. La adición de cafeína a disoluciones acuosas de benzocaína, procaína y ametocaína produce un descenso en la hidrólisis que sufren estos principios activos.

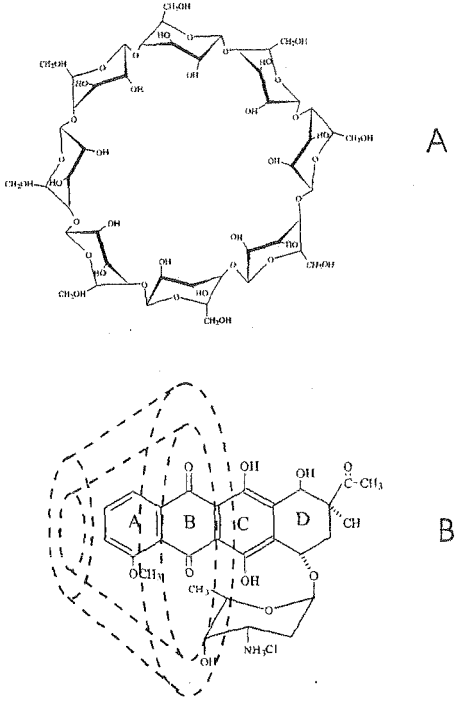


FIGURA 5.14. Estructura de la γ-ciclodextrina (A) y del complejo de inclusión doxorrubicina-γ-ciclodextrina (B).

Los complejos pueden también formarse con ciclodextrinas, compuestos que en tecnología farmacéutica se emplean sobre todo en la mejora de la solubilidad de principios activos hidrófobos, pero también se ha comprobado que pueden actuar como catalizadores o inhibidores en algunas reacciones de degradación. La formación de complejos de inclusión de ciclodextrinas es un proceso de microencapsulación molecular y como muestra la figura 5.14 para la doxorribucina, la ciclodextrina –en este caso la γ-ciclodextrina– protege la parte de la molécula susceptible de hidrolizarse (el anillo A). Resultados similares se han obtenido con otros principios activos, como el ácido acetilsalicílico, la dihidroergotamina o la daunorrubucina.

La inclusión del principio activo en micelas puede reducir o evitar su hidrólisis.

Por último, en algunos casos se ha propuesto la estabilización de determinados principios activos mediante la modificación química de la estructura; debe asegurarse, no obstante, que las propiedades farmacológicas permanecen constantes. El efecto de los sustituyentes en las velocidades de reacción de cadenas laterales de compuestos aromáticos viene determinado por la relación lineal de energía libre de Hammett:

$$\log K = \log K_0 + \sigma\rho \qquad (5.79)$$

en la que K y K_0 son las constantes de velocidad de reacción de los compuestos sustituidos y no sustituidos, respectivamente, σ, la constante de Hammett determinada a partir de la naturaleza de los sustituyentes y que es independiente de la reacción, y p es una constante que depende de la reacción, de las condiciones en que se realice, así como de la naturaleza de las cadenas laterales que intervengan. La representación de *log K* frente a la constante de Hammett, σ, se corresponde con una línea recta cuya pendiente es p. Algunos autores han empleado este concepto para mejorar la estabilidad de ácidos alilbarbitúricos.

La estabilización de los fármacos frente a la *oxidación* exige tomar una serie de precauciones durante la manipulación y almacenamiento de los preparados. El oxígeno puede eliminarse de las disoluciones y reemplazarse por gases inertes como nitrógeno o dióxido de carbono. Debe también evitarse el contacto de los fármacos con iones de metales pesados, que catalizan la reacción, así como las temperaturas elevadas.

A pesar de estas precauciones, es muy difícil la eliminación total del oxígeno de los tanques de almacenamiento, lo que representa un grave problema, pues sólo se necesitan trazas del mismo para iniciar la cadena de la oxidación. Por esta razón, y para prevenir la propagación de la reacción o al menos retrasarla, suelen incorporarse a las disoluciones sustancias que actúan como inhibidores de la oxidación, es decir, *antioxidantes*. El cuadro 5.3 recoge algunos de los antioxidantes más empleados en preparados farmacéuticos, que pueden dividirse en cuatro grupos en función del mecanismo de acción:

— *Reductores.* Sustancias fácilmente oxidables que se consumen a lo largo de la reacción antes que el principio activo.
— *Bloqueantes.* Sustancias que bloquean la cadena sin ser consumidas.
— *Sinérgicos.* Compuestos que aumentan la efectividad de algunos antioxidantes.
— *Quelantes.* Moléculas que forman complejos con iones que pueden actuar como catalizadores de los procesos oxidativos, impidiendo su acción.

CUADRO 5.3
Relación de algunos de los antioxidantes de uso frecuente en tecnología farmacéutica

ANTIOXIDANTES	
Reductores	Ácido ascórbico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiourea
Bloqueantes	Ésteres del ácido ascórbico, butilhidorxitolueno, tocoferoles
Sinérgicos	Ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico
Quelantes	Sales del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)

Para evitar los procesos de descomposición *fotoinducida* en productos farmacéuticos suele recurrirse al empleo de envases de vidrio ámbar y al almacenamiento en condiciones de oscuridad. El vidrio ámbar excluye la radiación de longitud de onda menor de 470 nm y, por tanto, representa una buena protección frente a la luz ultravioleta. El recubrimiento de comprimidos con polímeros que contengan sustancias que absorban la luz ultravioleta se presenta también como un buen método de protección. Los recubrimientos con acetato de vinilo que contengan oxibenzona como absorbente de radiación ultravioleta han resultado efectivos en la protección de la fotodegradación y decoloración sufrida por sulfasomidina formulada en comprimidos.

5.6. Estabilidad de fármacos en fase sólida

La descomposición de los fármacos en fase sólida se ha estudiado ampliamente en los últimos años. Su interés se centra fundamentalmente en dos aspectos:

— Las alteraciones de carácter químico que puede sufrir el principio activo integrado en la forma farmacéutica.
— Los cambios de naturaleza física, es decir, la modificación de los parámetros galénicos *–estabilidad física–* que pueden originar cambios en la biodisponibilidad del principio activo *–estabilidad biofarmacéutica–*.

A pesar del interés que tiene el conocimiento de la degradación química en fase sólida, su conocimiento y estudio son menores que los de los procesos en disolución. Las principales razones que justifican este hecho son las siguientes:

— En la mayoría de los casos se desconocen los mecanismos implicados en estas reacciones.
— No se dispone de modelos teóricos que permitan generalizar los procesos.
— Son procesos que transcurren con extrema lentitud.
— Se trata de procesos complejos que se ven afectados por las interacciones que se producen entre el principio activo y otros componentes de la formulación, razón por la que no es sencilla la dilucidación del mecanismo de reacción.

A pesar de estas dificultades, se han desarrollado algunos modelos que explican la influencia de determinados factores en la degradación de fármacos en fase sólida.

5.6.1. *Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en fase sólida*

A) Humedad. Teoría de la capa húmeda

Es bien sabido que la humedad afecta a la estabilidad de algunas sustancias en fase sólida. El ácido acetilsalicílico es quizás el ejemplo más estudiado. La elevada inestabilidad de este principio activo en presencia de agua hace que la elaboración de comprimidos no pueda realizarse por el procedimiento clásico de granulación por vía húmeda. A pesar de que en este proceso se incluye una etapa de desecación, una vez obtenido el granulado, la humedad residual es suficiente para producir la descomposición del principio activo durante el período de almacenamiento. Debe recurrirse, por tanto, a otras alternativas como la granulación por vía seca o la compresión directa. Los comprimidos obtenidos han de envasarse protegidos de la humedad.

El efecto de la humedad en la estabilidad de fármacos en fase sólida se visualiza habitualmente como que el agua se adsorbe en las partículas originando una capa líquida que se encontrará saturada de fármaco (*teoría de la capa húmeda*). Este modelo, denominado de Leeson-Mattocks, supone que la descomposición del fármaco sólo tiene lugar en dicha capa, con lo que la degradación seguirá una cinética de pseudo-orden cero, expresada en la siguiente ecuación

$$M = M_0 - K_0 t \qquad [5.80]$$

donde M es la cantidad de fármaco intacta, M_0 la cantidad de fármaco a tiempo o, t el tiempo y K_0 la constante de velocidad de pseudoorden cero que vendrá dada por

$$K_0 = K_1 SV \qquad [5.81]$$

expresión en la que S es la solubilidad del fármaco en la fase acuosa; V, el volumen de agua, y K_1, la constante de velocidad de descomposición en la fase acuosa. El proceso que tiene lugar en la fase acuosa es, a menudo, un proceso de pseudoorden uno, ya que la mayoría de las reacciones de descomposición que se producen son reacciones de hidrólisis.

Si se trata de un sólido anhidro, el perfil de la curva de descomposición es una sigmoide, que responde a diferentes cinéticas descritas por el modelo de Prout-Tompkins si la descomposición del fármaco no origina un compuesto líquido, o por el modelo de Bawn en presencia de uno o más productos líquidos de descomposición.

El modelo de Prout-Tompkins se describe mediante la siguiente ecuación:

$$\ln\left[\frac{x}{1-\left(x/2x_i\right)}\right] = K'(t-t_i) \qquad [5.82]$$

donde x representa la fracción de fármaco degradada, x_i es la fracción degradada a tiempo t_i en el punto de inflexión de la curva y K' es la constante de velocidad de propagación. Normalmente, la reacción tiene una elevada energía de activación.

En la cinética de tipo Bawn, la primera parte del sigmoide sigue el siguiente modelo:

$$\ln\left[1-\left(A/K''\right)x\right] = -K''t \qquad [5.83]$$

donde K'' es la constante en fase sólida. A tiempo t^*, al que desaparece la cantidad de sólido, el sistema se convierte en una disolución y la última parte de la curva se corresponde con una cinética de pseudoprimer orden.

B) pH

En sentido estricto, el término "pH" no es un término definido para un sistema sólido. De hecho, para que tenga sentido, deber haber agua en dicho sistema. Entre los principios activos que ven comprometida su estabilidad en función del pH pueden citarse el acetato de tocoferol y el pantotenato cálcico. El primero es sensible a valores elevados de pH, y el segundo, a valores bajos.

Las formas sólidas contienen a menudo compuestos sólidos de naturaleza ácida –ácido cítrico– o básica –carbonatos sódicos– y, por ello, en algunos modelos se considera que la forma sólida está tamponada y se obtienen perfiles pH-estabilidad que no coinciden con los ya vistos en disolución, a pesar de que la capa húmeda parece tener las propiedades de un disolvente.

La definición de ese pH microambiental no ha sido todavía establecida y está siendo investigada. Las diferencias entre los valores obtenidos en disolución y en fase sólida pueden deberse al hecho de que el valor de pH en la humedad del sólido se considera igual al de una disolución saturada de tampón. Sin embargo, la disolución adsorbida puede tener un pH muy distinto al de dicha disolución.

5.7. Estabilidad física y biofarmacéutica

Aunque en principio al hablar de estabilidad de las formas de dosificación, la atención se centró en la estabilidad química del principio activo, progresivamente los estudios se dirigieron también a los cambios físicos que éstas pueden sufrir (*estabilidad física*). En el período de tiempo que transcurre desde la elaboración hasta la utilización de la forma de dosificación por el paciente, ésta puede ver modificada sus características físicas y, consecuentemente, la biodisponibilidad del fármaco puede resultar alterada. Estos cambios no conllevan necesariamente la degradación del fármaco, pero sí implican la modificación de las características biofarmacéuticas del mismo en la formulación. Entre estas características físicas susceptibles de ser modificadas se incluyen la apariencia, el contenido en humedad, la velocidad de disolución, el tiempo de disgregación, la resistencia a la fractura y la friabilidad (comprimidos).

Estas modificaciones físicas pueden afectar a la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación, con lo que la biodisponibilidad puede verse modificada. Esto completa la idea de caducidad química y constituye la denominada *estabilidad biofarmacéutica*, importante para establecer correctamente el período de validez.

Los estudios de estabilidad física se han centrado fundamentalmente en los comprimidos. En ellos se ha analizado el efecto de la humedad, la luz y la temperatura –fundamentalmente– sobre las características galénicas –friabilidad, disgregación, velocidad de disolución– de dichas formas orales. Además, los estudios se completan con la utilización de distintas técnicas como la difractometría de rayos X, la calorimetría diferencial de barrido, la porosimetría de mercurio o microscopia electrónica, las cuales permiten una aproximación a las modificaciones microestructurales producidas durante el almacenamiento.

Por otra parte, la característica más importante y estudiada al afrontar la estabilidad biofarmacéutica de formas sólida orales es la velocidad de disolución del principio activo. Es un parámetro que debe mantenerse constante durante el período de validez de la forma de dosificación, ya que las modificaciones en la pauta de liberación del principio activo pueden reflejarse en la biodisponibilidad y actividad farmacológica del fármaco. Así, por ejemplo, una alteración en el recubrimiento de un comprimido entérico puede originar una irritación gástrica –ácido acetilsalicílico–, una pérdida de la actividad farmacológica por un proceso de degradación parcial del fármaco en el estómago –eritromicina– o una biodisponibilidad variable si la dosis no se libera en el intestino, como se pretendía.

Estas modificaciones pueden tener gran trascendencia si se trata de formas de cesión controlada, y de manera especial si se trata de fármacos con ventana terapéutica estrecha. Estas formas farmacéuticas incluyen una dosis superior a la de una forma convencional, con lo que la liberación debe mantener una pauta determinada durante el período de validez de la misma. Si debido a las modificaciones producidas, la velocidad de liberación es muy lenta, se obtendrán niveles plasmáticos inferiores a los correspondientes a la concentración mínima eficaz, con lo que no se producirá el efecto terapéutico deseado. Si por el contrario, la liberación es excesivamente brusca, pueden producirse niveles plasmáticos que superen los niveles tóxicos y aparecer efectos secundarios.

La estabilidad de la velocidad de disolución de un fármaco formulado en formas sólidas puede verse influida por diversos factores; entre ellos cabe mencionar el procedimiento de elaboración, las variables de la formulación (propiedades físico-químicas del principio activo y excipientes y las posibles interacciones entre ellos), las condiciones de almacenamiento y el envasado.

5.8. Planificación de estudios de estabilidad

5.8.1. Estudios de estabilidad en preformulación

En la preformulación se pretende obtener información básica acerca de la estabilidad física y química del principio activo y su compatibilidad con los excipientes de uso habitual. El objetivo principal es la determinación de los factores que afectan a la estabilidad del principio activo, para lo cual es necesario disponer de éste en el mayor estado de pureza posible. Los ensayos que se llevan a cabo en esta etapa responden a distintos fines y su importancia depende de las características de la forma de dosificación que se pretende desarrollar.

A) Estabilidad en disolución y en fase sólida

En esta etapa del diseño de una forma farmacéutica el objetivo fundamental de los estudios de estabilidad es conocer las factores que pueden afectar al proceso: temperatura, luz, oxígeno, humedad, pH, etc, tanto en disolución como en fase sólida.

B) Compatibilidad con excipientes

La elaboración de una forma de dosificación exige el empleo de sustancias auxiliares o excipientes. En formas sólidas, los excipientes más habituales incluyen diluyentes, aglutinantes, lubrificantes y disgregantes, que pueden interaccionar con el

principio activo, provocando modificaciones en su estabilidad o en la liberación a partir de la forma farmacéutica.

Un comprimido se puede considerar como un sistema compuesto por una aglomeración de partículas individuales de distintas sustancias, independientes unas de las otras. Sin embargo, la compresión provoca la fusión de unas partículas con otras –al fracturarse o sufrir deformación plástica–, con lo que se crean áreas de contacto que hacen posible las interacciones, en las que con frecuencia interviene el agua. Se producen también interacciones entre principios activos y excipientes, como por ejemplo las que habitualmente ocurren entre el ácido acetilsalicílico y distintos lubrificantes, que afectan a la velocidad de hidrólisis del fármaco en fase sólida. Se ha comprobado que la degradación presenta un orden ascendente: aceite vegetal hidrogenado < ácido esteárico < talco < estearato de alumino.

Frecuentemente, las interacciones dependen del tamaño de partícula, ya que cuanto más fino sea el polvo, mayor será el número de puntos de contacto que se producirán entre los componentes y, por tanto, mayores las posibilidades de que reaccionen entre sí. La obtención de los comprimidos a partir de dos granulados que contengan, cada uno, los dos componentes incompatibles, constituye una alternativa útil para evitar estos procesos y se utiliza con frecuencia en comprimidos de vitaminas que resultan incompatibles con compuestos como ácido ascórbico y hierro. Otra alternativa tecnológica consiste en recubrir las sales de hierro –generalmente fumarato ferroso– con una cubierta adecuada para separarlas del resto de los componentes.

Es posible, asimismo, elaborar comprimidos con núcleo en los que uno de los componentes se formula en el núcleo y el segundo en la cubierta externa.

Estas interacciones principio activo-excipiente también pueden producirse en otras formas de dosificación. La base empleada en la formulación de supositorios puede acelerar la descomposición del principio activo. Tal es el caso del ácido acetilsalicílico, que ve aumentada su velocidad de degradación cuando se emplean como excipientes polioxietilenglicoles debido a un proceso de transesterificación. La degradación resulta ser mayor con manteca de cacao.

En los estudios de compatibilidad de excipientes suelen emplearse técnicas calorimétricas como la calorimetría diferencial de barrido o el análisis térmico diferencial.

C) Estabilidad de polimorfos

Dadas las diferencias en la solubilidad que pueden presentar los distintos polimorfos de un fármaco, es importante conocer cuál es el más estable, así como la velocidad de transición a otras posibles formas. Los polimorfos pueden clasificarse en dos categorías:

— *Enantiotrópicos*: aquellos que puede transformarse de forma reversible en otro al variar las condiciones de presión y temperatura (por ejemplo, el azufre).

— *Monotrópicos*: polimorfo inestable a todas las temperaturas y presiones (por ejemplo estearatos de glicerol).

No hay una forma general de relacionar enantiotropia y monotropia con las propiedades de los polimorfos, salvo que se conozca la existencia o ausencia de la temperatura de transición. A una presión predeterminada, generalmente una atmósfera, la temperatura a la que dos polimorfos diferentes tienen la misma energía libre se conoce como *temperatura de transición*, y en esas condiciones, ambas formas pueden coexistir y tener solubilidades idénticas en cualquier disolvente, así como idéntica presión de vapor. A temperaturas inferiores al punto de fusión, el polimorfo con menor energía libre se corresponde con el que tiene la menor solubilidad y presión de vapor y es la forma termodinámicamente estable.

Durante la preformulación es importante identificar el polimorfo más estable a temperatura ambiente y determinar las posibles transiciones que pueden producirse tanto en el almacenamiento a diferentes temperaturas como en las operaciones básicas implicadas en la elaboración de la forma de dosificación (pulverización, secado, etc.).

La caracterización de un compuesto polimórfico puede hacerse mediante la realización de diagramas de fase presión-temperatura, en los que se muestra las curvas de equilibrio líquido-vapor, sólido-vapor y sólido-líquido. La curva energía libre-temperatura a una atmósfera tiene también interés, ya que en productos farmacéuticos, la temperatura es una variable más importante que la presión.

En un estudio de polimorfismo resulta difícil la determinación de la estabilidad relativa del más estable, así como predecir la velocidad de conversión en la forma de dosificación. Los dos parámetros dependen de las características de la forma de dosificación. En una suspensión, la velocidad de conversión depende de variables como la solubilidad del principio activo en el vehículo, la presencia de puntos de nucleación de la forma estable, la temperatura, la agitación y el tamaño de partícula. En las formas sólidas (comprimidos y cápsulas) las posibles variables incluyen el tamaño de partícula, la humedad y los excipientes empleados. Por esta razón, para el conocimiento de la estabilidad de la forma metaestable de un determinado compuesto en una forma de dosificación, será necesario, en primer lugar, la obtención de una formulación prototipo en la que se analizará la influencia de los factores mencionados, incluyendo la presencia y ausencia de cristales de la forma polimórfica estable. Para ello, es esencial contar con un método analítico que permita la detección del polimorfo estable en presencia de una cantidad significativamente mayor del polimorfo metaestable. En la mayoría de los casos, el límite de detección en la mezcla debe estar entre el 2% y el 5%..

D) Estabilidad frente a las operaciones básicas

La elaboración de cualquier forma de dosificación implica la realización de una serie de operaciones básicas con el fin de modificar las características del principio

activo y los excipientes (por ejemplo, pulverización, tamización, mezclado en la elaboración de formas sólidas) u operaciones que, como la esterilización, son necesarias para asegurar la calidad de preparados inyectables y colirios. Algunas de estas operaciones pueden afectar a la estabilidad del principio activo si no se realizan de forma correcta, especialmente la pulverización y la esterilización.

En un proceso de pulverización, sólo una pequeña parte de la energía empleada (un 2%) se invierte de forma efectiva en la reducción del tamaño de partícula. La energía restante se pierde por otras vías, la más importante de las cuales es la producción de calor, que puede provocar un aumento de temperatura, favoreciendo su degradación. Para evitar esto, será necesario el empleo de equipos de pulverización refrigerados.

La esterilización no debe comprometer la estabilidad del principio activo presente en el preparado. Por ello, cuando se trate de fármacos termolábiles, deben evitarse los procesos de esterilización por calor y hay que recurrir a procedimientos alternativos como la filtración esterilizante de sus disoluciones.

5.8.2. Estabilidad de formas de dosificación

Siempre que sea posible, las especialidades farmacéuticas deben poder utilizarse durante un período de tiempo de cinco años. Desde su fabricación hasta su utilización por parte del paciente transcurre un tiempo más o menos largo en el cual el principio activo tiene que permanecer estable y eficaz. Estos requisitos obligaron a las empresas farmacéuticas a considerar la caducidad de los productos, lo que no se produjo hasta finales de los años 50 y no fue un requisito oficial incluido en la farmacopea de los Estados Unidos (USP) hasta 1975.

En las formas de dosificación deben estudiarse la estabilidad química del fármaco, así como la física y biofarmacéutica para determinar el *período de caducidad*. Éste representa la fecha en la que las características del medicamento se modifican sólo dentro de unos límites razonables (*estabilidad química: período de validez*). Si la fecha de caducidad incluye sólo un mes y un año, significa que el producto cumplirá con las especificaciones hasta el último día de dicho mes.

El establecimiento de la caducidad del preparado debe hacerse tras la realización de estudios de estabilidad y liberación en diferentes condiciones ambientales. Estas condiciones varían en función del lugar del mundo en que se comercialice el preparado, por lo que se han establecidos unas condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis para las distintas zonas climáticas, como se comentará más adelante.

A) Estudios a largo plazo

Los estudios a largo plazo se realizan en unas condiciones de temperatura y humedad denominadas "condiciones ambientales", que están especificadas por las

autoridades, como se comenta en el apartado siguiente. El objetivo de estos estudios es establecer el tiempo de caducidad de la formulación –período durante el cual mantiene las especificaciones establecidas– considerando las estimaciones realizadas en los estudios acelerados.

Estos estudios deben realizarse con el primer lote obtenido tras la aprobación del medicamento y la caducidad establecida se aplicará a todos los lotes subsiguientes del mismo medicamento. En estos ensayos, no es suficiente con que la media de los procesos cumpla las especificaciones en ese tiempo de caducidad propuesto, ya que no sería válido si un número sustancial de ellas no lo hiciesen, por lo que el límite de confianza empleado en el tratamiento de los resultados debe ser el mínimo.

Predicciones a partir de las cinéticas

Los datos obtenidos en los estudios de estabilidad han de analizarse a partir de la cinética de estabilidad que siga el fármaco, y en este análisis es necesario realizar una serie de consideraciones estadísticas, ya que deben tenerse en cuenta las posibles diferencias entre la media poblacional de un determinado parámetro y el valor experimental obtenido para el mismo. Por tanto, las consideraciones estadísticas resultan de extraordinario interés al considerar el tamaño de la muestra que se vaya a analizar, y el tratamiento de los resultados obtenidos, que servirán como indicador de calidad y para predecir la caducidad del medicamento.

El tratamiento de los resultados de un estudio de estabilidad se realiza mediante el ajuste lineal por el método de mínimos cuadrados, representando la concentración de fármaco frente al tiempo (*cinética de orden cero*) o el logaritmo de la concentración frente al tiempo (*cinética de orden uno*). De forma general, la línea mejor ajustada vendrá dada por la siguiente expresión:

$$y = a - bx \qquad [5.84]$$

En este modelo de ajuste lineal, el valor de la pendiente y ordenada en el origen se calculan mediante la siguientes expresiones:

$$Pendiente = b = \frac{\Sigma xy - \left(\Sigma x\right)\left(\Sigma y\right)/N}{\Sigma x^2 - \left(\Sigma x\right)^2/N} \qquad [5.85]$$

$$Ordenada\ en\ el\ origen = a = \frac{\Sigma y - b\Sigma x}{N} \qquad [5.86]$$

Otros dos parámetros importantes son el coeficiente de correlación (R) y la suma de los cuadrados de las desviaciones de cada punto a la línea que resulta del ajuste, s^2_{xy}, valores que se calculan mediante las expresiones.

$$R^2 = \frac{\left[\sum xy - \left(\frac{\sum x \sum y}{N}\right)\right]^2}{\left[\sum x^2 - \left(\frac{(\sum x)^2}{N}\right)\right]\left[\sum y^2 - \left(\frac{(\sum y)^2}{N}\right)\right]} \qquad [5.87]$$

y

$$(N-2)s^2_{yx} = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N} - b^2\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}\right) \qquad [5.88]$$

Una vez calculada la ecuación de la recta puede predecirse los valores teóricos correspondientes a cada tiempo. Cada valor de y tendrá su correspondiente valor estimado de $\hat{y}$, por lo que para un valor dado de x, x_i, el correspondiente valor de $\hat{y}$, será

$$\hat{y} = a + bx_i \qquad [5.89]$$

Ahora bien, es necesario considerar el intervalo de confianza (ß) para cada estimada de cada valor que se predice ($\hat{y} \pm z$), y que vendrá dado por,

$$z = t_{N-2,\beta}\, s^2_{xy}\left[M + \frac{(x_i - x_{media})^2}{\sum x^2 - (\sum x)^2 / N}\right]^{1/2} \qquad [5.90]$$

El cálculo del valor de *t de Student* debe hacerse considerando el nivel de probabilidad adecuado (95-99%).

El valor de M puede ser

$$M = \frac{1}{N} \qquad [5.91]$$

o

$$M = \frac{N+1}{N} \qquad [5.92]$$

El primer valor de M corresponde al intervalo de confianza para la media de la población, y el segundo, al intervalo en el que se situarán los valores individuales obtenidos a un determinado tiempo de muestreo.

De esta forma, la representación de los resultados de un estudio de estabilidad deberá incluir la recta ajustada de acuerdo con las ecuaciones 5.85 y 5.86 así como los correspondientes límites de confianza *z,* tal y como muestra la figura 5.15. Si los datos se extrapolan o intrapolan a un valor deseado de *x,* tiempo, los valores predichos se calcularán por medio de las ecuaciones 5.88 a 5.92. Estos límites de confianza de cada valor se reflejan en la figura 5.15 con líneas discontinuas.

Los párrafos anteriores plantean la siguiente pregunta: ¿puede calcularse la caducidad de un medicamento por extrapolación a partir del último punto experimental del estudio?

Los procedimientos estadísticos empleados en la determinación de la caducidad a tiempos posteriores al último punto experimental son los mismos que los empleados dentro del período estudiado. Sin embargo, en este caso, la asunción *a priori* de la cinética de degradación es crucial en los resultados obtenidos. Cuando ya se han realizado los ensayos, los datos obtenidos aportan una valiosa información sobre la validez de las suposiciones realizadas relativas a la cinética, y los métodos estadísticos pueden ser útiles para corroborar la bondad del ajuste realizado. No obstante, estas consideraciones pueden realizarse únicamente en el intervalo disponible, y la extrapolaciones pueden no ser correctas. Por ejemplo, supóngase que se asume que la relación entre el logaritmo de la concentración de fármaco y el tiempo (cinética de orden uno) es una línea recta, pero que, de hecho, la verdadera relación es una curva. En el intervalo de datos observados, la curva verdadera puede estar muy cerca de la recta y, por tanto, no se comete un error importante al hacer la aproximación a la línea. Sin embargo, entre el último dato observado y los tiempos de caducidad estimados, la curva verdadera puede diver-

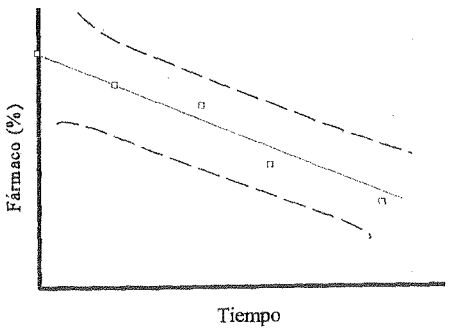


FIGURA 5.15. Representación de los datos de un estudio de estabilidad y los límites de confianza de cada uno de ellos.

gir de la línea recta lo suficiente como para que se produzca un importante efecto en la caducidad estimada. Por tanto, toda caducidad estimada a partir de los datos experimentales disponibles debe verificarse convenientemente con datos obtenidos a dicho tiempo, por lo que es necesario plantear la realización de estudios a largo plazo.

B) Estudios acelerados

Generalmente, los procesos de degradación en condiciones ambientales de temperatura son lentos y tediosos, ya que es necesario almacenar las formulaciones durante largos períodos de tiempo para que la degradación resulte significativa. Con el fin de predecir la estabilidad de un principio activo en condiciones normales de temperatura y humedad, suelen realizarse estudios a temperaturas más elevadas para reducir el tiempo de ensayo y obtener un número mayor de datos en un tiempo más reducido. A partir de estos resultados podrán eliminarse aquellas formulaciones que, elaboradas en una primera etapa, resulten inestables y, por tanto, inadecuadas para su empleo.

Los objetivos de los estudios de estabilidad acelerada pueden resumirse en los siguientes puntos:

1) La detección rápida de alteraciones en las diferentes formulaciones iniciales elaboradas del mismo producto para seleccionar aquella que tenga mejores características,
2) La predicción de la caducidad, es decir, el tiempo en el que el producto permanece estable almacenado en determinadas condiciones de temperatura
3) El conocimiento rápido de la calidad del producto, lo que asegura que no se produzcan cambios inesperados durante el almacenamiento.

Para conseguir estos objetivos, la metodología consiste en almacenar el producto a temperaturas más elevadas que las ambientales. Para ello, se planifica una serie de ensayos acelerados para cada formulación y, a partir de los resultados obtenido y mediante la ecuación de Arrhenius, se predice la constante de velocidad en condiciones ambientales. No obstante, estas extrapolaciones son útiles en una primera aproximación, ya que los resultados obtenidos deben confirmarse en las condiciones deseadas.

Las condiciones y métodos dependen del objetivo pretendido. Si se persigue es el primer objetivo comentado, se busca la formulación más estable en determinadas condiciones, tal y como se ilustra en la figura 5.16.a.

Ante el segundo objetivo se realizarán estudios de estabilidad acelerada para predecir la cantidad de producto degradado tras un periodo de tiempo largo en condiciones normales (figura 5.16.b). La cantidad degradada X se obtienen en un período de tiempo corto t_1 –a temperaturas elevadas– y puede emplearse para predecir el valor de Y tras un tiempo t_2 –en condiciones ambientales–.

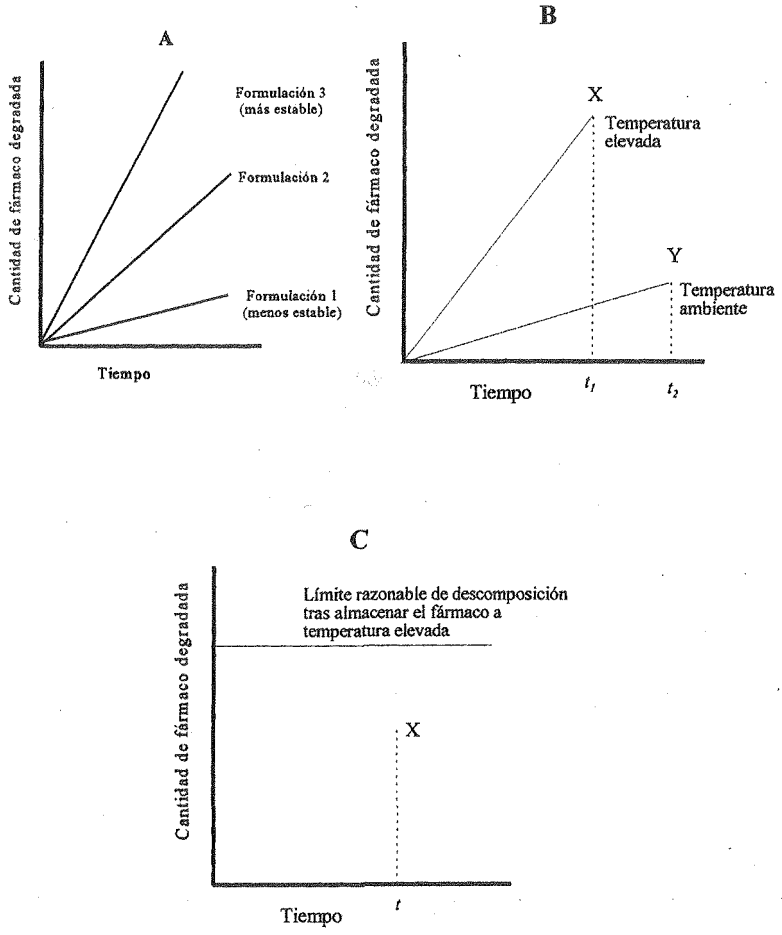


FIGURA 5.16. Distintos aspectos de los estudios acelerados de estabilidad.

Por último, el empleo de estos estudios acelerados en la consecución del tercer objetivo se ilustra en la figura 5.16.c, en la que se muestra cómo una única medida tomada tras un tiempo t se encuentra en un límite aceptable de descomposición del fármaco.

La realización de estudios acelerados de estabilidad con el fin de estimar la caducidad de un producto requiere el diseño cuidadoso del protocolo, definiendo claramente los siguientes factores:

— Condiciones de temperatura y humedad del almacenamiento.
— Tiempo de almacenamiento antes de las correspondientes tomas de muestra.
— Número de lotes muestreados.
— Número de replicados de cada lote.
— Influencia de la luz.
— Detalles del ensayo.

Ecuación de Arrhenius. Consideraciones estadísticas

La ecuación de Arrhenius es la relación existente entre la constante de velocidad, K, y la temperatura, T,

$$\ln K = \ln A - \frac{E_a}{R}\frac{1}{T} \qquad [5.93]$$

Su utilidad práctica radica en la estimación de la constante de estabilidad a una temperatura determinada, a partir de los resultados de los estudios a temperaturas superiores.

Ahora bien, normalmente los datos experimentales no presentan un ajuste perfecto a una recta, e incluso las desviaciones obtenidas pueden ser muy significativas. Por ello, cuando se realizan las aproximaciones comentadas, los resultados pueden ser muy diferentes y deben interpretarse con cautela. Esto justifica la necesidad de conocer el intervalos de confianza para un determinado nivel de probabilidad cuando se trata de estimar el valor de K a una temperatura dada, a partir de los datos obtenidos. El intervalo de confianza puede calcularse para un determinado nivel de probabilidad mediante la ecuación 5.90, con lo que los valores de K estimados serán: $\hat{K} \pm z$.

El método anterior emplea sólo los valores de K, estimados a partir de las cinéticas correspondientes a cada temperatura. Los resultados obtenidos son válidos, aunque resultaría más exacto poder estimar el valor de K a partir de todos los valores experimentales concentración-tiempo obtenidos a las temperaturas estudiadas. Carstensen desarrolló el siguiente procedimiento que emplea todos los datos disponibles. En una cinética de primer orden se cumple

$$\ln\left[\frac{C}{C_o}\right] = -Kt \qquad [5.94]$$

ecuación que puede reordenarse para obtener

$$K = \frac{1}{t}\ln\left[\frac{C_o}{C}\right] \qquad [5.95]$$

Si ahora se sustituye este valor de K en la ecuación de Arrhenius, se tiene.

$$\ln[K] = \ln\left[\frac{1}{t}\ln\left(\frac{C_o}{C}\right)\right] = -\frac{\Omega}{T} + \beta \qquad [5.96]$$

Si C_0 se calcula con precisión (por ejemplo, por sextuplicado), puede considerarse constante y asumirse que es igual a 100. Por tanto, para cada punto puede calcularse el valor de *ln [(1/t) ln {100/C}]* y representar los valores obtenidos frente a *1/T*, ajustándolos a una recta. A partir de la ecuación de la recta obtenida, puede estimarse el valor de K a cualquier temperatura. El intervalo de confianza del valor de K estimado se calcula mediante la ecuación 5.90, con N-2 grados de libertad.

Uno de los problemas de este procedimiento (al igual que el convencional) es que la concentración inicial se emplea varias veces: en el método convencional, tantas como valores de temperatura y en el último un número de veces igual al total de pares de datos concentración-tiempo. Esto puede incrementar el error de estimación.

En el método convencional, esto puede evitarse no usando en el cálculo de K este valor de C_0 (mínimos cuadrados). En el método desarrollado por Carstensen puede considerase que se desconoce el valor de C_0, y éste se calcula por interacción. De esta manera, la ecuación puede tratarse por regresión múltiple en forma logarítmica,

$$\ln\left[\ln\left[\frac{C_0}{C}\right]\right] = \ln t = \frac{\Omega}{T} + \beta \qquad [5.97]$$

estimándose los valores de ß, Ω y C_0.

5.8.3. Aspectos legales

El 1 de enero de 1998 entra en vigor una nueva normativa, elaborada por el *Comité Internacional de Armonización (ICH)*, relativa a las condiciones en las que han de llevarse a cabo los estudios de estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos, sin que en este momento se disponga de las normas relativas a fármacos genéricos, solicitudes de estudios clínicos y solicitudes abreviadas. Esta normativa unifica los requerimientos de estabilidad exigidos para el registro de especialidades en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón (Grimm, 1995).

Estas normas se desarrollaron para las zonas climáticas I y II (cuadro 5.4), por lo que no cubre el registro ni la exportación a áreas de las zonas III y IV.

CUADRO 5.4
Definición y condiciones de almacenamiento en las cuatro zonas climáticas

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
I	Clima templado	21 °C/45% de humedad relativa
II	Clima subtropical y mediterráneo	25 °C/60% de humedad relativa
III	Clima cálido y seco	30 °C/35% de humedad relativa
IV	Clima cálido y húmedo	30 °C/70% de humedad relativa

En el caso de *fármacos nuevos*, las normas establecen que las investigaciones se inician con estudios de estabilidad acelerada empleando un lote de la sustancia. Con ello se pretende determinar la estabilidad intrínseca de la molécula. El efecto de la temperatura se estudiará en distintas condiciones con incrementos de 10 °C (ej.: 50 °C, 60 °C). La información de estabilidad debe incluir los resultados de los estudios acelerados, así como un estudio de estabilidad a largo plazo, realizados con al menos tres lotes elaborados a escala de planta piloto. Por otra parte, los primeros tres lotes obtenidos tras su aprobación por las autoridades deben someterse a un estudio de estabilidad a largo plazo. El período de almacenamiento tratar de cubrir el almacenamiento, transporte y posterior uso en las condiciones que se indican a continuación:

— Estabilidad acelerada: 40 °C ± 2 °C/75% de humedad relativa ± 5%. Tiempo de análisis: 3 y 6 meses.
— Estabilidad a largo plazo: 25 °C ± 2 °C/60% de humedad relativa ± 5%. Tiempo de análisis: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses.

Para formas de dosificación, el diseño del programa de estabilidad ha de basarse en el conocimiento de las propiedades del principio activo y en la experiencia obtenida en los estudios clínicos de la formulación. La información de estabilidad deberá incluir estudios acelerados y a largo plazo, que tienen que realizarse con al menos tres lotes. Dos de los tres lotes deberán obtenerse al menos a nivel de planta piloto y el tercero puede ser menor (por ejemplo 25.000 a 50.000 comprimidos o cápsulas). De igual forma que con los principios activos nuevos, con los tres primeros lotes elaborados tras la aprobación deben realizarse estudios a largo plazo y acelerados. El cuadro 5.5 recoge las condiciones de almacenamiento de ambos.

En los ensayos tienen que evaluarse todos los parámetros susceptibles de ser modificados durante el almacenamiento y que afecten a la calidad, seguridad y/o eficacia del medicamento. A su vez, todos los métodos empleados en la valoración del principio activo han de estar validados. Cuando se produzcan cambios significativos en los estudios acelerados, deberán realizarse ensayos a 30 °C ± 2 °C/60% de humedad relativa ± 5%, tal y como se recoge en el cuadro 5.5.

CUADRO 5.5
Condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis con productos farmacéuticos

TEMPERATURA (°C)	HUMEDAD RELATIVA (%)	DURACIÓN DEL ALMACENAMIENTO E INTERVALOS DE ANÁLISIS (meses)									
		0	3	6	9	12	18	24	36	48	60
25	60	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
30*	60*			X	X	X	X				
40	(75)**		X	X							

* Sólo si se producen cambios significativos tras 6 meses de almacenamiento a 40 °C/70% de humedad relativa.
** Depende del material de envasado.

Bibliografía

Aulton, M. A.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design.* Churchill Livingstone. Edinburgh, 1988.

Carstensen, J. T.: *Drug stability.* Marcel Dekker, Inc. New York, 1990.

Connors, K. A.; Amidon, G. L. y Stella, V. J.: *Chemical stability of pharmaceuticals. A handbook for pharmacists.* John Wiley & Sons. 2º Ed. New York, 1986.

Florence, A. T. y Attwood, D.: *Physcochemical principles of pharmacy.* Macmillan Ress. 2º Ed. London, 1988.

Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The theory and practice of industrial pharmacy.* Lea & Febiger. Philadelphia, 3ª Ed. London, 1986.

Martin, A.; Bustamante, P. y Chun, A. H. C.: *Physical Pharmacy.* Lea & Febiger. Philadelphia, London, 1993.

Grimm, W.: *International Harmonization of Stability Tests for Pharmaceuticals. The ICH Triplicate Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 41, 194-196, 1995.

Parte II

Operaciones básicas en tecnología farmacéutica

6

Operaciones con sólidos pulverulentos

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos de tres operaciones básicas –pulverización, separación de partículas en función de su tamaño, y mezclado– en las que intervienen sólidos pulverulentos. También incluye una descripción de las técnicas y de los equipos a los que se acude normalmente para su aplicación.

Las tres operaciones son etapas habituales en los procesos de elaboración de numerosas formas de dosificación y permiten poner de manifiesto, una vez más, la importancia en Tecnología Farmacéutica de las características granulométricas y las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos, que se han descrito en el capítulo 2 de este libro.

6.1. Pulverización

6.1.1. Introducción

La pulverización se define como el proceso de reducción, por medios mecánicos, del tamaño de partícula de los sólidos pulverulentos. Es una operación básica aplicada con frecuencia en Tecnología Farmacéutica, ya que son bastante escasos los productos que se suministran con una granulometría adecuada para el fin al que van a ser destinados. Además, con la pulverización, habitualmente se persiguen importantes objetivos. A continuación se describen algunos de ellos.

Toda reducción en el tamaño de las partículas de un sólido pulverulento implica un incremento en el valor de su superficie específica. Este efecto resulta particularmente importante en el caso de principios activos de reducida hidrosolubili-

dad en los que la disolución constituye la etapa limitante en su proceso de absorción. En esta situación, una reducción del tamaño de partícula puede suponer notables incrementos en la biodisponibilidad del principio activo. El antibiótico antifúngico griseofulvina constituye un ejemplo característico de ello.

Los principios activos cuya dosis terapéutica es especialmente reducida (por ejemplo, digoxina) plantean serias dificultades a la hora de conseguir su distribución homogénea en las mezclas utilizadas para la preparación de formas de dosificación sólidas (comprimidos, cápsulas, etc.). Este problema resulta tanto más importante cuanto mayor es el tamaño de partícula del principio activo, ya que el número de partículas que constituyen la dosis será menor. Por lo tanto, la pulverización del producto facilitará la obtención de formas de dosificación con una adecuada uniformidad de contenido en principio activo.

El manejo y el procesado de los sólidos pulverulentos cuyas partículas se alejan marcadamente de la forma esférica (por ejemplo, las de tipo acicular) resultan muy problemáticos. La aplicación de determinadas técnicas de pulverización, como se verá más adelante, puede dotar de una mayor esfericidad a las partículas, facilitando su manipulación.

Por último, y como se detalla en el apartado 6.3 de este capítulo, las mezclas de sólidos poco cohesivos en las que existen diferencias muy acusadas en el tamaño de partícula de sus componentes presentan una fuerte tendencia a la segregación. La pulverización, previa o simultánea al proceso de mezcla, para dotar a los componentes de la mezcla de una granulometría similar, palia en buena medida el problema indicado.

También es necesario destacar que la pulverización encierra algunos riesgos para los materiales que se someten a esta operación y que puede producir efectos indeseables sobre algunas de sus propiedades. Así, en numerosos equipos de pulverización, los materiales van a estar expuestos a temperaturas bastante elevadas a lo largo del proceso. Ello puede resultar incompatible con la estabilidad de productos termolábiles o provocar alteraciones de importancia en la estructura cristalina de aquellos que presentan el fenómeno de polimorfismo. Por otra parte, la reducción del tamaño de partícula de los sólidos pulverulentos suele ir acompañada de un marcado empeoramiento en sus propiedades de flujo.

6.1.2. Teoría de la pulverizacion

Hasta el momento no se dispone de una teoría de aplicación general para la pulverización. Este desarrollo teórico incompleto puede justificarse por la propia complejidad del proceso. Sin embargo, se han desarrollado algunos aspectos que, aunque de forma parcial o limitada, resultan útiles para caracterizar algunas facetas de esta operación. Este apartado se dedica a la presentación de los más importantes.

Cuando se aplica una presión sobre una partícula sólida, ésta experimentará una deformación; es decir, un cambio en alguna de sus dimensiones con respecto

a los valores originales. Para caracterizar esta deformación es necesario distinguir los materiales elásticos de los plásticos. En el caso de materiales elásticos, la deformación cesa cuando deja de aplicarse la fuerza que la produjo y la partícula recupera sus dimensiones iniciales. Para este tipo de materiales (figura 6.1) existe una relación lineal entre la intensidad de la presión aplicada y la magnitud de la deformación, tal y como establece la ley de Hooke. La pendiente del trazado rectilíneo presión-deformación se conoce como módulo de Young. Este parámetro constituye, por lo tanto, una medida de la facilidad con que se deforma elásticamente un material. Para cada producto, existe un valor de presión por encima del cual éste sufriría una deformación de magnitud no aceptable por parte de sus estructuras, produciéndose entonces su fractura. La fragmentación lleva aparejada la liberación de las tensiones acumuladas en el material por la aplicación de la presión.

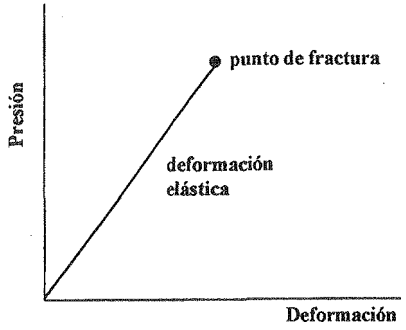


FIGURA 6.1. Relación presión-deformación para sólidos elásticos.

En el caso de materiales plásticos, el comportamiento resulta algo más complejo. Para presiones de pequeña intensidad, se observan deformaciones típicamente elásticas (figura 6.2). Si se supera el límite elástico del material, la deformación pasa a ser permanente (plástica). Además, para presiones de intensidad superior a la que corresponde al límite elástico, la relación presión-deformación deja de ser lineal. Al igual que en los materiales elásticos, la aplicación de presiones de intensidad superior a la del punto de fractura provocará la fragmentación de la partícula.

Para ambos tipos de materiales, el valor del área bajo la curva presión-deformación, constituye una medida de la energía necesaria para provocar la fragmentación de las partículas de un material. Nótese que, cuanto más elevada sea la presión correspondiente al punto de fractura y cuanto más acusada la deformación que produce la aplicación de la presión, mayor será la energía necesaria para fragmentar un material.

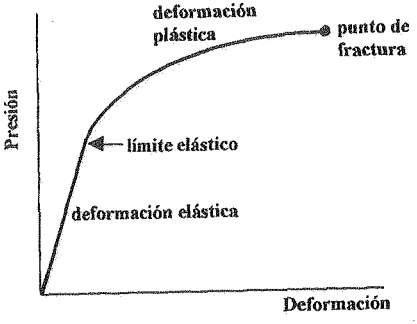


FIGURA 6.2. Relación presión-deformación para sólidos plásticos.

La mayor parte de los sólidos cristalinos exhiben un comportamiento similar al descrito para los materiales elásticos con valores elevados para el módulo de Young y se conocen como "sólidos quebradizos". Los materiales plásticos son habitualmente amorfos o microcristalinos. No obstante, algunos sólidos cristalinos experimentan deformaciones plásticas apreciables. En este sentido, cabe afirmar que, cuanto mayor sea la simetría de su estructura cristalina, más propenso será el sólido a experimentar una deformación plástica. Así, productos como el NaC_1, que cristalizan en el sistema cúbico, pueden sufrir deformaciones plásticas apreciables.

En términos generales, los materiales plásticos resultan más difíciles de fragmentar. Este hecho tiene su origen en que, al aplicar una fuerza sobre ellos, se produce una rotura parcial de enlaces, lo que permite importantes dislocaciones en su estructura. Los enlaces rotos se restablecen en la nueva disposición estructural, dotando de un carácter permanente a la deformación sin que se produzca la fractura. Además, para este tipo de materiales existe una relación, de indudable interés práctico, entre sus características de deformación y la temperatura. Todo incremento de la temperatura produce una mayor movilidad de las dislocaciones y resultan, consecuentemente, más difíciles de fracturar. Por este motivo, si la pulverización se lleva a cabo a bajas temperaturas, su comportamiento se aproxima al de los materiales quebradizos, ya que su estructura es menos flexible. Otro aspecto que hay que destacar es que la fuerza necesaria para provocar la fractura de los materiales plásticos es dependiente, también, de la velocidad de aplicación de la misma. Cuanto mayor sea ésta, más quebradizos resultan los materiales, debido a que el tiempo disponible para que su estructura asimile la correspondiente deformación no resulta suficiente y se produce su fractura.

Una categoría especial de materiales la constituyen los sólidos fibrosos (por ejemplo, productos vegetales) y algunos materiales poliméricos. Estos materiales pueden experimentar amplísimas deformaciones sin fractura. Su comporta-

miento, similar al del caucho, tiene su origen en la longitud, forma y flexibilidad de las cadenas poliméricas que pueden enroscarse, desenroscarse o arquearse con facilidad.

Junto con las características de deformación de los materiales, es necesario considerar su dureza. La dureza de un sólido puede expresarse, de forma cuantitativa, a través de la escala de Mohs o de otros índices similares. En el cuadro 6.1 se presenta una relación de materiales de interés farmacéutico de distinta dureza. En términos generales, cuanto mayor sea la dureza de un material, más difícil resulta provocar su fragmentación. Además, los materiales más duros pueden provocar un efecto abrasivo (de desgaste) para algunas piezas de los molinos. Este efecto resulta problemático, no sólo porque puede acortar la vida de los equipos, sino por la posibilidad de contaminación de los materiales sometidos al proceso de pulverización.

CUADRO 6.1
Materiales de interés farmacéutico de diferente dureza

	Amobarbital
	Sorbitol
	Dextrina
Dureza	Ácido Bórico
creciente	Sacarosa
	Lactosa
	Aspirina
	Celulosa
	Talco

Habitualmente, la fuerza que es necesario aplicar para fracturar un material resulta menor que la que puede anticiparse de sus perfiles presión-deformación. Este hecho tiene su origen en que las partículas (figura 6.3) presentan una serie de imperfecciones –debidas a manipulaciones previas del material o creadas durante el propio proceso de pulverización por aplicación de fuerzas de intensidad insuficiente para provocar su fractura– que se convierten en pequeñas grietas a través de las cuales se propagan las líneas de fractura.

Aunque se han descrito numerosos mecanismos a través de los cuales puede producirse la fragmentación de partículas sólidas, en la actualidad se aceptan como mecanismos básicos los cuatro siguientes: compresión, impacto, roce o desgaste y corte. Un cascanueces, un martillo, una lima y unas tijeras son elementos ilustrativos de los cuatro mecanismos indicados. Las propiedades de los materiales que se van a pulverizar determinan la conveniencia de acudir a uno u otro mecanismo. Así, los materiales quebradizos se pulverizan adecuadamente por compresión o por impacto, en tanto que para los materiales fibrosos es el corte la acción más

apropiada. Ello se justifica porque éste provoca deformaciones muy amplias al actuar sobre las partículas dos fuerzas de sentido opuesto y crear, por acción del filo de las cuchillas, pequeños cortes superficiales en los que se inicia la propagación de las líneas de fractura.

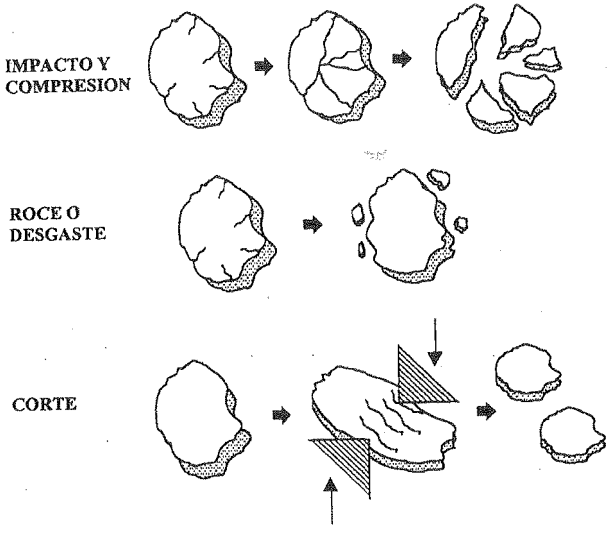


FIGURA 6.3. Mecanismos básicos de pulverización.

El contenido en humedad de los materiales puede jugar un importante papel en la evolución del proceso de pulverización. De manera muy general, se puede afirmar que cuando el contenido en humedad excede el 5%, el material incrementa de manera notable su adhesividad, fijándose a distintas zonas de los molinos y formando aglomerados de partículas, con la correspondiente reducción en la eficacia del proceso. El exceso de humedad puede provenir, de una captación de vapor de agua ambiental cuando se manejan sólidos higroscópicos y, en el caso de moléculas hidratadas, de una pérdida de agua de hidratación a consecuencia del proceso de pulverización. Finalmente, conviene llamar la atención acerca del interés potencial de la modalidad conocida como "pulverización húmeda". Para llevarla a cabo, el material que se va a pulverizar debe presentar una consistencia pastosa, lo que normalmente se consigue por la adición de cantidades importantes de agua, en general superiores al 50% del peso del producto. A igualdad de las restantes con-

diciones, la pulverización húmeda permite alcanzar grados más profundos de reducción del tamaño de partícula que su equivalente seca. Además, puede resultar un procedimiento eficaz para proteger ciertos productos termosensibles, debido a que las temperaturas a las que se somete el material son más reducidas, para evitar el riesgo de explosiones asociado a la pulverización de determinados productos y para eliminar o reducir la acción abrasiva de los materiales de dureza elevada.

6.1.3. Balance energético de la pulverización

La pulverización es una de las operaciones que tiene un menor rendimiento energético. Normalmente, menos de un 2% de la energía aportada a lo largo del proceso se utiliza para reducir el tamaño de las partículas del sólido. Este rendimiento tan bajo tiene su origen en las numerosas e importantes pérdidas energéticas, entre las que cabe destacar las deformaciones plásticas o elásticas de las partículas, el transporte del material dentro de los molinos, las fricciones entre las partículas y de éstas con las paredes de la cámara de pulverización, las vibraciones mecánicas y, especialmente, la generación de calor.

Se ha desarrollado una serie de teorías útiles tendentosa predecir el gasto energético necesario para conseguir una determinada reducción en el tamaño de las partículas. Todas ellas toman como punto de partida la ecuación diferencial propuesta por Walker:

$$\frac{dE}{dD} = \frac{c}{D^n} \qquad [6.1]$$

En esta expresión se establece que la energía necesaria (dE) para provocar una reducción del tamaño de partícula (dD) es inversamente proporcional al tamaño de las partículas elevado a un exponente adecuado (n). En la ecuación del Walker, c es una constante que refleja la eficacia del proceso.

La teoría propuesta por Kick establece que la energía necesaria para reducir el tamaño de las partículas desde su valor inicial (D_1) hasta el final (D_2) está relacionada logarítmicamente con la reducción de tamaños (D_1/D_2) producida; es decir:

$$E = c \cdot \ln \frac{D_1}{D_2} \qquad [6.2]$$

Obsérvese que la ecuación 6.2 es, simplemente, la forma integrada de la de Walker para n = 1. Las principales críticas que ha recibido esta aproximación se refieren a que supone que la energía necesaria para llevar a cabo el proceso es independiente del tamaño inicial de las partículas. Obsérvese que esta teoría considera que

la energía necesaria para reducir el tamaño de las partículas de 1.000 a 500 micras es la misma que para pasar de 10 a 5 micras, cuando en el segundo caso el incremento producido en la superficie específica del sólido es, lógicamente, mucho mayor. La ecuación de Kick permite hacer predicciones adecuadas del gasto energético para productos que presentan tamaños de partícula elevados.

En la teoría elaborada por Rittinger se predice que el gasto energético asociado a los procesos de pulverización es proporcional al incremento de superficie específica que experimenta el material. La expresión matemática de esta teoría

$$E = c'\left(\frac{1}{D_2} - \frac{1}{D_1}\right) \qquad [6.3]$$

corresponde a la forma integrada de la ecuación de Walker para n = 2 (recuérdese que la superficie de las partículas es proporcional al cuadrado de su diámetro). Esta ecuación resulta particularmente útil para procesos de pulverización de materiales quebradizos con pequeño tamaño de partícula.

Finalmente, la teoría de Bond establece la existencia de una relación lineal entre la energía necesaria para llevar a cabo la pulverización y la raíz cuadrada del tamaño de partícula. La ecuación correspondiente se obtiene por integración de la ecuación diferencial para n = 1.5

$$E = c''\left(\frac{1}{\sqrt{D_2}} - \frac{1}{\sqrt{D_1}}\right) \qquad [6.4]$$

y es apropiada para aquellos procesos de pulverización en los que las ecuaciones de Kick y Rittinger no resultan de utilidad.

6.1.4. Efecto de la pulverización sobre la distribución de tamaños de partícula

La fractura de una partícula supone su transformación en una serie de fragmentos cuyas dimensiones dependen del mecanismo a través del cual tiene lugar la pulverización (figura 6.3), de la naturaleza del material y de la intensidad de las fuerzas aplicadas. En términos generales, se puede afirmar que el tamaño de los fragmentos mayores depende de la intensidad de la fuerza aplicada, de manera que, al aumentar ésta, los fragmentos verán reducido su tamaño. Por el contrario, el tamaño de los fragmentos menores depende fundamentalmente de la naturaleza del material y, en menor medida, del mecanismo de pulverización a través del cual se provoca su fractura.

Estos hechos justifican que, a lo largo del proceso, no sólo se observe una reducción progresiva del tamaño de las partículas, sino también cambios importantes en

la distribución de tamaños. Asimismo, es posible explicar que, para cada producto, existe un límite inferior de tamaño de partícula que no es posible sobrepasar aunque se extremen las condiciones de funcionamiento del equipo de pulverización o aunque se prolongue la duración del proceso.

Los cambios producidos en la distribución de tamaños de partícula a lo largo del proceso de pulverización se ilustran en la figura 6.4. Como puede observarse, la distribución unimodal del producto inicial (por ejemplo, normal) da paso, en las primeras etapas del proceso, a una distribución bimodal. Ello se debe a que, inicialmente, la reducción de tamaños afecta a las partículas más grandes del producto, originando fragmentos de tamaño considerablemente menor. Posteriormente, a medida que se ven afectadas las partículas más pequeñas del producto inicial, se recupera la distribución unimodal (habitualmente de tipo logarítmico-normal) que, progresivamente, se va haciendo más cerrada al homogeneizarse el tamaño de las partículas fragmentadas.

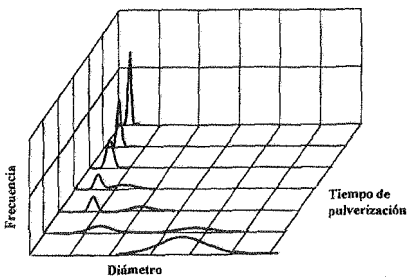


FIGURA 6.4. Efecto de la pulverización sobre la distribución de tamaños de partícula.

Otro aspecto de interés, en relación con las alteraciones de la granulometría de los sólidos como consecuencia de la pulverización, es el que se refiere a la forma de las partículas fragmentadas. En este sentido, es el mecanismo de pulverización el factor con efectos más importantes. Así, los sistemas que operan por compresión o impacto dan lugar a partículas angulosas, en tanto que los que funcionan por roce o desgaste originan partículas con forma próxima a la esférica.

6.1.5. Equipos de pulverización

Aunque existen marcadas diferencias en la estructura de los equipos de pulverización, es conveniente señalar la presencia, en todos ellos, de tres elementos

básicos (figura 6.5): el sistema de alimentación del material que se va a pulverizar, la cámara de pulverización y el dispositivo de descarga del material pulverizado.

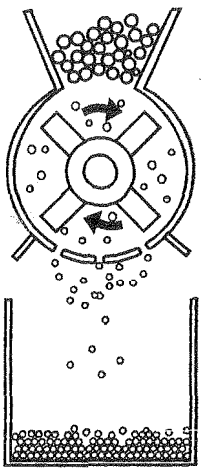


FIGURA 6.5. Estructura general de los equipos de pulverización.

Para clasificar los equipos de pulverización, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

— *Mecanismo de pulverización.* La mayor parte de los equipos de pulverización consigue una reducción del tamaño de partícula, por lo general (aunque no de forma exclusiva) a través de uno de los cuatro mecanismos anteriormente indicados o bien por combinación de dos de ellos.
— *Tamaño de partícula del producto pulverizado.* De acuerdo con este criterio es posible establecer cuatro categorías para los sistemas de pulverización:

a) Pulverización grosera, cuando el tamaño de las partículas del producto pulverizado es mayor de 840 micras.
b) Pulverización intermedia, cuando el tamaño de las partículas del producto pulverizado está comprendido entre 840 y 75 micras.
c) Pulverización fina, cuando el tamaño de las partículas del producto pulverizado es menor de 75 micras.
d) Pulverización ultrafina, cuando el tamaño de las partículas del producto pulverizado se sitúa en torno a 1 micra.

Aunque, en principio, las cifras de 840 y 75 micras pueden parecer arbitrarias, para su elección se ha tenido en cuenta las aberturas de malla de tamices muy utilizados en algunas escalas (concretamente los 20 y 200 mesh en la escala ASTM).

— *Régimen de funcionamiento.* En tanto que algunos equipos de pulverización únicamente pueden funcionar en régimen de lotes o discontinuo, otros son fácilmente adaptables a un régimen de funcionamiento ininterrumpido, es decir, continuo. La pulverización en régimen continuo tiene un gran interés a escala industrial.

— *Modalidad de pulverización.* Algunos equipos permiten llevar a cabo la pulverización húmeda, en tanto que otros no se adaptan fácilmente para aplicar esta modalidad del proceso.

A continuación se describen las características de algunos de los equipos de pulverización más utilizados en el campo de la Tecnología Farmacéutica.

A) Molino de martillos

Como puede observarse en la figura 6.6, los molinos de martillos incorporan en la cámara de pulverización un rotor que lleva adosado un número variable de martillos (generalmente comprendido entre 4 y 10) y que gira a velocidad elevada (hasta 10.000 rpm). En la parte inferior de la cámara de pulverización se dispone un tamiz de abertura de malla adecuada que permite la salida del producto pulverizado.

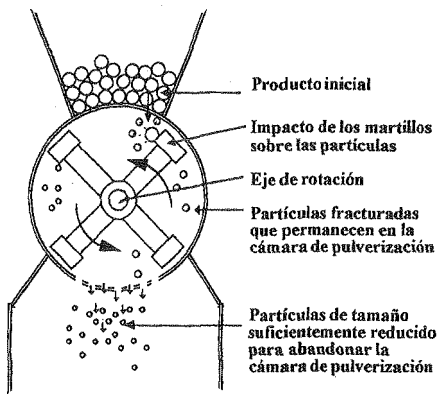


FIGURA 6.6. Representación esquemática de un molino de martillos.

En los molino de martillos, la reducción del tamaño de partícula se produce mayoritariamente por impacto. La velocidad angular de los martillos resulta suficientemente elevada como para que al impactar con las partículas se transmita una fuerza suficiente para provocar la fractura de numerosos materiales. Por ello, estos molinos resultan especialmente adecuados para pulverizar materiales quebradizos.

En general, los molinos de martillos permiten reducir el tamaño de partícula hasta valores comprendidos entre 20 y 50 micras, dependiendo de las características del material. Este límite tiene su origen en que la masa de las partículas de tamaño menor al indicado determina que la energía cinética asociada a los impactos no resulte suficiente para provocar su fractura. Este hecho, unido a la rapidez con que las partículas pulverizadas abandonan la cámara, es responsable de que los productos obtenidos presenten una distribución de tamaños muy homogénea, con pequeñas proporciones de finos.

En lo que se refiere a los factores que condicionan la eficacia del proceso de pulverización, cabe destacar los siguientes:

— *Velocidad de giro del rotor y características del tamiz.* Cuanto mayor sea la velocidad del rotor, se observa un efecto más acusado de arrastre de las partículas de menor tamaño a consecuencia de la corriente de aire generada por efecto de su rotación. El arrastre de las partículas en el mismo sentido que los martillos implica que se reduzca su velocidad diferencial y con ella la energía asociada a los impactos. Para solventar este problema, resulta muy útil practicar unas pequeñas concavidades en la superficie interna de la cámara de pulverización (figura 6.7) que actúan como deflectores, modificando la trayectoria de las partículas para facilitar el impacto de los martillos sobre ellas.

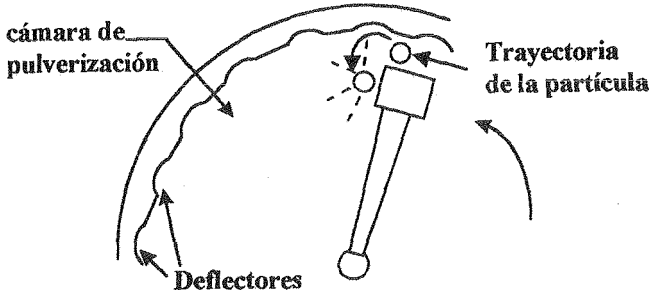


FIGURA 6.7. Modificación de la trayectoria de una partícula al incidir sobre un deflector.

Por otra parte, las partículas del producto, a consecuencia de la rotación, no inciden perpendicularmente, sino tangencialmente, sobre la superficie del tamiz. Cuanto mayor sea la velocidad de rotación del molino, menor será el ángulo de incidencia de las partículas sobre el tamiz y, para una determinada abertura de malla, lo atravesarán partículas de menor tamaño. También el espesor del tamiz condiciona el tamaño de las partículas que abandonan la cámara de pulverización (figura 6.8).

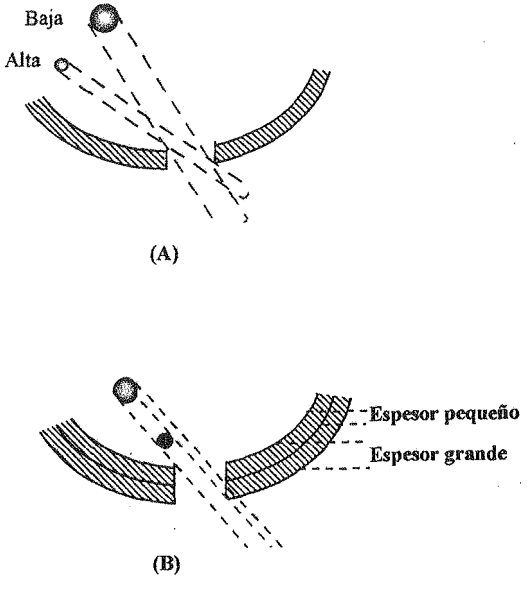


FIGURA 6.8. Efecto de la velocidad de rotación (A) y del espesor del tamiz (B) sobre el tamaño de las partículas que abandonan la cámara de pulverización en un molino de martillos.

— *Velocidad de alimentación del molino.* El efecto de esta variable resulta obvio en lo que se refiere a la duración del proceso. Además, si la cantidad de producto presente en la cámara resulta excesiva, se produce una alteración en los mecanismos de reducción de tamaño, pasando a ser apreciable la contribución del proceso de roce o desgaste. En esta situación, aunque la eficacia del proceso disminuye notablemente, el producto pulverizado estará compuesto de partículas de forma más próxima a la esférica, lo que puede resultar de interés en función de las aplicaciones previstas para el mismo.

Las amplias posibilidades de combinación de velocidad de giro del rotor, abertura de malla del tamiz y velocidad de alimentación dotan de gran versatilidad a este tipo de molinos. Otra ventaja que hay que destacar son la facilidad de mantenimiento, limpieza e instalación.

Entre las principales limitaciones cabe señalar la elevación de la temperatura durante el proceso –que puede comprometer la estabilidad de medicamentos termolábiles– y la posible obturación del tamiz por incrustación de partículas.

B) Molino de cuchillas

El molino de cuchillas, cuya estructura se recoge en la figura 6.9, es una variante del de martillos adecuada para la reducción del tamaño de partícula de materiales plásticos o fibrosos.

El rotor de la cámara de pulverización incorpora una serie de cuchillas (generalmente en número comprendido entre 2 y 12) que ejercen un efecto cortante al coincidir con otra serie de cuchillas fijas situadas en la pared interna de la cámara.

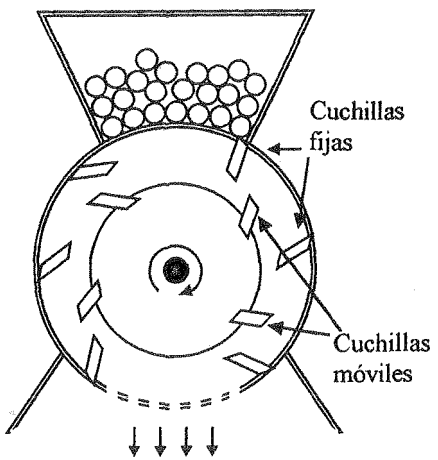


FIGURA 6.9. Representación esquemática de un molino de cuchillas.

La velocidad operacional del molino de cuchillas es notablemente menor que la del de martillos, ya que se sitúa entre 200 y 900 rpm.

Las variables que condicionan la eficacia del proceso de pulverización son similares a las indicadas para los molinos de martillos, si bien en este tipo de molinos

es particularmente importante la distancia de separación entre las cuchillas móviles y las fijas en posiciones coincidentes, así como un adecuado mantenimiento de sus filos.

Desde el punto de vista de la reducción máxima de tamaño de partícula que permiten alcanzar, estos equipos pueden clasificarse como sistemas de pulverización grosera e intermedia. En general, no es posible la obtención de partículas de tamaño inferior a unas 100 micras.

C) Molino de rodillos

Su estructura es muy sencilla (figura 6.10), ya que consta de dos rodillos lisos (y menos frecuentemente acanalados o dentados), con sus ejes dispuestos horizontalmente, que giran en sentidos opuestos el uno hacia el otro. La velocidad de rotación se sitúa, habitualmente, entre 50 y 300 rpm.

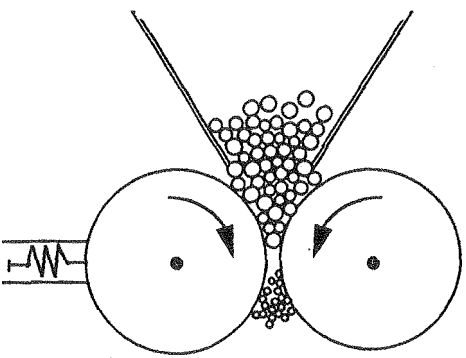


FIGURA 6.10. Esquema de un molino de rodillos.

La alimentación se lleva a cabo por la parte superior. Las partículas quedan atrapadas entre los rodillos y son fragmentadas por compresión. El material pulverizado es recogido por la parte inferior del molino.

En general, uno de los rodillos va montado sobre resortes que permiten su desplazamiento para dar paso a las partículas que no se fragmentan, con lo que se evitan deformaciones o roturas del equipo.

Los molinos de rodillos son adecuados para la pulverización de materiales quebradizos de dureza moderada y deben considerarse como sistemas de reducción intermedia.

El tamaño de partícula del producto pulverizado depende de la distancia entre los rodillos, que habitualmente puede modificarse para adaptar las características del producto a necesidades específicas. Por otra parte, el diámetro de los rodillos y la distancia entre ellos determinan el tamaño máximo de las partículas que permite atrapar el molino.

Una de sus principales ventajas es la uniformidad de tamaños de las partículas de los productos pulverizados, en especial cuando se utilizan rodillos de superficie lisa.

D) Molino de bolas

Los molinos de bolas están formados por un recipiente cilíndrico rotatorio, metálico o de material cerámico, que lleva en su interior una carga de bolas (habitualmente de acero inoxidable) que constituye el elemento activo en el proceso de pulverización, al desplazarse en el interior del cilindro por efecto de su rotación.

El mecanismo a través del cual se consigue la reducción del tamaño de las partículas es una combinación de los de impacto y de roce o desgaste.

Los molinos de bolas deben considerarse como sistemas de pulverización fina ya que permiten obtener productos con pequeño tamaño de partícula (hasta unas 10 micras). Además, resultan especialmente adecuados para pulverizar materiales duros y abrasivos que plantean serios problemas para otros equipos de pulverización (por ejemplo, para los molinos de martillos). Son numerosos los factores que condicionan la eficacia del proceso de pulverización en los molinos de bolas. Entre ellos, cabe destacar los siguientes:

— *Velocidad de rotación del cilindro.* Es el factor más importante. En la figura 6.11 se presentan tres regímenes de funcionamiento dependientes de la velocidad de rotación del cilindro. Cuando ésta es reducida (a), las bolas permanecen rodando en la parte inferior del cilindro mezcladas con el material que se va a pulverizar. Al incrementar la velocidad de rotación, las bolas comienzan a ascender adheridas a la pared interna del cilindro hasta alcanzar una altura en la cual su peso supera la fuerza centrífuga, momento en el que caen al fondo de la cámara sobre el material (b). Si se continúa incrementando la velocidad de rotación, se alcanza la denominada "velocidad crítica", a la cual las bolas giran en consonancia con el recipiente cilíndrico. Por encima de esta velocidad no se observa el efecto reductor del tamaño de las partículas.

  La velocidad óptima de rotación se sitúa entre un 65 y un 80% de la velocidad crítica. A esta velocidad de rotación, las bolas ascienden hasta la parte superior de la cámara cayendo entonces sobre el material. Para el cálculo aproximado de la velocidad crítica, que depende lógicamente del tamaño del cilindro y del de las bolas, se puede utilizar la expresión:

$$Velocidad\ rotación\ (rpm) = \frac{42.2}{\sqrt{d_c - d_b}} \qquad [6.5]$$

en la que d_c y d_b representan los diámetros del cilindro y de las bolas expresados en metros, respectivamente.

A velocidades inferiores a la velocidad óptima de rotación se manifiesta un claro predominio del mecanismo de roce o desgaste y los tiempos de pulverización resultan muy prolongados.

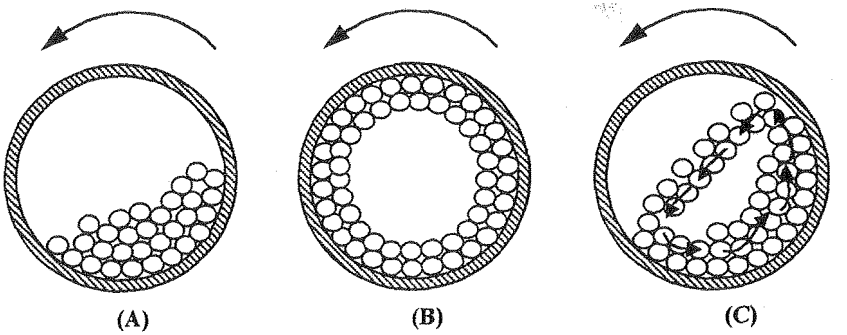


FIGURA 6.11. Trayectoria de las bolas en función de la velocidad de rotación del cilindro: (A) velocidad reducida, (B) velocidad intermedia, y (C) velocidad elevada.

— *Tamaño de las bolas.* Constituye otro factor de importancia, ya que la intensidad de los impactos de las bolas sobre las partículas del material depende de su peso; es decir, cuanto mayor sea el tamaño de las bolas, más eficaz resultará la reducción de tamaños por impacto. Ahora bien, simultáneamente, la aportación del mecanismo de roce o desgaste resulta mayor al aumentar la superficie de las bolas, o sea, cuanto menor es su tamaño. En esta situación, se puede establecer, como regla general, que el tamaño óptimo de las bolas es el mínimo necesario para fracturar las partículas por impacto. En la práctica, para conseguir combinaciones equilibradas de los dos mecanismos, es muy frecuente utilizar cargas de bolas de diferentes tamaños.
— *Carga de bolas.* La mayor eficacia del proceso se consigue cuando las bolas ocupan alrededor de un 50% del volumen del cilindro.
— *Carga de material.* Los mejores resultados se obtienen si el material que se va a pulverizar ocupa en torno a 1/3 del volumen de la cámara.

Las principales ventajas de los molinos de bolas se refieren a la amplia diversidad de materiales que permiten pulverizar. Así, en el caso de productos fácilmente oxidables o con riesgo de producir explosiones, resulta muy sencillo sustituir el aire de la cámara de pulverización por un gas inerte. Además, su estructura se adapta fácilmente a procesos de pulverización húmeda. Incluso es posible, previa esterilización del equipo, pulverizar materiales estériles. Al lado de estas ventajas, las principales limitaciones están relacionadas con la larga duración del proceso, con su elevado consumo energético y con lo laborioso de las operaciones de limpieza.

Una variante, que resulta especialmente útil en operaciones industriales por estar adaptada para funcionar en régimen continuo, se presenta en la figura 6.12. La alimentación se efectúa por un extremo de la cámara, cuya forma favorece la progresión del material hacia el otro extremo, en el que se descarga el producto pulverizado. Habitualmente, el sistema de clasificación consiste en un tamiz o rejilla metálica, si bien, en algunos casos, se utilizan corrientes de aire o gas a presión adecuada para que se produzca el arrastre de las partículas que han alcanzado el tamaño deseado.

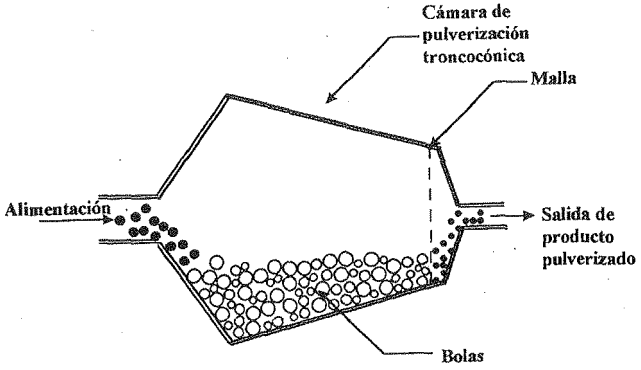


FIGURA 6.12. Esquema de un molino de bolas para funcionamiento en régimen continuo.

E) Micronizadores

En este tipo de molinos, conocidos también como "molinos de chorro" o "molinos neumáticos", se utiliza la energía de un fluido (una corriente de aire o gas a presión) para reducir el tamaño de las partículas del sólido. En la figura 6.13 se presenta de forma esquemática la estructura y el funcionamiento de un micronizador.

La corriente de aire o gas a presión produce el arrastre, por el efecto Venturi, del material que se va a pulverizar dispuesto en la tolva de alimentación. Una vez que la suspensión de partículas entra en la cámara de pulverización, inciden tangencialmente sobre ella nuevas corrientes que inducen la formación de fuertes turbulencias. Éstas, a su vez, son responsables de que se produzcan choques de alta velocidad entre las partículas, lo que provoca su fragmentación. Las partículas siguen una trayectoria elíptica o circular en el interior de la cámara. Las de mayor tamaño son empujadas, por su mayor peso, hacia la parte exterior de la cámara en tanto que las más pequeñas se concentran en la interior. Aquellas que hayan alcanzado un tamaño suficientemente reducido son arrastradas fuera de la cámara de pulverización a través de la abertura de descarga.

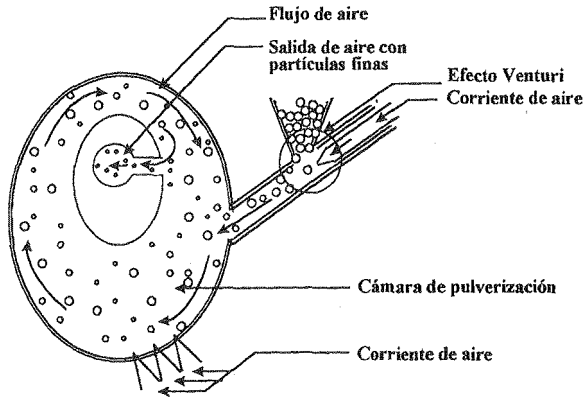


FIGURA 6.13. Representación esquemática de un micronizador.

El mecanismo preponderante de pulverización en los micronizadores es el impacto de las partículas entre sí. No obstante, la contribución del roce entre las partículas y de éstas con las paredes de la cámara no es despreciable. Los productos pulverizados en este tipo de molinos, que se conocen como "productos micronizados", presentan un tamaño de partícula especialmente reducido, ya que se sitúa entre 0,5 y 20 micras. Se trata, por tanto, de una técnica de pulverización ultrafina que da lugar a productos con una gran superficie específica. Un requisito importante de los micronizadores es que el material que se va a pulverizar debe presentar un tamaño de partícula suficientemente reducido para que pueda ser arrastrado de forma eficaz por la corriente de aire. De manera general, se puede cifrar en 50 micras el tamaño máximo recomendable. Por ello, puede resultar necesaria la pulverización previa del material en otro tipo de molinos (por ejemplo, de martillos o de bolas).

Junto con la presión a la que se introducen las corrientes de aire al micronizador, el factor más importante que condiciona la eficacia del proceso es la velocidad de alimentación. Ésta afecta al valor del recorrido libre medio de las partículas entre choques sucesivos y, consecuentemente, a la energía de los impactos (figura 6.14).

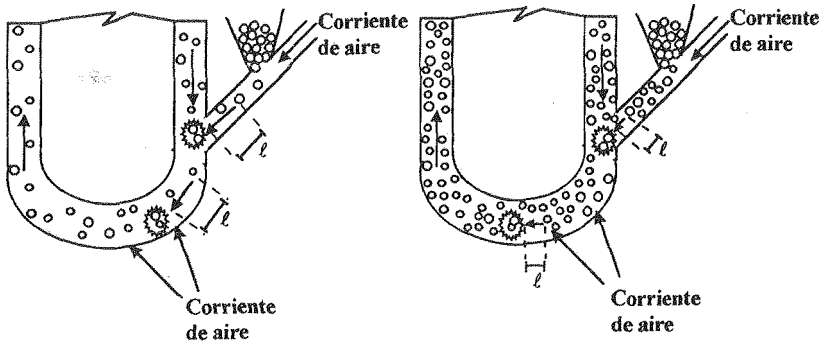


FIGURA 6.14. Diferencias en recorrido libre medio de las partículas (ℓ) en función de la velocidad de alimentación del micronizador.

Una ventaja importante de la micronización, de especial interés en el campo farmacéutico, es que permite la pulverización de productos marcadamente termolábiles. Esta peculiaridad tiene su origen en el fuerte efecto refrigerador que produce la expansión del aire en la cámara de pulverización y la rápida transferencia de calor desde las partículas al aire.

Por otra parte, los mecanismos descritos de reducción del tamaño de partícula, en principio, hacen desaconsejables estos equipos para materiales fibrosos o de marcado comportamiento plástico. En este último caso, es posible alimentar el micronizador con el producto previamente sumergido en nitrógeno líquido para que resulte más quebradizo.

En la actualidad se dispone de equipos de micronización cuya estructura difiere de la descrita, en especial en lo que se refiere al sistema de alimentación, a la geometría de la cámara de pulverización y a la posición de las boquillas de entrada de las corrientes suplementarias de aire a presión. En la figura 6.15 se presentan dos modelos alternativos al descrito anteriormente.

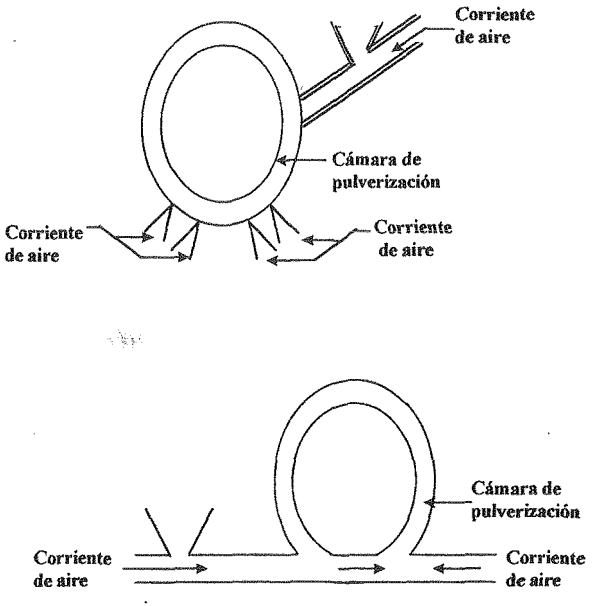


FIGURA 6.15. Representación esquemática de modelos alternativos de micronizadores.

6.1.6. Criterios de selección del equipo de pulverización

En el cuadro 6.2 se ha agrupado una serie de características de los equipos de pulverización presentados en el apartado anterior, que constituyen a su vez los criterios más importantes que hay que tener en cuenta a la hora de seleccionar el equipo más adecuado para pulverizar un determinado producto. Adicionalmente, otras propiedades como la forma deseada para las partículas del producto pulverizado o la conveniencia de llevar a cabo la pulverización húmeda, son facetas también importantes para una adecuada selección del equipo.

6.2. Separación de partículas en función de su tamaño

Con cierta frecuencia, los sólidos pulverulentos manejados en Tecnología Farmacéutica contienen una determinada proporción de partículas cuyo tamaño dificulta su utilización o cuya distribución de tamaños de partícula resulta excesivamente heterogénea. En estas situaciones se hace necesaria la aplicación de técnicas que

CUADRO 6.2
Criterios de selección de un equipo de pulverización

TIPO DE MOLINO	MECANISMO DE PULVERIZACIÓN	LÍMITE INFERIOR TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)	MATERIALES ADECUADOS	MATERIALES NO ADECUADOS
Martillos	Impacto + roce	40	Quebradizos No abrasivos o poco abrasivos	Fibrosos Adhesivos Bajo punto de fusión
Cuchillas	Corte	100	Fibrosos	Duros Frables Abrasivos
Rodillos	Compresión	75	Blandos	Abrasivos Fibrosos
Bolas	Impacto + roce	10	Moderadamente duros Abrasivos	Fibrosos Blandos
Micronizadores	Roce + impacto	0,5	Moderadamente duros Friables	Fibrosos Adhesivos

permitan separar o clasificar las partículas que componen dichos sólidos en función de su tamaño. Así, en algunos casos puede resultar conveniente eliminar de un producto (por ejemplo, de un granulado) las partículas más finas con objeto de mejorar sus propiedades de flujo. En otros, es imprescindible que las partículas del sólido presenten un tamaño comprendido entre límites muy estrechos. Por ejemplo, en los medicamentos que se administran por vía pulmonar, para conseguir una absorción eficaz, las partículas del principio activo deben tener un tamaño comprendido entre 1 y 5 micras. Las partículas mayores de 5 micras quedarán retenidas en las zonas superiores del árbol respiratorio, en tanto que las menores de 1 micra se expulsarán con el aire espirado.

El fundamento de la mayor parte de las técnicas de separación de partículas que se presentan en este apartado coincide con el de algunos procedimientos de análisis granulométrico descritos previamente (capítulo 2). Sin embargo, la necesidad de disponer de fracciones granulométricas para su posterior utilización –es decir, el carácter preparativo de las técnicas de separación– condiciona, en buena medida, la estructura de los equipos utilizados con esta finalidad.

Desde un punto de vista práctico, el aspecto crítico de cualquier método de separación es el que se refiere a su eficacia, o lo que es lo mismo, el grado de éxito alcanzado en los objetivos perseguidos. Para mayor claridad, se ha preferido incluir la descripción de un método útil para expresar la eficacia del proceso dentro del apartado correspondiente a los métodos de tamización. Este procedimiento es aplicable, con carácter general, a cualquier técnica de separación.

6.2.1. *Métodos de separacion*

A) Tamización

Los métodos de análisis granulométrico por tamización descritos en el capítulo 2 resultan adecuados como técnicas de separación de partículas a pequeña escala. Sin embargo, usualmente las cantidades del material que se va a tratar son mucho mayores, lo que requiere la introducción de ciertas modificaciones de tipo metodológico y el empleo de tamices más resistentes y de mayor superficie. Además, a nivel industrial, encierra un gran interés la posibilidad de llevar a cabo el proceso en régimen continuo. Para ello, puede resultar preferible la disposición de los tamices "en línea" –en la que el producto bruto entra en contacto inicialmente con el tamiz de menor abertura de malla– en lugar de la disposición "en cascada" –utilizada normalmente en análisis granulométrico–. En la figura 6.16 se esquematizan las diferencias existentes entre los dos montajes indicados.

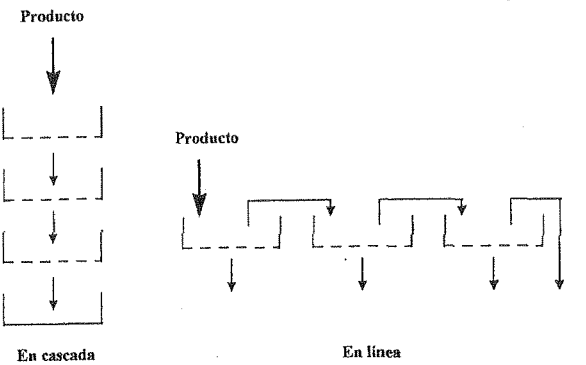


FIGURA 6.16. Disposición de tamices en cascada y en línea.

A continuación se presentan brevemente las características de algunos equipos de interés en procesos industriales de tamización.

La estructura y funcionamiento de los tamices rotatorios se esquematiza en la figura 6.17. En estos equipos el movimiento de rotación del tamiz y su ligera inclinación promueven el contacto de las partículas con la superficie de tamización y la progresión del material en su interior. Obsérvese que la disposición de los tamices en línea facilita su funcionamiento en régimen continuo. También se utilizan con frecuencia diferentes tipos de tamices vibratorios cuyas características se presentan en la figura 6.18.

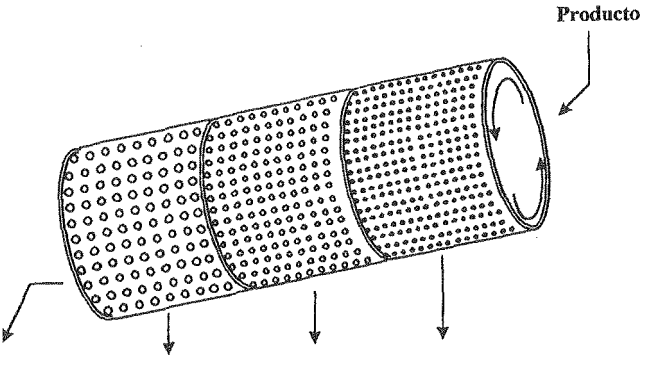


FIGURA 6.17. Esquema de un tamiz rotatorio.

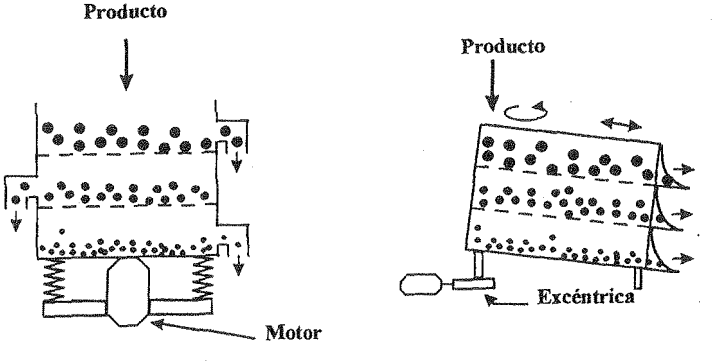


FIGURA 6.18. Representación esquemática de dos tipos de tamices vibratorios.

Eficacia del proceso

Cuando se procede a la tamización de un sólido pulverulento que presenta una determinada distribución de tamaños de partícula (figura 6.19a), el rechazo –es decir, las partículas que no atraviesan el tamiz– estará constituido teóricamente por todas aquéllas cuyo diámetro equivalente de tamización (que denominaremos "grueso") sea mayor que la abertura de malla del tamiz. De manera similar, lo atravesarán, constituyendo el cernido, todas aquellas partículas cuyo diámetro equi-

valente de tamización (que denominaremos "fino") sea menor que la abertura de malla del tamiz. Por lo tanto, el proceso de tamización dará lugar a dos fracciones granulométricas cuyas distribuciones de tamaños no se superponen, al existir un límite de separación entre ambas que corresponde, lógicamente, a la abertura de malla del tamiz utilizado (figura 6.19b). Un proceso ideal como el descrito tiene una eficacia del 100%. Sin embargo, en la práctica, algunas partículas finas permanecen en el rechazo –normalmente a consecuencia de la aplicación de un tiempo de tamización insuficiente– y algunas partículas gruesas atraviesan el tamiz, formando parte del cernido– debido al empleo de tamices deformados o deficientemente calibrados. Ello conduce a que las distribuciones de tamaños de las dos fracciones se superpongan parcialmente (figura 6.19c). Tanto la aparición de finos en el rechazo como la de gruesos en el cernido supone una pérdida en la eficacia del proceso.

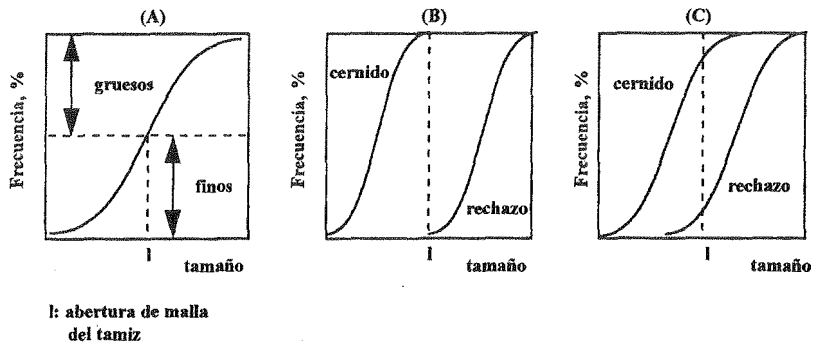


FIGURA 6.19. Distribución de tamaños de partícula en el material de alimentación (A) y en el cernido y rechazo de un proceso de tamización ideal (B) y real (C).

Para expresar cuantitativamente la eficacia, se puede acudir a la siguiente aproximación. Supongamos que se tamizan A gramos de un material, originándose C gramos de cernido y R gramos de rechazo, de manera que: $A = C + R$. Se define como índice de cernido (Ic) el porcentaje del peso de material que atraviesa el tamiz; es decir:

$$Ic = \frac{C}{A} \cdot 100 \qquad [6.6]$$

Del mismo modo se define el índice de rechazo, I_R, como:

$$I_R = \frac{R}{A} \cdot 100 \qquad [6.7]$$

Obviamente, $I_C + I_R = 100$

Para evaluar la eficacia es necesario, además, determinar en el material de partida, en el cernido y en el rechazo, las proporciones de finos y de gruesos, que denominaremos F_A y G_A, F_C y G_C y F_R y G_R, respectivamente.

A partir de estos datos se define la eficacia del proceso referida a finos, E_F, como

$$E_F = I_C \cdot \frac{F_C}{F_A} \cdot 100 \qquad [6.8]$$

y la referida a gruesos, E_G, como

$$E_G = I_C \cdot \frac{G_C}{G_A} \cdot 100 \qquad [6.9]$$

La eficacia global o rendimiento del proceso viene dada por

$$E = E_F - E_G \qquad [6.10]$$

Nótese que la presencia de gruesos en el cernido lleva consigo una reducción en el valor de E_F, en tanto que la presencia de finos en el rechazo incrementa el valor de E_G. Ambos hechos conducen a una reducción en la eficacia global del proceso de separación.

B) Sedimentación

El fundamento de este grupo de métodos coincide con el de los procedimientos de análisis granulométrico descritos en el capítulo 2; es decir, la velocidad de sedimentación de las partículas de un sólido en el seno de un fluido depende de su tamaño. Consecuentemente, también resultan equivalentes los límites inferiores de tamaño de partícula que permiten separar, que se sitúan en unas 2 micras para los métodos de sedimentación por gravedad y en unas 0,5 micras para los de sedimentación centrífuga. Sin embargo, la mayor parte de los procedimientos de análisis granulométrico por sedimentación no resultan adecuados, ni siquiera a peque-

ña escala, como técnicas de separación. Ello es debido a que se trata de procedimientos de sedimentación homogénea, que no permiten una separación física eficaz de las distintas fracciones granulométricas del producto. Recuérdese que en estos equipos, transcurrido cierto tiempo de sedimentación, únicamente permanecerán en suspensión algunas de las partículas menores a un determinado tamaño. Si en ese momento se retira la suspensión, podrá obtenerse el producto desprovisto de las partículas mayores de ese tamaño, que habrán completado su proceso de sedimentación. No obstante, en el sedimento formado, estarán también presentes algunas partículas de menor tamaño, con la consiguiente pérdida de eficacia en el proceso de separación (figura 6.20).

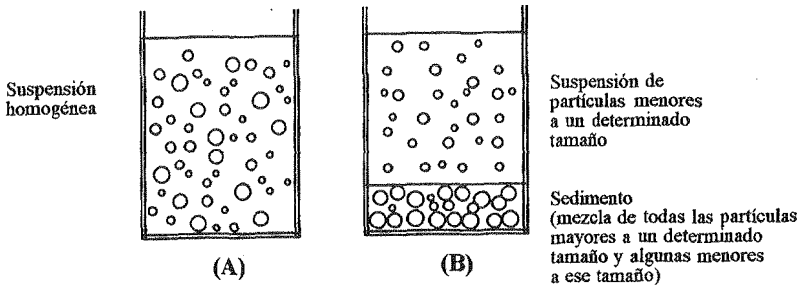


FIGURA 6.20. Estados de la cámara de sedimentación en métodos de sedimentación homogénea. (A) Inicial y (B) transcurrido cierto tiempo.

Las cámaras de sedimentación continua, cuyas características se esquematizan en la figura 6.21, son equipos adaptados para la separación de partículas en función de su tamaño. Su funcionamiento es muy sencillo. Por la parte superior de la cámara, se hace entrar una suspensión del sólido cuyas partículas se pretende separar. En el interior de la cámara, las partículas estarán sometidas a la acción de dos fuerzas: la que proviene del movimiento del fluido (de la misma intensidad para todas las partículas) y la de sedimentación (cuya intensidad depende de su tamaño). La resultante de ambas fuerzas, que define la trayectoria de las partículas, determina la distancia horizontal que recorrerán al sedimentar y, por lo tanto, el alveolo de descarga en el que quedarán recogidas. Así, cuanto mayor sea el tamaño de una partícula, más "vertical" será la trayectoria que describe y más próximo al lugar de entrada de la suspensión se hallará su alveolo de descarga.

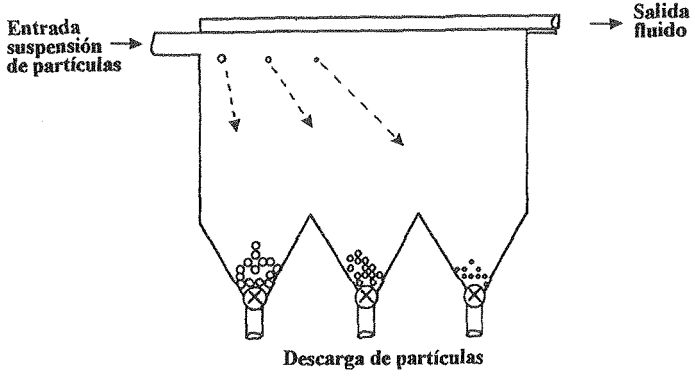


FIGURA 6.21. Esquema de una cámara de sedimentación continua.

En las cámaras de sedimentación continua es posible modular el tamaño de las partículas que quedan retenidas en los distintos alveolos, regulando la velocidad de entrada de la suspensión.

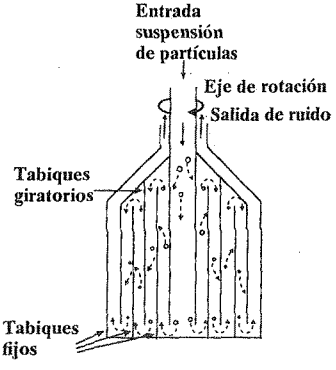


FIGURA 6.22. Esquema de una multicámara de sedimentación centrífuga.

También los métodos de sedimentación centrífuga requieren una adaptación para ser útiles como técnicas de separación. Un ejemplo de ello lo constituyen las denominadas "multicámaras centrífugas", cuya estructura se presenta en la figura 6.22. Obsérvese la existencia de tabiques concéntricos incompletos que corres-

ponden, alternativamente, al recipiente fijo y al elemento rotatorio, que dotan al equipo de una estructura multicámara. La suspensión del sólido efectuará, en su interior, el recorrido indicado. Las partículas estarán sometidas, una vez más, a la acción de dos fuerzas: la que proviene del flujo de la suspensión y una fuerza centrífuga tanto más intensa cuanto más alejadas se encuentren del eje de rotación. Por ello, las partículas continuarán en suspensión hasta que la fuerza centrífuga resulte suficiente para que se adhieran sobre un determinado tabique. De esta manera, cuanto menor sea el tamaño de una partícula, más externa será la cámara en la que quedará retenida.

Los separadores ciclónicos constituyen un grupo especial de equipos dentro de la modalidad de sedimentación centrífuga. Permiten la separación de partículas suspendidas en corrientes de aire. En la figura 6.23 se presenta un esquema de su estructura. La suspensión del sólido penetra tangencialmente por la parte superior de la cámara y describe una trayectoria espiral descendente en la periferia de la cámara, hasta el fondo de la misma. Entonces, la corriente asciende describiendo una espiral más estrecha, concéntrica con la de entrada, y abandona la cámara a través de la conducción de salida. Las presiones a las que se hace entrar la suspensión en los separadores ciclónicos determinan que la fuerza centrífuga a que se ven sometidas las partículas tome valores comprendidos entre 5 y 2.500 g. Aquellas partículas cuyo tamaño resulte suficientemente grande serán lanzadas contra las paredes de la cámara, depositándose en el fondo del recipiente, en tanto que las restantes partículas abandonarán el separador ciclónico con la corriente de aire.

Las dimensiones de la cámara y la presión de entrada de la suspensión son los factores condicionantes del tamaño de las partículas que quedan retenidas en el colector.

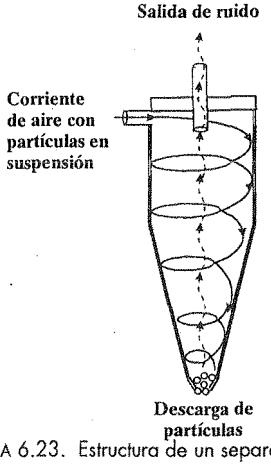


FIGURA 6.23. Estructura de un separador ciclónico.

C) Elutriación

Los procedimientos de separación por elutriación pueden considerarse como una variante de los de sedimentación descritos en el epígrafe anterior. En estos últimos, el fluido en el que se encuentran suspendidas las partículas del sólido permanece estacionario con respecto al movimiento de sedimentación de éstas que, como se ha indicado, tiene lugar a velocidad dependiente de su tamaño. Por el contrario, en las técnicas de elutriación se establece una corriente de fluido en sentido contrario al de sedimentación de las partículas. A consecuencia de ello, únicamente se observará la sedimentación de las partículas cuya velocidad sea superior a la del movimiento de fluido. Las restantes partículas serán arrastradas por la corriente de fluido. Estos conceptos se ilustran gráficamente en la figura 6.24 y permiten adelantar fácilmente que las partículas del sólido quedarán divididas en dos fracciones: las que sedimentan y las que no lo hacen. Lógicamente, el tamaño de las partículas que formarán parte de cada una de las fracciones depende de la velocidad de desplazamiento del fluido.

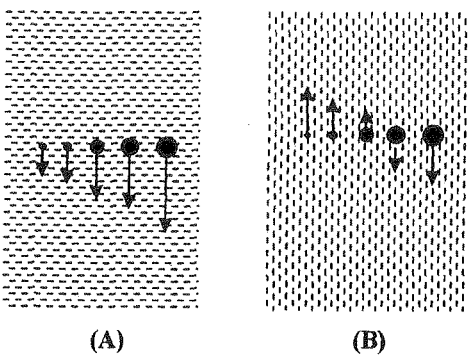


FIGURA 6.24. Sentido y velocidad de desplazamiento de las partículas en función de su tamaño en cámaras de sedimentación (A) y de elutración (B).

En la práctica, el tamaño de partícula de "corte" de las dos fracciones granulométricas no corresponde a un valor bien definido al establecerse un gradiente de velocidades de desplazamiento del fluido entre las zonas central y periférica de las cámaras de elutriación. A consecuencia de ello, el tamaño de las partículas que sedimentan en las zonas más externas de la cámara resulta menor que el que corresponde al centro de la misma.

Cuando se pretende obtener diferentes fracciones granulométricas de un sólido, se utilizan los denominados "elutriadores multietapa" que, como se detalla en

la figura 6.25, están constituidos por un cierto número de cámaras de elutriación conectadas en serie. En cada una de estas cámaras se recoge un sedimento formado por aquellas partículas cuya velocidad de sedimentación es mayor que la de desplazamiento del fluido, pasando las restantes a la siguiente unidad. Obsérvese que, para que sedimenten partículas en cada una de las unidades del elutriador, es necesario reducir progresivamente la velocidad de la corriente de fluido. Este requisito se consigue fácilmente aumentando la sección circular de las sucesivas unidades.

La combinación de distintas velocidades de flujo de la suspensión de entrada al elutriador con diferentes secciones de sus unidades permite modular ampliamente los tamaños de partícula de las fracciones granulométricas que se obtendrán en el proceso de separación.

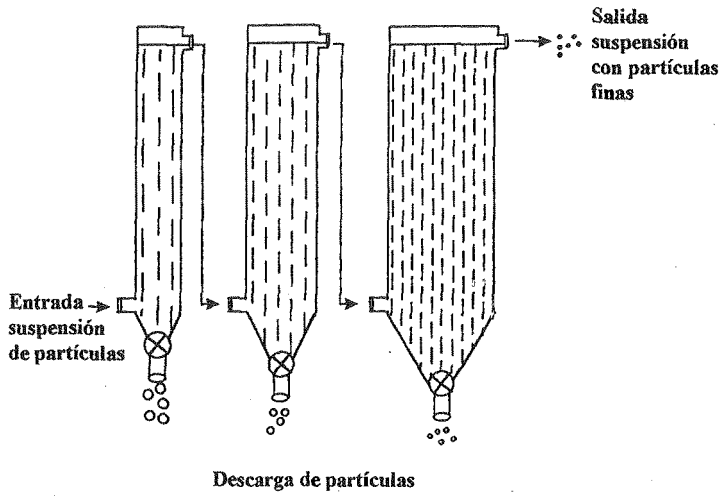


FIGURA 6.25. Representación esquemática de un elutriador multietapa.

En los elutriadores descritos, es el agua el fluido habitualmente utilizado. Ello plantea problemas obvios para conseguir la separación de las partículas de sólidos hidrosolubles, por lo que se han desarrollado equipos alternativos en los que se sustituye el agua por corrientes de aire.

En términos generales, el límite inferior de tamaños de partícula que pueden separarse por elutriación se sitúa alrededor de 10 micras. Si se requiere la separación de partículas de tamaño menor, se puede acudir al empleo de elutriadores centrífugos con los que es posible alcanzar tamaños inferiores a 1 micra.

6.2.2. *Criterios de selección del procedimiento de separación*

Los principales factores que condicionan la elección de la técnica de separación más adecuada en cada caso concreto son el tamaño de partícula y la solubilidad del sólido. En el cuadro 6.3 se han resumido los intervalos de tamaño de partícula en los que resultan más eficaces los distintos procedimientos, junto con el tipo de fluido que emplean. Lógicamente, la utilización de suspensiones acuosas está específicamente contraindicada para la separación de partículas de productos hidrosolubles.

CUADRO 6.3
Criterios de selección de los procedimientos de separación de partículas

TÉCNICA	INTERVALO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)	FLUIDO UTILIZADO
Tamización	5-10.000	Aire
Sedimentación		
Gravedad	2-10.000	Agua
Centrífuga	2-0,1	Agua o aire
Ciclones	1-25	Aire
Elutriación		
Gravedad	10-200	Aire o agua
Centrífuga	20-0,2	Aire o agua

6.3. Mezclado de sólidos

6.3.1. *Introducción*

El mezclado de sólidos pulverulentos es una de las operaciones básicas que se aplica con mayor frecuencia en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Ello tiene su origen en que la práctica totalidad de las formas de dosificación sólidas están constituidas por dos o más componentes, que deben mezclarse adecuadamente.

Por otra parte, la importancia de esta operación resulta obvia en relación con algunos aspectos. Así, la uniformidad de contenido en principio activo de numerosas formas de dosificación depende, directamente, del proceso de mezcla de sus componentes. Menos obvia, aunque no menos importante, es la trascendencia del mezclado sobre otras propiedades de algunas formas farmacéuticas. En este sentido, se puede señalar que la resistencia mecánica de los comprimidos puede verse profundamente afectada por la duración del proceso de mezcla del agente lubri-

ficante con los restantes componentes de la formulación. Asimismo, las notables diferencias observadas en la biodisponibilidad de algunos principios activos (por ejemplo, digoxina e hidrocortisona) cuando se administran en comprimidos se han atribuido al procedimiento de mezcla utilizado.

Sin embargo, los aspectos teóricos de esta operación están, hasta el momento, muy poco desarrollados. Prueba de ello es que existen ciertas dificultades, incluso, para presentar una definición apropiada. Tradicionalmente, el mezclado de sólidos se ha considerado como una aleatorización de las partículas de los componentes de la mezcla. No obstante, en los últimos años, se ha llamado la atención acerca de la necesidad de contemplar ciertos procesos de mezcla como procesos de ordenación de partículas.

La ordenación y la aleatorización de las partículas dan lugar a mezclas de características muy diferentes. En la figura 6.26 se presentan las mezclas límite a que conducen ambos procesos para un sistema muy sencillo. Esta representación sirve de base para ilustrar algunos conceptos importantes. Si, por ejemplo, estas mezclas se dividen en pequeñas porciones de dos partículas, la composición de cada una de ellas será la misma si proceden de la mezcla ordenada (una partícula blanca y una negra). En cambio, resulta fácil comprobar que en la mezcla aleatoria pueden obtenerse grupos formados por dos partículas blancas, dos negras o una blanca y una negra, debido a la disposición al azar de las partículas. Obsérvese también que, en este tipo de mezcla, a medida que se incrementa el tamaño de las porciones, su composición se va aproximando a la de la mezcla (50% de partículas blanca y 50% de negras). Si se reduce la proporción de uno de los componentes de la mezcla aleatoria (figura 6.27), resulta necesario incrementar aún más el tamaño de las porciones para que su composición sea similar a la de la mezcla.

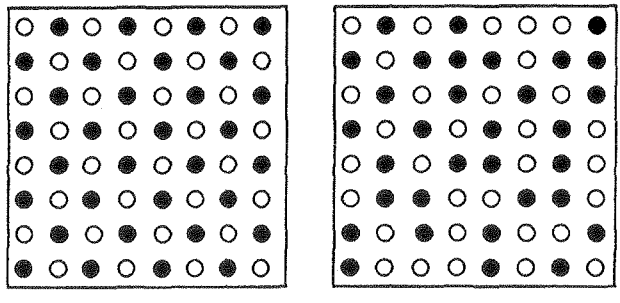


FIGURA 6.26. Tipos de mezcla para dos componentes en proporciones 50% ○, 50% ●. (A) Ordenada, (B) aletoria.

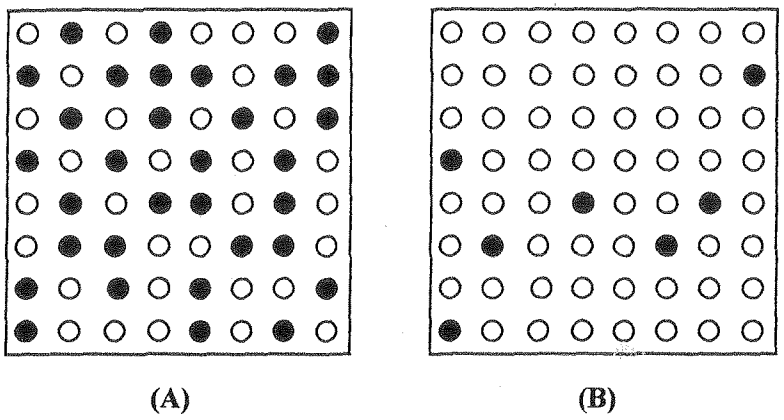


FIGURA 6.27. Mezclas aleatorias de dos componentes en proporciones (A) 50% •, 50% ○, y (B) 10% •, 90% ○.

La importancia práctica de estos aspectos proviene de que en Tecnología Farmacéutica es habitual llevar a cabo la subdivisión de las mezclas en pequeñas fracciones que constituirán las unidades de administración (cápsulas, comprimidos, etc.). La influencia del tipo de mezcla sobre la composición de estas unidades debe resultar obvia.

Aunque las mezclas que se utilizan normalmente no se comportan como mezclas ordenadas o aleatorias ideales, sus propiedades se aproximan a las de una u otra en función de la intensidad de las interacciones interparticulares. Así, el concepto de mezcla aleatoria resulta adecuado como base del mezclado de componentes poco cohesivos. La mezcla de productos que fluyen libremente puede incluirse en esta categoría. Por el contrario, el concepto de mezcla ordenada es apropiado para componentes cohesivos, cuyas partículas interaccionan con fuerzas de notable intensidad. Este tipo de mezclas se origina, con cierta frecuencia, con productos micronizados. Cuando éstos se mezclan con otro componente (portador) cuyo tamaño de partícula es claramente mayor, se puede producir su adsorción (ordenación) en la superficie de las partículas del portador (figura 6.28).

La pequeña intensidad de las interacciones entre las partículas de los componentes de mezclas aleatorias determina que el principal problema que plantea este tipo de mezclas sea el de la separación (segregación) de sus componentes. Del mismo modo, la notable cohesividad de las partículas que dan lugar a mezclas ordenadas conduce a que el aspecto más problemático en este tipo de mezclas sea conseguir que se produzca la rotura de los aglomerados de partículas, de todos o de algunos de sus componentes, para que tenga lugar su ordenación.

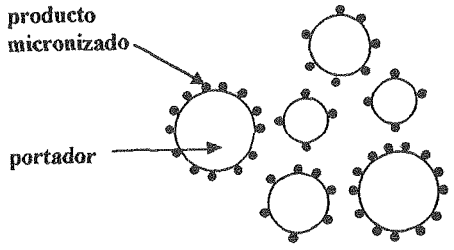


FIGURA 6.28. Formación de mezclas ordenadas de producto micronizado-portador.

6.3.2. *Mecanismo de mezclado*

En las operaciones de mezclado de sólidos, la interposición de las partículas de los distintos componentes tiene lugar a través de dos mecanismos principales:

— Mecanismo convectivo (mezcla convectiva), que implica la transferencia de grupos de partículas de un componente a regiones ocupadas por otro.
— Mecanismo difusivo (mezcla difusiva), que implica la transferencia de partículas individuales de un componente a regiones ocupadas por otro.

En la figura 6.29 se ilustran los dos mecanimos de mezcla, así como los efectos producidos por la combinación de ambos.

Aunque algunos autores contemplan un tercer mecanismo, el mezclado por cizallamiento, que implica la formación de planos de deslizamiento de las partículas, la tendencia general es considerarlo como una variante de la mezcla convectiva.

Para que el proceso de mezcla tenga lugar a través de cualquiera de los mecanismos indicados, es necesario que se produzcan desplazamientos relativos entre las partículas de sus componentes. Como se comentó en el capítulo 2, las fuerzas que actúan sobre las partículas de un sólido pulverulento se pueden dividir en dos grandes grupos: las que promueven el desplazamiento relativo entre partículas o grupos de partículas adyacentes y las que tienden a mantener las partículas en posiciones fijas. En las operaciones de mezcla, el primer grupo lo constituyen las fuerzas de aceleración producidas por movimientos de rotación y traslación, inducidos por los equipos de mezclado. Además, la fuerza de la gravedad también actúa y ejerce su acción sobre todas las partículas en función de su masa.

En la segunda categoría de fuerzas se deben incluir aquellas que configuran las fuerzas de cohesión. Dado que, para que tenga lugar el proceso de mezcla, la intensidad de las fuerzas del primer grupo debe superar a la de las del segundo, en el caso de mezclas aleatorias, las fuerzas externas a aplicar serán de pequeña magnitud.

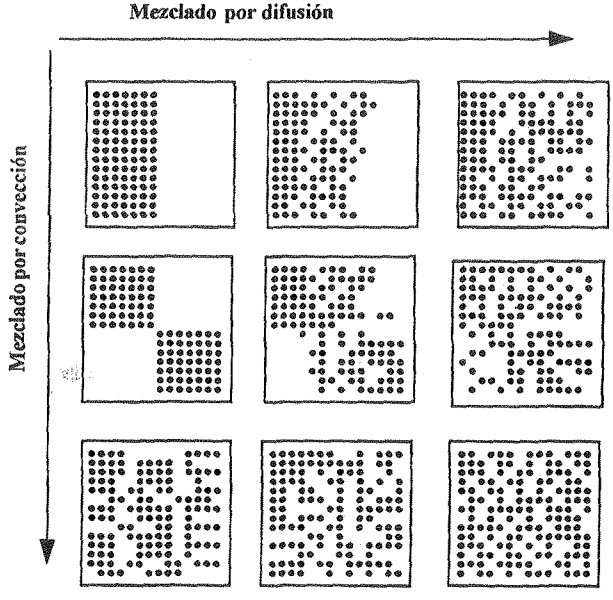


FIGURA 6.29. Mecanismos básicos de mezclado.

Por el contrario, la considerable intensidad de las fuerzas de cohesión en mezclas ordenadas, requerirá la aplicación de fuerzas externas más intensas con el fin de romper los aglomerados de partículas de sus componentes.

6.3.3. *Mecanismos de segregación*

Como se indicó previamente, el principal problema que plantean las mezclas de materiales poco cohesivos es la tendencia a la segregación de sus componentes. En algunos casos, este problema puede adquirir tal magnitud que, si se quieren conseguir mezclas estables, se hace necesario modificar las propiedades de algún componente o aplicar otras operaciones simultáneamente a la de mezclado. La segregación puede tener lugar por la simple acción de la gravedad. Este fenómeno es importante cuando existen grandes diferencias en el tamaño de partícula y/o la densidad de los componentes de la mezcla. En este caso, las partículas más pequeñas (en especial si son las más densas) se deslizarán a través de los espacios interparticulares concentrándose en la parte inferior de los recipientes (figura 6.30). La aplicación de fuerzas externas, como vibraciones mecánicas o golpeteos, favorecen lógicamente, la aparición de este fenómeno.

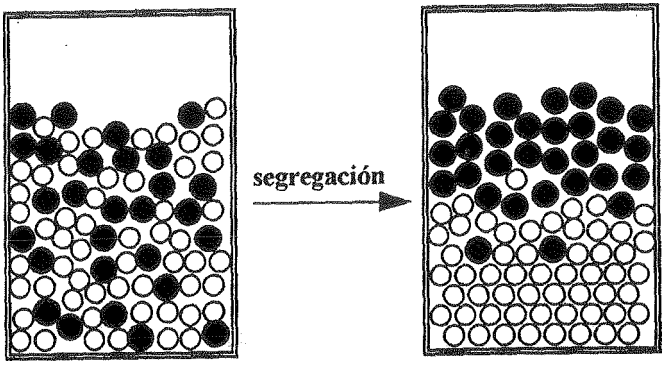


FIGURA 6.30. Segregación de componentes por diferencias de tamaño de partícula en mezclas aleatorias.

Los procesos de segregación en mezclas ordenadas están dificultados por la notable cohesividad de sus componentes. En esta situación, la pérdida de homogeneidad suele provenir de una saturación de los lugares de unión disponibles en la superficie de las partículas del portador. También se han descrito fenómenos de desplazamiento de las partículas adsorbidas al incorporar a la mezcla otros componentes con mayor afinidad por el portador (figura 6.31).

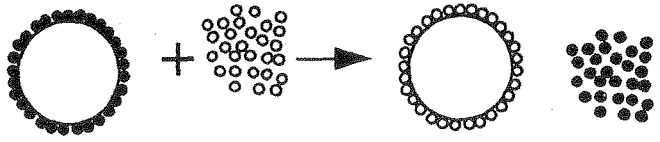


FIGURA 6.31. Segregación por desplazamiento en una mezcla ordenada.

6.3.4. Índices de mezclado

Los índices de mezclado son parámetros que permiten cuantificar el grado de homogeneidad alcanzado en un proceso de mezcla. La mayor parte de los índices propuestos se basan en la consideración del mezclado como un proceso de aleatorización de partículas. Para su obtención, es necesario tomar una serie de muestras en distintos puntos de la mezcla y analizar la proporción de un componente en cada

una de ellas. El valor de desviación estándar entre muestras, para la proporción de ese componente, constituye una medida de la homogeneidad de la mezcla. Obviamente, cuanto menor sea este valor de desviación estándares, más homogénea será la mezcla.

Para el cálculo de la desviación estándar se debe utiliza la expresión

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(x_i - \bar{x}\right)^2}{n-1}} \qquad [6.11]$$

en la que x_i representa la proporción del componente en cada una de las n muestras analizadas y x la proporción de ese componente en la mezcla

Lacey estableció los valores máximo, σ_0, y mínimo, σ_R, de desviación estándar para una mezcla binaria ideal cuyos componentes están constituidos por partículas esféricas y de idéntico tamaño. Estos valores, que corresponden al sistema completamente separado y al sistema completamente aleatorizado, vienen dados por:

$$\sigma_0 = \sqrt{\bar{x}\left(1-\bar{x}\right)} \qquad [6.12]$$

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{\bar{x}\left(1-\bar{x}\right)}{N}} \qquad [6.13]$$

donde N representa el tamaño de las muestras. Obsérvese que, como se comentó en la introducción de este capítulo, a medida que se incrementa el tamaño de las muestras, su composición se hace más homogénea; es decir, se va reduciendo el valor de σ_R.

Aunque se han derivado otras expresiones, útiles para mezclas multicomponente, en la práctica, y con independencia de la complejidad de las mezclas, se utilizan los valores de σ_0 y σ_R propuestos por Lacey, ya que, habitualmente, interesa conocer la homogeneidad de la mezcla con respecto a un componente específico (por ejemplo, el principio activo).

A partir de los valores de σ, σ_0 y σ_R, es posible obtener distintos índices de mezclado (M). Entre ellos, los que más se utilizan son los siguientes:

$$M = \frac{\sigma_R}{\sigma} \qquad [6.14]$$

$$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2} \qquad [6.15]$$

$$M = \sqrt{\frac{\lg \sigma_0^2 - \lg \sigma^2}{\lg \sigma_0^2 - \lg \sigma_R^2}} \qquad [6.16]$$

que fueron propuestos por Poole, Lacey, Ashton y Valentin, respectivamente. Como puede comprobarse, el valor de estos índices va aumentando a medida que la mezcla se homogeniza, hasta alcanzar el valor unidad cuando se consigue la completa aleatorización de las partículas ($\sigma = \sigma_R$) (véase ejemplo 6.1).

En el caso de mezclas perfectamente ordenadas, el valor mínimo de desviación estándar entre muestras será, lógicamente, igual a cero.

Recientemente se han propuesto otras aproximaciones para cuantificar la homogeneidad de las mezclas. Una de las más prometedoras es la que utiliza el denominado "índice de coordinación" (número de partículas de un componente en contacto con una partícula de otro componente). No obstante, el interés de esta aproximación, hasta el momento, se limita a un plano teórico.

La estructura de los índices de mezclado descritos pone de manifiesto la importancia de la operación de toma de muestras. Para que ésta resulte adecuada, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos:

- El número de muestras debe ser suficientemente elevado para que resulten representativas de la totalidad de la mezcla. Por ello, los puntos de muestreo deben cubrir las distintas zonas del mezclador. En general, si el número de muestras es inferior a 10, el muestreo debe considerarse insuficiente.
- El tamaño de las muestras debe fijarse en función del fin al que se vaya a destinar la mezcla. Así, si se pretende dividir en pequeñas unidades, el tamaño de las muestras debe coincidir con el de éstas.
- En mezclas poco cohesivas, la toma de muestras no debe inducir la segregación de componentes.

EJEMPLO 6.1

Se quiere obtener la mezcla de dos componentes A y B en proporciones del 40 y 60%, respectivamente, y con idéntico tamaño de partícula. Para conocer el grado de mezcla alcanzado a distintos tiempos se tomaron 10 muestras al azar de la mezcla, muestras que contienen 100 partículas cada una, en las que se determinó el número de partículas del componente B.

Las interacciones entre partículas, por ser de pequeña magnitud, permiten adoptar el criterio de mezcla aleatoria.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tiempo (min)	Partículas del componente B (%)									
20	10	90	90	30	50	30	70	80	90	10
40	80	90	30	50	40	60	80	60	30	90
60	60	60	40	40	60	70	50	30	80	80
80	60	60	40	40	60	50	60	70	30	60

a) Obtener el valor de la desviación estándar máxima y mínima para el sistema totalmente separado y totalmente mezclado.

b) Obtener el valor de los distintos índices de mezclado para los diferentes tiempos de muestreo,

Solución

a)

	Tiempo	σ
$\sigma_0 = 49.0$ $\sigma_R = 4.9$	20	33,1
	40	23,3
	60	17,0
	80	12,5

b)

ÍNDICE	20 min	40 min	60 min	80 min
$M = \frac{\sigma_R}{\sigma}$	0,15	0,21	0,29	0,39
$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2}$	0,55	0,78	0,89	0,94
$M = \sqrt{\frac{\lg\sigma_0^2 - \lg\sigma^2}{\lg\sigma_0^2 - \lg\sigma_R^2}}$	0,41	0,57	0,68	0,77

6.3.5. Velocidad de mezclado

El estudio de la cinética del mezclado encierra un interés considerable, ya que suministra información de utilidad a la hora de establecer el tiempo necesario para

obtener mezclas con un grado de homogeneidad adecuado, comparar la eficacia de distintos aparatos y técnicas de mezclado y profundizar en el conocimiento de los mecanismos básicos del proceso.

A pesar de su interés, la cinética de mezclado es uno de los aspectos menos desarrollados desde un punto de vista teórico, debido a que, hasta el momento, se han utilizado casi exclusivamente ecuaciones empíricas para su caracterización. Una de las más empleadas es la exponencial propuesta por Lacey,

$$M = A(1 - e^{-k \cdot t}) \qquad [6.17]$$

en la que K representa la constante de velocidad de mezclado, y el valor A corresponde al grado máximo de mezcla que puede alcanzarse (obsérvese que M = A para $t \to \infty$). En la figura 6.32 se presenta la evolución del índice de mezclado en el tiempo que predice esta ecuación.

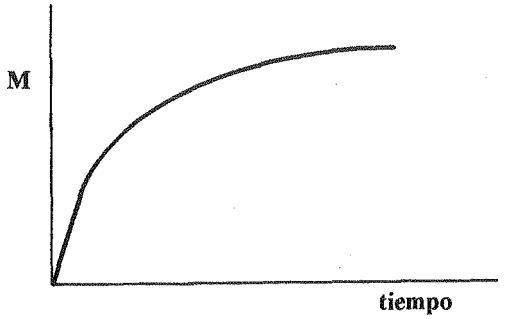


FIGURA 6.32. Evolución en el tiempo del índice de mezclado (M) de acuerdo con la ecuación exponencial propuesta por Lacey.

Aunque, en términos generales, esta ecuación resulta útil a la hora de caracterizar las etapas centrales del proceso, para mezclas poco cohesivas presenta dos limitaciones importantes (figura 6.33):

— La carga del mezclador puede provocar incrementos importantes en el valor inicial del índice de mezclado, alejándose por lo tanto del valor M = 0 que predice la ecuación para t = 0.
— A partir de un tiempo determinado, se observan variaciones cíclicas en los valores de los índices de mezclado a consecuencia de un predominio alter-

nativo de los procesos de mezcla y de segregación, variaciones que quedan sin cuantificar en la ecuación exponencial propuesta.

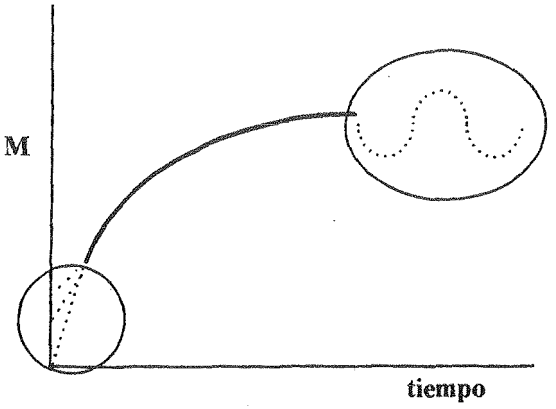


FIGURA 6.33. Limitaciones de la ecuación exponencial propuesta por Lacey para predecir la evolución de los valores de índice de mezclado (M) en las fases inicial y final del proceso.

Otro tipo de aproximaciones son las derivadas por analogía de la mezcla con otros procesos de tipo físico-químico. En ese sentido, algunos autores han propueso la utilización de la 2ª ley de Fick para predecir la velocidad de mezclado difusivo.

6.3.6. *Equipos de mezclado*

Los equipos de mezclado, en función de las características del dispositivo que induce los movimientos relativos de las partículas de los componentes de la mezcla, suelen clasificarse en las tres categorías siguientes:

- *Mezcladores móviles.* En los equipos de este grupo, el proceso tiene lugar como consecuencia del movimiento de rotación de los recipientes que contienen los componentes de la mezcla.
- *Mezcladores estáticos con agitación interna.* Están constituidos por recipientes fijos que contienen en su interior los elementos necesarios para impulsar los movimientos del material a mezclar.
- *Mezcladores estáticos.* Este tipo de mezcladores carece de elementos móviles; el mezclado se produce por la progresión del material en su interior.

Otro criterio de interés para clasificar los equipos de mezclado es su régimen de funcionamiento. Aunque la mayor parte de las operaciones de mezclado con productos farmacéuticos se lleva a cabo en régimen de lotes, algunos autores han llamado la atención acerca de la conveniencia de llevar a cabo el proceso en continuo, en especial cuando se manejan mezclas con tendencia acusada a la segregación de componentes.

A continuación se describen las características de algunos de los mezcladores más utilizados en el campo de la Tecnología Farmacéutica.

A) Mezcladores móviles

En la figura 6.34 se presentan, de forma esquemática, cuatro tipos de mezcladores móviles. Se trata de recipientes, con formas geométricas diferentes, que se llenan parcialmente con el material que se va a mezclar y que efectúan un movimiento de rotación sobre un eje horizontal.

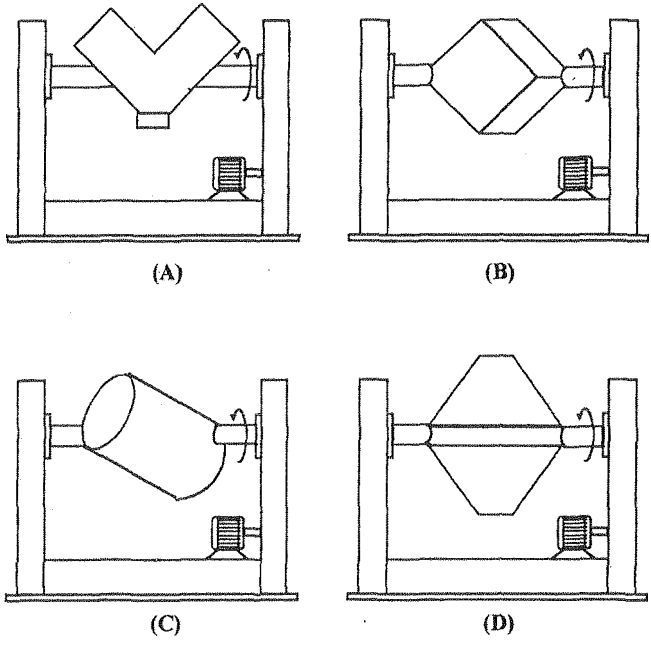


FIGURA 6.34. Representación esquemática de cuatro tipos de mezcladores móviles: (A) en "V", (B) cúbico, (C) cilíndrico y (D) de doble cono.

Una de las características comunes a los mezcladores móviles es que la acción de mezclado, mayoritariamente de tipo difusivo, resulta muy suave. Aunque esto puede resultar interesante para evitar el desmoronamiento de materiales friables, la intensidad de la agitación puede resultar insuficiente para romper los aglomerados de partículas de productos cohesivos. Para obviar este problema, con cierta frecuencia se instalan en su interior dispositivos intensificadores de la agitación, cuyas características se presentan en la figura 6.35.

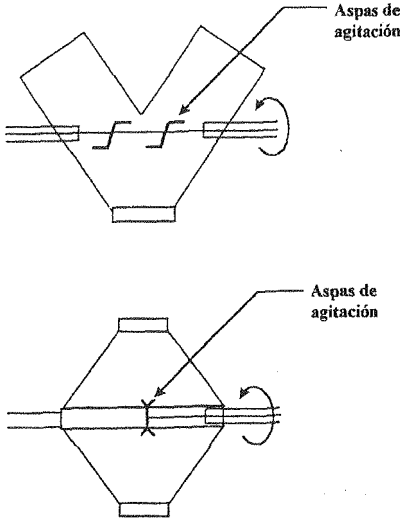


FIGURA 6.35. Esquema de mezcladores en "V" y doble cono dotados de sistemas intensificadores de agitación.

Como puede observarse, los mezcladores móviles presentan cierta asimetría respecto del eje de rotación. Esta asimetría resulta esencial para incrementar la contribución de la mezcla convectiva al proceso, haciéndolos adecuados para una mayor variedad de materiales.

Entre los principales factores que condicionan la eficacia del mezclado en estos equipos cabe señalar los siguientes:

— *Carga del material.* Con independencia de la forma geométrica del mezclador, la mayor eficacia se alcanza cuando los componentes de la mezcla ocupan un tercio del volumen del recipiente.

— *Velocidad de rotación.* En términos generales, se puede afirmar que cuanto mayor sea la velocidad de rotación, mayor será la contribución de la mezcla convectiva al proceso. No obstante, si se incrementa excesivamente la velocidad de rotación, las partículas comienzan a moverse en consonancia con el mezclador y la acción de mezclado se detiene. La velocidad óptima de rotación (que se sitúa entre 30 y 100 rpm) será tanto menor cuanto mayor sea el tamaño del mezclador. Ello es debido a que, para la misma velocidad de rotación, la velocidad lineal de las partículas en las zonas periféricas del mezclador aumenta con las dimensiones de éste.

Una descripción de los mezcladores móviles quedaría incompleta sin hacer referencia a los mezcladores túrbula. En estos equipos, el recipiente cilíndrico con los componentes de la mezcla efectúa un complicado movimiento tridimensional, que provoca fuertes turbulencias en el material, permitiendo aumentar la eficacia del proceso y reducir su duración.

Los mezcladores en "V", por su versatilidad, son los más utilizados a escala pequeña e intemedia, en tanto que los de doble cono son los de elección para mezclas industriales.

Las principales ventajas de los mezcladores móviles se refieren a la facilidad de las operaciones de carga y descarga de material, de limpieza y de mantenimiento. Al lado de estas ventajas, este tipo de mezcladores no son adecuados para mezclar materiales poco cohesivos, ya que el mecanismo difusivo no es el más adecuado para prevenir el proceso de segregación.

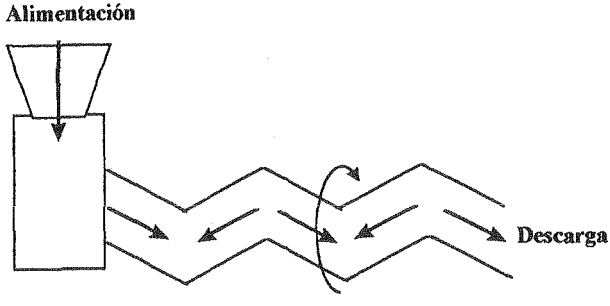


FIGURA 6.36. Esquema de un mezclador en "V" adaptado para funcionamiento en régimen continuo.

Los equipos descritos hasta aquí son útiles exclusivamente para el mezclado de productos en lotes. Una variante del mezclador en "V", como la que se presenta en la figura 6.36, permite llevar a cabo el proceso en régimen continuo. Como pue-

de observarse, está constituido por varias unidades de mezclado conectadas en serie. Los componentes de la mezcla se introducen a través de un extremo del mezclador, descargándose la mezcla por el extremo opuesto. Por efecto de la rotación, aproximadamente la mitad del material presente en cada unidad en "V" retorna hacia el extremo de alimentación, en tanto que la otra mitad pasa a la unidad siguiente. Además, la pequeña inclinación del eje de rotación determina que el material progrese paulatinamente hacia la zona de descarga.

B) Mezcladores estáticos con agitación interna

Dentro de este grupo son los mezcladores de cintas (figura 6.37) y los mezcladores orbitales de tornillo interno (figura 6.38) los más utilizados.

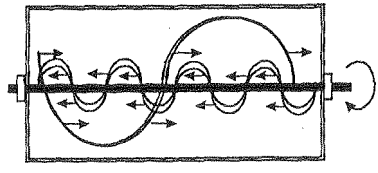


FIGURA 6.37. Representación esquemática de un mezclador de cintas.

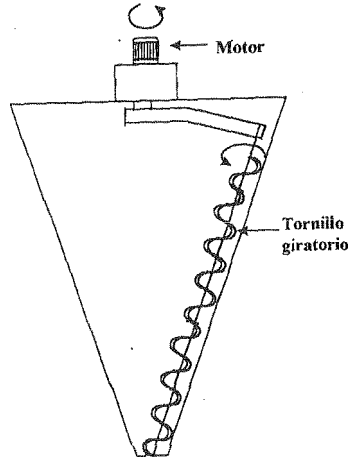


FIGURA 6.38. Representación esquemática de un mezclador orbital de tornillo interno.

En los mezcladores de cintas, el elemento activo está constituido por dos cintas helicoidales que giran sobre el mismo eje en el interior de la cámara de mezclado. Una de las cintas mueve el material lentamente en un sentido y la otra rápidamente en sentido contrario. Por ello, el mecanismo de mezclado preponderante es de tipo convectivo. Otro aspecto que merece ser destacado es que, durante el mezclado, los materiales pueden verse sometidos a presiones elevadas entre las cintas o contra las paredes del mezclador. Por este motivo, estos equipos no son adecuados para la mezcla de materiales friables. Una de las mayores críticas que reciben los mezcladores de cintas se refiere a la existencia de "zonas muertas" para el mezclado en los extremos de la cámara. Este aspecto es especialmente importante si, con posterioridad, se pretende dividir la mezcla en pequeñas unidades.

Los mezcladores orbitales de tornillo interno están constituidos por recipientes troncocónicos en cuyo interior se sitúa un brazo articulado unido a un tornillo sin fin con elementos helicoidales, que efectúa un movimiento de tipo planetario. Los movimientos que experimenta el material por efecto de la rotación del brazo articulado determinan que en este mezclador se obtengan combinaciones muy equilibradas de las mezclas difusiva y convectiva, lo que los hace adecuados para mezclar una gran variedad de productos.

Los mezcladores "doble z" (figura 6.39) y planetarios (figura 6:40) son muy utilizados para el premezclado de materiales que se van a someter a procesos de granulación por vía húmeda. Su estructura resulta adecuada para el malaxado de masas humectadas, puesto que consiguen una distribución muy homogénea del líquido de humectación. Además, la geometría de sus aspas (o paletas) rotatorias determina que las "zonas muertas" para el mezclado resulten mínimas.

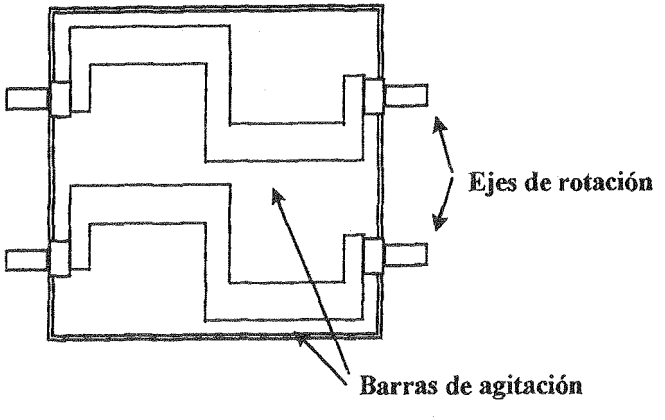


FIGURA 6.39. Representación esquemática de un mezclador-malaxador "doble z".

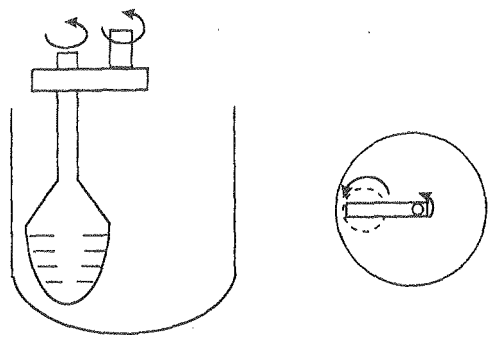


FIGURA 6.40. Esquema de un mezclador planetario.

Cabe señalar, por último, la utilidad de algunos molinos, en especial los de martillos y los de cuchillas, para llevar a cabo procesos de pulverización y de mezcla de manera simultánea.

C) Mezcladores estáticos

Su estructura es muy sencilla, ya que están constituidos simplemente por conducciones que llevan en su inteior una serie de tabiques incompletos que actúan como deflectores (figura 6.41). El paso de material a través de estas conducciones provoca su repetida subdivisión y recombinación. Este tipo de mezcladores, que actúa en su mayoría por mecanismo convectivo, es especialmente adecuado para la mezcla de materiales que se segregan con facilidad, ya que permiten continuar el mezclado durante su transporte hasta los equipos en que se va a utilizar la mezcla como alimentación (por ejemplo, en máquinas de comprimir).

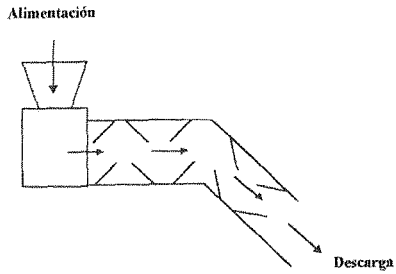


FIGURA 6.41. Representación esquemática de un mezclador estático.

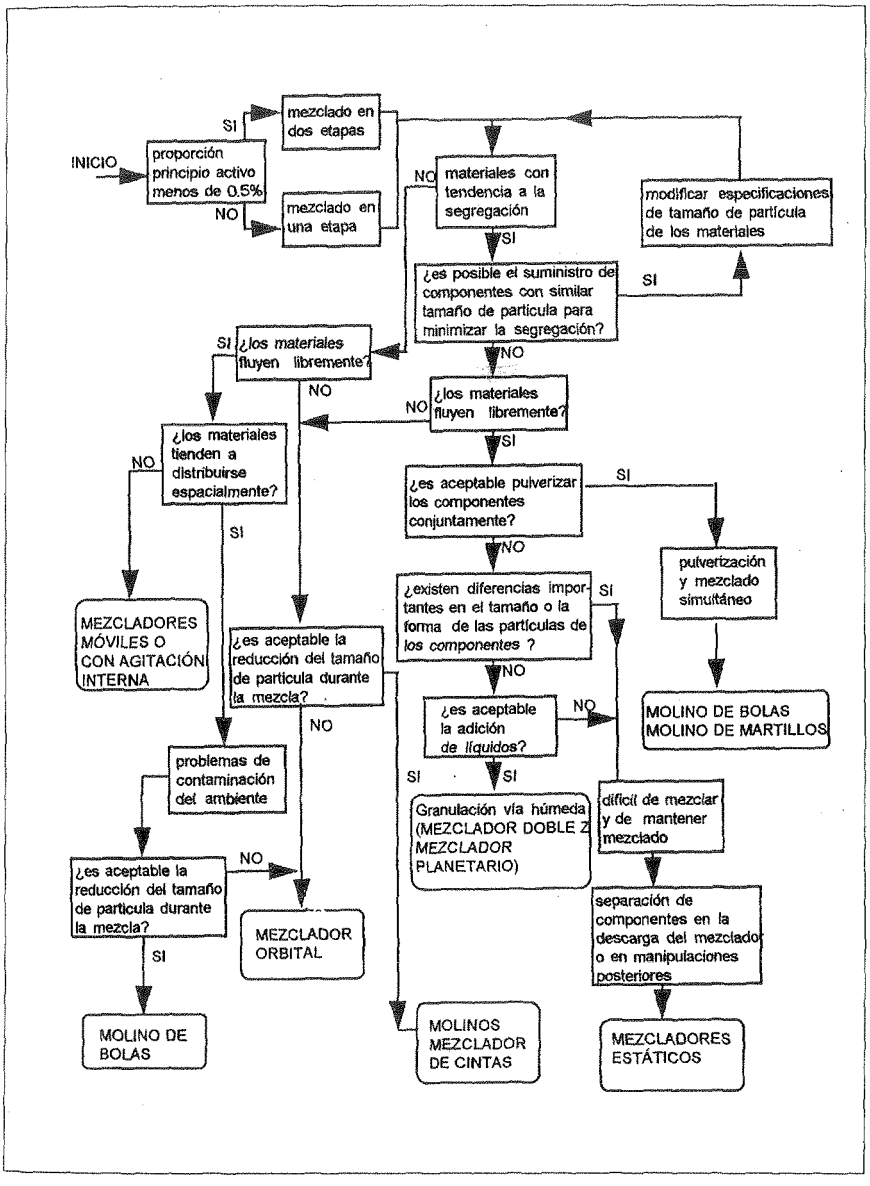


FIGURA 6.42. Criterios de selección de equipos de mezclado.

6.3.6. Criterios de seleccion de equipos de mezclado

De acuerdo con lo descrito en epígrafes anteriores, los principales problemas que puede plantear una operación de mezclado son los que se refieren a la presencia de algún componente en muy pequeña proporción (inferior al 0,5%-1%) y a la tendencia a la separación de componentes. La presencia de un componente minoritario puede hacer necesario desarrollar el proceso en dos etapas. En la primera de ellas, deberá procederse a mezclar este componente con una parte de los restantes, de manera que la proporción de aquél no resulte inferior al 3%.

Los problemas de segregación de algunas mezclas no siempre pueden resolverse con la adecuada elección del equipo, sino que, con cierta frecuencia, es necesario acudir a la aplicación de otras operaciones (concretamente la pulverización o la granulación) para que las mezclas resulten estables.

En la figura 6.42 se presenta un diagrama de flujo muy útil para la selección del equipo de mezclado (y/o las operaciones complementarias necesarias) en numerosas situaciones que pueden darse en la práctica.

Bibliografía

Lantz, R. J.: *Size Reduction.* En Lieberman, H. A. y Lachman, L.: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 2. M. Dekker. New York, 1981.

Lantz, R. J. y Schwartz, J. B.: *Mixing.* En Lieberman, H. A. y Lachman, L.: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 2. M. Dekker. New York, 1981.

Mullin, J. W.: *Sieving of Pharmaceuticals.* En Swarbrick, J. y Boylan, J. L.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 14. M. Dekker. New York, 1996.

Parrot, E. L.: *Comminution.* En Swarbrick, J. y Boylan, J. L.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 3. M. Dekker. New York, 1990.

Rippie, E. G.: *Mixing.* En Lachman, L., Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.

Staniforth, J. N.: *Pharmaceutical Size Reduction.* En Aulton, M. E.: Pharmaceutics. The Science of Dosage Forms Design. Churchill Livingstone. New York, 1988.

7

Filtración

7.1. Generalidades. Modalidades de filtración

La filtración es uno de los procedimientos más empleados para separar partículas sólidas de un fluido. En un principio, los filtros eran de lienzo o de tejidos finos, como la tela de gasa utilizada para separar el cuajo del suero en la leche. Más tarde se reemplazó la tela por papel, que se fabrica con diferentes grados de porosidad, lo que permite controlar el tamaño de las partículas retenidas. Actualmente, la moderna tecnología trata de desarrollar sistemas capaces de retener partículas de dimensiones cada vez más reducidas. Hoy en día se dispone de una amplia gama de dispositivos y de filtros de material diverso (membranas de acetato de celulosa, nitrocelulosa, fibra de vidrio, etc.) que posibilitan la separación de partículas desde el intervalo de las dispersiones groseras hasta el tamaño coloidal (figura 7.1).

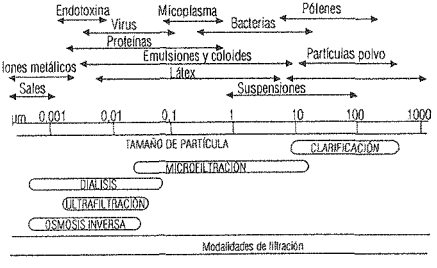


FIGURA 7.1. Relación entre tamaño de partícula y modalidad de filtración.

Las membranas utilizadas en las técnicas de ultrafiltración y diálisis permiten el paso de pequeñas moléculas e iones, pero retienen las macromoléculas y sus agregados. En el escalón inferior, la técnica de ósmosis inversa elimina los iones de un fluido, obteniéndose disolventes ultrapuros. Las avanzadas técnicas analíticas de separación basadas en la unión selectiva se han desarrollado gracias a la gran capacidad de adsorción de las membranas de nitrocelulosa. Éstas permiten que se fijen en ellas macromoléculas, como por ejemplo polinucleótidos monocatenarios y algunas proteínas, que quedan retenidas a pesar de poseer un tamaño molecular menor que el del poro de la membrana.

7.1.1. Caracterización y objetivos de un proceso de filtración

De un modo general, la filtración se puede considerar un proceso de separación de fases; el líquido atraviesa un material poroso, permeable, que impide el paso de las partículas, separándolas del material disuelto. El medio poroso se denomina "filtro", "lecho filtrante" o "medio filtrante" y es la barrera que permite el paso del fluido pero impide el de los elementos en él dispersos. Los sólidos retenidos en el filtro constituyen el *residuo*, que forma una *torta* en la superficie del filtro (figura 7.2). El líquido que se va a filtrar recibe el nombre de "efluente" o "líquido turbio", y el que pasa a través del filtro se denomina "filtrado".

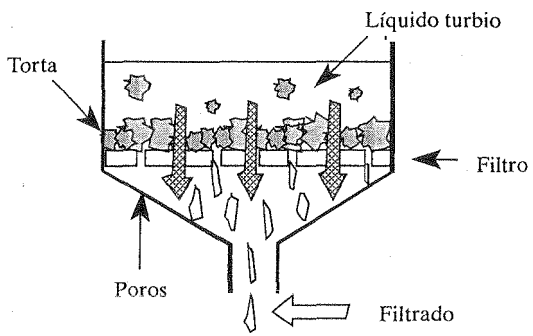


FIGURA 7.2. Elementos del sistema de filtración.

La filtración tiene dos objetivos bien diferenciados, consecuencia de que el interes principal del proceso sea recoger la torta o el filtrado:

a) El aislamiento de materiales en suspensión o de precipitados, amorfos o cristalinos, con fines preparativos o analíticos. Aunque desde el punto de

vista preparativo no es el más común en Tecnología Farmacéutica, se puede citar como ejemplo la separación de microcápsulas que constituyen el precipitado que interesa recoger. También cabe mencionar los procesos relacionados con la obtención de productos procedentes de procesos de fermentación, síntesis química o biotecnología.

b) Obtención de líquidos ópticamente transparentes, que es el objetivo más interesante desde el punto de vista de la Tecnología Farmacéutica. La preparación de muchas de las formas farmacéuticas (jarabes, soluciones oftálmicas, inyectables) requiere la obtención de líquidos libres de precipitado amorfo o cristalino, residuos coloidales o gotas de líquido sin disolver.

La filtración se emplea también como técnica de esterilización de medicamentos termosensibles, a los que no se puede aplicar calor por perder actividad a elevadas temperatura, como es el caso de las sustancias fácilmente oxidables o hidrolizables. Se utiliza para productos en disolución o vehículos para suspensiones antes de un llenado aséptico. Asimismo, la filtración estéril de una solución del fármaco, previa a un proceso aséptico de cristalización, elimina la posibilidad de que queden microrganismos ocluidos dentro de los cristales del fármaco. En este aspecto, también tiene una gran transcendencia la utilización de filtros absolutos para filtrar el aire y mantener determinados zonas o recintos en condiciones asépticas o estériles.

Con la finalidad de recoger y evitar que pasen al ambiente las partículas de polvo que se generan en procesos como la molienda, mezclado de materiales pulverulentos, compresión, llenado de cápsulas, etc., se utilizan mangas filtrantes de gases para el aire. En el cuadro 7.1 se recogen aplicaciones de la filtración en Tecnología Farmacéutica.

Los filtros se caracterizan principalmente por su caudal, porosidad, superficie efectiva de filtración y límite de separación. En la práctica, el caudal se determina midiendo el tiempo que invierte un determinado volumen de líquido en atravesar el filtro. Se incrementa al aumentar el número de poros y el diámetro de los mismos, y disminuye con el espesor del filtro y la viscosidad del líquido. La porosidad es la relación existente entre el volumen que ocupan los huecos o poros que posee ese filtro y el volumen total del mismo. Depende del diámetro medio de poro, d_m, y del número de poros. Para ilustrar estos aspectos, en la figura 7.3 se representa un filtro ideal, de poros iguales y perfectamente definidos. Lógicamente, cuanto mayor sea la superficie del filtro, o más concretamente, la superficie efectiva de filtración, S_B (la que ocupan los huecos o poros), mayor será el caudal de filtración. Estos extremos se exponen en detalle en el apartado 7.2. En relación al tamaño de poro y la retención de partículas, se asigna a todos los filtros una *tasa o límite de separación* que indica la dimensión de las partículas más pequeñas que el filtro puede retener (apartado 7.4).

CUADRO 7.1
Aplicaciones de la filtración

Clarificación o prefiltración (> 0,45 µm) y microfiltración no estéril (> 0,45 µm)	Soluciones orales Jarabes Soluciones rectales y enemas Soluciones óticas y nasales	Clarificación
	Suspensiones oftálmicas	Eliminación de partículas > 90 µm
	Aerosoles con dispositivo de filtración	Generar aerosoles < 0,5 µm
	Aire en zonas de procesos farmacotécnicos	Recogida del polvo del ambiente
	Vehículos para preparaciones parenterales Soluciones en general Medios de cultivo ensayos de esterilidad Preparaciones tópicas	Previo a su esterilización por calor o filtración
	Preparaciones oleosas y fluidos de alta viscosidad	Previo a su esterilización por calor
Microfiltración y filtración estéril (0,2-0,45 µm)	Soluciones inyectables Soluciones oftálmicas Soluciones para diálisis peritoneal Soluciones para hemodiálisis y hemofiltración Fracciones séricas Aire de zonas asépticas y estériles	Esterilización y/o despirogeneización
	Toma de muestras de preparaciones estériles	Ensayos de esterilidad

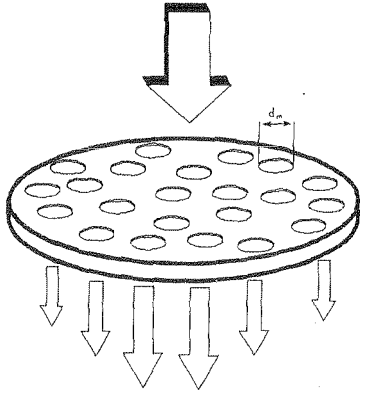


FIGURA 7.3. Porosidad de un filtro.

La Farmacopea Europea ha adoptado el sistema propuesto por la *International Organization of Standarisation* (ISO) para asignar un número de porosidad a los filtros de vidrio sinterizado, incluyendo, en su parte general, una relación entre dicho número y el diámetro máximo de los poros (cuadro 7.2).

CUADRO 7.2
Porosidad y aplicaciones de los filtros de vidrio poroso

NÚMERO DE POROSIDAD	MÁXIMO DIÁMETRO DE PORO (μm)	USOS ESPECIALES
1,6 4	Menor de 1,6 1,6-4	< 2,5 filtración bacteriológica
10	4-10	Filtración ultrafina separación de microorganismos de gran diámetro.
16 40	10-16 16-40	Filtración analítica.
100	40-100	Filtración fina, filtración de mercurio, dispersión fina de gases.
160	100-160	Filtración de partículas groseras, dispersión y lavado de gases, ayuda para otros materiales filtrantes.
250	160-250 200-500	Filtración de partículas muy grandes, dispersión y lavado de gases.

Farmacopea Europea. 3ª edición, 1997, pág 11.

7.1.2. Modalidades de filtración

Dependiendo de las características del material que se desea separar, es necesario aplicar un procedimiento o modalidad de filtración diferente (figura 7.1). Los medios filtrantes de que se dispone en la actualidad permiten separar partículas, moléculas e incluso iones. Tomando como criterio el tamaño de los productos que se va a separar, se pueden considerar cuatro modalidades de filtración:

a) Filtración convencional o clarificante. Permite retener partículas grandes (hasta 10 μm). Se usa principalmente para clarificar soluciones.

b) Microfiltración. Para separar pequeñas partículas, en el intervalo comprendido entre 10-0,1 μm. Elimina bacterias en inyectables intravenosos, alimentos, y agua para beber.

c) Ultrafiltración. Utiliza membranas que separan macromoléculas y partículas coloidales de moléculas orgánicas disueltas de bajo peso molecular (0,2-0,002 μm). Esta técnica se utiliza, por ejemplo, en estudios de unión de medicamentos a proteínas plasmáticas para separar el complejo proteína-medicamento, cuyo peso molecular es mayor que el de la fracción de principio activo libre, no unido a la proteína.

d) Osmosis inversa. Está al nivel más bajo de la escala de filtración (poder separador 0,002-0,0003 μm). Consiste en la transferencia de disolvente a través de una membrana semipermeable que sólo deja pasar el disolvente y no las otras moléculas, para lo que se requiere la aplicación de una elevada presión. Se usa sobre todo para separar iones de un fluido (desalinización de aguas).

La diálisis y la ósmosis son otros procedimientos de separación relacionados que, al igual que la ósmosis inversa, serán tratados en otro capítulo de esta obra. La diálisis se basa en la desigual velocidad de paso de solutos y solventes a través de membranas microporosas. En la ósmosis, el solvente es el que atraviesa una membrana semipermeable para equilibrar las diferencias de presión osmótica que existen a ambos lados de la misma. Ambos (ósmosis y diálisis) son procesos espontáneos que no requieren la aplicación de elevadas presiones, como ocurre con la ultrafiltración y la ósmosis inversa.

Desde otro punto de vista, y atendiendo a la *fuerza impulsora*, se ditinguen las siguientes modalidades de filtración:

— Hidrostática o por gravedad.
— A presión.
— A vacío.
— Por centrifugación.

La filtración por gravedad se utiliza en la filtración convencional. Sin embargo, los líquidos no atraviesan con facilidad las membranas de microfiltración y menos aún las de ultrafiltración, debido al pequeño tamaño del poro y a la tensión superficial. En estos casos, la gravedad no es suficiente como única fuerza impulsora, por lo que se recurre a la presión o al vacío para incrementar la velocidad de filtración. La combinación de las técnicas de centrifugación y vacío incrementa el rendimiento (apartado 7.6.), empleándose centrífugas en las que las paredes exteriores del rotor están integradas por un elemento filtrante. A su vez, se distinguen diversas modalidades de filtración según que el proceso se realize a presión o flujo constantes o variables.

Por último, otro criterio de clasificación se basa en *el mecanismo de retención de las partículas en el filtro*, como se expone en el apartado siguiente.

7.1.3. Mecanismos de retención de las partículas

El filtro es el elemento responsable de impedir el paso de las partículas del líquido turbio al filtrado. La retención puede llevarse a cabo por uno o varios de los tres mecanismos siguientes (figura 7.4):

a) Cribado. Es una acción puramente mecánica de separación, en el que las partículas de diámetro inferior al de los poros del filtro no pueden atravesarlo.

b) Adsorción. Las partículas son retenidas a lo largo de los canalículos que forman los poros, por mecanismos de atracción electrostática o fuerzas de Van der Waals.

c) Formación de la torta. El tercer mecanismo se debe a la acción de los propios materiales que, al depositarse sobre el filtro, forman una capa que actúa, a su vez, de lecho filtrante. Sobre ella se van acumulando sucesivamente nuevas capas, aumentando su espesor.

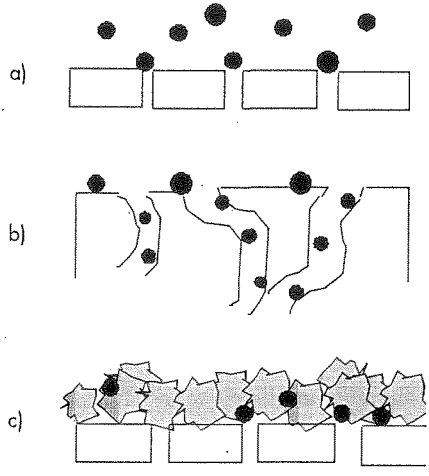


FIGURA 7.4. Mecanismos de retención de las partículas: *a)* cribado, *b)* adsorción, *c)* formación de torta.

Según el mecanismo de retención que predomine, se distingue entre filtración en profundidad y filtración en superficie.

A) Filtración en profundidad

Dos mecanismos intervienen en este tipo de filtración: el cribado y la adsorción (figura 7.4a y b). La suspensión penetra por la red porosa hasta que el diámetro de las partículas es mayor que el del canalículo del poro. Además, las partículas quedan retenidas en el interior de los canalículos del medio filtrante por adsorción. Cuando se filtran partículas ionizadas, pueden intervenir fuerzas electrostáticas y es importante conocer la carga de la red porosa. Los filtros en pro-

fundidad están constituidos por una matriz de fibras sin tejer, orientadas al azar, con múltiples canales o poros de tamaño muy diverso y recorrido tortuoso (figura 7.5). Pueden ser de algodón, lana, papel poroso, porcelana, polímeros plásticos, vidrio y metal sinterizado o tierra de diatomeas.

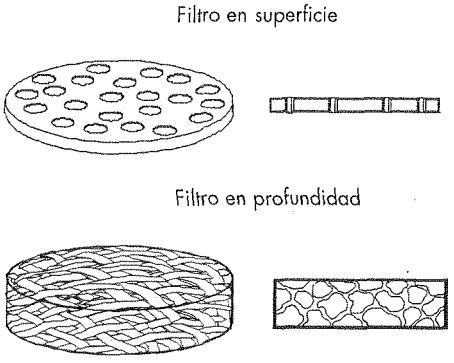


FIGURA 7.5. Tipos de filtros en función de su mecanismo de retención (vista transversal).

Los filtros en profundidad tienen como principales ventajas que:

- No se colmatan tan rápidamente como los filtros de superficie.
- Poseen gran capacidad de retención, ya que retienen partículas tanto en superficie como en el interior de la matriz.

Entre sus inconvenientes se encuentran los siguientes:

- Absorben líquido en su interior, lo que supone un gran inconveniente a la hora de filtrar pequeños volúmenes o líquidos costosos.
- El material filtrante puede ceder impurezas al filtrado o fragmentos del propio filtro.
- Cuando se utilizan en ensayos de control de esterilidad de habitaciones o locales, hay que tener en cuenta que los microorganismos retenidos en su matriz pueden multiplicarse y migrar hacia la cara inferior del filtro, de forma que si se lava el filtro antes de su cultivo e incubación el resultado puede ser erróneo.
- No garantizan una retención absoluta de las partículas cuyo tamaño sea igual al asignado a este tipo de filtros, pues no poseen un tamaño de poro perfectamente definido (el tamaño de poro que se asigna a un filtro en profundidad es un valor nominal).

B) Filtración en superficie

Los poros del medio impiden el paso de sólidos por un proceso de cribado (figura 7.3a), es decir, el filtro retiene los sólidos de tamaño superior al de los poros. A diferencia de los filtros en profundidad (figura 7.5), los de superficie tienen un tamaño de poro definido, por lo que garantizan que las partículas de tamaño mayor a la amplitud de malla del filtro no pasan al filtrado. Aunque son filtros de gran porosidad, tienen poco espesor y pueden colmatarse más rápidamente que los filtros en profundidad por acumulación de partículas que cubren los poros. Para aumentar el rendimiento, se necesitan filtros de gran superficie, prefiltros o coadyuvantes de la filtración.

En la práctica, los filtros de superficie que se utilizan son los denominados "filtros de membrana", debido a su reducido espesor (entre 100 y 150 μm). En estos filtros, el grado de porosidad y el tamaño de poro se controlan con precisión y, aunque predomina la retención por cribado, también se produce un mecanismo de adsorción. Entre las ventajas de las membranas filtrantes destacan las siguientes:

- El tamaño de poro se controla en el proceso de fabricación, de forma que la eficacia de retención es practicamente del 100%. Esto permite su utilización en la esterilización o la ultralimpieza de fluidos.
- La estructura es homogénea y no poseen fibras o partículas que puedan desprenderse y, de este modo, contaminar el filtrado.
- Se puede determinar su integridad y su tamaño de poro mediante el ensayo del punto de burbuja (ver ensayos).
- Su espesor es muy pequeño, inferior al de los filtros en profundidad, y retiene muy poco líquido en su interior.
- El medio no migra y no contamina el filtrado (problema de crecimiento bacteriano a través del filtro).

La principal desventaja es que se colmatan más rápidamente que los filtros en profundidad. En microfiltración industrial, se utilizan prefiltros en profundidad para alargar la vida útil de la membrana.

Una diferencia importante entre los filtros de profundidad y de superficie estriba en su *límite de separación*. Este límite en los filtros de superficie o membranas filtrantes se expresa como un valor absoluto, debido a que tienen un tamaño de poro perfectamente definido. Por el contrario, a los filtros en profundidad sólo se les puede asignar un *límite de separación nominal* (apartado 7.4).

7.2. Teoría de la filtración

Durante la filtración, los solutos dispersos en el fluido quedan retenidos en el material filtrante que constituye el filtro, formando un residuo o torta, y separándose así del filtrado que se recoge aparte. Se denomina "caudal" o velocidad de

flujo" (Q) al volumen de líquido (V) que se filtra por unidad de tiempo (t). Pero resulta más interesante definir el proceso de filtración en términos del flujo de líquido (J), pues esto tiene en cuenta el área o superficie del filtro (A):

$$Q = \frac{\delta V}{\delta t} \quad J = \frac{\delta V}{A\,\delta t} \quad Q = J \cdot A \qquad [7.1]$$

El caudal se expresa en unidades de volumen/tiempo ($L^3 \cdot T^{-1}$; $m^3 \cdot s^{-1}$) y el flujo en unidades de longitud/tiempo ($L^3/L^2 \cdot T = L \cdot T^{-1}$; $m \cdot s^{-1}$).

Los modelos matemáticos que se utilizan para definir el flujo del filtrado aplican las leyes básicas que rigen el paso de un líquido a través de un medio que opone una resistencia a su paso, y su principio fundamental es que "la energía necesaria para llevar a cabo el proceso de filtración es proporcional al caudal o velocidad de flujo por unidad de área".

La relación común de velocidad puede expresarse de una manera sencilla como:

Velocidad de filtración = fuerza impulsora/resistencia

7.2.1. Expresiones para el fujo de filtrado

Poiseuille estudió el movimiento de los fluidos y estableció que, para un fluido que circula en régimen laminar a través de un tubo capilar de sección A, el volumen V del mismo que fluye en el tiempo t (figura 7.6) es igual a:

$$\frac{\delta V}{A\,\delta t} = J = \frac{\pi \Delta P r^4}{8\eta l} \qquad [7\text{-}2]$$

En el caso de la filtración, como la anchura de los poros del material filtrante es pequeña y la velocidad con la que fluye el líquido a través de ellos también, el régimen del flujo es laminar (no turbulento). Tomando como base este hecho, se han establecido por analogía diversos modelos matemáticos para definir el flujo en un proceso de filtración, sustentándose, todos ellos, en la ecuacion establecida por Poiselle.

La velocidad lineal media del fluido que atraviesa los canales o poros de un lecho filtrante, ϑ_m, se puede expresar de la siguiente forma:

$$\vartheta_m = \frac{\Delta P d_m^2}{K \eta l_m} \qquad [7.3]$$

donde d_m es el diametro medio equivalente de los poros (cuyo concepto es similar al del diámetro medio equivalente de partícula, explicado en otro capítulo de esta obra); l_m, la longitud media de los poros, y k, una constante dependiente de la estructura del lecho.

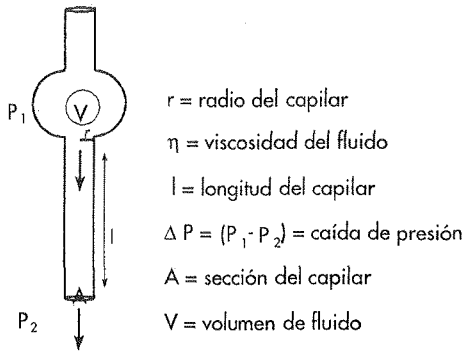


FIGURA 7.6. Ecuación de Poiseuille.

A) Ecuación de Kozeny

Kozeny propuso una expresión general para calcular el diámetro equivalente de los poros a partir de la fracción de volumen del filtro que correspone a los huecos o poros (e), es decir de la porosidad, y del área (S_B) que ocupan dichos poros por unidad de volumen (figura 7.2):

$$d_m = e / S_B$$

S_B se puede expresar también en función de (S), que representa la superficie del filtro por unidad de volumen:

$$S_B = S\,(1\text{-}e)$$

resutando, por tanto, que

$$d_m = e/S_B = e/S\,(1\text{-}e) \qquad [7.4]$$

Asimismo, la velocidad lineal media a través de los poros, ϑ_m, está relacionada con el flujo del fluido, J, por medio de la porosidad:

$$\vartheta_m = J / e$$

sustituyendo en la ecuación 7.3, se obtiene la siguiente expresión, conocida como "relación de Kozeny para el flujo":

$$J = \frac{e^3}{KS^2(1-e)^2}\frac{\Delta P}{\eta l_m} \qquad [7.5]$$

que en su forma simplificada se puede escribir

$$J = \frac{\Delta P}{R_m \eta l_m} \quad \text{siendo} \quad R_m \frac{KS^2(1-e)^2}{e^3} \qquad [7.6]$$

R_m es la resistencia específica o coeficiente de permeabilidad del lecho, que indica la *facilidad de circulación* de un fluido a través de un medio filtrante (se expresa en el SI en m^{-2}). Si los poros están distribuidos al azar y su tamaño es uniforme, la porosidad y la resistencia deben ser aproximadamente constantes en todo el lecho filtrante. Cuanto más poroso es el lecho filtrante mayor es el coeficiente de permeabilidad y el flujo también aumenta.

K se conoce como "constante de Kozeny" y depende de la porosidad y de la forma de las partículas, entre otros factores, si bien se acepta comúnmente el valor de 5 para la mayoría de las membranas filtrantes.

B) Ecuación de Carman

Es posible deducir la resistencia al flujo de un filtro cuando se trata de líquidos puros o con escasa carga de sólidos. Si la cantidad de materiales dispersos es elevada, se producen diferencias con respecto al comportamiento general, como consecuencia de que el lecho filtrante no se mantiene constante en el tiempo. Las capas de partículas sólidas que se van depositando sobre el filtro actúan a su vez de medio filtrante, y el líquido debe pasar a través de los canalículos que la surcan, antes de llegar al propio filtro. Como quiera que el espesor de los depósitos crece a medida que avanza el proceso de filtración, no puede establecerse, de una manera precisa, cuál es la resistencia que proporciona la torta. Así, para el caso general de la filtración, la resistencia al paso del fluido puede expresarse como sigue:

$$Resistencia = R_{MEDIO\ FILTRANTE} + R_{TORTA} = R_m + R_c$$

Diferentes autores, entre los que se encuentra Carman, expresan la velocidad instantánea de filtración por unidad de área, es decir el flujo, en función de la presión y de la inversa del producto de la viscosidad por la suma de las resistencias correspondientes a la torta y al medio filtrante.

$$\frac{\delta V}{A\delta t} = \frac{\Delta P}{\eta\left[\alpha\left(W/A\right) + R_m\right]} \qquad [7.7]$$

A es el área de filtración; ΔP, la diferencia total de presión aplicada; η, la viscosidad del filtrado; α, la resistencia específica de la torta; R_m, la resistencia del medio filtrante, y W, la masa de sólidos acumulados, que también puede expresarse en función de la cantidad de sólidos por unidad de volumen (w): $W = w.V$

Según la ecuación de Carman, si la presión de filtración es constante, el flujo disminuye progresivamente, mientras que para mantener invariable el flujo, deberá aumentarse gradualmente la presión. Sobre esta base se distinguen las tres modalidades básicas de filtración (figura 7.7):

a) Con presión constante, la fuerza impulsora la proporciona un gas que mantiene invariable la fuerza impulsora del proceso de filtración.
b) Con caudal o velocidad de flujo constante: el efluente se bombeado a un ritmo fijo.
c) Con presión y velocidad variables: el caudal inicialmente es elevado, aún aplicando una ligera presión, pero a medida que transcurre el tiempo y se produce el deposito de materiales, la presión va compactando la torta hasta que se hace imposible el paso del filtrado.

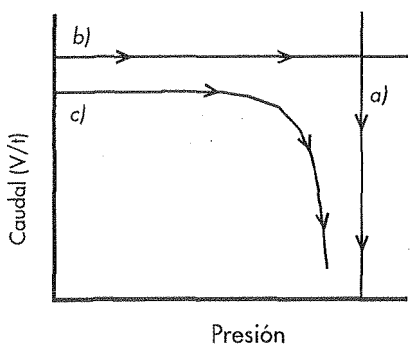


FIGURA 7.7. Modalidades de filtración en función del caudal y de la presión: *a)* presión constante, *b)* caudal constante, *c)* presión y caudal constantes.

Invirtiendo la ecuación 7.7 y descomponiéndola en sus sumandos se obtiene

$$\frac{\delta t}{\delta V/A} = \frac{\eta\left[\alpha\left(W/A\right) + R_m\right]}{\Delta P} = \frac{\eta\alpha w V}{A\Delta P} + \frac{\eta R_m}{\Delta P} \qquad [7.8]$$

despejando e integrado, se llega a las siguientes expresiones

$$\int \delta t = \int \frac{\eta \alpha w}{A^2 \Delta P} V \delta V + \int \frac{\eta R_m}{A \Delta P} \delta V \qquad [7.9]$$

$$t = \frac{\eta \alpha w}{A^2 \Delta P} \frac{V^2}{2} + \frac{\eta R_m}{A \Delta P} V \qquad [7.10]$$

La ecuación 7.10 puede reordenarse de la siguiente forma, que se conoce como ecuación de Carman:

$$\frac{t}{V/A} = \frac{\eta \alpha w}{2 \Delta P} \frac{V}{A} + \frac{\eta R_m}{\Delta P} \qquad [7.11]$$

Cuando la diferencia de presión se mantiene constante, se simplifica en

$$\frac{t}{V/A} = K_p \frac{V}{A} + C \qquad [7.12]$$

Al representar $t/(V/A)$ frente a V/A (figura 7.8), se obtiene una línea recta, a partir de cuyas pendiente y ordenada en el origen se pueden calcular, respectivamente, la resistencia específica de la torta, α, y la resistencia del lecho filtrante, R_m.

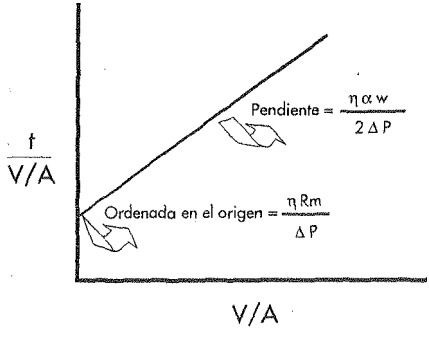


FIGURA 7.8. Representación gráfica de la ecuación de Carman.

Si se trabaja en la modalidad de caudal de alimentación constante, la resistencia del medio filtrante (segundo término de la ecuación de Carman) se considera

equivalente a una presión constante, P_1, que se resta de la presión variable (ΔP) aplicada en este tipo de filtración; esta diferencia es la responsable de mantener constante la velocidad.

$$P_1 = \eta R_m \frac{V}{At} \qquad \frac{t}{V/A} = \frac{\eta \alpha w}{\Delta P - P_1} \frac{V}{A} \qquad [7.13]$$

Otra forma muy común de representación gráfica es la que relaciona el volumen de filtrado con el tiempo. Su expresión matemática se deduce también de la ecuación 7.7. Si se despeja V y se integra, se obtiene

$$V = \psi \sqrt{\Delta P t} \qquad [7.14]$$

el volumen de filtrado es función de la raíz cuadrada del tiempo y su representación gráfica (figura 7.9) resulta ser la rama de una hipérbola, cuya asíntota sobre el eje de ordenadas corresponde al *volumen máximo de líquido que puede ser filtrado*, antes de que el filtro se colmate. Este dato es de suma importancia en la selección del filtro, pues condiciona la eficacia del proceso de filtración, como se describe en el apartado de ensayos (7.7.3).

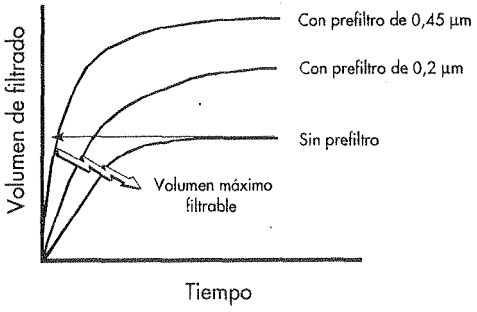


FIGURA 7.9. *Volumen de filtrado en función del tiempo.*

7.2.2. Factores que afectan a la velocidad de filtración

La aplicación práctica de esta valiosa teoría tiene su principal limitación en el hecho de que los datos de un proceso de filtración no pueden transponerse directamente a otro, de forma que las condiciones de filtración se deben determinar siempre en el líquido turbio que se desea filtrar. Sin embargo, las ecuaciones ante-

riores facilitan una mejor comprensión del proceso, al tiempo que propone condiciones óptimas de filtración y predicen los efectos que los cambios en las mismas pueden ocasionar. Un análisis de las variables implicadas en la ecuación general de la filtración permite extraer conclusiones interesantes para llevar a cabo correctamente el proceso de filtración.

A) Efecto de la presión

Para que la filtración se produzca, es imprescindible que exista un gradiente de presión entre ambos lados del lecho filtrante, que es al que se debe la fuerza impulsora del proceso. El gradiente de presión puede generarse mediante:

a) La acción de la gravedad, debida a la presión hidrostática de la columna de líquido sobre el lecho filtrante ($\Delta P = m/g/h$).
b) La acción de una fuerza centrífuga ($\Delta P = m/v^2/r$).
c) La aplicación de una presión positiva (filtración a presión) o negativa (filtración a vacío). Un aumento en la presión produce un incremento proporcional de la velocidad de flujo cuando se trata de suspensiones de sólidos granulares o cristalinos. Por el contrario, cuando al filtrar se obtienen tortas floculentas o geles, la velocidad no aumenta linealmente con la presión. En el primer caso se habla de "tortas incompresibles" constituidas por partículas de tamaño uniforme y prácticamente indeformables. En las denominadas "tortas compresibles", la resistencia al paso del filtrado varía con la presión como consecuencia del empaquetamiento que sufren las partículas depositadas sobre el filtro (figura 7.10), resultando necesaria una mayor presión para obtener el mismo caudal.

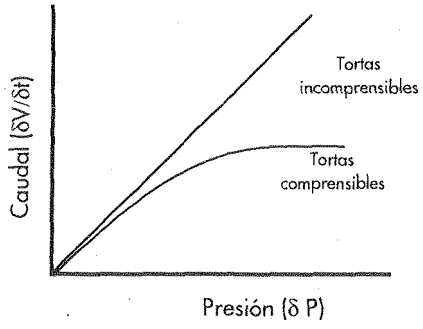


FIGURA 7.10. Influencia de las características de la torta sobre el caudal del líquido filtrado en función de la presión aplicada.

Hay que resaltar que en las etapas iniciales de la filtración, independientemente de la presión aplicada, la velocidad de flujo es máxima al no haberse depositado todavía los solutos y ser despreciable, por tanto, la resistencia debida a la torta. En estos primeros momentos, las partículas son proyectadas a elevada velocidad contra los poros del lecho filtrante que pueden resultar ocluidos, disminuyendo así la superficie efectiva de filtración y el flujo de líquido. Por eso se recomienda utilizar una presión baja al comienzo de la operación, sobre todo cuando la cantidad de solutos es elevada.

B) Efecto de la cantidad y características de los sólidos

La velocidad de flujo es inversamente proporcional a la cantidad de la torta depositada, es decir, de la cantidad de materiales en suspensión. Así, la masa total de sólidos acumulados, W, resulta del producto del volumen de filtrado, V, por la cantidad de materiales en suspensión por unidad de volumen, w. Otra forma de expresar w, se basa en calcular experimentalmente en una alícuota del líquido que se va a filtrar la relación, m, de masas de la torta húmeda/ torta seca:

$$W = wV = \frac{\rho c}{1 - mc} V \qquad [7.15]$$

la densidad del filtrado, ρ, y la fracción en peso de sólido con respecto al peso total de la suspensión a filtrar, c, también son fáciles de determinar.

Por otro lado, la resistencia específica α varía con la presión y la compresibilidad de la torta, s

$$\alpha = \alpha' P^s \qquad [7.16]$$

s adquiere valores entre 0 y 1 para las tortas compresibles e incompresibles, respectivamente; y α' es una constante dependiente del tamaño y, forma de las partículas. De un modo general, cuanto menor es el diámetro de las partículas, más lenta es la filtración. Además, la disposición de éstas en las capas de torta que se forman inicialmente puede influir de manera significativa sobre la estructura de toda la torta filtrante.

A veces se lleva a cabo un pretratamiento del efluente con el fin de aumentar el tamaño de partícula. Se emplean a tal fin métodos físicos o químicos que hallan su justificación como coadyuvantes de la filtración (electrolitos, modificadores del pH, adsorbentes...) al provocar la coagulación o floculación de los sólidos dispersos. No obstante, tienen el inconveniente de que pueden también adsorber o provocar la precipitación de productos que se desea pasen al filtrado. Por tales moti-

vos es frecuente la utilización de prefiltros de tamaño de poro más elevado, que evitan la colmatación del filtro principal. Se incrementa de esta manera el volumen de líquido que puede filtrase y se reduce el tiempo de filtración.

C) Efecto del medio y del área de la superficie filtrante

La resistencia específica de un filtro, R_m, influye de manera inversa sobre la velocidad de flujo y se halla condicionada por la naturaleza del material de que está constituido el filtro. Depende, entre otros factores, del área efectiva de filtración (figura 7.11) y del diámetro y forma de los poros o huecos del filtro. Si los poros estan distribuidos al azar y su tamaño es uniforme, la pororosidad y la resistencia deben ser aproximadamente constantes en todo el lecho filtrante. Cuanto más poroso es el lecho filtrante o más grande es el tamaño de los poros, menor es la resistencia y mayor el flujo.

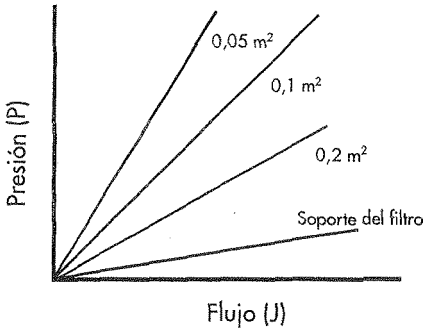


FIGURA 7.11. Efecto de la superficie del filtro y de la presión sobre el caudal de aire de un filtro de PTFE de 0,45 μm.

Debido a estas propiedades es imposible conseguir el filtro perfecto, uno que sea rápido y retenga particulas muy finas al mismo tiempo. En la mayoría de los casos se hace necesario llegar a un compromiso al realizar la selección del filtro. Como el caudal del filtrado se incrementa proporcionalmente con el cuadrado del área de filtración, un procedimiento muy utilizado para reducir el tiempo del proceso consiste en la utilización de equipos de filtración de gran superficie. Tal es el caso de los filtros prensa, cartuchos o del simple filtro de papel de pliegues utilizado en laboratorio.

D) Efecto de la viscosidad del filtrado

Existe una relación inversa entre la viscosidad y el flujo (ecuaciones 7.6 y 7.7). Además, hay que tener en cuenta que la presión aumenta la viscosidad. En algunos casos se puede incrementar la fluidez de los excipientes o de las preparaciones farmacéuticas para facilitar su filtración mediante dilución con disolventes de baja viscosidad o bien elevando la temperatura. Un ejemplo del primer caso lo encontramos en la preparación de la muestra para realizar las pruebas de esterilidad de un colirio con sustancias viscosizantes en su formulación, al que se diluye previamente con agua. Con relación al incremento de la temperatura, se puede reseñar la filtración de aceites, de preparaciones semisolidas, etc., o la clarificación de jarabes para eliminar posibles microcristales de sacarosa no disueltos y aumentar, así, la estabilidad del preparado al evitar que éstos actúen de nucleos de cristalización. Lógicamente habrá que tener en cuenta la estabilidad térmica de los componentes de la formulación.

En el caso de los gases, por el contrario, la temperatura incrementa la viscosidad, pues aumenta la velocidad de sus moléculas en su movimento de agitación térmica y en consecuencia hay más pérdida de energía en los choque mutuos entre ellas.

7.3. Medios filtrantes

Los medios filtrantes o filtros deben reunir una serie de características y cumplir ciertos requisitos, a fin de que el proceso de filtración sea rápido y eficaz. Entre éstos se encuentran los siguientes:

- Poseer un elevado poder de retención de partículas o microorganismos.
- Tener una gran resistencia mecánica y química, a fin de evitar, en el primer caso, la rotura del filtro durante su utilización y para mantener su integridad en contacto con un amplio número de disolventes (compatibilidad).
- Facilidad de desprendimiento de la torta, sobre todo cuando se desea recoger lo retenido en el filtro.
- Permitir que el volumen de solución que la membrana puede filtrar antes de colmatarse sea el más alto posible (volumen máximo filtrable). Este parámetro determina la vida de utilización de un filtro.
- Tener elevado caudal de filtración (volumen filtrado por unidad de tiempo), con mínima resistencia al flujo de líquido. El volumen máximo filtrable y el caudal proporcionan datos importantes para evaluar el coste y duración de un proceso de filtración particular.
- Que durante la filtración no se produzca la extracción de ningún componente del filtro. Los filtros en profundidad pueden ceder al filtrado fibras o constituyentes del mismo que afectan a la calidad del filtrado. El nivel de extraíbles es un dato importante para una adecuada selección del filtro.

- Tener escasa o, mejor aún, nula capacidad de adsorción de sustancias. Las membranas poliméricas y dispositivos de filtración pueden adsorber proteínas y macromoléculas con pérdida de producto en el filtrado, en especial en soluciones diluidas. Hoy se dispone de filtros de baja capacidad de adsorción de proteínas.
- Tener escasa o, mejor aún, nula adsorción de componentes de la formulación de bajo peso molecular. Un ejemplo típico que se puede citar es la adsorción de conservadores antisépticos, como el fenol, el metilparabén, el propilparabén y el cloruro de benzalconio, que se utilizan, entre otros, para impedir la contaminación de la formulación durante su uso. La pérdida por adsorción obliga a añadir mayor cantidad de agente conservador e introduce, además, una circunstancia no controlada en el proceso de producción.

El cuadro 7.3 muestra los materiales filtrantes más utilizados, ordenados sobre la base de la estructura con la que se disponen dichos materiales en los filtros.

CUADRO 7.3
Materiales filtrantes

MATERIALES FILTRANTES SUELTOS	Algodón Lana de vidrio Pasta de celulosa o papel Sílice Carbón vegetal
MATERIALES POROSOS	Sílice (bujías) Caolín o porcelana porosa (bujías) Alúmina Vidrio fritado o poroso Metales sinterizados (aleaciones de níquel)
TEJIDOS O FIELTROS	Algodón, lana, seda Celulosa y derivados Papel de filtro Fibra de vidrio Acero inoxidable, plata Fibras sintéticas: nylon, polipropileno, polisulfona, difluoruro de polivinilideno (PVDF), politetrafluoroetileno (PTFE)
MEMBRANAS FILTRANTES	Derivados de celulosa Fibras sintéticas
COADYUVANTES DE LA FILTRACIÓN	Tierra de diatomeas o de infusorios Pulpa de celulosa o papel Carbón activo Arcilla activa

Los *filtros en profundidad* para filtración clarificante están constituidos, en general, por materiales densos de fibras de vidrio, papel, tela u otras sustancias filamentosas o porosas. Se utilizan como prefiltros, antes de la filtración a través de filtros de membrana, y también pueden utilizarse como filtros finales o como etapa única de filtración.

Los *filtros de membrana* se utilizan ampliamente en las técnicas de microfiltración y ultrafiltración, donde el tamaño de partícula retenido está comprendido entre 0,002 y 10 μm. El rendimiento del filtro depende de las propiedades del fluido a tratar (composición, temperatura, volumen) y de la permeabilidad de la membrana, que está condicionada por su morfología, porosidad y densidad de poros. Las membranas son láminas uniformes, rígidas y continuas, de material polimérico poroso de bajo espesor (entre 50-200 μm). La estructura interna de los poros es más homogénea que la del papel y la fibra de vidrio y ofrece un área de filtración superior (hasta tres órdenes de magnitud), lo que incrementa el caudal y proporciona un flujo más constante. El grado de porosidad y tamaño de los poros se controlan con precisión durante el proceso de fabricación, por lo que el límite de retención de la membrana puede utilizarse para validar la integridad y eficacia de un sistema. Aunque las membranas presentan una gran porosidad, los sistemas de soporte del filtro (normalmente una lámina metálica perforada que se coloca debajo) cubren una parte importante de los poros; de esta forma, la superficie efectiva de filtración, es decir, la superficie útil para el paso del líquido, se reduce en la práctica a un 20-30% de la superficie total del filtro. Como consecuencia de su pequeño espesor, las membranas se colmatan con facilidad al obturarse sus poros con las partículas más grandes, por lo que frecuentemente se utilizan conjuntamente con un prefiltro. Los prefiltros pueden ser de papel grueso, de cartón de fibras de celulosa comprimidas, de polímero microporoso de ésteres de celulosa, de microfibras de vidrio borosilicatado o de otros materiales filtrantes en profundidad. La cantidad de material retenido, antes de que se produzca un descenso significativo en las velocidades de flujo, es de aproximadamente 250 $\mu g/cm^2$.

El cuadro 7.4 recoge algunas aplicaciones de las membranas. En su fabricación se utilizan varios tipos de materiales poliméricos cuidadosamente desarrollados para producir una matriz porosa con poros de diámetro perfectamente controlado. Pueden ser de celulosa, derivados de la celulosa y otros polímeros (cuadro 7.5).

En la práctica, las membranas microporosas se utilizan como filtros finales para clarificar o esterilizar fluidos, y los filtros de fibra se emplean más en prefiltración, o bien en aplicaciones donde no se exija una alta calidad al filtrado. Cada uno de estos dos tipos de filtros, con estructuras y mecanismos de retención diferentes, tiene ventajas y limitaciones. La correcta combinación de ambos permite el óptimo diseño de un sistema de filtración.

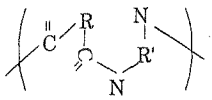
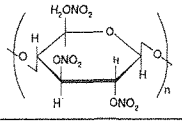
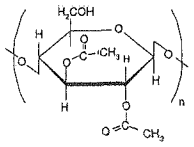
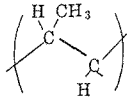
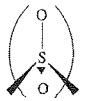
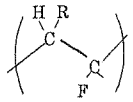
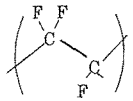
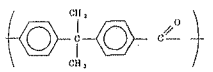
CUADRO 7.4
Aplicaciones de las membranas

A) MEMBRANAS HIDRÓFILAS		
Hemodiálisis (UF)	• Diálisis convencional AC • Diálisis de alto flujo PES, PAN, PMMA, nylon, PMMA	5-10 kdalton 20-60 kdalton
Microfiltración de sangre	• Separación de células AC, PMMA, PP, nylon, PES	0,2-0,65 µm
Fluidos IV	• Soluciones acuosas Mezcla de ésteres de celulosa, PES, nylon • Emulsiones nutrición parenteral PES, nylon	0,2 µm 1,2 µm
Retención de endotoxinas	• En solución de dextrosa • En solución salina	Membranas con carga positiva Membranas neutras
Principios activos	• Filtración clarificante • Filtración esterilizante • Durante administración epidural	> 0,45 µm 0,2 µm 0,2 µm

B) MEMBRANAS HIDRÓFOBAS		
Ventilación	• Eliminación aire dispositivos IV • Bolsas de ostomía • Aerosoles PTFE, PVDF, acrílicas	0,2 µm > 0,2 µm
Filtración de gases	• Terapia respiratoria	
Filtración barrera	• Prevenir contaminación entre pacientes • Evitar humedad en equipos médicos • *Bypass* membrana-oxigenador de sangre	 0,2 µm 0,2 µm

* Dunleavy, M. J.: *Polymeric Membranes. A Review of Applications*. Medicinal Device Technology, 1996, 7:14-21.
AC: acetato de celulosa; PAN: poliacrilonitrilo; PES: poliéter sulfona; PMMA: polimetilmetacrilato; PP: polipropileno; PTFE: politetrafluoroetileno; PVDF: polivinilidendifluoroetileno.

CUADRO 7.5
Compatibilidad de las membranas filtrantes con los disolventes

TIPO	FÓRMULA	COMPATIBILIDAD
Nylon-66		Disolventes orgánicos. Restringida en alcoholes, ácidos y disolventes con nitrógeno
Nitrato de celulosa		Soluciones acuosas. Limitada en disolventes orgánicos
Acetato de celulosa		Soluciones acuosas. Limitada en disolventes orgánicos
Polipropileno		Amplia compatibilidad con todos los disolventes
Polisulfona		Limitada con disolventes orgánicos, cetonas e hidrocarburos clorados. Amplia con soluciones acuosas.
PVDF		Amplia con disolventes orgánicos, excepto acetona, DMA, DMF
PTFE (teflón)		Amplia con disolventes orgánicos, ácidos y bases
Policarbonato		Disolventes orgánicos, excepto halogenados, bases nitrogenadas

7.3.1. Materiales filtrantes sueltos

Los filtros de algodón y de lana de vidrio son útiles para separar partículas grandes. De un modo general se suelen colocar directamente en el cuello de un embudo, con una ligera compactación. Estos materiales pueden ceder pequeños filamentos al filtrado en la filtración inicial, y se recomienda volver a filtrar el líquido varias veces. La lana de vidrio substituye al papel para filtración de ácidos fuertes, ya que es químicamente muy resistente.

7.3.2. Materiales porosos

El vidrio fritado tiene la ventaja de su inercia química. Forma una red rígida porosa de carga eléctrica negativa, constituida por partículas de vidrio soldadas entre sí. El polvo de vidrio se calibra por tamizado, y su calibre condiciona la porosidad. Las partículas se someten a temperaturas ligeramente superiores a la de fusión del vidrio. Durante el proceso, las partículas se sueldan dejando espacios de dimensiones bien determinadas (cuadro 7.2). Los metales sinterizados, junto con los filtros de acero inoxidable trenzado se utilizan para la filtración de gases.

7.3.3. Tejidos y membranas

Como se aprecia en el cuadro 7.3, muchos materiales son comunes a tejidos y membranas filtrantes. La diferencia principal se encuentra en el pequeño espesor y tamaño de poro controlado de las membranas. Se emplean fibras naturales o sintéticas. Por ejemplo, el nylon es superior al algodón porque es resistente a hongos y bacterias, su superficie es suave y con poca capacidad adsorbente. Ambos, algodón y nylon, pueden esterilizarse en autoclave. El teflón es mejor en muchos casos porque es bastante inerte químicamente y soporta elevadas temperaturas. Los tejidos metálicos, en particular los de acero, son duraderos y resistentes a la colmatación y se limpian fácilmente. Las rejillas metálicas son particularmente útiles como elementos de soporte de medios desechables, ya que se limpian rápidamente para ser utilizadas de nuevo.

A) Fibras de celulosa

Se presentan en forma de fibras y tejidos de algodón, placas, discos y papeles de filtro. En estado seco, se pueden utilizar para filtración clarificante de líquidos polares y apolares. En medio húmedo, las fibras se hinchan y sólo permiten el paso de sustancias polares. El papel de celulosa tiene estructura de esponja; es un filtro en profundidad constituido por fibras distribuidas al azar, donde la separación y reten-

ción se produce por cribado y adsorción. La eficacia depende de la polaridad, el tamaño y la forma de las fibras, así como de las condiciones superficiales, el espesor y la densidad del papel. El papel de filtro humedecido se puede usar, por ejemplo, para separar glóbulos oleosos (aceites, esencias...) dispersos en agua; se utiliza mucho para clarificación. Se debe emplear papel de alta calidad, descartando los primeros mililitros de filtrado para eliminar la contaminación del filtrado por fibras del papel. En la selección del papel que se va a usar se debe considerar el intervalo de retención del papel filtrante, la velocidad de filtración, el tamaño y cantidad de sólidos y medio en el cual están suspendidos. El valor nominal de retención varía entre 0,6 y 55 µm; el espesor entre 0,2-1 mm, con caudales que varían entre 4 y 1.500 mL/min. Se puede utilizar para materiales dispersos, gelatinosos y fibrosos, aceites, perfumes, alcoholes y jarabes. Además, se utiliza en la monitorización del aire (ensayos de polución), para recoger precipitados cristalinos y como prefiltro.

B) Ésteres de celulosa

Se utilizan filtros de nitrocelulosa, acetato de celulosa y mezclas de ambos. Tienen estabilidad térmica limitada (80 °C), alto caudal y amplia gama de tamaño de poro. Son de naturaleza hidrofílica y presentan compatibilidad limitada con disolventes orgánicos, y diferencias en lo que se refiere a la adsorción de proteínas: elevada para el nitrato y baja para el acetato. Se deben mencionar dos hechos relacionados con los filtros de nitrocelulosa poco conocidos pero importantes. En primer lugar, la nitrocelulosa es hidrófoba, de modo que para humedecer los filtros, los fabricantes añaden un detergente o un agente tensoactivo cuya identidad no es revelada en muchos casos. En segundo lugar, los filtros son muy quebradizos cuando están secos, por lo que muchos de ellos contienen pequeñas cantidades de glicerol para aumentar su flexibilidad. Los tensioactivos y humectantes son componentes extraíbles del filtro, y cuando se filtran soluciones acuosas pueden contaminar el filtrado si no se lava previamente el filtro.

Entre las aplicaciones de los derivados de celulosa, se puede mencionar su uso en clarificación de suero y soluciones acuosas, ensayos de esterilidad, análisis microbiológicos y lavado y recogida de células, bacterias y levaduras. Se suministran en círculos u hojas blancas, negras o verdes; los diferentes colores se utilizan para la identificación microscópica de algunos microorganismos. Para cultivos celulares sobre membranas se emplean membranas hidrófilas de nitrocelulosa con cuadrícula, muy adecuadas para trabajos en laboratorios de microbiología, ya que facilitan el recuento de partículas o colonias.

C) Filtros de fibra de vidrio

Consisten en un retículo de fibras finas de vidrio. Son relativamente gruesos, de unos 0,25 mm aproximadamente, y tienen como ventajas un alto caudal, gran

capacidad antes de colmatarse y elevada resistencia química a casi todos los disolventes. Resisten el calor a temperaturas elevadas y tienen bajo costo (cerca de una tercera parte del precio de los filtros de membrana por unidad de área). Las desventajas son que pueden ceder al filtrado fragmentos muy delgados de fibra de vidrio, que sólo puede obtenerse un número pequeño de tamaños de poro y que no siempre es posible la separación cuantitativa, debido a que las partículas pequeñas penetran en el filtro, que es relativamente grueso.

Las microfibras de vidrio borosilicato se presentan con y sin ligante (resinas acrílicas) y en diferentes grosores. Se utilizan como prefiltros de membranas de tamaño de poro comprendido entre 0,8 y 8 μm. Son muy eficaces para filtrar soluciones con alta concentración de contaminantes o proteínas. Las membranas de vidrio borosilicato sin resinas orgánicas ligantes mantienen su estructura sin pérdida de peso hasta altas temperaturas (500 °C). Retienen partículas finas y proporcionan alto caudal; se pueden utilizar en aplicaciones bioquímicas para recoger precipitados (células y microorganismos) y en análisis de contaminantes en el agua. Los filtros de mayor espesor son útiles en la clarificación de líquidos o la cuantificación de sólidos en suspensiones de partículas finas.

D) Fibras de polipropileno

Poseen gran resistencia mecánica, química y térmica, fabricándose en varios tamaños de poro. Son muy eficaces como prefiltros (retención >99%), con tasas de retención nominales que varían entre 0,6 y 30 μm y se utilizan para filtración de disolventes orgánicos. Son prefiltros en profundidad hidrófobos, pero si se humectan con alcohol, pueden usarse también para filtrar soluciones acuosas. Las fibras de polipropileno forman, igualmente, polímeros trenzados, con estructura de entramado o malla. Estos filtros están constituidos por una rejilla de polipropileno tejida y estabilizada por termocompresión y se presentan con tamaños de poro de entre 25 y 80 μm. Las carcasas y el soporte que sustenta a los filtros de membrana suelen estar constituidos por este material.

E) Nylon-66

De naturaleza hidrófila, se puede emplear para filtración y esterilización de disolventes orgánicos y acuosos o una mezcla de ambos. Por ser resistente a la mayoría de los disolventes de HPLC, se utiliza para su filtración y en preparación de muestras para el análisis. Tiene una elevada capacidad de retención de proteínas, por lo que resulta útil para la filtración y esterilización en general. No es autoclavable (estabilidad térmica < 80 °C).

F) Polisulfona

Tiene naturaleza hidrofílica, escasa compatibilidad con disolventes orgánicos, mímina adsorción de proteínas y nivel muy bajo de extraíbles. En contacto con cetonas e hidrocarburos clorados se puede hinchar o, incluso, disolver. Estas membranas son muy adecuadas para la filtración y esterilización general de medios acuosos, muestras biológicas y medios para cultivo celular, pues no se alteran con las soluciones de detergentes ni con soluciones etanólicas al 70%. Permiten obtener un alto caudal de filtración y resisten altas temperaturas.

G) Difluoruro de polivinilideno (PVDF)

Es de naturaleza hidrofílica. Tiene baja adsorción de proteínas y amplia compatibilidad química con disolventes, alto caudal. Es útil para la filtración y esterilización general de muestras biológicas, soluciones orgánicas y acuosas y preparación de muestras en HPLC.

H) Politetrafluoruro de etileno (PTFE, teflón)

Es de naturaleza hidrófoba y, por ello, adecuado para la filtración de aire y gases, la desgasificación de disolventes en HPLC y la filtración y esterilización de disolventes orgánicos. Es un material químicamente inerte, resiste a los alcoholes, ácidos y bases concentrados, fluidos propelentes y criogénicos. Presenta alta estabilidad térmica (entre –100 °C y 260 °C). Para filtraciones acuosas, es necesario humedecer previamente el filtro con metanol o etanol.

I) Policarbonato

Estas membranas se prepararan por un procedimiento denominado "grabado de huellas", que consigue poros cilíndricos y de tamaño uniforme. Una película fina de polímero en movimiento se somete a un bombardeo de neutrones o a un haz de iones acelerados de argón, dependiendo del método de fabricación. Cada partícula deja "huellas" o puntos de ruptura en la cadena de polímero. El segundo paso es el proceso de "grabado", donde la película de polímero activada se trata con agentes químicos agresivos como el NaOH que disuelven y eliminan los puntos débiles ("huellas"), formando canales cilíndricos de estructura y distribución muy homogénea (figura 7.12). En el caso de irradiación por argón, la densidad de poros de la membrana se controla durante la fase de irradiación, modificando la velocidad de movimiento del polímero. El diámetro del poro se controla durante el proceso de grabado, variando el tiempo de inmersión en el baño corrosivo. El

haz de iones se acelera en un ciclotrón, evitando la contaminación radiactiva. En el caso de bombardeo con neutrones, el proceso se realiza en un reactor nuclear. Los productos de fisión del material radiactivo se depositan sobre la membrana, y se requieren varios meses para reducir la radiactividad a un nivel aceptable antes de realizar el proceso de grabado. El número de poros por unidad de superficie depende de la densidad de la radiación, y el tamaño del poro, de la intensidad del bombardeo (desde 2 nm).

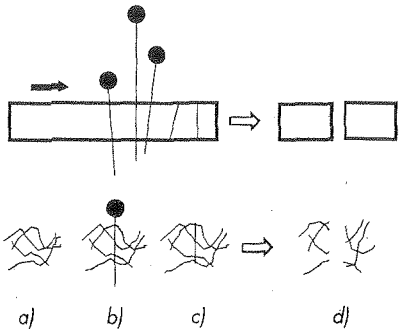


FIGURA 7.12. Proceso de formación de los poros en una membrana de policarbonato: *a)* película de polímero en movimiento, *b)* irradiación con iones, *c)* huellas o puntos débiles y *d)* poro creado en la huella.

Debido al homogéneo tamaño de poro, estas membranas pueden utilizarse para separar partículas o células por tamaños y en la producción de liposomas de diámetro calibrado mediante extrusión. Las membranas son de naturaleza hidrófila y autoclavables.

7.3.4. Coadyuvantes de la filtración

Son substancias pulverulentas insolubles e inertes que se incorporan al fluido que se va a filtrar. La capa de depósito pulverulento se deposita sobre un filtro rígido y actúa como medio filtrante por sí misma, de forma que el filtro rígido sólo hace las veces de soporte. La tenuidad del polvo condiciona la porosidad. El inconveniente es que el medio filtrante pulverulento puede retener parte de substancias en disolución debido al gran poder adsorbente de los polvos. El talco no adsorbe materiales en solución. Debe ser purificado, y no ha de usarse la variedad fina, ya que atravesaría el papel de filtro. Las tierras silíceas o arcillas, como el caolín, sólo se recomiendan para filtrar aceites fijos. Pueden adsorber colorantes y alcaloides

de la formulación. El carbón vegetal tiene gran capacidad adsorbente de colorantes y principios activos (alcaloides, glucósidos).

7.3.5. *Criterios de selección del filtro*

El cuadro 7.6 incluye algunas consideraciones que hay que tener en cuenta para la correcta elección del tipo de filtro. Para filtración de gases, se utilizan filtros hidrófobos, mientras que en el caso de soluciones acuosas se prefieren los hidrófilos (cuadro 7.4). El medio filtrante debe ser compatible con el fluido, que puede ser acuoso fuertemente ácido o alcalino, o un disolvente orgánico. Los fabricantes proporcionan tablas de compatibilidad de los filtros con los disolventes. Si se van a filtrar varios líquidos, se debe elegir el material resistente químicamente al disolvente más agresivo. Si el filtro ha de esterilizarse, se debe comprobar su resistencia térmica. Dependiendo de que la filtración sea discontinua o continua y del volumen que se vaya a filtrar, existen dispositivos para laboratorio y a nivel industrial. En la filtración de pequeños volúmenes, se ha de considerar cuidadosamente la posible retención de líquido en el filtro, que puede disminuir de forma considerable su recuperación en el filtrado. Para filtrar pequeños volúmenes, se puede utilizar vacío o presión mediante jeringas, mientras que para grandes volúmenes, se puede ejercer presión mediante un gas inerte, como el nitrógeno.

CUADRO 7.6
Consideraciones para la correcta selección del filtro

Características del proceso	¿Se desea recoger el precipitado o el filtrado? ¿Filtración continua o por lotes (discontinua) ¿Volumen que se va a filtrar? ¿Se ha de esterilizar el filtro? ¿Tamaño de partícula que se va a retener? ¿Frecuencia de cambio del filtro?
Propiedades del fluido que se va a filtrar	¿Líquido o gas? ¿Componentes? ¿pH, viscosidad, temperatura? ¿Qué caudal se desea? ¿Filtración estéril?
Presión	¿Presión máxima de entrada? ¿Máximo gradiente de presión permitido? Fuente: gravedad, vacío, centrifugación

En cuanto a la retención de partículas, se debe seleccionar el tamaño que retenga la partícula de menor tamaño. Si la filtración es estéril, el tamaño de poro es de

0,2 μm o inferior. Por otra parte, si lo que se desea es retener partículas grandes y alto caudal, se deben elegir filtros de mayor diámetro de poro y mayor porosidad.

La resistencia mecánica del filtro ha de considerarse cuando se utilizan técnicas de succión o vacío. Si la temperatura requerida durante el proceso es elevada, se ha de tener el cuenta la resistencia térmica del líquido que se va a filtrar, así como la del material del filtro.

7.4. Ultrafiltración

La ultrafiltración es un proceso que permite la separación de las moléculas disueltas en un fluido en función de su forma y tamaño molecular. Se fuerza el paso del líquido que va a filtrarse, a una presión comprendida entre 0,3 y 7 atm, a través una membrana permeable de reducido espesor (décimas de milímetro) denominada "filtro o membrana de ultrafiltración". Esta membrana sólo permite el paso del solvente y de las moléculas disueltas cuyo volumen molar sea inferior a su umbral de separación, pudiendo separarse, por retención en la membrana, proteínas, macromoléculas, polímeros, sales, azúcares, aminoácidos, etc., que pasan con el filtrado. La eficacia de esta separación depende, entre otros factores, del tamaño y la conformación de las moléculas del soluto en el líquido que se va a filtrar. Es conocida la capacidad de las macromoléculas para deformarse y adoptar diferentes disposiciones en el seno del solvente (lineales, globulares, plegadas...) en función de la naturaleza del medio, fuerza iónica, temperatura, carga eléctrica y concentración, etc., o como consecuencia de la interacción con otras moléculas, por lo que sus dimensiones moleculares no son constantes y resultan difíciles de determinar.

Por consiguiente es imposible asignar a las membranas de ultrafiltración un valor de "límite de corte", "límite de separación" o "umbral de separación" basado en el tamaño de la molécula más pequeña de soluto que queda retenida en dicho filtro. En su lugar, se emplea un límite de exclusión tomando como criterio el peso molecular del soluto, que facilita una idea más aproximada de sus dimensiones moleculares. No obstante, este límite tampoco debe considerarse en sentido absoluto, puesto que la retención no depende exclusivamente del peso molecular de las especies, como ha quedado dicho.

El intervalo comprendido entre los pesos moleculares mínimo y máximo de los solutos que, respectivamente, pasan con facilidad y son retenidos por una membrana de ultrafiltración, se conoce como" intervalo de eficacia" de la misma (figura 7.13). El *peso molecular nominal de corte, límite* o *umbral molecular de separación* indica la capacidad que tiene la membrana para retener al menos el 90% de todas las moleculas de peso molecular superior al establecido, mientras permite que las más pequeñas y los solventes pasen a su través. Este es el motivo por el cual, para la concentración de biomoléculas, se recomienda utilizar membranas cuyo límite molecular de separación sea dos veces más pequeño que el peso molecular del producto que se desea recoger. Existen en el mercado membranas que

permiten separar substancias de peso molecular comprendido entre 500 y 300.000 dalton.

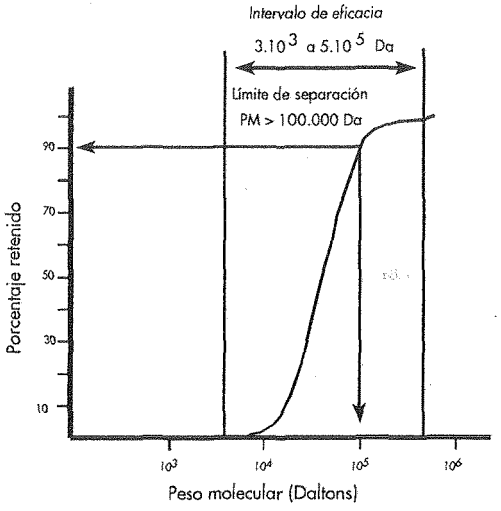


FIGURA 7.13. Curva de retención de dextrano con una membrana de ultrafiltración de celulosa regenerada.

Las membranas de ultrafiltración están constituidas por una delgada película de un material de naturaleza polimérica muy denso, con poros muy pequeños. Aparte de las membranas de pergamino, utilizadas hace ya más de 130 años, las primeras membranas de ultrafiltración estaban compuestas de nitrato de celulosa y eran isótropas; es decir, tenían poros de igual tamaño a ambos lados de la membrana. Hoy en día, la mayoría de las membranas de ultrafiltración son anisótropas, estando formadas por esta delgada película sostenida por una subestructura muy porosa, lo que permite elevadas velocidades de flujo. Además de estos materiales celulósicos, se utilizan otros polímeros como polisulfona, fluoruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, poliamida (nylon), etc., de gran interés, debido a que permiten obtener estructuras de tamaño de poro más controlado, así como mayor capacidad de retención antes de colmatarse, y a que son resistentes a la temperatura. Pueden utilizarse con una gran variedad de solventes; mantienen su integridad en medios de naturaleza ácida o básica, así como oxidante o reductora, y permiten, también, su esterilización.

El flujo de disolvente, J, que atraviesa la membrana es directamente proporcional a la diferencia entre la presión aplicada (ΔP) y la presión osmótica ($\Delta\pi$), e inversamente proporcional a la resistencia que se opone al paso del fluido, y que se debe, por una parte, a la de la torta (R_g) que se forma con los solutos retenidos y, por otra, a la originada por la propia membrana de ultrafiltración (R_m):

$$J = \frac{\left(\Delta P - \Delta \pi\right)}{\left(R_g + R_m\right)} \qquad [7.17]$$

Como los solutos son generalmente de elevado peso molecular, las presiones osmóticas suelen ser relativamente pequeñas, y puede despreciarse el efecto de $\Delta\pi$ frente a la presión.

$$J = \frac{\Delta P}{\left(R_g + R_m\right)} \qquad [7.18]$$

Para soluciones muy diluidas y membranas de elevado umbral de separación (tamaños de poro > 1μm), R_g es despreciable frente a la resistencia R_m, siendo entonces el flujo dependiente de la permeabilidad de la membrana de ultrafiltración. Sin embargo, aunque la solución que se vaya a filtrar no sea muy concentrada, el soluto que no atraviesa la membrana se va acumulando sobre ella hasta llegar un momento en que precipita o da lugar a la formación de una capa de gel tixotrópico (figura 7.14). Se habla entonces de una polarización de la concentración de soluto debido al gradiente de concentración que existe entre el gel (C_{sg}) y el resto de la solución (C_{s1}). La resistencia que ofrece la capa de gel, R_g, es superior a la de la membrana, R_m, por lo que el flujo resulta independiente, en este caso, de la permeabilidad del filtro y condicionado al espesor del gel. A medida que se van depositando nuevas moléculas de soluto el espesor de la capa se incrementa. Sólamente cuando se igualan las velocidades de transporte del soluto desde la superficie de la capa de gel hacia el interior de la misma (liquido de imbibición) y la de retrodifusión hacia el exterior (solución a filtrar), se detiene la deposición de las moléculas de soluto y el espesor de la capa alcanza su valor límite.

El flujo de disolvente a patir de ese momento, J_w, se puede expresar, [7.19]:

$$J_w = \frac{D_s}{\delta} \ln \frac{\left(C_{sg} - C_{s2}\right)}{\left(C_{s1} - C_{s2}\right)} \qquad [7.19]$$

siendo D_s el coeficiente de difusividad del soluto, δ el espesor de la capa límite, C_{sg} la concentración del gel de soluto y C_{s1} y C_{s2} las concentraciones de soluto en el líquido a filtrar y en el ultrafiltrado, respectivamente. Si la eficacia de retención de la membrana se aproxima al 100%, la concentración en el ultrafiltrado es despreciable y la ecuación anterior se reduce a la expresión:

$$J_w = K \ln \left(\frac{C_{sg}}{C_{s1}}\right) \qquad [7.20]$$

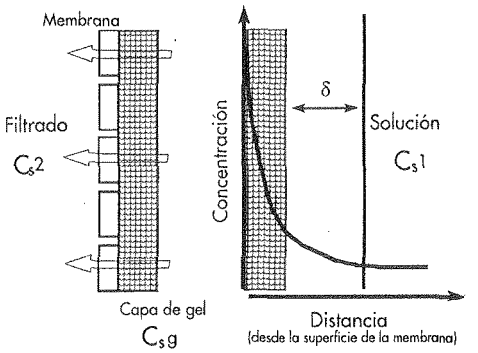


FIGURA 7.14. Gradiente de concentración entre la capa del gel formado por las sustancias retenidas sobre la membrana y la solución turbia que se va a filtrar.

El cociente (Ds/δ) se denomina "coeficiente de transferencia de masa K". Existe, por tanto, una correlación lineal inversa entre el flujo y el logaritmo de la concentración del soluto en el líquido. La concentración del gel, C_{sg}, se define como la concentración del soluto en el líquido a filtrar que impide que haya flujo de solvente a través de la membrana. Esta concentración es característica de cada macromolécula, y puede encontrarse en la literatuta científica (para las proteínas, en general, es aproximadamente de un 25%). Depende, exclusivamente, de sus propiedades químicas y morfológicas y resulta independiente de las condiciones del proceso de ultrafiltración. Cuanto mayor sea su valor, mayor será el flujo máximo que se pueda alcanzar (ecuación 7.19). Para elevar al máximo el flujo del solvente, el espesor de la capa de gel o capa polarizada debe ser el mínimo posible. Con tal finalidad se puede recurrir al lavado mecánico mediante paletas, a la utilización de procedimientos o dispositivos agitadores, como el flujo pulsátil o las células de ultrafiltración con agitación magnética, que promuevan la turbulencia e impidan el depósito de materiales sobre la membrana de ultrafiltración, o bien a la ultrafiltración tangencial, en régimen laminar o turbulento. No obstante, hay que tener en cuenta que una excesiva presión o velocidad de agitación pueden inducir la desnaturalización y pérdida de la actividad biológica de algunas sustancias, principalmente de naturaleza proteica.

El fenómeno de polarización de la concentración dificulta o impide el paso de moléculas de peso molecular más pequeño que el límite de separación de la membrana. En estos casos resulta difícil la separación de mezclas complejas, a menos que el soluto que se quiera purificar difiera, como mínimo, en un orden de magnitud del peso molecular límite de la membrana.

7.4.1. Aplicaciones de la ultrafiltración

A diferencia de lo que ocurre con la microfiltración, donde lo que se desea es, generalmente, el filtrado, la ultrafiltración se utiliza para separar y purificar tanto las sustancias retenidas por la membrana como aquellas que la atraviesan con el disolvente. Este proceso posibilita, en el primer caso, la concentración, desalinización y eliminación de electrolitos y pequeñas moléculas o el cambio de la solución; en el segundo caso, se utiliza para obtener soluciones despirogenadas, desproteinizadas o clarificadas o para una separación fraccionada grosera de moléculas. En el cuadro 7.7 se recogen algunas aplicaciones de la ultrafiltración.

CUADRO 7.7
Utilidades de la ultrafiltración

CONCENTRACIÓN	Solutos en general: proteínas, péptidos, antibióticos, vitaminas, etc. Fluidos biológicos para realizar análisis clínicos, de medicamentos Microorganismos, virus, bacterias, levaduras, cultivos celulares productos del metabolismo celular
PURIFICACIÓN	Soluciones medicamentosas, emulsiones fluidas, dispersiones coloidales LCR, inmunoglobulinas, azúcares, derivados sanguíneos Radioisótopos, preparación de soluciones proteicas para electroforesis
ELIMINACIÓN	Pirógenos, sales, proteínas, solventes Sustancias usadas en etapas previas de preparación de la muestra como precipitantes, generadores de gradiente de densidad, detergentes
SEPARACIÓN FRACCIONADA	Medicamentos unidos a proteínas plasmáticas Enzimas, proteínas, péptidos, fragmentos de ácidos nucleicos Productos obtenidos por expresión genética

En la preparación de muestras, antes del analisis instrumental o en aplicaciones de biología molecular, se emplea la ultrafiltración para retirar productos no deseados, como sales o detergentes usados para la solubilización de las membranas celulares. Asimismo, mediante este procedimiento se pueden separar las fracciones de radioisótopos no incorporados durante el marcado de proteínas, ácidos nucleicos, fármacos, etc.

Las membranas de ultrafiltración se usan en una gran variedad de aparatos para laboratorio, equipos médicos y aplicaciones industriales, que pueden trabajar tanto en continuo como en discontinuo. Los dispositivos empleados a nivel medio e industrial son de tipo tubular o cilíndrico, de configuracion de placas y marcos, en espiral, de fibra hueca, de láminas paralelas..., y la fuerza impulsora del proceso es el vacío o la sobrepresión generadas por una bomba.

A pequeña escala se utilizan membranas de ultrafiltración montadas sobre discos o células de ultrafiltración con agitación, empleándose jeringas o pequeñas bombas de laboratorio. También se pueden incorporar estas membranas en pequeños dispositivos de microcentrifugación. Para volúmenes medios y altos también se opera aplicando la modalidad de flujo tangencial.

7.5. Filtración tangencial

A diferencia de las anteriores modalidades de filtración, en las que el fluido incide siempre de forma perpendicular a la membrana filtrante, en la filtración tangencial el líquido turbio circula paralelamente a la membrana sin detenerse sobre ella, lo que permite realizar el proceso en continuo (figura 7.15). Esta modalidad se puede emplear tanto en microfiltración, como en ultrafiltración y ósmosis inversa, y tiene, por tanto, un amplio espectro de aplicaciones.

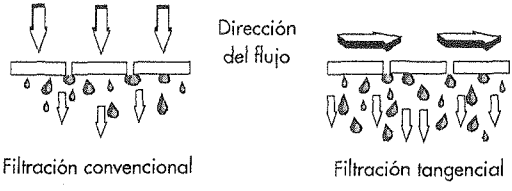


FIGURA 7.15. Diferencias en la dirección del flujo en la filtración tangencial y la convencional.

Con objeto de reducir al mínimo la acumulación de partículas sobre el filtro, se utilizan altas velocidades de circulación del fluido que "barre" la superficie de filtración. De esta forma, el flujo es considerablemente superior en comparación con la filtración convencional; en el caso de la microfiltración se observa incrementos de hasta dos órdenes de magnitud. En el cuadro 7.8 se muestran las características más destacadas de la filtración tangencial con respecto a la filtración convencional.

Estas ventajas se obtienen a costa de la energía necesaria para desplazar el fluido turbio en forma tangencial al medio filtrante más la requerida para suministrar el diferencial de presión necesario para la filtración.

El flujo de filtración, J, se puede expresar por medio de la ecuación general de resistencia, expuesta en anteriores apartados:

$$J = \frac{\Delta P}{R_t} = \frac{\Delta P}{R_f + R_m + R_c} \qquad [7.21]$$

en este caso, la resistencia total (R_t), se expresa en función de la resistencia de la película R_f, la resistencia del medio R_m y la resistencia de la torta R_c. La resistencia de la película se debe a dos procesos: polarización y migración radial del soluto depositado.

CUADRO 7.8
Características de la filtración tangencial y de la convencional

FILTRACIÓN TANGENCIAL	FILTRACIÓN CONVENCIONAL
Circulación tangencial del fluido	El fluido incide perpendicularmente
Gran versatilidad en el volumen y tipo de proceso de filtración	Dificultades en el cambio de escala
Ausencia de aerosoles	Posible aerosolización del filtrado
Altas velocidades de filtración	Afectada por la diferencia de densidad entre el fluido y las partículas
Procedimiento en continuo	Procedimiento discontinuo
Mínimo depósito de producto en el filtro	Utiliza floculantes, prefiltros...
Alta recuperación y mínima pérdida de actividad biológica del producto	Pérdida de actividad por exceso de presión o agitación aplicadas

El desplazamiento del líquido turbio, paralelo a la superficie del filtro, minimiza la acumulación de solutos, pero no la elimina completamente. Aunque en menor medida que en la ultrafiltración, en este procedimiento también se produce la polarización del filtro (figura 7.14) y se establece un gradiente entre la concentración de soluto acumulado sobre la membrana (capa de gel) y su concentración en el resto de la solución que se va a filtrar. Debido a esta diferencia de concentración, el soluto que no puede atravesar los poros del filtro tiende a regresar a la corriente de líquido por un mecanismo de difusión (movimiento browniano).

Al mismo tiempo, la resistencia de la película se reduce por un fenómeno de transporte denominado "migración radial de las partículas", que las conduce, nuevamente desde la superficie del filtro hacia el centro del canal por donde circula la suspensión a filtrar. Está relacionado con la velocidad local del fluido e inducido por la inercia. Se ha observado que este fenómeno es más significativo para una partícula flexible que para una rígida y que predomina en los sistemas con partículas grandes (≥ 100 μm). Por contra, en sistemas cuyas partículas son pequeñas (≤ 1 μm) tiene mayor importancia la transferencia de masa por convección.

La resistencia de la película a través de la capa límite (R_f) se puede describir en función del flujo por polarización (J_w) y del flujo por migración radial (U_r). La ecuación 7.20 del apartado de ultrafiltración relaciona J_w con la concentración a saturación de soluto en la capa C_{sg} y la concentración de soluto en el líquido que se va a filtrar C_{s1}. Así, se puede expresar

$$R_f = \frac{\Delta P}{K \ln\left(\frac{C_{sg}}{C_{s1}}\right) + U_r} \qquad [7.22]$$

El coeficiente de transferencia de masa de la película, K, aumenta con la velocidad del fluido, por lo que un incremento de ésta conduce a un mayor flujo del filtrado. Por otro lado, para una misma velocidad de entrada del fluido en el equipo de filtración tangencial, la velocidad del líquido circulante sobre la membrana de filtración es inversamente proporcional al diámetro del canal, motivo por el que se utilizan canales de estrecha sección en el módulo de filtración.

A fin de elevar al máximo el flujo del solvente se puede bombear el líquido que se filtra, en régimen de flujo laminar y a elevada velocidad (100 a 1.000 cm/s), a través de un estrecho canal. Se puede emplear también un flujo turbulento o dispositivos agitadores que promuevan la turbulencia e impidan el deposito de materiales sobre el filtro. No obstante, hay que tener en cuenta que una excesiva velocidad puede inducir la desnaturalización de sustancias proteicas.

7.6. Dispositivos de filtración

La selección del equipo de filtración exige una análisis meticuloso de las especificaciones y de los objetivos del proceso, como son el volumen de fluido que se va a filtrar (en laboratorio o en la industrial), la fuerza impulsora (gravedad, presión, vacío, fuerza centrífuga), el grado de la separación (microfiltración, ultrafiltración...), el producto que se desea (filtrado o retenido) y el tipo de operación o procedimiento (continuo, discontinuo) entre otros facotres.

En el cuadro 7.9 se ordenan los dispositivos comúnmente utilizados en filtración en función de los dos criterios más característicos: la naturaleza de la fuerza impulsora y la escala de la operación.

7.6.1. Filtración de laboratorio

En laboratorio, el procedimiento más simple se basa en *la acción de la gravedad,* que permite la filtración grosera de un líquido por medio de un embudo cóni-

co obturado en su base con materiales fibrosos sueltos, como la lana de vidrio. Más selectiva resulta la filtración con papel de filtro, con fines analíticos fundamentalmente, debido a que se fabrica en una gran variedad de calidades y porosidades. Se suministra en forma de conos o de hojas de papel que se cortan a las dimensiones adecuadas. Estas últimas se doblan en cuatro, abriéndose por uno de los cuadrantes cuando se desea recoger el precipitado. Si interesa el filtrado, con el fin de aumentar la velocidad de filtración, se aumenta la superficie filtrante mediante nuevos dobleces del papel de forma alterna hacia adentro y hacia afuera, para obtener una superficie plisada.

CUADRO 7.9
Dispositivos utilizados en filtración

FUERZA IMPULSORA	ESCALA DE TRABAJO	
	Laboratorio	*Industrial*
Gravedad	Embudos Filtros de tejidos	Lechos granulares de partículas
Vacío	Embutidos tipo Büchner Bujías filtrantes	Nuchas Hojas o bolsas filtrantes Equipos tambor, disco, cinta
Presión	Discos de filtro prensa Discos apilados Cartuchos filtrantes Filtros tangenciales	Filtros de hoja, tubulares Discos y cartuchos filtrantes Filtros tangenciales
Centrifugación	Ultrafiltración-centrifugación	Centrífugas de filtro

Los filtros de tejidos naturales han sido dispositivos clásicos en la farmacia artesanal, como es el caso de la Manga de Hipócrates, desplazados hoy por filtros cónicos de tejidos sintéticos, semejantes a los utilizados para los filtros de café, que se pueden emplear, por ejemplo, para la concentración de suspensiones o magmas.

El rendimiento de la filtración se incrementa considerablemente mediante aspiración por debajo del lecho filtrante; se trata de la *filtración a vacío*. Se usan embudos tipo Büchner de porcelana o vidrio con una placa de material poroso, generalmente de vidrio fritado, soldada a sus paredes (figura 7.16). En el cuadro 7.2 se muestra la porosidad según la Farmacopea Europea. El embudo se acopla a un Kitasato conectado a una bomba de vacío o trompa de agua. El material filtrante puede ser también papel de filtro cortado a la medida o materiales fibrosos (algodón o lana de vidrio), en el caso de una filtración clarificante grosera. Para la filtración con membrana, se dispone de equipos formados por un embudo de vidrio, con forma cilíndrica, que se une mediante una pinza de presión a una base soporte de vidrio fritado sobre la que se coloca la membrana.

Las bujías filtrantes son también ejemplos de dispositivos clásicos utilizados tanto en la filtración de laboratorio como en la industrial, con finalidades clarificantes o esterilizantes. Son cilindros huecos, fabricados con materiales filtrantes porosos, como las denominadas de Chamberland (caolín), Berkefeld (infusorios) o de alúmina, en uno de cuyos extremos se acopla el sistema de vacío, gracias al cual el filtrado pasa al interior de la bujía.

De esta misma estructura son los ultrafiltros de laboratorio, constituidos por un cuerpo cilíndrico recubierto de una membrana de ultrafiltración, que se sumergen en un vaso de precipitados o en un tubo de ensayo con la muestra y posibilitan su concentración.

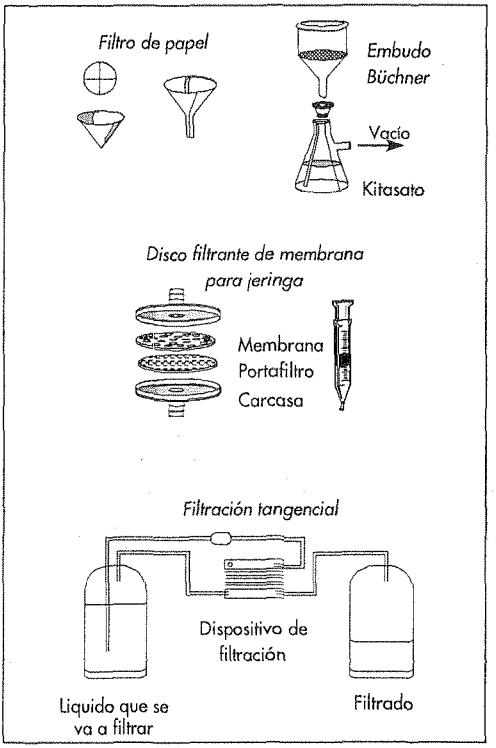


FIGURA 7.16. Dispositivos de filtración a pequeña escala.

La filtración mediante *presión positiva* sobre el lecho filtrante permite obtener un volumen de filtrado de un orden de magnitud superior al conseguido con un filtro de igual superficie, pero ejerciendo vacío. Tampoco presenta los inconvenien-

tes de éste en lo que se refiere al trasvase de líquidos estériles y la formación de espumas. Por contra, el procedimiento condiciona, por su naturaleza, una operación en discontinuo. La sobrepresión que se aplica se halla limitada por la resistencia mecánica del filtro, lo que constituye un factor que hay que tener muy en cuenta también. En laboratorio se utilizan materiales porosos en placa o medios filtrantes sueltos (pasta de papel o celulosa, carbón activo, arcillas, tierra de diatomeas), si bien es más frecuente emplear materiales de naturaleza polimérica, membranas filtrantes, cuya gran variedad de diseño y porosidad permite abarcar todo el espectro de la filtración. El elemento filtrante se dispone en estructuras muy diversas: discos individuales, discos o placas apiladas, láminas plegadas, cartuchos...

En los filtros de disco, la membrana filtrante se dispone en un portafiltros, metálico o de plástico (polipropileno), entre las dos partes que lo integran, las cuales se unen mediante una rosca (figura 7.16). El canal de entrada, así como el de salida, tienen dimensiones estándares universales, de forma que se permite el acoplamiento de una jeringa convencional. Pueden adquirirse, también, preensamblados, en una unidad inseparable. La fuerza impulsora se genera al presionar manualmente el émbolo de una jeringa que contiene el líquido que se quiere filtrar.

Los cartuchos están formados por un núcleo de plástico hueco (PVC) sobre el que se enrolla el material filtrante, soportado sobre una estructura reticulada y recubierto externamente por una carcasa de polipropileno. Debido a la particular disposición del material en el cartucho (en forma plegada o dispuesto en espiral), se consigue una gran superficie de filtración con un reducido volumen del equipo, además de proporcionar un elevado rendimiento.

Los discos o placas apiladas están formados por membranas no plegadas y superpuestas sobre un soporte de plástico para aumentar su resistencia y mantener su integridad. Se ensamblan por soldadura ultrasónica, eliminando pegamentos y aditivos. La estructura apilada permite la filtración de grandes volúmenes al aumentar considerablemente la superficie de filtración. Están equipados con un pequeño orificio de purga que evita el bloqueo por aire a presión inferior a la del punto de burbuja.

Los equipos de filtración tangencial están formados por dos placas de resina acrílica transparente entre las que se sitúan las láminas rectangulares de las membranas de filtración, separadas entre sí por una capa de poliéster. Por los canales formados circulan, por un lado de cada membrana, el filtrado y, por el otro, el líquido concentrado rechazado. El recorrido del líquido es sinuoso para evitar la polarización de la concentración, según se vio en el apartado 7.5. Se puede realizar la filtración en un solo paso, con recirculación (muestras viscosas o muy concentradas) o con volumen constante (reemplazando el volumen de ultrafiltrado a fin de no concentrar la solución retenida).

Las unidades de ultrafiltración-centrifugación (figura 7.17) utilizan *la fuerza centrífuga* para llevar a cabo la separación. También se pueden incorporar estas membranas en pequeños dispositivos de microcentrifugación para una rápida y sencilla concentración/purificacion de pequeños volúmenes de soluciones. La mues-

tra se coloca dentro de un tubo cuyo fondo lo constituye el filtro que contiene la membrana de ultrafiltración, que se acopla dentro de otro de mayor longitud, formando el conjunto la unidad de microfiltración. Se centrifuga por un período de tiempo apropiado a no muy elevadas revoluciones (4.000 a 10.000 rpm) y la fracción de interés se recoge de la membrana o del reservoreo de filtrado. La velocidad y duración del tiempo de centrifugación son factores que se deben considerar cuidadosamente. A elevadas velocidad de centrifugación, algunas proteínas se agregan en la superficie de la membrana, formando una nueva especie de tamaño y peso molecular mayores, pudiendo modificarse también su actividad biológica. Por otro lado, la excesiva velocidad puede comprometer la integridad de la membrana.

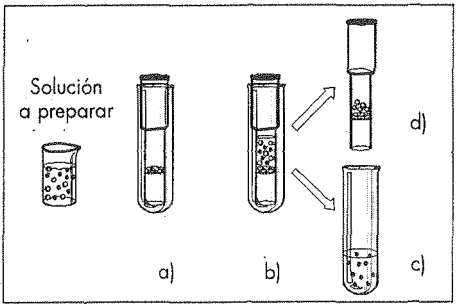


FIGURA 7.17. *Ultrafiltración-centrifugación: a) unidad formada por tubo de centrífuga más dispositivo con membrana, b) centrifugación, separación, c) filtrado y d) retenido.*

7.6.2. Filtración industrial

En la filtración industrial de líquidos, el equipo más simple consiste en un tanque con un falso fondo perforado sobre el que se coloca el medio filtrante, denominado, en general, nuchas. Es, pues, un Büchner a gran escala. El medio filtrante puede ser un lecho granular de partículas sólidas, en una sola capa o en capas de diferentes tamaños y materiales, para clarificación de agua o soluciones, como un pretratamiento para posteriores operaciones. Una filtración más selectiva se consigue con filtros de malla, papel o tela de filtro. La separación se produce por gravedad, vacío, presión o por una combinación de fuerzas.

Los filtros de mangas se utilizan ampliamente para eliminar partículas de polvo de gases y pueden funcionar como filtros de presión o de succión (aspiración de polvo en zonas de pulverización de sólidos, mezcla, producción de comprimidos, cápsulas).

En los procedimiento en discontinuo *a vacío* se utilizan equipos como los denominados de "hojas" o "bolsas filtrantes", integradas por marco recubierto de mate-

rial filtrante que se introduce en el líquido turbio que se va a filtrar. En continuo se emplean dispositivos tipo *tambor* y *disco*, giratorios, de una o varias etapas, para permitir el lavado de la torta y su recuperación, o *cintas* que operan como un transportador de banda. Se emplean cuando se necesitan grandes rendimientos, como por ejemplo en las industrias de fermentación y cultivo de microorganismos para la producción de antibióticos.

En la modalidad de *presión* a gran escala el denominado "filtro prensa" es el equipo más tradicional y que más se ha utilizado (figura 7.18). Los dos diseños principales son el de placas y marcos y el de placas huecas o cámaras. Consisten en una serie de placas y marcos, en el primer caso, y de placas solo en el segundo, colocadas ordenadamente y soportadas por unos raíles laterales. En el centro se sitúa el medio filtrante y la prensa se cierra por medio de un tornillo situado en uno de sus extremos. En las esquinas de cada uno de los marcos y las placas existen unos agujeros que permiten la comunicación entre todos ellos y el paso del líquido turbio, por la parte superior, y la recogida del filtrado, por la inferior. Su sencillez, el bajo costo, el poco volumen, la gran superficie de filtración (se fabrican placas desde 10×10 cm hasta $1{,}5 \times 1{,}8$ m) y la capacidad para operar a elevadas presiones, han sido las causas de su preponderancia en la industria química y farmacéutica. Para grandes volúmenes también se emplean los filtros de hoja y los filtros tubulares.

Al igual que los dispositivos de laboratorio descritos anteriormente, existen en el mercado equipos del tipo de filtros de disco, tanto unitarios como apilados, cartuchos filtrantes y aparatos de filtración tangencial que permiten procesar grandes volúmenes de líquido.

En los equipos industriales que utilizan *la fuerza centrífuga*, el líquido que se desea filtrar pasa a través de un filtro situado en las paredes de un cilindro que gira a gran velocidad.

7.6.3. Filtros para gases

La filtración de gases puede tener como finalidad:

a) Eliminar el polvo o los gérmenes dispersos en el gas, como es el caso de la filtración de aire en zonas asépticas o estériles, ya sea en habitaciones o locales, o en pequeños recintos, como campanas de flujo laminar.
b) Recuperar las partículas pulverulentas que pudieran ser arrastradas por el aire y generadas en el desarrollo de un proceso farmacotécnico (molienda, mezclado, compresión, encapsulación).

La diferencia fundamental estriba en el orden de magnitud de los sólidos contenidos: mientras en el primer caso es generalmente inferior a 15 mg/m^3 de aire, en el segundo es casi siempre superior a los 45 g/m^3.

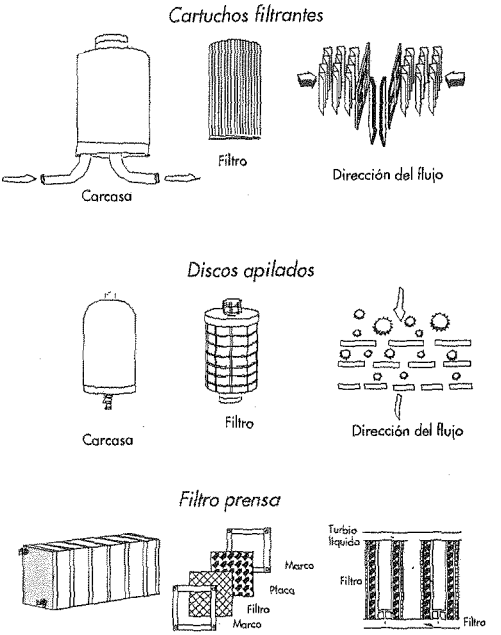


FIGURA 7.18. Dispositivos de filtración a escala industrial.

Para la eliminación de las partículas y gérmenes del aire, se disponen en los circuitos de ventilación una serie de marcos donde se colocan paneles o celdas de materiales filtrantes de naturaleza fibrosa (lana de vidrio, lana de metales, etc.). Los marcos actúan de soporte y de ellos se pueden extraer fácilmente los paneles. Además, la masa fibrosa del filtro está impregnada de un líquido viscoso y no volátil, como aceites lubricantes minerales, con la finalidad de aumentar la eficacia. Al pasar el gas a través de los tortuosos canalículos del filtro, se genera una gran turbulencia que propicia que las partícula en suspensión se pongan en contacto con el líquido viscoso donde quedan atrapadas, con lo que se consigue aumentar el poder de retención del filtro.

Se han utilizado también para la filtración de gases fieltros o placas porosas de vidrio o metal sintetizado. En este caso no se utiliza ningún material oleoso para eliminar las partículas, sino que el efecto es simplemente de tamizado. Los filtros secos sólo se utilizan para lentos flujos de gas, ya que como el tamaño de los poros es muy pequeños, si la velocidad fuese elevada se produciría una gran caída de presión al otro lado de la membrana.

Para la filtración de gases con alta proporción de sólidos se usan tubos o bolsas cilíndricas de gran longitud denominadas "mangas filtrantes", confeccionadas en tela de lana o algodón. Las partículas pulverulentas en suspensión quedan retenidas en el interior de la manga, mientras que el gas o aire limpio sale al ambiente. Un dispositivo que sacude intermitentemente la manga hace que el polvo retenido caiga a una tolva inferior, de donde se puede recuperar. Cuando el volumen de gas que se va a filtrar es muy elevado, las mangas pueden disponerse en paralelo para aumentar el área filtrante ocupando el mínimo espacio. En ocasiones, estos filtros están precedidos por un ciclón separador para retener las partículas más gruesas, de manera que no obturen la manga filtrante, y a continuación se coloca un precipitador electrostático para las más finas.

7.7. Controles del proceso de filtración

Algunos de los ensayos ensayos permiten evaluar las cualidades del filtro, mientras que otros analizan la calidad del filtrado.

7.7.1. Ensayos de integridad

La integridad de filtros de membrana microporosa se puede comprobar mediante dos ensayos: punto de burbuja y ensayo de difusión.

A) Punto de burbuja

El ensayo puede hacerlo el propio usuario si utiliza membranas microporosas de disco instaladas en portafiltros reutilizables, o el fabricante si el usuario utiliza unidades de filtración listas para usar. Es un método simple y no destructivo; no es aplicable a filtros en profundidad, porque no tienen tamaño de poro definido. Se utiliza para filtros de membrana y permite comprobar tanto la la integridad del filtro como el tamaño de poro.

El fundamento del ensayo es el siguiente. Los poros del filtro pueden considerarse como capilares extremadamente finos de diámetro uniforme. Cuando el filtro se humecta, el líquido llena los poros, quedando retenido en ellos por su tensión superficial. Es necesario ejercer una presión mayor que la tensión superficial para forzar al líquido fuera del capilar. Así pues, el punto de burbuja se define como la presión de aire que, aplicada sobre una membrana microporosa totalmente embebida en líquido (agua para los materiales hidrófilos, metanol para los hidrófobos), es capaz de desalojar este líquido totalmente hasta provocar la aparición de burbujas de aire visibles a la salida del filtro. La presión necesaria es proporcional al radio del poro y es mayor en poros estrechos que en poros de más diámetro.

Esto puede expresarse con la siguiente fórmula:

$$r = \frac{2\sigma \cdot \cos\theta}{P} \qquad [7.23]$$

donde r es el radio del poro; σ, la tensión superficial; θ, es el ángulo de contacto del líquido en la membrana, y P, la presión aplicada.

De la ecuación 7.23 se deduce que el punto de burbuja es una medida del tamaño de poro; a cada tipo de membrana microporosa se le asigna un valor determinado de punto de burbuja. En el cuadro 7.10 se puede observar que no hay diferencias significativas entre el punto de burbuja de membranas de distinta naturaleza y mismo tamaño de poro.

CUADRO 7.10
Caudal, punto de burbuja, porcentaje de extraíbles

MEMBRANA	CAUDAL (mL/min)	PUNTO DE BURBUJA (psi)	PORCENTAJE DE EXTRAÍBLES
PES modificada**	250 ± 20,8	50 ± 2	0,3 ± 0,1
PVDF**	111 ± 4,1	56 ± 2	0,2 ± 0,1
Nylon	122 ± 7,5	52 ± 3	0,6 ± 0,2

Hu, H.; Camilleri, J.; Tamashiro, W. *A new membrane for biopharmaceutical filtration.* Pharm Tech Eur. 6 (1), 17-22 (1994).
Membranas de 47 mm, con un área de filtración efectiva 9,62 cm² y tamaño de poro de 0,2 µm.
PES modificada: poliéter sulfona modificada; PVDF: difluoruro de polivinilideno.

En la práctica, el ensayo del punto de burbuja se realiza así: se moja el filtro y se aplica aire en su entrada, aumentando lentamente la presión, mientras se observa la salida del filtro. En el momento que se nota un burbujeo suave y continuo de aire, se anota la presión indicada por el manómetro situado a la entrada del filtro: esta presión será el punto de burbuja (figura 7.19). Si el punto de burbuja obtenido no es similar al especificado por el fabricante, el sistema ha sufrido alguna alteración en su integridad. La observación de un punto de burbuja significativamente inferior al especificado para una determinada membrana microporosa indica que la membrana, las juntas o el cierre del portafiltros pueden estar dañados o mal instalados, o que se está utilizando un líquido de tensión superficial menor que la del agua. Puesto que el punto de burbuja es diferente para cada tipo de membrana microporosa, un resultado inesperado podría también indicar una confusión en la elección del tipo de membrana.

B) Ensayo de difusión

Se utiliza para sistemas de filtración de gran volumen (superficies de filtración mayores de 5.000 cm²) donde el ensayo de punto de burbuja requeriría el despla-

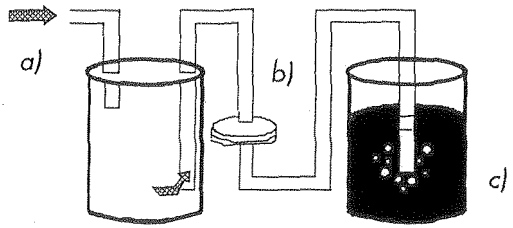


FIGURA 7.19. Determinación del punto de burbuja. La presión de gas (a) desplaza todo el líquido de los poros del filtro (b). Se observan burbujas de gas (c).

zamiento de un gran volumen de agua en la salida del filtro antes de que se observen las burbujas. Como alternativa, se puede llevar a cabo el ensayo de difusión donde la presión ejercida es inferior a la del punto de burbuja (80% del punto de burbuja). Con este ensayo se evalúa la integridad del filtro, permitiendo detectar los puntos débiles; es también adecuado para ciertos materiales filtrantes que, por sus características, no permiten la realización del ensayo de punto de burbuja. El ensayo se basa en que, aplicando una presión inferior a la especificada para el punto de burbuja a través de un filtro de membrana mojado, el aire fluye en un proceso que sigue la ley de Fick de la difusión. En filtros de pequeña superficie, la difusión de aire no puede detectarse, mientras que en filtros de gran superficie el paso de aire puede medirse, lo que constituye un parámetro fiable para controlar el tamaño de poro y la integridad del material filtrante.

En la realización del ensayo de difusión, se humedece previamente el filtro con agua para membranas hidrófilas o con una mezcla de etanol-agua para membranas hidrófobas. A continuación, se incremanta lentamente la presión hasta alcanzar un 80% de la presión especificada para el punto de burbuja del filtro que se ensaya. Se mantiene durante unos dos minutos la presión de aire. La difusión de aire se cuantifica midiendo el caudal de agua desplazado a la salida del filtro. Cada filtro de membrana tiene especificado su máximo valor de flujo, expresado en $ml\ min^{-1}\ cm^{-2}$. Este ensayo constituye una garantía de integridad, ya que si el filtro de membrana estuviera dañado o mal colocado, el tamaño de poro fuera incorrecto o el sistema no fuera estanco, se observaría una gran difusión de aire (y desplazamiento de agua) incluso a presiones muy inferiores a la aplicada en el ensayo.

7.7.2. Determinación del caudal

El caudal proporciona una medida de la porosidad, así como del tamaño de poro. Este ensayo tiene interés en el ámbito industrial. El caudal se puede calcu-

lar mediante la ecuación de Poiseuille (apartado 7.2.1). Sin embargo, como los poros no son cilíndricos ni paralelos, en la práctica el caudal se determina a partir del tiempo que invierte un volumen determinado de líquido en atravesar el filtro. El ensayo se puede realizar haciendo pasar agua desionizada a través de una membrana de superficie conocida. Hay que tener en cuenta la superficie efectiva de filtración, que es menor que el área de la membrana debido a los elementos que componen el soporte del filtro (apartado 7.3). Por ejemplo, para un filtro de disco de 47 mm de diámetro, la superficie efectiva de filtración es 9,62 cm^2. La filtración se puede efectuar por vacío o presión. Como se aprecia en el cuadro 7.10, el caudal varía para la filtración de agua en idénticas condiciones a través de membranas de distinta naturaleza y mismo tamaño de poro, ya que también depende de la densidad de poros (número de poros/cm^2 de la membrana).

7.7.3. Resistencia a la colmatación (volumen máximo filtrable)

El volumen máximo que la membrana es capaz de filtrar antes de obstruirse o colmatarse proporciona una estimación cuantitativa de la duración de un filtro. El volumen máximo filtrable depende de la viscosidad del fluido que se filtre y de la cantidad de partículas en el medio y presión aplicada. La figura 7.20 muestra el volumen filtrado en función del tiempo para varias membranas. En el ensayo se utilizó una solución de seroalbúmina bovina (BSA) al 5% en solución salina reguladora de fostato 0,1 M, que representa una viscosidad moderada.

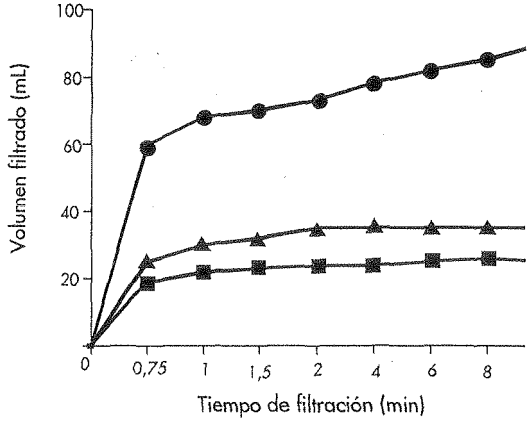


FIGURA 7.20. Volumen de solución filtrada a través de (□) membranas de nylon, (○) PVDF y (Δ) poliéter sulfona. Hu H. y cols. Pharm Tech Eur (1994) 6:17-22.

7.7.4. Adsorción de componentes de la formulación

Los materiales poliméricos que constituyen las membranas de filtración pueden adsorber componentes de la formulación de alto peso molecular (proteínas, péptidos) y componentes de bajo peso molecular (principios activos y conservadores, entre otros).

A) Adsorción de proteínas

El mecanismo de adsorción de proteínas en membranas sintéticas es complejo, y las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas desempeñan un importante papel. En general, la cantidad de proteína unida a la membrana depende de las propiedades de la proteína, la estructura química de la membrana filtrante, las condiciones de la disolución y el tiempo de filtración. El requisito de baja unión a proteínas para un filtro de membrana es solamente importante cuando se filtran soluciones de proteína muy diluidas. Los dispositivos intravenosos pediátricos son un ejemplo; se requiere alta retención de impurezas y baja pérdida de proteínas durante la inyección de soluciones muy diluidas. En soluciones concentradas, el equilibrio en la adsorción se alcanza tan rápidamente que las pequeñas variaciones en la cantidad unida afectan poco a la cantidad total de proteína recuperada en el filtrado. Las diferencias en la adsorción de proteínas dependen de la naturaleza de la membrana, como se ilustra en la figura 7.21 para varias membranas de diferente composición: nylon, PVDF (difluoruro de polivinilideno) y una poliéter sulfona modificada. El ensayo se realizó filtrando varias concentraciones de soluciones de inmunoglobulina caprina (IgC), seroalbúmina bovina (BSA) y citocromo C, a velocidad de flujo constante (0,2 mL/seg), a través de discos de membrana de 13 mm de diámetro. La cantidad de proteína adsorbida en la membrana ($\mu g/cm^2$) se calcula por diferencia entre la cantidad de proteína en el filtrado y la cantidad de proteína en el fluido antes de la filtración. En el ensayo se utilizan varias concentraciones de proteína, ya que la cantidad adsorbida depende de la concentración.

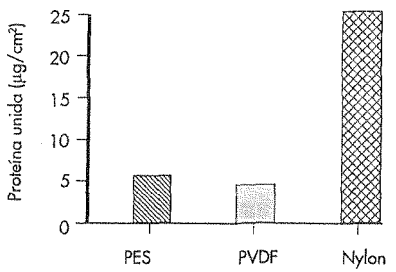


FIGURA 7.21. Adsorción de proteínas en membranas. Hu, H. y cols. Pharm Tech Eur (1944), 6: 17-22.

B) Adsorción de moléculas de bajo peso molecular

La adsorción de conservadores es uno de los ejemplos típicos. En el ensayo, se utiliza una cantidad conocida de conservador en agua desionizada a temperatura y presión de filtración determinadas, por ejemplo, 24 grados y presión inferior a 1 psi. Utilizando espectrofotometría u otra técnica analítica adecuada, se determina la concentración de conservador en el filtrado en función de la masa filtrada. El equipo de filtración (de tamaño poro 0,2 µm, por ejemplo) se alimenta continuamente con la solución que contiene el conservador hasta que las concentraciones en el líquido antes y después de la filtración se igualan, lo que indica que la adsorción en la cápsula de filtración alcanza el equilibrio. Los resultados deben corregirse para tener en cuenta la cantidad inicial de agua presente en la cápsula de filtración, ya que de otro modo se obtendría un valor artificialmente alto de adsorción de conservador. Los volúmenes iniciales de filtrado hay que desecharlos si la concentración de conservador en el filtrado es inferior al 90% de la del fluido antes de la filtración. La figura 7.22 compara la adsorción específica, expresada en µg/cm², de una solución acuosa de cloruro de benzalconio al 0,210% en membranas de 500 cm² de superficie. Como se aprecia en la figura, la adsorción de cloruro de benzalconio varía con la naturaleza de la membrana (nylon, PS, PVDF, CA). El grado de adsorción depende de la naturaleza del compuesto y su interacción con la membrana. La mayor adsorción de cloruro de benzalconio en membranas de nylon y polisulfona (PS) se debe posiblemente a la hidrofobicidad de la membrana PS y a la carga eléctrica de la membrana de nylon. El cloruro de benzalconio posee ambas características: naturaleza hidrofóbica y carga eléctrica. En soluciones diluidas (< 0,25%), la adsorción aumenta en proporción a la concentración; los filtros con mayor tamaño de poro (0,8 µm) adsorben cantidades de conservador significativamente menores que las de tamaño de poro inferior (0,2 µm).

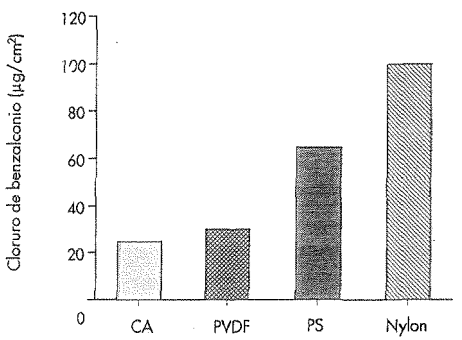


FIGURA 7.22. Adsorción de cloruro de benzalconio (0,095%) en membranas de microfiltración de 500 cm². Brose, D. J. y Henricksen, G. Pharm Tech Eur. (1944), 6: 42-22.

7.7.5. Extraíbles de la membrana

Las membranas microporosas contienen cierto número de impurezas que se incorporan a la matriz de la membrana durante su fabricación y pueden tener efectos biológicos adversos. La cantidad de *extraíbles* en el producto final es una medida de la limpieza de la membrana y refleja indirectamente la calidad del proceso de producción. Este análisis se realiza tanto durante la fase inicial de desarrollo del filtro como en los controles que se llevan a cabo durante el proceso de fabricación.

Una de las posibles fuentes de contaminación en inyectables y soluciones oftálmicas proviene de sustancias que se extraen de los filtros de cartucho utilizados en el proceso de esterilización. El análisis de extraíbles del filtro en soluciones medicamentosas es muy difícil porque los componentes de la formulación (principios activos y coadyuvantes), que se encuentran en cantidades relativamente mayores (entre dos y cuatro veces), enmascaran a los contaminantes, cuya concentración es relativamente baja (cuadro 7.10). Los extraíbles se pueden someter a dos tipos de ensayos: analítico y toxicológico.

El control analítico se basa en una extracción exhaustiva, seguida de identificación y análisis cuantitativo de las sustancias extraídas del filtro. Los componentes del filtro se extraen por reflujo o en Soxhlet a alta temperatura. En este último método, un disolvente puro, generalmente agua o un alcohol, se destila continuamente sobre el material para maximizar la concentración de extraíbles en un determinado volumen de disolvente. A continuación se procede a la determinación cualitativa y cuantitativa de la solución extractiva obtenida. Los métodos analíticos deben asegurar la identificación y valoración de todos los posibles extraíbles. El método clásico es el análisis gravimétrico del residuo no volátil; el método de determinación de carbono orgánico total es más sensible, aunque no detecta los extraíbles de origen inorgánico. La espectrofotometría infrarroja proporciona información estructural para identificar grupos funcionales: ésteres, éteres, amidas o grupos alifáticos, y, debido a que los extraíbles se encuentran en muy baja concentración, el método analítico más sensible es la cromatografía líquida. Un reciente modelo para el análisis de extraíbles propone un estudio detallado de los componentes de la formulación para seleccionar los líquidos extractivos modelo y las condiciones del ensayo (tiempo, temperatura) que representen las "peores condiciones", es decir, las más agresivas para el filtro. Para ello, se deben seguir los siguientes pasos:

a) Clasificación de los componentes de la formulación en varias categorías, en relación a su posible impacto en los materiales del filtro: vehículo, generalmente agua; codisolventes, solutos, orgánicos e inorgánicos; reguladores del pH. Por ejemplo, el agua sería un disolvente inerte; mientras que los disolventes orgánicos y tensioactivos pueden incrementar la solvatación de extraíbles orgánicos del filtro.

b) Selección de una o varias soluciones extractivas modelo, cada una de las cuales simula una característica de la formulación: vehículo, disolventes orgánicos, pH.
c) Caracterización de las variables del proceso y selección de condiciones extractivas (en particular temperatura y tiempo, número de ciclos de esterilización) que pueden tener impacto en el nivel de extraíbles. Para el tratamiento del filtro, deben seleccionarse las "peores condiciones", es decir, las más agresivas para el filtro.
d) Selección del método analítico, tanto para identificación como para valoración. Las técnicas deben ser compatibles con los líquidos extractivos seleccionados para el estudio.

El cuadro 7.10 muestra el tanto por ciento de sustancias extraíbles de tres tipos de membranas, y el cuadro 7.11 un ejemplo de protocolo de selección de medios extractivos y condiciones para el estudio de extraíbles. La hipotética formulación es acuosa, por lo que se escoge el agua como líquido modelo. El principio activo no es probable que afecte al filtro y, como soluto inerte, se caracteriza del mismo modo que otros ingredientes de la formulación. Tanto el tensioactivo como el PEG pueden incrementar la extracción de materiales del filtro, y por ello se selecciona un líquido modelo, etanol, que representa peores condiciones para el filtro. Con el mismo criterio, se selecciona un pH 2, más ácido que el pH 3 de la formulación. Como resultado, para esta formulación hipotética, se seleccionan tres soluciones extractivas: agua, etanol y pH 2 con HCl. Por último, se revisan las condiciones del proceso para determinar el tiempo y la temperatura mínimos a partir de los cuales se produce la extracción, con los que se fija el tiempo y la temperatura máximos de trabajo.

CUADRO 7.11
Protocolo de condiciones y selección de medios extractivos

	COMPONENTES ESPECÍFICOS	CATEGORÍA	POSIBLE EFECTO SOBRE EXTRAÍBLES	SOLUCIÓN EXTRACTIVA MODELO
Variables	Principio activo	Soluto	Ninguno	Agua
	Conservador	Soluto	Ninguno	Agua
	Fosfato monosódico	Soluto	Ninguno	Agua
	Tensioactivo	Disolvente	Incremento	Etanol
	PEG	Disolvente	Incremento	Etanol
Química	pH = 3	Ácido	Incremento	pH 2 HCl
Condiciones del proceso	Hasta 8 horas	Tiempo extracción	Incremento con tiempo	≥ 8 horas
	Hasta 25°	Tem. extracción	Incremento con temp.	> 25°
	Autoclave (dos ciclos)	Pretratamiento	Incremento con ciclos	Autoclave (dos ciclos)

Stone, E.; Goel, V. y Leszczak: *Methodology for Analysis of Filter Extractables: A Model Stream Aproach.* Pharm Tech Eur. 3:27-34. 1995.

Para el control toxicológico de extraíbles puede aplicarse el ensayo de la clase VI de la USP, que es un método bien establecido para comprobar la inocuidad de materiales plásticos de acondicionamiento, instrumentos médicos y "otros materiales poliméricos en contacto, directa o indirectamente con el paciente". Con objeto de abarcar al máximo todos los tipos de sustancias extraíbles, se pueden utilizar cuatro tipos de soluciones extractivas, desde medios acuosos puros, medios parcialmente orgánicos en agua, disolventes orgánicos puros y disolventes muy lipófilos. Como ejemplo, pueden seleccionarse solución salina al 0,9%, etanol al 5% en solución salina, polietilenglicol 400 y aceite vegetal. Estas soluciones son biocompatibles o no interfieren con el ensayo en animales. En el protocolo VI de la USP se especifica el tiempo y la temperatura del proceso de extracción. Otros ensayos toxicológicos incluyen el ensayo general de inocuidad en ratón de la USP, el test de mutagénesis de Ames y varios ensayos de citotoxicidad que se utilizan actualmente, aunque ninguno de estos métodos puede utilizarse para una determinación cuantitativa del nivel de substancias extraíbles.

Bibliografía

Brose, D.J. y Henricksen, G.: *A quantitative analysis of preservative adsorption on microfiltration membranes.* Pharm Tech Eur. 6 (3), 42-49 (1994).

Helman, J.: *Farmacotecnia. Teoría y práctica.* Compañía Editorial Continental. México, 1980.

Lachman, L. *et al.: The theory and practice of industrial pharmacy.* 3rd ed. Lea & Feabiger. Philadelphia, 1986.

Le Hir, A.: *Farmacia galénica.* Masson. Barcelona, 1995.

Perry, J. H. *et al.: Chemical engineer's handbook.* 6th ed. McGraw-Hill. New York, 1984.

Manual del Ingeniero Químico. 6ª ed. 1993.

Hu, H.; Camilleri, J. y Tamashiro, W.: *A new membrane for biopharmaceutical filtration.* Pharm Tech Eur. 6 (1), 17-22 (1994).

Remington: *The science and practice of pharmacy.* Nineteenth Edition. Mac Publishing Co. Easton, Pennsylvania, 1995.

Remington: *Farmacia.* 17ª ed. Editorial Médica Panamericana. 1987.

Stone, T. E.; Goel, V y Leszczak, J.: *Methodology for analysis of filter extractables: a model stream approach.* Pharm Tec Eur. 3 (7), 27-34 (1995).

8

Desecación y liofilización

8.1. Introducción

En su acepción más general se entiende por "secado" o "desecación" la separación del líquido contenido en un gas, líquido o sólido. Sin embargo, dentro de esta definición entrarían diversas operaciones unitarias, como por ejemplo la evaporación, adsorción, filtración, etc. Es por ello que se suele definir la desecación como aquella operación unitaria en la cual, por aporte de calor, se retira la humedad contenida en materiales sólidos o casi sólidos.

El secado difiere de la evaporación en los aspectos más esenciales, que son los aparatos, los métodos y los productos. En la evaporación el líquido se elimina por ebullición, mientras que en la desecación el líquido es arrastrado por el aire en forma de vapor a temperatura generalmente inferior a la de ebullición. Además, mientras en la evaporación se eliminan importantes cantidades de líquido volátil, y el producto final, aunque concentrado, sigue siendo una disolución, en el caso del secado, el producto sólido sólo contiene una pequeña proporción de líquido volátil que es eliminado, si no totalmente, sí en su mayor parte.

El secado es, pues, una operación importante en la industria farmacéutica. Uno de los fines de la desecación es conseguir un producto en condiciones óptimas de inalterabilidad durante largos tiempos de almacenamiento. En otros casos, se pretende facilitar el manejo posterior del producto o conferir determinadas propiedades a un material como, por ejemplo, flujo libre.

8.2. Teoría del secado

La desecación consiste en la transferencia de vapor desde el sólido húmedo al gas que lo rodea, que normalmente contiene cierta humedad. Puestas en contacto

ambas fases, puede suceder que la presión de vapor del agua en el sólido sea mayor, igual o menor que la del vapor de agua en la atmósfera con la que está en contacto. En el primer caso se producirá la evaporación y el secado consiguiente hasta que ambas presiones se igualen. En el tercer caso también se llega a un equilibrio, pero la transferencia de vapor se produce desde la atmósfera al sólido y como consecuencia éste adquirirá una mayor humedad. Cuando las dos presiones son iguales, el equilibrio no se alterará hasta que no se modifiquen las condiciones de cualquiera de las fases.

De aquí se deduce que la desecación dependerá del estado de humedad de la atmósfera y del cuerpo en cuestión. Todo ello lleva a la necesidad de estudiar el estado de humedad, o estado higrométrico del aire, y el comportamiento de las sustancias frente al agua.

8.2.1. Higrometría o psicrometría

A) Definición

La higrometría o psicrometría puede definirse como el estudio de las relaciones entre los balances de materia y energía en mezclas de vapor de agua-aire.

B) Métodos de medida de la humedad

- *Método gravimétrico.* El método más preciso para medir la humedad es el gravimétrico. En él, una cantidad conocida de aire se hace pasar a través de una cantidad conocida de un producto químico absorbente de humedad como, por ejemplo, pentóxido de fósforo. Seguidamente, se procede a medir el incremento de peso de la sustancia química. Este método es preciso, aunque laborioso y lento, si bien no requiere de tablas o cartas.
- *Método de la temperatura húmeda y la temperatura seca.* Conocidas ambas temperaturas, se fija el punto de estado en la carta psicrométrica. La temperatura húmeda se mide mediante un termómetro recubierto por una funda porosa, siempre humedecida por agua, la cual se evapora continuamente. El termómetro húmedo debe exponerse a una adecuada corriente de aire, conseguida normalmente mediante un ventilador, con objeto de que la transferencia de calor por conducción y convección supere cualquier transferencia por radiación y que las condiciones en las que se encuentra el gas no se modifiquen por la evaporación de agua de la funda porosa. La evaporación del termómetro húmedo ocasiona una disminución en la temperatura que será tanto mayor cuanto mayor sea la evaporación, es decir, inversamente proporcional a la cantidad de humedad existente en la atmósfera.

- *Método del punto de rocío.* En este método, una superficie metálica pulida provista de un termómetro, normalmente del tipo de un termopar, se enfría por aspiración de aire a través de éter situado debajo de la superficie metálica. Se registran la temperatura a la cual se empieza a formar niebla y la temperatura a la cual desaparece tras calentar. La media de ambas temperaturas se considera el punto de rocío. Con objeto de acercar esas dos temperaturas y obtener de manera más precisa el punto de rocío, se utiliza un par de electrodos sobre la superficie del metal en vez de la apreciación visual. Esta información, junto con la temperatura seca, nos indica la posición de estado en la carta psicrométrica.
- *Medida mediante higrómetro.* Este instrumento utiliza ciertos materiales cuyas propiedades cambian en contacto con el aire a diferentes humedades relativas. El higrómetro mecánico utiliza materiales como pelo, fibra de madera o plástico, los cuales se expanden o contraen según los cambios de humedad. En los higrómetros eléctricos se utiliza el cambio en la resistencia eléctrica de materiales que absorben humedad.

C) Conceptos

Mientras que el estado de una masa de aire seco queda definido por la presión y la temperatura, el aire húmedo, al contener vapor de agua, se debe indicar por concentración de éste. Se introduce así el concepto de humedad, que puede tener distintos significados.

Humedad o humedad absoluta. Es la cantidad de vapor de agua en una unidad de masa de gas seco a unas condiciones determinadas o la relación entre el peso de vapor de agua y el de aire contenidos en una masa de aire húmedo.

Humedad molar (Y_M). Es la misma relación aplicada a los números de moles (ecuación 8.1).

$$Y_M = \frac{n_v}{n_g} = \frac{p_v}{p_g} = \frac{p_v}{p - p_v} \qquad [8.1]$$

donde n_v es el número de moles de vapor de agua, n_g es el número de moles de gas, p_v es la presión parcial del vapor de agua y p_g es la presión correspondiente al gas.

La humedad absoluta se calcula a partir de la humedad molar, multiplicando por la relación de pesos moleculares (ecuación 8.2).

$$Y = \frac{M_v}{M_g} Y_M = \frac{M_v}{M_g} \frac{p_v}{p - p_v} = 0{,}62 \frac{p_v}{p - p_v} \qquad [8.2]$$

donde M_v y M_g son los pesos moleculares del vapor de agua y del gas, respectivamente. Para los cálculos técnicos se admite como peso molecular del aire 29.

Humedad de saturación. Es la humedad del aire cuando se encuentra saturado, es decir, cuando contiene la máxima cantidad posible de vapor de agua. Esta máxima cantidad de vapor de agua es la que se obtendría al tener el gas en contacto con agua pura a una temperatura determinada.

Humedad relativa. Es la relación entre las presiones parciales actual y de saturación, y puesto que a temperatura constante, éstas son proporcionales a los respectivos números de moles, es también la relación entre la cantidad de vapor que contiene una unidad masa de aire y la que contendría si estuviese saturado a la misma temperatura. La ecuación siguiente relaciona la humedad relativa φ con la presión del vapor de agua p_v y la presión de vapor de agua de saturación p_v^*.

$$\varphi = \frac{n_v}{n_v^*} = \frac{p_v}{p_v^*} \qquad [8.3]$$

La relación entre las humedades absoluta y relativa se establece mediante las presiones parciales del vapor contenido en la masa de aire húmedo. Cualesquiera de las tres magnitudes sirve para definir el estado del aire una vez conocidas la temperatura y la presión.

La humedad absoluta puede calcularse en función de la humedad relativa de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Y = 0,62\frac{\varphi p_v^*}{p - \varphi p_v^*} \qquad [8.4]$$

Como p_v^* es función directa de la temperatura de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\ln\frac{p_v^*}{p_v^0} = \frac{\Delta H}{R}\left(\frac{1}{T^0} - \frac{1}{T^*}\right) \qquad [8.5]$$

dónde ΔH es el calor de vaporización del agua (9717.8 cal/mol), y R, la constante de los gases (1.9872 cal grad^{-1} mol^{-1}), si la presión ambiental p_v^0 es 1 atm, entonces T^0 es la temperatura de ebullición del agua (373,3K) y p_v^* depende sólo de la temperatura.

Se puede calcular p_v^* (atm) en función de p_v^0, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$p_v^* = 1,033 * e^{4889,8\left(\frac{1}{373,3} - \frac{1}{T^*}\right)} \qquad [8.6]$$

En consecuencia, el estado de una masa de aire húmedo se define mediante tres cualesquiera de las siguientes magnitudes: presión, temperatura, presión de vapor, humedad absoluta y humedad relativa. Las otras dos pueden calcularse mediante las ecuaciones anteriores.

Volumen seco. Es el volumen ocupado por la unidad de masa de gas seco a presión y temperatura determinadas.

Volumen específico o volumen húmedo. En la práctica de la humidificación y desecación se toma como base de cálculo la unidad de masa de aire seco, pues éste permanece constante a lo largo del proceso. Siendo así interesa referir el volumen específico a esta base. Aplicando las leyes de los gases perfectos, se puede deducir el volumen ocupado por 1 kg de gas:

$$v = \left[\frac{Y}{M_v} + \frac{1}{M_g}\right]\frac{RT}{p} \qquad [8.7]$$

Calor húmedo: calor necesario para elevar la temperatura de la masa de agua en un grado a presión y temperatura determinadas.

Calor específico del aire húmedo. Es la suma del calor específico del gas más la parte correspondiente al vapor. Se refiere por unidad de masa de gas seco (kg). Como los calores específicos varían con la temperatura, se toman 0,24 para el aire y 0,46 para el vapor de agua, valores que se ajustan bastante bien al intervalo de temperaturas usuales. Este calor específico se calcula de acuerdo con la ecuación:

$$C = \left(C_p\right)_g + \left(C_p\right)_v Y = 0{,}24 + 0{,}46Y \qquad [8.8]$$

Punto de rocío. Temperatura a la cual el gas de una determinada humedad podría saturarse, cuando el enfriamiento se produce a presión constante. En el punto de rocío se igualan la presión parcial del vapor con la presión de vapor del líquido, que ha ido disminuyendo con la temperatura. Al descender aún más la temperatura sigue disminuyendo la presión de vapor de saturación, manteniéndose la igualdad por la condensación de vapor en forma de gotas.

Temperatura seca (del bulbo seco). Ésta es la temperatura que se acepta como temperatura de la mezcla aire-vapor de agua, obtenida mediante un termómetro expuesto a la mezcla.

Temperatura húmeda (del bulbo húmedo). Para determinar la temperatura húmeda el bulbo del termómetro se envuelve con una pequeña cantidad de material absorbente, tejido o una materia porosa inerte empapada en agua. Al circular el aire sobre el termómetro va descendiendo la temperatura, hasta llegar a un límite inferior que es la llamada "temperatura húmeda de la masa de aire". La circulación del aire se activa normalmente mediante un ventilador. El termómetro lee

una temperatura inferior que la del bulbo seco. La temperatura húmeda es función de la temperatura y la humedad del aire y sirve para la determinación indirecta de ésta.

Para hallar una relación cuantitativa entre la temperatura humeda y la humedad relativa, hay que tener en cuenta una serie de procesos:

— Intercambio de calor entre el líquido y el aire. Este calor procede del enfriamiento del aire.
— Las partículas en contacto con el líquido están a la temperatura de equilibrio, y a través de la película hay un gradiente de temperatura (T-T_w) que origina el paso de calor hacia el agua.
— El aire en contacto con el líquido se satura de vapor, hasta la presión parcial p_w^*, que es la de equilibrio a T_w. El aire tiende a saturarse a expensas de la evaporación del líquido. La capa de aire en contacto con el termómetro se enfría hasta una temperatura tanto más baja cuanto más intensa sea la evaporación, es decir, cuanto menos saturado esté el aire. En el seno del aire la presión parcial tiene el valor inferior p_v. Finalmente, se llega a la siguiente expresión:

$$\left(p_w^* - p_v\right) = \frac{h_c}{K_G M_v \lambda_w}\left(T - T_w\right) \qquad [8.9]$$

dónde h_c es el coeficiente de convección, K_G es el coeficiente de transporte, y λ_w es el calor latente de vaporización. El coeficiente con estos tres términos resulta independiente de las condiciones de trabajo y en consecuencia la temperatura T_w sólo depende del estado de la masa de aire (p_w^* es función directa de T_w). La ecuación queda reducida a:

$$\left(p_w^* - p_v\right) = 0{,}50\left(T - T_w\right) \qquad [8.10]$$

D) Curvas básicas de una carta psicrométrica

Las curvas básicas de una carta psicrométrica pueden ser dibujadas con distintos ejes de coordenadas; sin embargo, lo más frecuente es incluir la temperatura seca y la humedad (humedad absoluta). El estado de una masa de aire húmedo queda definido por presión, temperatura y humedad. A presión constante (atmosférica), en el diagrama cartesiano humedad frente a temperatura se representan todos los estados del aire húmedo.

En este diagrama pueden representarse las isolíneas correspondientes a las distintas magnitudes de estado. En la figura 8.1 aparecen las isolíneas que se corresponden con diferentes humedades relativas. La humedad absoluta, valor de orde-

nadas en el eje Y2 (ordenada a la derecha del diagrama en kg de vapor por kg de aire seco), se calcula a partir de la ecuación 8.4 y tomando el valor de p_v^* a las distintas temperaturas, calculado a partir de la ecuación 8.6. Los valores de p_v^* de saturación aparecen en este diagrama representados frente al eje Y1 (ordenadas a la izquierda del diagrama en atm).

La curva superior (humedad relativa del cien por cien) muestra la máxima cantidad de agua que puede contener 1 kg de aire a cualquier temperatura. Esta curva es la curva de saturación y es análoga a la curva de solubilidad de un sólido en un gas. Cualquier punto que se sitúe por encima y a la izquierda es inestable y el agua líquida tenderá a depositarse en forma de niebla o de gotas. Las curvas inferiores dan los contenidos en humedad correspondiente a los valores del porcentaje de humedad marcados en ella.

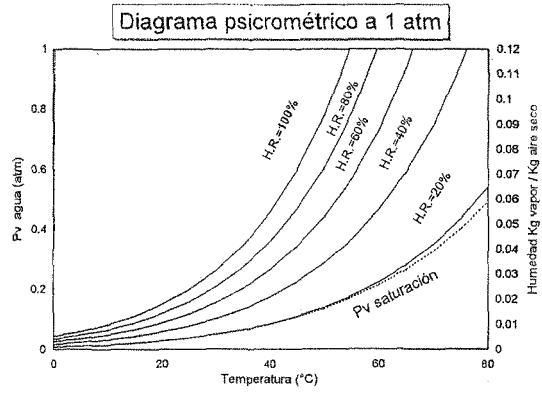


FIGURA 8.1. Isolíneas correspondientes a diferentes humedades relativas.

Otras líneas o parámetros normalmente incluidos son las líneas de refrigeración adiabática, que coinciden con las líneas de temperatura húmeda para el agua. La figura 8.2 muestra las isolíneas que corresponden a distintas temperaturas húmedas. Aparecen representadas como rectas paralelas, aunque, en rigor, tendrían una ligera curvatura despreciable para los valores usuales de Y. Estas líneas se han calculado a partir de la ecuación 8.10. Para cada temperatura húmeda, la isolínea se traza entre dos temperaturas (secas). La temperatura o límite inferior coincide con el valor de la temperatura húmeda de la isolínea en cuestión. La temperatura superior es aquella para la cual la humedad toma un valor igual a cero. Por cualquier punto de la carta pasa una línea de temperatura húmeda y una de temperatura seca (vertical); de esta manera ambas temperaturas definen un punto de la carta, del

cual puede obtenerse directamente la humedad relativa. A un cien por cien de humedad relativa, las temperaturas húmeda y seca coinciden; para los otros casos, la línea correspondiente a la temperatura seca alcanza el mismo valor que la temperatura húmeda sólo sobre la curva de saturación.

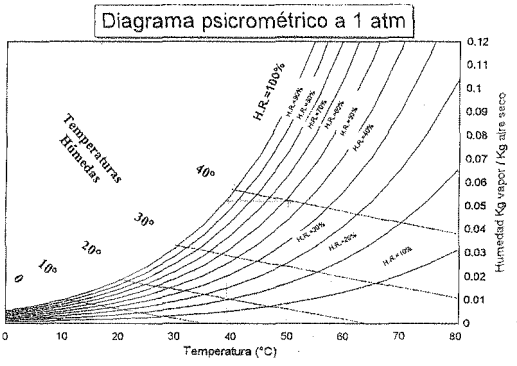


FIGURA 8.2. Isolíneas correspondientes a diferentes temperaturas húmedas.

La figura 8.3 representa las isolíneas de volumen húmedo constante. Estas líneas muestran el volumen ocupado por 1 kg de aire y su vapor de agua asociado para unas condiciones determinadas. En este caso las isolíneas Y en función de la temperatura se obtienen a partir de la siguiente ecuación:

$$Y = \frac{M_v \cdot p \cdot v}{0,082 \cdot T} - \frac{M_v}{M_g} \qquad [8.11]$$

Esta ecuación se deduce a partir de la ecuación 8.7 y puede simplificarse sustituyendo la presión y los pesos moleculares por sus valores, con lo que se obtiene una relación en el diagrama psicrométrico que viene dada por:

$$Y = \frac{219,5 \cdot v}{T} - 0,62 \qquad [8.12]$$

El valor del volumen húmedo, v, se sustituye por el de la isolínea que se esté representando. Este volumen se calcula para adecuar los tamaños de los ventiladores en sistemas de acondicionamiento de aire.

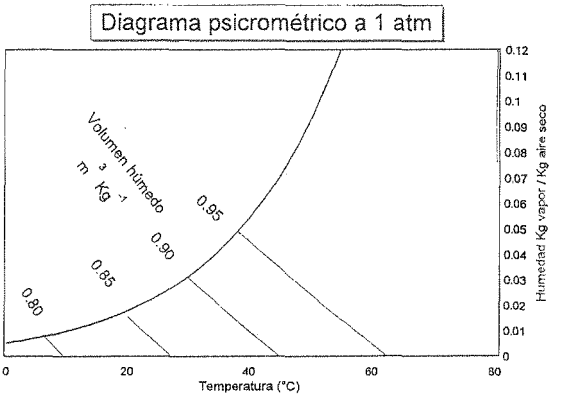


FIGURA 8.3. Isolíneas de volumen húmedo constante.

La figura 8.4 muestra todas las magnitudes que pueden leerse en una carta psicrométrica una vez conocido el punto de estado. El punto de rocío se puede obtener por desplazamiento horizontal del punto de estado del sistema hacia la izquierda. El ejemplo que aparece en la figura se corresponde con un punto de estado definido por una temperatura seca de 50 °C y una temperatura húmeda de 40 °C. La isolínea de humedad relativa 60% pasa aproximadamente por este punto de estado. La intersección de la línea de enfriamiento horizontal y la línea de saturación es el punto de rocío, y la temperatura en este punto es la temperatura de rocío. Enfriamientos por debajo de esta temperatura originan la condensación del vapor.

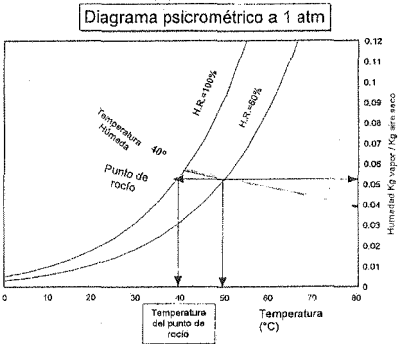


FIGURA 8.4. Magnitudes que pueden leerse en una carta psicométrica una vez conocido el punto de estado.

8.2.2. Comportamiento de los cuerpos con la humedad

Los cuerpos se clasifican en sólidos solubles e insolubles. A su vez los sólidos insolubles pueden comportarse como higroscópicos o como cuerpos húmedos.

Cuerpo húmedo es aquel cuya tensión de vapor de agua superficial es igual a la del agua a la misma temperatura. Este cuerpo es totalmente inerte con respecto al agua que lo acompaña.

Cuerpo higroscópico es aquel que presenta una tensión de vapor de agua menor que la del agua a la misma temperatura. El cuerpo higroscópico modifica la presión de vapor de agua que está ocluida en sus poros o entre las partículas del mismo. Este tipo de sólidos se corresponde con sustancias que presentan cierta solubilidad en agua.

El comportamiento de los sólidos solubles es diferente cuando la presión de vapor de agua se encuentra por debajo de la presión de vapor de la solución saturada. En este caso, la humedad de equilibrio del sólido es muy pequeña. Si la presión de vapor de agua es superior a la de la solución saturada, el sólido absorbe humedad del aire y se disuelve, formándose en primer lugar una solución saturada. La presión de vapor de esta disolución viene definida por la ley de Raoult y es inferior a la del solvente en estado puro. En el caso de que la presión de vapor en el aire permanezca constante, el equilibrio sólo se alcanzará en el caso de que se igualen las presiones de vapor del aire y de la solución. Para ello, es necesario que disminuya la concentración hasta que se alcance una determinada dilución. Estos sólidos sometidos a este desequilibrio reciben el nombre de "delicuescentes".

La *delicuescencia de un sólido* se produce cuando la humedad relativa es superior al cociente entre la presión de vapor de la disolución saturada y la presión de vapor del agua a la misma temperatura.

Es necesario definir una serie de magnitudes para el estudio de la interacción de los cuerpos sólidos con la humedad, como son:

— *Humedad (del sólido).* Es el peso de agua incorporada en la unidad de masa de sólido seco. La unidad de masa seca se toma como referencia al mantenerse constante durante todo el proceso.
— *Humedad de equilibrio.* Es la humedad que se alcanza cuando un cuerpo higroscópico en contacto con aire en condiciones determinadas iguala su presión de vapor de agua en el sólido con la presión parcial del vapor de agua en el aire. La humedad de equilibrio depende, tal como se observa en la figura 8.5, de la humedad relativa del aire en contacto con el sólido.
— *Humedad libre.* Es la humedad que puede perder el sólido después de un contacto suficientemente prolongado con aire de humedad relativa constante (figura 8.5). Por tanto, la humedad libre es la diferencia entre la humedad total y la humedad de equilibrio.
— *Humedad ligada.* Es la humedad mínima del sólido para que deje de comportarse como higroscópico. Se puede definir (figura 8.5) también como la

humedad mínima de equilibrio con el aire saturado (HR = 100%). El agua está ligada al sólido por cualquier tipo de uniones, mecánicas o fisicoquímicas. Esta humedad puede estar en el sólido de distintas maneras: adsorbida en superficies interiores, retenida en pequeños capilares, unida por puentes de hidrógeno, etc. La separación de esta humedad por evaporación responde a leyes diferentes a las de la evaporación de agua en recipientes abiertos, es decir, el sólido influye en la volatilidad de esta humedad a él incorporada.

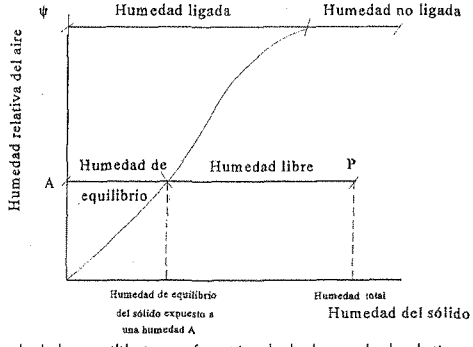


FIGURA 8.5. La humedad de equilibrio en función de la humedad relativa del aire en contacto con el sólido.

— *Humedad desligada o no ligada.* Es la diferencia entre la humedad total de un cuerpo húmedo y la humedad ligada. Se puede definir (figura 8.5) también como la humedad libre en contacto con el aire saturado (H.R. = 100%). La cantidad de agua presente no está afectada por la presencia de sólido y las leyes de su evaporación no muestran grandes diferencias con respecto a las del líquido aislado.

Los estudios de hidratación, isotermas de adsorción-desorción de agua y parámetros cinéticos de interacción de los sólidos con el agua son de gran importancia en los excipientes empleados en formas sólidas. Así, por ejemplo, basándose en la proporción de agua, un excipiente puede ser rechazado si se debe mezclar con principios activos hidrolizables; de igual manera, la proporción de agua de los diluyentes para comprimidos determinan las propiedades de compresión de los mismos.

En la actualidad se han desarrollado unos sistemas de adsorción-desorción de agua automatizados. Estos sistemas (CI Electronics, Wiltshire, U.K.) permiten el análisis preciso de las isotermas de adsorción-desorción de agua y el estudio cinético del proceso. Están basados en unas microbalanzas de doble platillo en cada uno de los cuales se suspende una muestra dentro de una cámara que se encuen-

tra bajo condiciones precisas de temperatura y humedad relativa. El control de la temperatura se realiza mediante termopares instalados en la cámara, mientras que el control de la humedad se consigue mezclando el gas (nitrógeno o aire) seco y húmedo que fluyen a la cámara. El gas húmedo se consigue haciendo pasar el gas seco a través de un humidificador con el que se alcanza una humedad relativa del gas próxima al cien por cien. Un sensor de humedad se encuentra colocado en la cámara, próximo a las muestras. El sistema se controla mediante un microprocesador, el cual almacena las condiciones de experimentación y proporciona un control en tiempo real de las variables en estudio. Todo el sistema se encuentra conectado a un ordenador personal que permite la recogida y el tratamiento de los datos.

Los experimentos están destinados a obtener:

— *Isotermas.* Proporcionan la adsorción de agua, representando la incorporación de agua en el equilibrio frente a la humedad relativa.
— *Cinéticas.* Se determina los cambios en la masa de la muestra en función del tiempo, realizando cambios graduales en la humedad relativa.

Estos aparatos constituyen una alternativa muy interesante a los clásicos estudios consistentes en introducir muestras en desecadores o pequeños recipientes provistos de una solución de sulfúrico o una sal en agua para obtener una humedad determinada. Estos recipientes, a su vez, se introducen en estufas para conseguir una temperatura constante. Los incrementos en peso de las distintas muestras se monitorizan hasta obtener un peso constante, correspondiente al equilibrio. Con los incrementos en peso de cada uno de los puntos se obtiene un punto que se emplea para trazar la isoterma. Este procedimiento es tedioso y requiere bastante espacio para la realización de los ensayos.

8.3. Cinética del secado

En el secado existen dos procesos simultáneos:

A) Transferencia de materia

El agua se transfiere desde la superficie del sólido hacia la fase gaseosa como vapor y desde el interior del sólido hacia la superficie; en este caso, pueden existir dos mecanismos por los cuales el agua del interior puede alcanzar la superficie. Uno es por el movimiento del agua a través de los intersticios capilares del lecho; conforme el agua se va evaporando, mayor cantidad puede alcanzar la superficie del lecho. El otro es por la evaporación del agua en el interior del lecho, seguida del movimiento por difusión del vapor de agua formado a través del mismo.

Se distinguen tres estados sucesivos cuando se disminuye progresivamente la cantidad de agua de un lecho pulverulento. Estos son:

— *Estado capilar.* En él todos los intersticios están llenos de agua, y el movimiento del agua causa un flujo general a través del lecho de polvo. Puede ocurrir que conforme el lecho se seca, haya una insuficiente cantidad de agua para llenar los poros, por lo que los poros mayores empiezan a perder agua, la cual se sustituye por aire. Existirá aire en los poros pero cada partícula se rodeará por una película de agua.
— *Estado funicular.* El movimiento de agua es todavía posible por flujo a través de la película de agua que rodea a las partículas, pero la velocidad es menor debido a la fricción.
— *Estado pendular.* Cuando el proceso de secado continúa y la película de agua se reduce. El agua se encuentra formando como anillos en torno a los puntos de contacto de las partículas. El movimiento del agua líquida es ahora imposible y la migración del agua sólo tiene lugar por evaporación seguida de difusión o flujo del vapor de agua a través de los poros del lecho.

B) Transferencia de calor

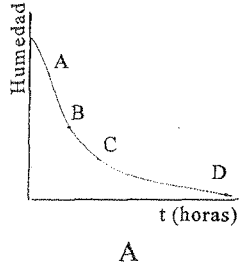
El modo de aportar el calor necesario para la vaporización del agua puede efectuarse por distintos mecanismos que se dan individual o conjuntamente.

— *Conducción.* Es la transferencia de calor de un cuerpo a otra parte del mismo cuerpo o a otro cuerpo en contacto físico directo con el primero. En este tipo de transferencia no se produce desplazamiento de las partículas del cuerpo, sino que el calor se transmite por vibraciones atómicas o moleculares. Ejemplos de este tipo de conducción es el calentamiento de tubos de metal por un líquido caliente en el interior.
— *Convección.* Es la transferencia de calor desde un punto a otro dentro de un fluido por la mezcla de una porción de fluido con otra. En la convección natural, el movimiento del fluido es provocado por gradientes de densidad, causados por la temperatura y la gravedad. En la convección forzada el movimiento es producido por medios mecánicos.
— *Radiación.* Es la transferencia de energía calorífica (o cualquier clase de energía radiante) entre dos cuerpos por medio de ondas electromagnéticas. Son ejemplos de esto el secado por infrarrojos o microondas.

8.3.1. Períodos de secado

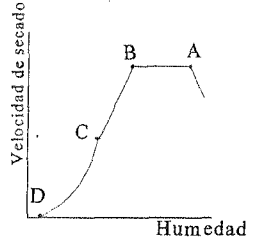
Con objeto de establecer el tiempo óptimo de secado, es necesario realizar ensayos de velocidad de secado del material que han de llevarse a cabo en condiciones constantes. El material se suspende en un balanza y se somete a una corriente de aire a velocidad, temperatura, humedad y presión (atmosférica) constantes.

Los datos obtenidos en este ensayo pueden representarse en forma de gráficos de humedad frente al tiempo (figura 8.6a) o bien velocidad de secado, pérdida de humedad en la unidad de tiempo, frente a la humedad de la muestra (figura 8.6b).



A

FIGURA 8.6a. Gráfico de humedad frente al tiempo.



B

FIGURA 8.6b. Gráfico de velocidad de secado frente a la humedad de la muestra.

La humedad de una muestra sometida a un ensayo de secado disminuye desde el valor inicial hasta el valor de equilibrio para las condiciones de humedad y temperatura a las que se ve sometida en el ensayo de secado (figura 8.6a). En esta curva se distinguen distintas fases. Una primera hasta el punto A que se denomina "período de inducción" y que puede no existir; le sigue un período AB que se caracteriza por una velocidad de secado constante. Al alcanzarse la denominada "humedad crítica B", la velocidad de secado comienza a disminuir, y llega al valor cero cuando la humedad libre se anula (la humedad del material se acerca a la humedad de equilibrio).

Para materiales granulares como la arena, la velocidad de secado cae linealmente durante un tramo BC. Después de este punto se produce una caída no lineal durante el tramo CD. Otros materiales, como el jabón, no muestran una caída lineal de la velocidad de secado y no cabe el señalar el punto C para distinguir las dos fases de caída de velocidad.

Por tanto, se distinguen dos fases:

— La fase correspondiente al tramo AB o período de velocidad de secado constante.
— La fase correspondiente al tramo BD o período de velocidad de secado decreciente. Ésta, a su vez, dependiendo del material, se puede dividir en dos períodos. El primero se corresponde con la fase de disminución lineal de la velocidad de secado y en el segundo la disminución no es lineal.

La existencia de los períodos antes mencionados depende del intervalo de humedades empleado o, lo que es lo mismo, de la duración del ensayo.

8.3.2. Mecanismos del secado

Las condiciones iniciales del material determinan que exista suficiente agua sobre la superficie del mismo para saturar el aire que la rodea. En este caso, la velocidad de secado es gobernada exclusivamente por la velocidad con que el vapor de agua atraviesa por difusión la capa de líquido que rodea al sólido. La velocidad de secado depende de la temperatura, velocidad y humedad relativa del aire, pero no de ninguna característica del material que se está secando.

La velocidad del proceso viene dada por la ecuación de difusión de un vapor a través de una capa de líquido hasta un gas:

$$W = kA\left(P_s - P_a\right) \qquad [8.13]$$

donde W es la masa de vapor evaporada, k es el coeficiente de transferencia de masa, A es la superficie del material, P_s es la presión de vapor de agua en la superficie del material y P_a es la presión parcial de vapor de agua en el aire circulante. El coeficiente de transferencia de masa es función de la velocidad del aire.

La velocidad de secado es la misma para todos los materiales hasta que no haya agua suficiente en la superficie del material para saturar el aire en contacto. Estas condiciones son las que se corresponden con la velocidad de secado constante, ya que todos los factores anteriormente mencionados se mantienen inalterados. Las diferencias entre las velocidades de secado de distintos materiales durante esta etapa son prácticamente nulas. Conforme el proceso de secado continúa, el procedi-

miento por el cual el agua del interior alcanza la superficie adquiere una mayor importancia.

Cuando la humedad media del sólido alcanza la humedad crítica, la difusión de agua desde el interior no puede suministrar todo el líquido que se evaporaría desde la superficie. La velocidad de secado disminuye y aparecen zonas secas en la superficie del material. En este momento comienza la etapa correspondiente al período de velocidad de secado decreciente.

En muchos casos, la evaporación se efectúa en una zona interna del material, que se va alejando de la superficie conforme avanza el secado. El agua puede seguir los dos mecanismos fundamentales antes mencionados para alcanzar la superficie, pasando por los tres estados de la materia referidos con anterioridad para un lecho de sólido pulverulento.

La humedad crítica o humedad a la que se produce el cambio de cinética del secado del material aumenta con la temperatura y la humedad del aire y disminuye con el espesor de la capa del material que se somete al secado.

8.4. Tipos de secaderos

Se han propuesto diferentes normas para clasificar los equipos de secado, pero probablemente las más aceptadas sean dos. Según una de ellas, se consideran las características del material, esto es, si se trata de un sólido granular, de una lámina, si es de consistencia pastosa o semilíquida. Generalmente, es la clasificación que primero estudia la persona que debe elegir un equipo para tratar determinado material. Otra manera de abordar la clasificación atiende de manera primordial a la forma en que se transfiere el calor al sólido húmedo; es la más conveniente para seleccionar la teoría correcta que hay que aplicar en el análisis de la operación de secado.

Cuando los secaderos son clasificados de acuerdo con el material que se va a desecar, el criterio principal es la presencia o ausencia de agitación de dicho material. Así, un secador que produce excesiva agitación está contraindicado cuando el material es friable y está sujeto a roces. Por el contrario, si no importa que pueda pulverizarse el producto que se va a desecar, entonces el tiempo de desecación se puede reducir y el proceso se puede realizar más eficazmente utilizando un secador que produzca intensa agitación durante el ciclo de secado.

Según este criterio se podrían distinguir varios tipos de secaderos:

— *Secaderos de lecho estático.* Son sistemas en los cuales no hay movimiento relativo entre las partículas del sólido que está siendo desecado, aunque podría haber movimiento del volumen total de masa en desecación. Por tanto, sólo una fracción del número total de partículas está directamente expuesta a las fuentes de calor. La superficie de exposición puede incrementarse, disminuyendo el espesor del lecho y permitiendo que el aire de secado fluya a través de él.

— *Secaderos de lecho en movimiento.* Son sistemas en los cuales las partículas que se van a desecar están parcialmente separadas, fluyendo unas sobre otras. El movimiento de las partículas puede ser debido a su gravedad o a agitación mecánica. La separación resultante de las partículas y la exposición continua de nuevas superficies permiten una transferencia de masa y calor más rápida que en los secaderos de lecho estático.
— *Secaderos de lecho fluido.* Son sistemas en los cuales las partículas sólidas son parcialmente suspendidas en un flujo de gas que se mueve de forma ascendente. Las partículas alzadas caen al azar, por lo que la mezcla sólido-gas resultante actúa como un líquido hirviente. El contacto sólido-gas es excelente, con lo que la transferencia de masa y calor resulta mejor que en los dos métodos anteriores.
— *Secaderos neumáticos.* Son sistemas en los cuales las partículas que se van a desecar son preparadas y transportadas en un flujo de gas a alta velocidad. Los sistemas neumáticos son mejores que los sistemas de lecho fluido porque en ellos no hay canalización o cortos circuitos del flujo del gas a través del lecho de partículas. Puesto que cada partícula es completamente rodeada por una envuelta de gas desecante, la transferencia de masa y calor es extremadamente rápida, por lo que los tiempos de secado son cortos.

Aunque existen una gran variedad de equipos de secado, se van a describir a continuación sólo aquellos de mayor aplicación en la industria farmacéutica.

8.4.1. Sistemas de secado estático

A) Secaderos de bandejas y vagoneta

Son los secaderos discontinuos de uso más corriente en la industria farmacéutica. Los secaderos de bandeja (figura 8.7) reciben también el nombre de "secaderos de armario, cámara o compartimentos". Consisten en un recipiente (cámara o armario) en cuyo interior se sitúan unos estantes o bandejas, en número variable según el tamaño del secadero, para soportar el material que se va a secar.

Un secadero vagoneta es aquel en el cual las bandejas son cargadas en vagonetas para que puedan rodar hacia dentro o hacia fuera de la cámara. A nivel industrial se prefieren estos últimos secaderos por su mayor facilidad de carga y descarga.

El secado en bandejas y vagonetas es un procedimiento denominado "de lote", y es muy utilizado en el campo farmacéutico por varias razones:

— Cada lote de material puede ser manipulado como una entidad separada.
— Los tamaños de un lote en una industria farmacéutica son relativamente pequeños comparados con otras industrias.
— El mismo equipo se puede ajustar para usarlo con una amplia variedad de materiales.

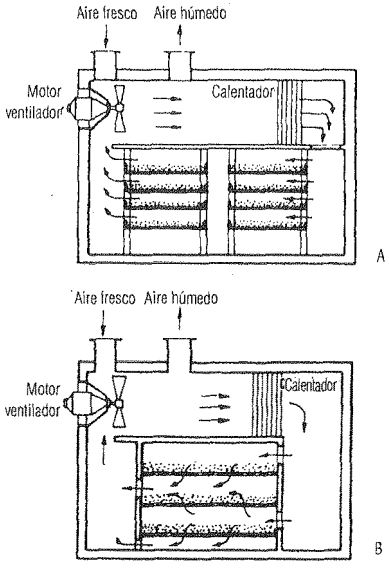


FIGURA 8.7. Esquema de secaderos de bandejas: *a)* de fondo ciego y *b)* perforadas.

Los secaderos de bandeja podrían ser clasificados como directos e indirectos, de los cuales los más frecuentes son los primeros; en ellos, el calentamiento se acompaña de una circulación forzada de grandes volúmenes de aire calentado. Los secaderos indirectos utilizan bandejas calentadas o fuentes de calor radiante dentro de la cámara de desecación para evaporar la humedad, la cual es eliminada con ayuda de una bomba de vacío o una pequeña cantidad de gas circulante.

El fondo de las bandejas que se utilizan para los sólidos que se van a desecar puede ser liso o estar perforado para que el aire circule por su superficie y/o a través de la sustancia.

En muchas operaciones farmacéuticas las bandejas están forradas con papel, con el fin de reducir el tiempo de limpiado y prevenir la contaminación del producto.

Para lograr un secado uniforme debe haber una temperatura constante y un flujo de aire uniforme sobre la superficie del material que se van a desecar. En los secaderos modernos esto se consigue con una cámara bien aislada con ventiladores estratégicamente colocados y serpentines que calientan como partes integrantes de la unidad.

Las fuentes de energía preferidas para el calentamiento del aire de desecación en productos farmacéuticos son el vapor y la electricidad, de las cuales la primera es más barata que la segunda.

B) Secaderos de túnel y bandeja sin fin

Los secaderos de túnel (figura 8.8) son una modificación de los secaderos de vagoneta para secado continuo. Las vagonetas son movidas progresivamente a través del túnel de secado por una cadena en movimiento. Estas vagonetas son cargadas por un lado del secadero, permanecen en él un tiempo suficientemente largo para efectuar el secado deseado y, por último, descargan a la salida de dicho túnel.

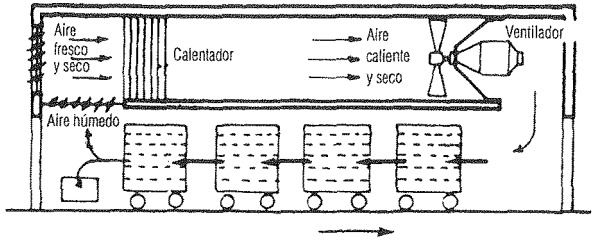


FIGURA 8.8. Esquema de un secadero de túnel con circulación de aire en contracorriente.

Realmente, la operación se asemeja más a un proceso semicontinuo, ya que las vagonetas requieren carga y descarga individual antes y después del ciclo de secado. Normalmente, el calor es aportado por convección, aunque también se podría usar energía radiante.

Los secaderos de bandas sin fin (figura 8.9) constituyen una mejora de los túneles de secado, ya que realmente son equipos continuos. Las vagonetas individuales del túnel son reemplazadas por una cinta sin fin, perforada o no. El material no tiene otro movimiento que el que le comunica la banda, y la circulación de aire puede hacerse en equicorriente o en contracorriente.

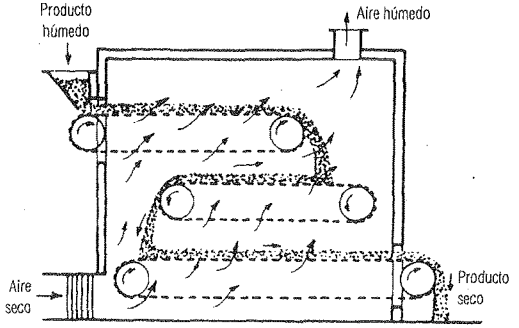


FIGURA 8.9. Esquema de un secadero de bandas sin fin.

8.4.2. Sistemas de lecho en movimiento

A) Turbosecaderos

Llamados también "secaderos de platos o pisos" (figura 8.10), están formados por una serie de bandejas circulares superpuestas unas debajo de otras y caladas en un árbol vertical al que acompañan en su movimiento de rotación.

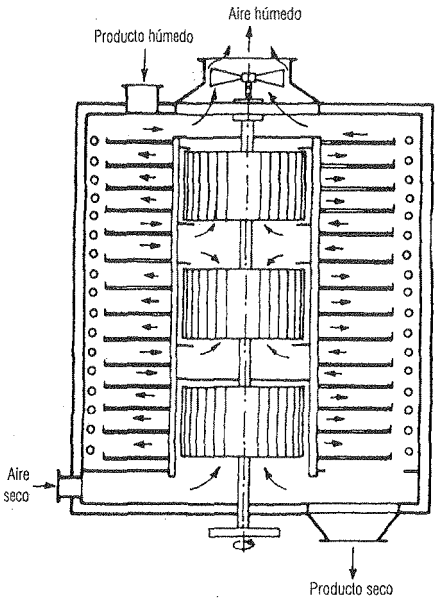


FIGURA 8.10. Esquema de un turbosecador.

La alimentación entra por la parte superior y cae de plato en plato a través de aberturas que cada uno lleva dispuestas de tal forma que en su descenso sigue una trayectoria helicoidal.

El paso del producto se consigue mediante unos brazos rascadores fijos. En otros modelos los platos son fijos y los rascadores rotan con el eje.

Mediante calentadores y ventiladores colocados convenientemente se producen corrientes de aire centrípeta y centrífuga. El aire frío entra por la parte inferior y sale por la superior.

B) Cilindros secaderos

Son de funcionamiento continuo y a contracorriente y se emplean para grandes producciones (figura 8.11). Consisten en un cilindro de eje horizontal ligeramente inclinado y en su interior pueden llevar algún dispositivo volteador, como placas radiales o helicoidales que remuevan el producto y lo dirijan al extremo inferior de salida. Los gases calientes penetran por este extremo inferior en contracorriente con el producto.

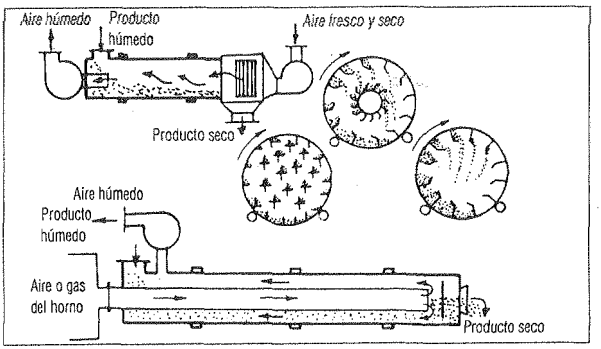


FIGURA 8.11. Esquema de cilindros secaderos y modelos de aletas volteadoras.

Algunos modelos son de doble tubo. El producto circula por el espacio anular mientras que el gas hace dos recorridos: uno equicorriente por el tubo interior, produciendo un calentamiento indirecto, y otro en contracorriente por el espacio anular.

8.4.3. Sistemas de lecho fluido

Si un gas fluye hacia arriba a través de un lecho de partículas a una velocidad mayor que la velocidad de asentamiento de las mismas y menor que la velocidad de transporte neumático, el sólido se mantiene parcialmente suspendido en el flujo de gas. La mezcla resultante entre los sólidos y el gas se asemeja a un líquido y por ello se dice que los sólidos están fluidizados.

La técnica de la fluidización es eficaz para la desecación de sólidos granulares, porque cada partícula está completamente rodeada por el gas desecante. Además, el mezclado entre los sólidos y el gas resulta en condiciones uniformes de temperatura, composición y distribución de tamaño de partícula en todo el lecho.

El secado por lecho fluido presenta otras ventajas sobre el convencional secadero de bandeja cuando trata de desecar material granulado para la fabricación de

comprimidos. En general, el material granulado tiene un tamaño de partícula apropiado para una buena fluidización. Los únicos requisitos son que los granulados no estén demasiado húmedos, ya que se pegarían unos a otros durante la desecación, y que el producto desecado no sea tan friable como para producir excesiva cantidad de partículas finas por roce. Se ha demostrado que el secadero de lecho fluido es más ventajoso que el secadero de bandejas, en cuanto a su eficacia térmica (relación entre la mínima energía teórica de entrada requerida para secar un material y la que se utiliza para el secado), además de ser significativamente más rápido tanto en el secado como en el tiempo de manejo.

Para evitar las cargas eléctricas y la consiguiente explosión fortuita, los lechos fluidos suelen disponer de dispositivos conectados a tierra de carga estática.

A) Tipos de secaderos de lecho fluido

Los secaderos de lecho fluido disponibles para usar en la industria farmacéutica son de dos tipos: verticales y horizontales. Las características de diseño de un lecho fluido vertical se pueden ver en la siguiente figura 8.12.

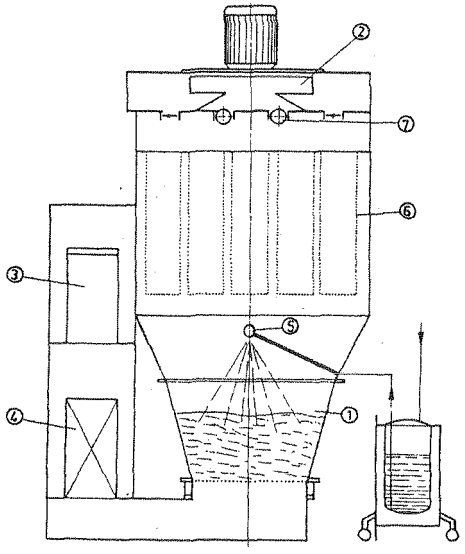


FIGURA 8.12. Desecador granulador de lecho fluido: 1) cámara del producto, 2) ventilador, 3) prefiltro del aire, 4) calentador del aire, 5) sistema spray, 6) bolsas de filtro, y 7) sistema de control de aire.

El flujo de aire es producido por un ventilador. Seguidamente, el aire es calentado a la temperatura apropiada en un calentador de aire, fluyendo hacia arriba a través del material húmedo, el cual está situado en una cámara de desecación encajada a un soporte con el fondo agujereado. La velocidad de flujo del aire se ajusta por medio de un humectador. En la parte superior de la cámara de desecación se coloca una bolsa colectora filtrante para evitar que se escapen las partículas finas.

Este sistema así descrito es un secadero tipo lote, ya que la cámara de desecación se puede quitar para su carga y descarga. Además, puesto que los tiempos de secado son cortos, el mezclado es excelente, no se producen zonas calientes, y se pueden utilizar temperaturas más altas que en los convencionales secaderos de bandeja y vagoneta.

Este secadero de lecho fluido es ampliamente usado en la industria farmacéutica para desecación, granulación y recubrimiento.

El secadero de lecho fluido es rápido porque la totalidad de la superficie es expuesta al flujo de alto volumen de aire. El calor es transferido al producto por convección. La acción vigorosa de mezclado en el lecho fluido hace que el proceso sea isotérmico, por lo que está recomendado para sustancias sensibles a la temperatura.

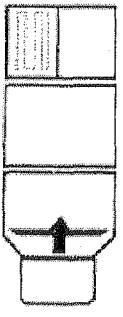


FIGURA 8.13. Esquema de un sistema Wurster.

Cuando se utiliza como granuladora, los materiales se colocan en la cámara fluidizados mientras el líquido de granulación es atomizado dentro del lecho, provocando que las partículas se aglomeren en granulados. Al final del proceso de granulación, los granulados son desecados por atomización de aire caliente.

Los granulados obtenidos con el lecho fluido son muy porosos y de muy baja densidad. Para muchos productos esta estructura conduce a una mejora en las características del producto tal como su disgregación y disolución.

Modificando las condiciones del proceso, el granulador de lecho fluido puede ser utilizado como un sistema para el recubrimiento de pequeñas partículas. Los dispositivos más nuevos incorporan una cámara de expansión alargada para permitir una vigorosa fluidización y velocidad de atomización del líquido alta, y un sistema de filtro que permite fluidización continua.

El sistema Wurster (figura 8.13) es ampliamente usado hoy día para recubrimiento pelicular de partículas, pellets y comprimidos.

Un desarrollo más reciente combina las fuerzas de cizalla altas de un disco centrífugo con la eficacia de secado del lecho fluido. El rotor o atomizador tangencial fue originalmente concebido como un granulador, el cual podría producir granulados de menor porosidad que los obtenidos por un lecho fluido convencional (figura 8.14).

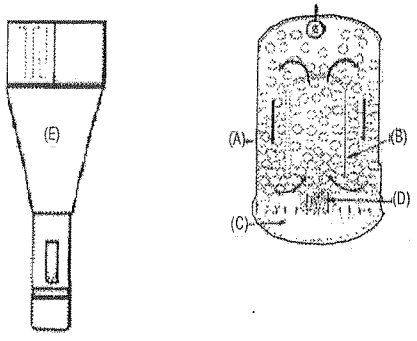


FIGURA 8.14. Sistema de recubrimiento en spray de rotor tangencial: a) cámara de producto, b) disco de velocidad variable, c) plato de distribución del aire, y d) sistema de spray.

La utilización más difundida del sistema rotor es la producción de pellets, cuya esfericidad y densidad en gran medida dependen de las características del material.

Para productos farmacéuticos de difícil manipulación, la tecnología combina los aspectos de dos técnicas bien conocidas: el vacío y el lecho fluido. En los secadores de vacío, como la presión está reducida, el punto de ebullición también se reduce, y la evaporación tiene lugar a temperaturas más bajas.

Una importante ventaja del vacío es que el proceso se realiza en un ambiente por debajo de la mínima presión de ignición de los solventes que se pudieran utilizar, eliminando los riesgos de explosiones fortuitas. Una desventaja del secador de vacío es la transferencia de calor. En un desecador de contacto, se calientan tan-

to las paredes como posiblemente el agitador. En comparación con el área superficial del producto que va a ser desecado, la superficie de metal calentada es bastante pequeña. Consecuentemente, los tiempos son largos, y el sobrecalentamiento local es un problema en productos sensibles a la temperatura.

Cuando se va a desecar grandes volúmenes de materiales, es más aconsejable un secadero continuo que uno tipo lote. Un secadero de lecho fluido de este tipo para uso farmacéutico es el desecador transportador vibrante horizontal.

El aire caliente es introducido en una cámara por debajo de la cubierta del transportador vibrante, pasando a través de su superficie perforada el lecho fluidizado de sólidos hasta una bolsa protectora.

En una zona de desecación, y gracias a la vibración, se mantiene un lecho fluidizado de densidad y espesor uniforme. El tiempo de permanencia del sólido en una zona del secadero se controla por la longitud de la zona, la frecuencia y amplitud de la vibración. El secadero puede ser dividido en varias zonas con control independiente de flujo de aire y temperatura, por lo que el secado puede tener lugar a la máxima velocidad que se desee en cada zona sin sacrificar la eficacia o descarga de materiales sensibles al calor.

8.4.4. Sistemas neumáticos

A) Secadero por nebulización

Difiere de muchos otros secaderos en que sólo puede manipular materiales fluidos, como sólidos espesos y pastas. Funciona mediante la dispersión del fluido en gotas muy finas en el seno de un gas caliente en circulación en el mismo sentido o en contracorriente. Las gotas se evaporan rápidamente antes de alcanzar la pared de la cámara de desecación.

Cuando las gotas de líquido entran en contacto con el gas caliente, rápidamente alcanzan una temperatura ligeramente por encima de la temperatura húmeda del gas. La superficie líquida se evapora rápidamente, formándose un caparazón sólido en su lugar. Durante el proceso de desecación, el líquido en el interior de la gota podría difundirse a través de este caparazón. La difusión del líquido tiene lugar a una velocidad más lenta que la transferencia de calor a través del caparazón al interior. La composición resultante de calor hace que el líquido debajo del caparazón se evapore a una velocidad más rápida que su difusión a la superficie. La presión interior provoca el hinchamiento de la gotita, y el caparazón se hace más delgado, permitiendo una difusión más rápida. Si el caparazón no es elástico o impermeable su ruptura produce fragmentos de las formas esféricas originales. Así, el material resultante está constituido por esferas intactas, esferas fragmentadas, esferas con orificios rotos y esferas con salientes.

Existen muchos tipos de secaderos por nebulización, diseñados según el material que se va a desecar y sus características.

Un secadero por nebulización (figura 8.15) comprende básicamente la cámara de secado, por lo general de fondo cónico, el atomizador y un sistema de separación de polvos y gotas, además de un apropiado sistema de bombeo, calentador de aire, etc.

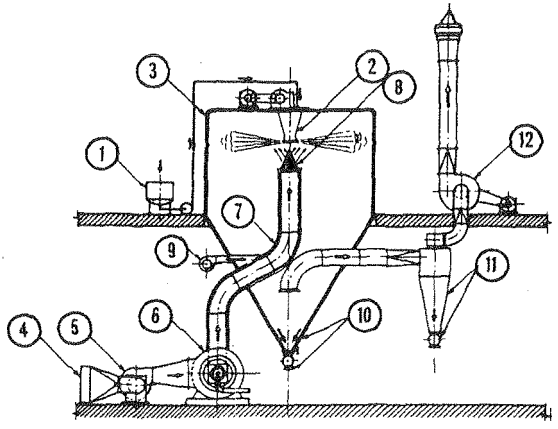


FIGURA 8.15. Secadero por nebulización: 1) tanque de alimentación, 2) atomizador centrífugo, 3) cámara de desecación, 4) filtro de aire, 5) ventilador, 6) calentador de aire, 7) conducto, 8) dispersador de aire ajustable, 9) ventilador de aire frío, 10) cámara del producto, 11) colector del producto, y 12) ventilador.

La alimentación es liberada en el atomizador por flujo de gravedad o con una bomba apropiada. La velocidad de alimentación se ajusta para que cada gota de líquido atomizado sea completamente desecada antes de que se ponga en contacto con la pared de la cámara de secado, para que así el polvo resultante no se sobrecaliente.

El atomizador es, sin duda, el elemento más importante y delicado. Los hay de tres tipos: atomizadores neumáticos, toberas de presión y atomizador de disco centrífugo.

En el atomizador neumático, la alimentación de líquido es dispersada en gotas por un chorro de aire u otro gas a gran velocidad. Son utilizados para producir pequeñas partículas y para atomizar líquidos viscosos, si bien requiere más energía que los otros atomizadores para conseguir el mismo nebulizado fino.

El líquido de alimentación es liberado por las toberas de presión bajo una alta presión, rompiéndose en gotitas cuando entra en contacto con el aire o por impacto de otro chorro o sobre un plato fijado.

Los atomizadores de disco centrífugo constan de platos en formas diversas que giran a una velocidad elevada. Reciben la alimentación por el centro y es despedida centrífugamente en forma de capa fina que se resuelve en una dispersión de finísimas gotas. Éstos son muy utilizados en el campo farmacéutico por su capacidad para manipular todo tipo de líquidos de alimentación, incluyendo líquidos altamente viscosos. El aire de desecación caliente es suministrado por el soplo de aire de un calentador de aire. La fuente usual de calor es la eléctrica o el gas.

La separación del producto sólido del gas efluente se efectúa normalmente con ayuda de un separador ciclónico; éste se denomina "colector primario", y el producto, "ciclónico". Cualquier pequeña cantidad de polvo remanente en el aire puede ser retirada con colectores tipo filtro bolsa. El producto que alcanza las paredes de la cámara de desecación se denomina "producto de la cámara" y es recogido por la parte inferior de la misma. Este último es normalmente de mayor tamaño y está sujeto a mayor tiempo de calentamiento que el producto ciclónico. El producto final desecado es, normalmente, una mezcla de ambos materiales.

El secadero por nebulización encuentra su mayor utilidad en la industria farmacéutica debido a su rapidez de secado y a la forma única del producto final. Existen tres usos principales para los procesos de desecación por nebulización:

— Materiales sensibles al calor.
— Cambio de forma física de materiales para usarlos en la fabricación de cápsulas y comprimidos.
— Encapsulación de partículas sólidas y líquidas.

El secadero por nebulización puede usarse para desecar materiales que son sensibles al calor y/o la oxidación sin que se degraden, incluso cuando la temperatura del aire empleada sea alta. La alimentación líquida es dispersada en gotículas, las cuales son desecadas en segundos como consecuencia de su alta área superficial y su estrecho contacto con el gas secante. El producto se mantiene frío gracias a la vaporización del líquido que las envuelve y el material desecado es resguardado del sobrecalentamiento por su rápida eliminación de la zona de secado.

El secadero por nebulización es útil también en la modificación de materiales para las formulaciones de cápsulas y comprimidos, ya que el proceso de secado cambia la forma, tamaño y densidad del producto desecado. Las partículas esféricas presentan normalmente mejor flujo que el mismo producto desecado por procedimientos de convección, ya que las partículas son más uniformes en tamaño y forma con filos menos agudos. La forma esférica tiene la menor área superficial posible, minimizando así el aire atrapado entre las partículas. El secadero por nebulización es extremadamente útil en el recubrimiento y encapsulación tanto de sólidos como de líquidos. Las partículas sólidas son recubiertas por atomización de una suspensión del material en una solución del agente que recubre. Como el solvente es evaporado, el material recubre a las partículas suspendidas. El recubri-

miento proporciona características valiosas de sabor y olor, al tiempo que mejora la estabilidad, permite el recubrimiento entérico y la liberación modificada.

Una alternativa a la atomización para la encapsulación de partículas sólidas es la atomización congelante. El proceso consiste en suspender las partículas en un material de recubrimiento fundido y bombear el producto resultante en un secadero por nebulización, en el cual circula aire frío. Las gotitas se congelan en contacto con el aire y son recogidas de igual forma que un producto secado por nebulización. Este procedimiento es muy usado para enmascarar sabores y en formas de liberación modificada.

B) Secaderos relámpago

En los secaderos relámpago, denominados así por su tiempo de secado extremadamente corto, la masa de sólido humedecida es suspendida en un flujo de aire a alta velocidad y alta temperatura. Las partículas dispersadas podrían ser transportadas por el flujo de aire a un molino de impacto o por el flujo neumático por sí mismo podrían reducir el tamaño de partícula de materiales friables. El roce resultante expone nuevas superficies para un secado más rápido. El material de partículas finas pasa a través de un conducto con una pequeña abertura, suficiente para mantener las velocidades del aire deseadas. El sólido desecado es recogido por un separador ciclónico, al cual puede seguir un colector tipo bolsa.

El secador relámpago (figura 8.16) es un ejemplo de sistema de secado de flujo de aire paralelo. El proceso ocurre frecuentemente en una unidad. Sólo, cuando el sólido tiene un alto contenido en humedad se prefieren varias unidades.

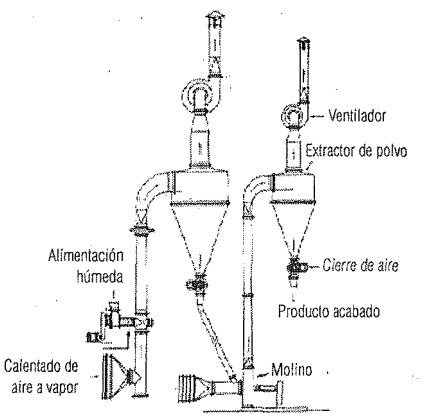


FIGURA 8.16. Esquema de un desecador relámpago.

8.5. Secadero microondas

La aplicación de la energía microondas para el secado de sólidos representa una particular desviación de los medios convencionales de secado. En lugar de aplicar calor externamente a un material, la energía en forma de microondas es convertida en calor interno por interacción con el material mismo. Esto permite una rápida transferencia de calor a través del material.

El efecto de calentamiento se produce por interacción de un campo eléctrico oscilante con las moléculas polarizadas e iones del material. De esta manera, se impone un orden diferente a la orientación al azar de las moléculas. Cuando el campo invierte la polaridad, permite a las moléculas volver a su orientación al azar, cediendo energía potencial almacenada como energía cinética al azar o calor. La interacción del campo alternante con los iones causa colisiones (como ocurre con las bolas de un billar) con moléculas no ionizadas, y la energía de impacto es convertida en calor.

El carácter molecular e iónico de cada material afecta a su capacidad de ser desecado por microondas, como muestra la ecuación de conversión de energía para el calentamiento por microondas:

$$P = zfE^2\varepsilon' \operatorname{tg}\delta \qquad [8.14]$$

donde:

P = energía desarrollada.
z = constante.
f = frecuencia.
E = constante del campo eléctrico.
ε' = constante dieléctrica relativa del material que está siendo calentado.
δ = factor de disipación del material.

En el secado por microondas, la transferencia de masa es primeramente el resultado de un gradiente de presión debido a la rápida generación de vapor dentro del material, es decir, la mayor parte de la humedad se vaporiza antes de dejar el material. Así, la humedad es movilizada como vapor mejor que en forma líquida, y su movimiento desde la superficie puede ser extremadamente rápido, ya que no depende de los gradientes de concentración de masa o de las lentas velocidades de difusión del líquido.

Los secadores microondas industriales más frecuentes son del tipo lecho continuo estático. Los materiales que van a ser desecados son colocados en cintas correderas y conducidos a través del aplicador de microondas. Por lo general, se usa simultáneamente un flujo de aire caliente con las microondas para eliminar la humedad que envuelve la superficie del material que está siendo desecado.

El secado por microondas puede ser usado para el secado de materiales farmacéuticos a temperaturas ambiente bajas, evitando temperaturas de superficie altas, endurecimientos y migración de soluto.

El secado por microondas a vacío y temperatura moderada se usa para materiales termolábiles, como enzimas, proteínas, vitaminas y aromas.

La subida del coste de la energía ha favorecido el desarrollo del secado por microondas. Las microondas se acoplan directamente dentro del solvente, y no se usa energía para calentar el aire, las paredes del desecador, la correa o las bandejas. Esto permite una utilización de la energía extremadamente eficaz.

8.6. Liofilización

Uno de los problemas que siempre ha preocupado a los investigadores es la labilidad de productos biológicos, químicos, alimenticios, etc., que al desnaturalizarse fácilmente, no permiten su conservación sin que sus cualidades originales sean alteradas. Como factores que influyen en la alteración de dichas sustancias se podrían señalar los microorganismos, el agua, las enzimas, el oxígeno, la temperatura, etc. Lo ideal sería conservar un producto y encontrarlo absolutamente idéntico en el momento de utilizarlo. Entre las modernas técnicas es quizás la liofilización la que más ventajas aporta en este sentido.

La liofilización es un proceso de desecación donde el solvente, por lo general agua, es primero congelado y posteriormente eliminado por sublimación en un entorno de vacío. Las principales ventajas de la liofilización son:

- La temperatura a la que es sometido el producto está por debajo de aquella a la que muchas sustancias inestables sufren cambios químicos.
- Debido a la baja temperatura a la cual se opera, la pérdida de constituyentes volátiles es mínima.
- Dado que el producto es conservado en estado congelado durante todo el proceso, no se produce formación de espuma ni burbujas, lo que entrañaría procesos de desnaturalización de las proteínas.
- El soluto permanece uniformemente disperso y distribuido sin sufrir concentración ni tendencia a la coagulación.
- El producto liofilizado se presenta como un armazón sólido sumamente poroso y ocupa esencialmente el mismo espacio total que ocupaba la solución original; el residuo final consta de una estructura desmenuzable, entrelazada y extraordinariamente porosa. Como resultado de estas características, su solubilidad es extremadamente rápida y completa.
- El producto final obtenido posee un contenido muy bajo en humedad, pudiendo llegar a ser inferior al 0,5%.
- El desarrollo bacteriológico y el cambio enzimático no pueden realizarse ni durante el proceso de la liofilización ni cuando el producto está desecado.

— Dado que durante todo el proceso de sublimación se efectúa un elevado vacío, el cual puede ser conservado una vez liofilizado el producto, la cantidad de oxígeno presente es nula, con lo que los constituyentes fácilmente oxidables quedan protegidos.

Todas estas particularidades pueden resumirse en una estabilidad óptima, una solubilidad fácil, rápida y completa; una conservación ilimitada; una buena protección contra las influencias externas nocivas y una rápida disponibilidad de uso.

8.6.1. Temperatura, calor y frío

Para comprender el proceso de la liofilización es importante diferenciar los conceptos de "temperatura", "calor" y "frío".

La temperatura mide el grado de agitación molecular de los cuerpos. Por otro lado, la energía interna de un cuerpo aumenta al aumentar su agitación molecular, o sea, al aumentar su temperatura. Al poner en contacto dos cuerpos a diferentes temperaturas se produce un flujo de energía desde el cuerpo más caliente al cuerpo más frío, hasta que se alcanza una temperatura común en los dos cuerpos, llamada "temperatura de equilibrio".

El calor pasa, se absorbe, se cede, se pierde, etc., pero no se tiene. Un cuerpo tiene energía interna, no calor. Se podría decir que los términos "calor" y "frío" se refieren a cantidad, mientras que el término "temperatura" se refiere a calidad. El calor-frío es una manifestación de energía, mientras que la temperatura es la intensidad de esta forma de energía. El calor se mide por calorías; el frío, por frigorías, y la temperatura, en grados centígrados o Fahrenheit.

Cuando un cuerpo recibe calor, su temperatura aumenta. Este calor se llama "sensible" porque sus efectos se pueden apreciar en un termómetro. Ahora bien, si se aplica calor a un cuerpo líquido que se encuentra a su temperatura de evaporación, el calor que recibe no hace aumentar su temperatura sino que hace cambiar su estado físico. El líquido se convierte en vapor. Este calor necesario para transformar un cuerpo de un estado a otro sin modificar su temperatura se llama "calor latente".

Por tanto, una transferencia de calor puede provocar dos efectos:

— Un aumento de la temperatura. En este caso se dice que se ha realizado una transferencia de calor sensible.
— Un cambio de estado sin modificar la temperatura. En este caso se dice que se ha realizado una transferencia de calor latente.

Las sustancias líquidas tienen tendencia a pasar al estado de vapor. Esta tendencia viene representada por su presión de vapor. Para una misma sustancia, el valor de la presión de vapor varía en función de la temperatura y es mayor al aumen-

tar ésta. Incrementando la temperatura hasta que la presión de vapor llegue al valor máximo, la evaporación se transforma en ebullición en toda la masa del líquido, no sólo en su superficie. A la temperatura de ebullición, la presión de vapor del líquido es igual a la presión ambiente. La presión de vapor también depende, pues, de la presión ambiental y disminuye con ésta.

8.6.2. *Estados físicos de la materia*

La materia se manifiesta en tres estados físicos: sólido, líquido y gaseoso. La mayoría de las sustancias pueden existir en los tres estados físicos; así, el agua se presenta como hielo (sólido), agua propiamente dicha (líquido) y vapor (gaseoso).

Toda sustancia está formada por moléculas en continuo estado de agitación. Estos movimientos oscilatorios de las moléculas aumentan o disminuyen con las variaciones de la temperatura y de la presión y, consecuentemente, modifican su estado físico. Así, si disminuimos la temperatura el movimiento oscilatorio pierde intensidad, adquiriendo consistencia la sustancia; mientras que, cuando la temperatura de un sólido aumenta, se llega a un punto en el cual la oscilación de las moléculas es tan violenta que las fuerzas de cohesión resultan insuficientes para mantener la estructura del estado sólido y se funde, pasando al estado líquido. Igual ocurre variando la presión.

Los principios básicos que regulan la liofilización se centran en el diagrama del estado físico del agua (figura 8.17). En los puntos que constituyen las curvas hay dos fases en equilibrio, y en las áreas delimitadas por las curvas sólo se halla presente una fase.

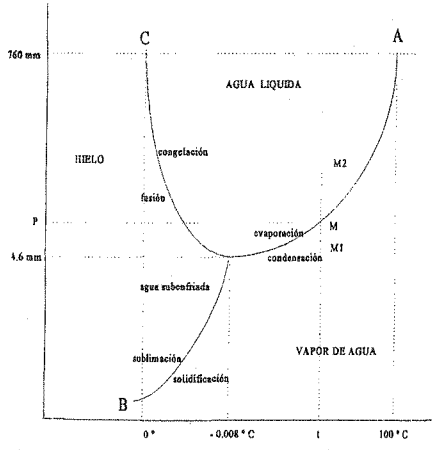


FIGURA 8.17. Diagrama de estado físico del agua.

La curva AA' muestra la variación de la presión de vapor de agua y la curva BO es la correspondiente al hielo. Cualquier punto en la curva AA' indica la coexistencia de dos estados del agua: agua líquida y vapor de agua a una presión y temperatura determinada. Disminuyendo la presión, a la misma temperatura, desaparece el agua líquida por evaporación y se tiene únicamente vapor de agua.

Por el contrario, si se aumenta la presión, el vapor de agua se condensa totalmente y sólo se tiene agua líquida. La porción de la curva OA' se corresponde con el agua líquida subenfriada.

De igual forma, cualquier punto de la curva OB indica la coexistencia de dos estados del agua: hielo y vapor de agua. La curva OC representa las condiciones de coexistencia de los dos estados hielo y agua líquida. Finalmente en el punto O coexisten las tres fases, agua líquida, hielo y vapor de agua a una presión de 4,6 mm de Hg y a una temperatura de 0,008 °C. Este punto se denomina punto triple.

El diagrama de estado del agua permite deducir el cambio de los estados del agua de sólido a vapor, sin pasar por el estado líquido, a condición de operar en la zona situada por debajo del punto triple.

En la liofilización interesan las tres curvas, ya que en una primera fase el producto se congela, debiéndose evitar su fusión durante todo el proceso, puesto que instantáneamente y debido al vacío existente el producto se evaporaría. En una segunda fase, el agua helada sublima y el vapor de agua emitido se deposita en la pared del condensador.

La situación real del proceso de la liofilización se complica cuando se trata de más de un componente, donde, además de la presión y temperatura, entra en juego la concentración del soluto en relación con el disolvente.

En la figura 8.18 se puede ver la representación de un diagrama de estado de un sistema de dos componentes, como es el caso de una simple solución acuosa con sal.

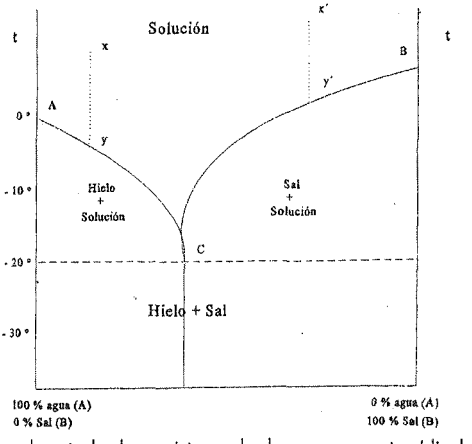


FIGURA 8.18. Diagrama de estado de un sistema de dos componentes (disolución acuosa de sal).

A cero grados centígrados (punto A) el hielo está en equilibrio con el vapor y el agua en forma líquida. Al añadir un poco de sal, el punto de congelación desciende, es decir, el equilibrio entre las fases se ha desplazado de tal manera que cuanto mayor sea la adición de sal, tanto más baja será la temperatura de equilibrio. La curva CA representa el fenómeno, y en cada uno de los puntos de la misma están en equilibrio el hielo, la solución salina y el vapor.

La curva BC es la curva de solubilidad de la sal en el agua y representa el equilibrio para la sal sólida, la solución salina y el vapor.

Cuando se enfrían progresivamente soluciones de diferente concentración como, por ejemplo, una solución diluida de sal a temperatura superior a su punto de congelación (punto x), y se enfría de forma continua, la temperatura descenderá (línea xy) hasta alcanzar la curva AC, momento en el que se separa hielo y la solución se hará más concentrada, precisando temperaturas más bajas para congelar totalmente. En este momento se separa de nuevo hielo y la concentración variará a lo largo de la curva AC en dirección a C, separándose siempre nuevas cantidades de hielo hasta llegar al punto C. Lo mismo ocurriría si se partiera de una solución concentrada de sal (punto x').

En el punto C coexisten las tres fases (hielo, sal y solución salina) y una vez alcanzado, si se continuara el enfriamiento, la solución restante se solidificaría totalmente a la temperatura constante, es decir se cristalizarían a la vez el hielo y la sal.

Esta solución que congela totalmente constituye lo que se denomina "mezcla eutéctica", y la temperatura a la que se lleva a cabo es el punto eutéctico, que coincide con el punto de intersección de ambas curvas.

La presión de vapor total de un sistema en el que no se ha alcanzado todavía el punto eutéctico, es igual a la suma de las presiones parciales de cada uno de sus componentes. Por debajo del punto eutéctico, cuando ambas sustancias están en estado sólido, cada una conserva su tensión de vapor característica a su temperatura, sin influenciarse mutuamente.

Por ello, en la liofilización, en la que el hielo debe pasar a vapor por sublimación, son requisitos fundamentales enfriar por debajo del punto eutéctico para que toda el agua esté totalmente cristalizada, y en segundo lugar no alcanzar nunca, por aporte externo de calorías, la temperatura correspondiente a su punto de fusión sin antes haber logrado la total sublimación del hielo.

8.6.3. Determinación del punto eutéctico

Con objeto de garantizar una congelación perfecta, es de suma importancia el conocimiento del punto eutéctico de la solución que se va a liofilizar, a fin de determinar la temperatura mínima en que todos sus componentes se han congelado totalmente. Es obvio que la temperatura del material congelado tiene que ser controlada cuidadosamente durante la sublimación, ya que si se pasa de un cierto límite

se podrá provocar la fusión intersticial, con lo que el producto se desnaturalizará e incluso puede llegar a destruirse por completo.

Los métodos comúnmente utilizados para la determinación del punto eutéctico son:

— Medidas de la resistividad.
— Análisis térmico diferenciales.

La medida de la resistividad se basa en el estudio de las desviaciones de conductividad eléctrica de un sistema durante su congelación y descongelación, ya que la resistencia de una solución acuosa cambia y aumenta a medida que ésta se va enfriando. Únicamente cuando el material está completamente solidificado, no hay cambios en la resistencia.

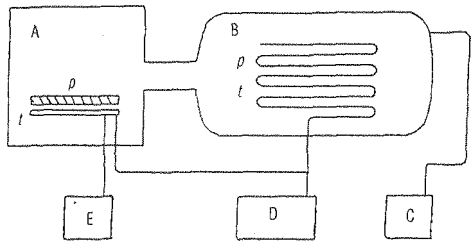
Los valores de conductividad o de su inversa (la resistividad de un sistema) son diferentes cuando se determinan en el curso de la congelación o de la descongelación.

El análisis térmico diferencial permite conocer la evolución de la temperatura de un sistema complejo durante su congelación y posterior calefacción, tomando como referencia su disolvente, en general agua destilada, colocada en condiciones iguales al problema.

Los cambios estructurales que aparecen en el disolvente y en el problema suponen fenómenos termodinámicos, que se traducen en liberación o absorción de calor, en la cristalización o la fusión respectivamente de ambos. Dado que la sustancia problema y la de referencia, colocadas en las mismas condiciones, muestran estos fenómenos en distintos momentos de la fase de congelación o calefacción, es fácil detectar el momento en que ello sucede mediante un sistema formado por un par termoeléctrico y un milivoltímetro. Los pasos de corriente, que se originan en un par en el momento de la cristalización o de la acción incipiente de la sustancia problema y de la de referencia, son detectados en cada momento mediante la lectura de un termómetro de presión acoplado a ambas soluciones. Es posible, pues, conocer la temperatura a la cual se producen los fenómenos termodinámicos señalados por el milivoltímetro.

8.6.4. Esquema de un liofilizador

En la figura 8.19 se representa el esquema de un aparato de liofilización. El producto (P), congelado previamente, se coloca en la cámara de desecación (A), la cual se mantiene a una temperatura (t) inferior a la del punto de congelación del producto. Se efectúa el vacío en la cámara, de tal manera que la presión (p_o) medida en la cámara sea inferior a la presión (p) del vapor saturante del hielo a la temperatura (t). A partir de este momento se producirá la sublimación lenta del hielo, con emisión continuada de vapor. El producto se irá desecando progresivamente.



A: Cámara
B: Condensador
C: Grupo de vacío
D: Compresor frigorífico
E: Grupo calefactor

FIGURA 8.19. Esquema de un liofilizador.

Para evitar que el vapor de agua contamine la bomba de vacío se intercala un condensador (B), manteniendo una temperatura (t') inferior a t. Si se denomina p' a la presión obtenida en el condensador, el vapor de agua se condensará en la pared del condensador, si la temperatura de este (t') es tal que la presión de vapor de agua saturante del hielo a la temperatura t' es inferior a la presión p'. Se tendrá pues, la relación de presión: $p' < p_o < p$.

8.6.5. Etapas del proceso

Como ya se ha indicado, la liofilización es la desecación efectuada a baja temperatura de un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del hielo bajo vacío. Es, por tanto, el paso directo de hielo (sólido) a gas (vapor), sin que en ningún momento aparezca el agua en su estado líquido. Las diferentes etapas que llevan a una materia prima a la obtención final del producto liofilizado debidamente acondicionado son la preparación del material, la congelación, la desecación primaria y secundaria y el acondicionamiento del producto final.

A) Preparación del material

La liofilización de un producto puede realizarse a granel o en dosis unitarias. Para el primer caso, se acostumbra a emplear bandejas de acero inoxidable de fondo perfectamente plana y laterales altos, a fin de lograr una distribución uniforme del producto.

El espesor del producto dosificado en cada bandeja estará de acuerdo con la capacidad de condensación propia del aparato y con la duración del tiempo de la liofilización.

Una vez terminado el proceso de la liofilización, las bandejas son vaciadas, y su contenido mezclado para su homogeneización, tamizado para la obtención de un polvo fino y envasado en recipientes por lo general metálicos de cierre hermético. Estas operaciones deben realizarse bajo valores de humedad ambiental controlada, no superior al 40% HR.

Para facilitar esta operación de vaciado y almacenamiento del producto seco, liofilizado a granel, pueden emplearse unas bandejas de tipo especial formadas por un recuadro de acero inoxidable, que sujetan una lámina de plástico tipo polietileno. La lámina es propiamente el fondo de la bandeja, permitiendo una recogida rápida y aséptica al cerrar herméticamente cada una de las bolsas. Debe tenerse en cuenta que el plástico, por su baja conductividad térmica, retarda el proceso de la liofilización.

Para la liofilización en dosis unitarias se emplea la ampolla de fondo plano o el vial.

La elección de uno u otro tipo de envase debe adoptarse considerando diferentes criterios que pueden tener incidencia en la conservación del producto, su utilización y dosificación, así como el distinto precio.

B) Congelación

La congelación es una operación previa y obligatoria en todo proceso de liofilización. Ésta debe efectuarse en equipos especiales, bien sea armarios independientes o en las mismas placas de la cámara del liofilizador.

Los precongeladores se podrían clasificar en estáticos (o sea que no aplican ningún movimiento a los frascos para efectuar su congelación) y aquellos que ejercen un movimiento de rotación a los recipientes que contienen el producto que se va a desecar.

La congelación estática de los frascos se realiza en las mismas placas de la cámara del liofilizador o en armarios precongeladores, cuya superficie de carga es exactamente igual que la del liofilizador. La ventaja de poder efectuar la precongelación en un armario separado es que permite independizar la operación de congelación de la liofilización propiamente dicha, con lo que facilita la organización del trabajo en la sala estéril para las operaciones de llenado, independientemente de la duración del proceso de liofilización. Además, permite obtener un mayor rendimiento del liofilizador, al introducir el producto ya congelado, siempre y cuando la velocidad de descongelación del condensador sea suficientemente rápida para dejarlo preparado para el inicio de una nueva operación.

Por el contrario, el empleo de congeladores independientes posee el inconveniente de implicar una manipulación suplementaria del producto, con los riesgos de fusión parcial de éste durante su traslado, mayor peligro de contaminación y dificultad en manipular las bandejas enfriadas a temperaturas muy frías.

La congelación por rotación, aplicada principalmente para frascos de gran capacidad, tipo plasma, se efectúa en cámaras que permiten la congelación del frasco

en posición horizontal, inclinada o vertical, a fin de que el producto se reparta uniformemente en las paredes del frasco, para obtener la mayor superficie de sublimación y a la vez el menor espesor del producto.

El enfriamiento del material puede obtenerse por circulación de aire enfriado, por inmersión en un baño de alcohol frío o por aspersión de alcohol enfriado dirigido contra las paredes del frasco. La velocidad de rotación del frasco se obtiene por medio de un motor eléctrico a velocidad variable.

Según se realice la congelación, y de acuerdo con el recipiente que se emplee, se obtendrá el producto congelado:

— Ocupando el fondo de las ampollas, viales o frascos pequeños.
— A granel, cuando el líquido es vertido directamente sobre las bandejas.
— En banda, cuando es congelado sobre las paredes por rotación de los frascos grandes tipo plasma.

Los tiempos de duración de la congelación dependen de varios factores, entre los cuales se pueden destacar:

— La cantidad del producto.
— La naturaleza propia del producto.
— La concentración del mismo.
— Su acondicionamiento.
— La temperatura que puede aportar el equipo.
— El sistema de transferencia de frío hasta el producto.

El proceso de cambio de fase del estado líquido del agua al estado sólido (hielo) por congelación implica una serie de transformaciones fisicoquímicas en el producto, que deben ser tenidas en cuenta y pueden afectar sensiblemente a la calidad final de la sustancia obtenida.

Dada la complejidad de la mayoría de los productos que se liofilizan no se puede hablar de agua pura para el estudio de su congelación, sino de tipos de agua según sean las formas de unión de ésta con los otros constituyentes de la solución. Deben considerarse tres clases de agua, que se comportarán de diferente forma durante la congelación y posterior desecación del producto:

— Agua pura empleada para formar la solución o suspensión, que producirá el hielo.
— Agua de cristalización, que formará las mezclas eutécticas más o menos complejas.
— Agua de absorción o agua incongelable, que se encuentra en forma líquida y sólo será eliminada en la segunda fase de la sublimación o desorción, quedando como humedad residual en el producto liofilizado.

Es siempre necesario un estudio exhaustivo de la congelación del producto que se va a liofilizar, ya que en el curso de la liofilización los cristales de hielo formados serán posteriormente sublimados, dejando en su lugar poros del mismo tamaño y número que los cristales formados. Ello repercutirá lógicamente en la velocidad de sublimación y en el aspecto exterior del producto seco.

Asimismo, la porosidad del producto seco juega un papel importante en la transmisión de la masa, al facilitar la salida de los vapores a través suyo. El diámetro de los poros está directamente ligado a la velocidad de sublimación. A mayor diámetro de los poros, mayor velocidad de sublimación, ya que la permeabilidad de la sustancia seca aumenta a la vez que se produce una rehidratación final más rápida y fácil.

Se puede generalizar que para productos complejos es preferible una congelación rápida porque:

— Se evita la posibilidad de que aparezca el fenómeno de subfusión durante la congelación lenta, que produce una estructura amorfa que retrasa el proceso de sublimación.
— Se da un menor tiempo de duración de la congelación.
— Si bien el tiempo de sublimación puede ser algo mayor, la calidad del producto final será normalmente mejor.
— Se obtiene una homogeneidad de la masa cristalina.
— Se evita la formación de concentraciones superficiales en la masa que se va a congelar.
— Se atraviesa lo más rápidamente posible la zona de temperaturas peligrosas para la formación de soluciones hipertónicas.

Sin embargo, se aconseja estudiar con profundidad la curva de congelación para cada producto, ya que en líneas generales puede decirse que una congelación bien realizada es la base de que el producto liofilizado presente óptimas condiciones de aspecto, conservación de sus propiedades originales y rápida rehidratación.

C) *Desecación primaria*

Partiendo de un producto ya congelado, se procede seguidamente a su liofilización por sublimación del hielo, bajo presión reducida.

La mayor proporción del agua de la masa congelada se encuentra bajo forma de hielo, cuya extracción se efectúa por sublimación. Una pequeña fracción del agua se encuentra en forma de agua ligada incongelable, cuya extracción se efectuará al final del proceso de sublimación, por desorción.

Por tanto, en la liofilización se debe distinguir dos etapas bien diferenciadas:

— La sublimación o desecación primaria.
— La desorción o desecación secundaria.

La curva de liofilización es la representación gráfica del conjunto de fenómenos que se desarrollan en el interior del liofilizador. Varían según el producto, el aparato utilizado y el tratamiento especial que debe ser aplicado a cada producto. La figura 8.20 representa una curva de liofilización con temperaturas y vacíos en ordenadas y los tiempos en abscisas.

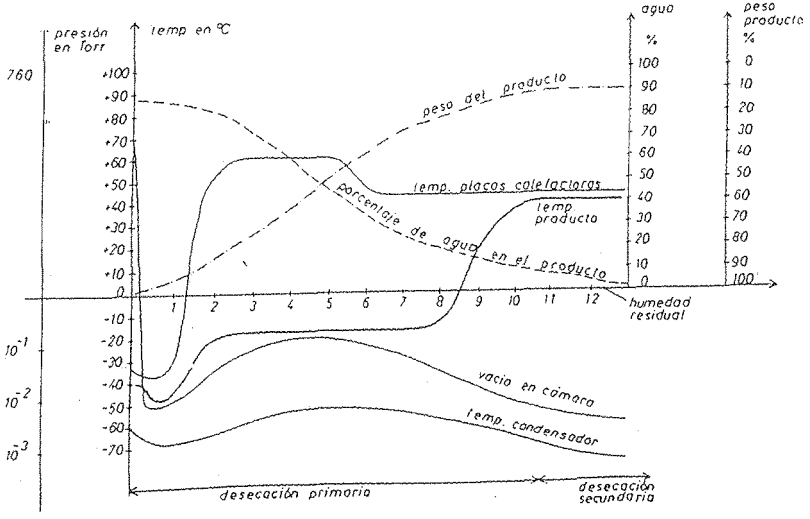


FIGURA 8.20. Curva de liofilización (las temperaturas y vacíos se representan en ordenadas, y los tiempos, en abscisas).

Una vez que el producto está congelado, se conecta la bomba de vacío, iniciándose el proceso de la liofilización. Durante todo el proceso deben ser analizadas cuatro curvas: la presión en la cámara, la temperatura de las placas calefactoras, la del producto y la del condensador.

Cuando se inicia el vacío en la cámara, comienza la sublimación del hielo, y la temperatura del producto empieza a descender. Ello es debido a que la sublimación es una reacción endotérmica y, por lo tanto, es preciso efectuar un aporte de calor.

Con el fin de que el proceso se efectúe rápidamente, es necesario llevar la temperatura de calefacción al valor más elevado posible, sin llegar nunca a la temperatura de fusión eutéctica, ya que en este caso se provocaría una descongelación del producto congelado, con formación de espuma *(puffing)* y la consiguiente desnaturalización del mismo.

Mientras que la curva de calefacción sufrirá una variación importante, la del producto permanecerá a valores inferiores a los cero grados centígrados siempre que se encuentre hielo en el interior de la masa. Solamente cuando el hielo haya sido totalmente sublimado, la temperatura del producto aumentará rápidamente hasta igualar la de las placas calefactoras. Éste será el final de la primera fase de desecación y el principio de la fase de desorción, en la que se elimina la porción de agua incongelable.

La curva de presión, una vez efectuado el vacío en el recinto, desciende rápidamente. Al iniciarse la sublimación, el vacío aumenta y posteriormente se establece un equilibrio que depende de la temperatura del producto y, por lo tanto, de las placas calefactoras, de la temperatura del condensador y del grado del vacío.

En las primeras horas de la sublimación se elimina la mayor cantidad de hielo del producto, mientras que los últimos porcentajes de hielo son más difíciles de eliminar y requieren mayor tiempo y temperaturas más altas.

Por tanto, durante la fase de sublimación del hielo, tres son los parámetros sobre los que se puede actuar para obtener una liofilización correcta: la temperatura (de las placas calefactoras, del producto y del condensador), la presión (vacío en cámara y en el grupo productor del vacío) y el tiempo.

Si bien estos tres parámetros pueden ser modificados de manera independiente, están tan íntimamente relacionados entre sí, que no es posible modificar uno sin que se vean afectados los otros, por lo que en todo momento deben ser considerados en conjunto y analizados sus efectos.

El aporte del calor al producto se efectúa a través de las placas de la cámara mediante dos sistemas: calefacción por resistencias eléctricas situadas en el interior de las placas y por medio de un fluido diatérmico a circulación forzada por el interior de las placas. Este último método es preferible por permitir una mejor regulación y control de la temperatura de calefacción deseada.

Sea cual sea el sistema empleado para el suministro de calor a los productos, la condición esencial que debe cumplirse es la regularidad de absorción de este calor por el producto. El principal problema que se presenta es el de la transferencia del calor desde la placa calefactora hasta el frente de sublimación del producto en una cámara mantenida bajo un vacío elevado.

Esta transferencia se realiza principalmente por contacto directo o conducción, por convección a través de los gases y por radiación.

Métodos relativamente simples, en la mayoría de los casos automáticos, permiten determinar la temperatura que no debe ser sobrepasada durante el proceso de sublimación:

— Método barométrico o de regulación por la tensión de vapor del producto.
— Regulación por resistividad e inyección de gas.
— Regulación por programa de calefacción conocida la curva óptima de calefacción de un determinado producto.

Con el fin de reducir la presión en el interior del liofilizador para que se efectúe el proceso de la sublimación, se emplean las bombas de vacío, las más usadas de las cuales son las rotativas a paletas y las Roots.

Las bombas rotativas a paletas están constituidas por un estátor y un rotor montados excéntricamente de forma que se produzca la mínima separación posible entre la parte superior de ambos. Dos paletas, dispuestas en el interior del rotor, son mantenidas contra el estátor por la fuerza de unos muelles y por la fuerza centrífuga al girar el rotor.

Este tipo de bombas trabaja en un baño de aceite, que asegura la estanqueidad y su lubrificación. Una mejora de la presión límite y de la velocidad de bombeo en la zona de bajas presiones se consigue acoplando en serie dos sistemas rotoestátor en una sola unidad mecánica; esto constituye lo que se denomina una "bomba de doble efecto".

Las bombas Roots son bombas mecánicas, rotores de elevada velocidad de bombeo, que deben ser instaladas en serie con una bomba primaria rotativa de paletas. Vienen formadas por dos rotores en forma de ocho, montados sobre ejes paralelos, que ruedan en direcciones opuestas, sin tocarse entre sí ni a las paredes del estátor. Una de sus grandes ventajas es que no precisan aceite como fluido aislante. Para la medida del vacío en la liofilización se acostumbra a usar los vacuómetros basados en la medida de la conductividad térmica de los gases al variar la presión.

D) Desecación secundaria

Una vez eliminado todo el hielo del producto, la temperatura del mismo se acerca a la de las placas calefactoras. En ese momento se inicia la desecación secundaria, que tiene por misión eliminar las últimas trazas de vapor de agua, evaporando el agua no congelada ligada al producto. En esta fase, se disminuye la humedad final del producto hasta valores normalmente inferiores al uno por ciento.

Ésta es una de las características más importantes de la liofilización, ya que permite alcanzar humedades residuales muy bajas, sin precisar temperaturas de tratamiento elevadas. Ello es una consecuencia de la textura porosa y con una gran superficie creada por la sublimación del hielo, la cual permite una extracción eficaz del agua, que llega hasta las zonas más profundas del producto sin dañarlo.

El tiempo de duración de la desorción para alcanzar una determinada humedad final debe estudiarse con cuidado, y sólo puede ser determinado experimentalmente, ya que no todos los productos precisan los mismos valores de humedad residual para una prolongada conservación.

El vacío desempeña un papel de gran importancia en esta fase para eliminar las últimas trazas de agua. La rotura del vacío en la cámara, al final del proceso de desorción, debe realizarse por medio de un gas neutro y seco, en la mayoría de los casos también estéril, que asegure así una protección total en ausencia de humedad y oxígeno en el curso de posteriores manipulaciones.

Esta rotura del vacío en la cámara debe hacerse de forma muy lenta, principalmente cuando se trata de productos ligeros y muy volátiles, a fin de evitar que partículas de producto seco sean arrastradas por corrientes de aire y puedan dar origen, además de a una pérdida de producto, a una posterior contaminación del equipo, que requerirá una limpieza y esterilización a fondo. Este proceso acostumbra a durar entre quince y treinta minutos.

E) Acondicionamiento del producto final

Una vez terminado el proceso de desecación del producto, debe procederse a su acondicionamiento final, para preservarlo de la humedad y del oxígeno del aire.

Para ello, si se trata de productos liofilizados en viales y el sistema viene provisto del mecanismo de cerrado en el interior de la cámara, se procederá a su taponado y, una vez retirados de la cámara, se encapsulará para asegurar su perfecto cierre.

En el caso de ampollas, debe procederse al sellado a la llama, con la misma maquinaria auxiliar que ha servido para el llenado de las mismas. Ello presenta la necesidad de coordinar perfectamente los tiempos de llenado, liofilización y sellado, a fin de evitar los tiempos de espera entre el principio y el final de la carga.

Dado que en el producto final podemos encontrar, según se indicó anteriormente, tres tipos de agua, es necesario que los métodos de medida de la humedad residual sean capaces de indicar unos valores totales del agua presente, así como, en el campo de la investigación, permitir una discriminación entre los diferentes tipos de agua y valorar las cantidades respectivas.

Los principales métodos empleados para la medida y control de la humedad son los siguientes:

— *Método ponderal.* La humedad residual se mide por diferencia de pesada entre el producto original y el secado al máximo, en presencia de un absorbente químico.
— *Método químico de Karl Fisher.* Es el empleado normalmente en liofilización y se basa en la acción selectiva del agua sobre un reactivo químico determinado.

Dado que la mayoría de los productos farmacéuticos liofilizados deben ser administrados por vía parenteral, el producto de la liofilización ha de considerarse desde su inicio hasta el final bajo condiciones de total esterilidad, tanto del material empleado como del ambiente de trabajo.

Así, debe partirse de todos los elementos de acondicionamiento, tales como ampollas, viales, bandejas, recipientes, etc., previamente esterilizados por medio de autoclave a vapor o estufa de esterilización a calor seco.

Igualmente, la cámara del liofilizador debe poder esterilizarse antes de cada operación. Actualmente se construyen las cámaras del liofilizador preparadas para su esterilización mediante vapor fluente o a presión en su interior. Sin embargo,

los sistemas más comúnmente empleados para esterilizar la cámara son los que utilizan métodos químicos, que permiten tanto la esterilización del interior de la cámara como las conducciones de la misma para la entrada de aire al final del proceso o la inyección de gas incondensable, en unos tiempos de aplicación relativamente cortos y con buenos resultados.

La esterilidad de la cámara puede también ser mantenida al efectuar la limpieza y posterior esterilización de la zona estéril en que está ubicada, mediante nebulizaciones de sustancias bactericidas.

La esterilidad de la zona de trabajo se obtiene por la utilización de bloques estériles, mediante filtración del aire a través de filtros absolutos HEPA. En estas zonas limpias es donde vienen colocadas las cadenas de preparación, llenado y acondicionamiento final del producto en los viales o ampollas, antes y después de su liofilización.

Bibliografía

Hernández, A. R.: *Secado.* En Helman, J.: "Farmacotecnia, Teoría y Práctica". Compañía Editorial Continental, S. A. México, 1980.

Ocón, J.: *Secado.* En Vian, A. y Ocón, J.: "Elementos de Ingeniería Química". Aguilar. Madrid, 1976.

Pikal, M. J.: *Freeze drying.* En Swarbrick, J. y Boylan, J. C.: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Vol. 6, 275-303. Marcel Dekker. New York, 1992.

Rankell, A. S.; Lieberman, H. A. y Schiffmann, R. F.: *Drying.* En Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Lieberman. Philadelphia, 1986.

Van Scoik, K. G.; Zoglio, M. A. y Carstensen, J. T.: *Drying and Driers.* En Swarbrick, J. y Boylan, J.C.: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Vol. 4, 487- 515. Marcel Dekker. New York, 1991.

9

Esterilización

9.1. Concepto de esterilidad

La esterilización puede definirse como la ausencia de todas las formas de vida viables. En la práctica, la muerte de un microorganismo se alcanza cuando no es posible detectarlo en un medio de cultivo en el cual ha mostrado que es capaz de proliferar. Este crecimiento se observa mediante la aparición de colonias en un medio sólido o la presencia de una turbidez en un medio líquido.

La esterilidad, como ausencia de todas las formas de vida, en término absoluto es inviable. En la práctica, el término de esterilidad se expresa como la probabilidad matemática de que un producto permanezca contaminado con microorganismos supervivientes después de haber sido expuesto a un proceso de esterilización. La Farmacopea Europea (1996) fija un objetivo claro cuando dice que los procedimientos y precauciones empleados deben de ser tales que proporcionen un nivel teórico de supervivencia de no más de un microorganismo en 10^6 unidades esterilizadas de producto terminado.

El proceso de esterilización es un proceso dinámico que se ve influenciado por el grado inicial de contaminación que puede tener el material de partida, así como por los equipos y las condiciones de trabajo, que deben estar controladas adecuadamente para ser desfavorables a la introducción y desarrollo de microorganismos.

La inactivación de los microorganismos mediante el empleo de procesos de esterilización implica un daño irreversible en algunas estructuras moleculares celulares. Así, la exposición a los agentes esterilizantes puede producir deterioro del material que se va a esterilizar. Esto es especialmente importante en aquellos preparados farmacéuticos en los que el proceso de esterilización no debe producir cambios que puedan causar efectos indeseables sobre el paciente o que reduzcan

la eficacia terapéutica. Como consecuencia, es necesario buscar un equilibrio adecuado entre el máximo nivel de esterilidad aceptable y el mínimo nivel de efectos adversos producidos sobre el material que vaya a esterilizarse.

9.2. Técnicas de esterilización. Clasificación

La esterilización de un producto se puede conseguir mediante el empleo de distintos procesos. La elección de la técnica más apropiada depende de las condiciones de estabilidad del producto que va a ser sometido a esterilización.

En función del agente empleado, pueden clasificarse las técnicas de esterilización en:

— *Esterilización por agentes físicos.*
— *Esterilización por agentes químicos.*

La esterilización por agentes físicos se clasifica a su vez, en:

— *Esterilización por calor.* Para lograr una correcta esterilización, esta técnica depende de la temperatura alcanzada y del tiempo de exposición. En función de la presencia o no de agua en el medio, este tipo de esterilización puede dividirse en esterilización por calor húmedo o por calor seco.
— *Esterilización por radiaciones.* En función del tipo de radiación, estos procesos se clasifican en esterilización por radiaciones ultravioletas y esterilización por radiaciones ionizantes.
— *Esterilización por filtración y manipulación aséptica.* Este proceso de esterilización se emplea en aquellos casos en que el producto que se va a tratar no pueda ser expuesto a procesos de esterilización por calor o radiaciones.

La esterilización por agentes químicos se realiza principalmente, mediante el empleo de agentes gaseosos. Entre los más empleados hay que destacar el óxido de etileno, la betapropiolactona y el formaldehido, entre otros.

9.3. Esterilización por calor húmedo

El calor es uno de los métodos de esterilización más empleados en la actualidad. Su eficacia para lograr la inactivación de los microorganismos depende de la temperatura alcanzada, del tiempo de exposición y de la presencia o ausencia del agua en el medio.

9.3.1. Introducción

El calor puede producir la muerte del microorganismo mediante cambios en la estructura química. Los daños producidos dependen del tipo de calor empleado. En presencia de agua ("calor húmedo") la muerte de los microorganismos se puede atribuir a la coagulación y desnaturalización de sus proteínas esenciales, mientras que con calor seco la inactivación del microorganismo es debida probablemente a procesos de oxidación, que requieren temperaturas más altas y tiempos de exposición más prolongados.

9.3.2. Estudio matemático

El proceso de esterilización por calor se suele expresar mediante una expresión matemática según una función de probabilidad que indica que un ejemplar o menos de una muestra de 10^6 sea no estéril. En estos procesos se deben conocer los siguientes parámetros.

A) Constante de inactivación de microorganismos (K)

El caso más sencillo en las cinéticas de destrucción de microorganismos es el de poblaciones homogéneas cuya cinética de esterilidad se asemeje a una reacción de primer orden. Esto implica que el logaritmo de la fracción de microorganismos supervivientes (N_t/N_o) disminuye linealmente con el tiempo de aplicación del tratamiento de esterilización. La figura 9.1 muestra su representación lineal, con una pendiente negativa. Esta pendiente (k/ 2.303) permite calcular la constante de inactivación del microorganismo *K*.

B) Valor D

El valor *D* puede definirse como el tiempo requerido para que la población de microorganismos se reduzca en un 90%. También es posible definirlo como el tiempo de exposición necesario para que se produzca la disminución de un ciclo logarítmico en las curvas de supervivencia. El valor de *D* puede ser determinado de forma gráfica (figura 9.1) o matemática:

$$D = \frac{t}{\lg N_0 - \lg N_t} \qquad [9.1]$$

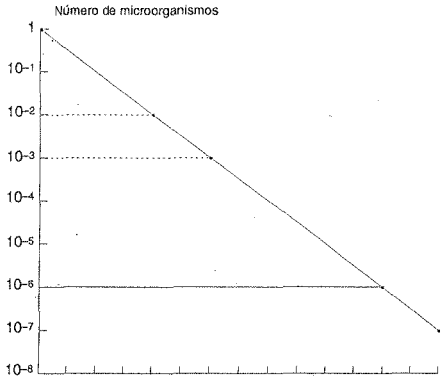


FIGURA 9.1. Curva de supervivencia de microorganismos. Condiciones isotérmicas.

Tanto el valor D como la constante K son específicas para las condiciones en que se realiza el proceso de esterilización, siendo una medida de la resistencia de un microorganismo a un proceso particular de inactivación.

La relación entre el valor D y la constante K se expresa según la siguiente ecuación:

$$D = \frac{2{,}303}{K} \qquad [9.2]$$

C) Valor Q_{10}

El valor Q_{10} es la medida del cambio de la constante de inactivación del microorganismo con la temperatura y puede expresarse como el cociente entre dos constantes de inactivación a dos temperaturas que se encuentran separadas por 10 °C de temperatura:

$$Q_{10} = \frac{K_1}{K_2} \qquad [9.3]$$

D) Valor F

Este parámetro es una medida de la letalidad de un proceso de esterilización con respecto a un microorganismo determinado. Este valor se encuentra relacionado con el valor Z, que se define como el incremento de temperatura necesario

para reducir el valor D en un 90%. Para una temperatura de referencia de 121 °C y un valor Z de 10 °C, el valor F se define como F_0, unidad de referencia de letalidad y puede ser determinado de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$F_0 = D_{121}\left(\lg N_0 - \lg N_t\right) \qquad [9.4]$$

Donde D_{121} es el valor de D a 121°C para las esporas de referencia, y N_0 y N_t son el número inicial y final de esporas viables, respectivamente. La espora de *B. steaothermophilus* es empleada usualmente como microorganismo de referencia y presenta unos valores de Z y D de 10 °C y 1'5 min, respectivamente, en soluciones acuosas.

La mayoría de los procesos de esterilización producidos tanto por calor seco como por calor húmedo suelen presentar un buen ajuste a cinéticas de orden 1 en las que se representa el logaritmo de la fracción de microorganismos supervivientes frente al tiempo. La posibilidad de que aparezcan desviaciones en la linealidad, principalmente en la primera fase, de estas cinéticas de orden 1 puede representar un problema en el cálculo del valor D. Así, la figura 9.2 representa distintas curvas de supervivencia de microorganismos que siguen cinéticas de inactivación de aparente primer orden.

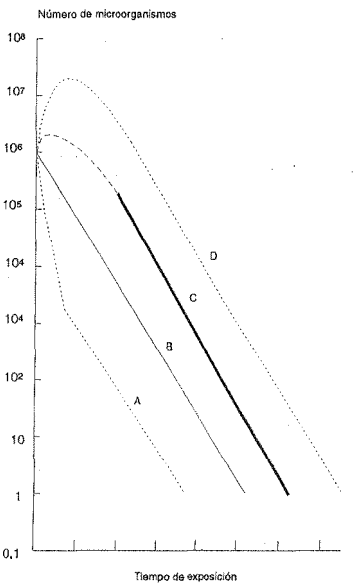


FIGURA 9.2. Curva de supervivencia de microorganismos frente al tiempo de exposición.

La curva B es una representación lineal entre el logaritmo de inactivación y el tiempo de exposición del proceso. C y D son curvas con una fase inicial de incremento en el número de microorganismos viables. Este tipo de curvas se suele producir en las esporas bacterianas al tener lugar la activación de las esporas por el aporte de calor acaecido durante la fase inicial, antes de que el calor de inactivación produzca la fase logarítmica de inactivación. La curva A, es una curva cóncava, con una elevada inactivación durante la fase inicial, seguida de una inactivación logarítmica con tiempos de exposición superiores. Este tipo de curvas es atribuido a cultivos celulares que no son homogéneos en su comportamiento frente al factor de esterilización empleado.

En estos caso, a la hora de calcular el valor D deben emplearse, para el análisis de regresión, sólo los datos de la región logarítmica en las curvas de supervivencia frente al tiempo.

En fluidos acuosos termoestables, se recomienda la utilización de un proceso de esterilización por calor húmedo. En el caso de productos termolábiles se deberá estudiar la degradación que se produce siguiendo el ciclo de esterilización más adecuado. En el caso de que los valores de degradación del principio activo sean superiores a los permitidos por las farmacopeas, será preciso la selección de otro método de esterilización que permita mantener la integridad del principio activo.

9.3.3. Equipos de esterilización por calor húmedo

En la práctica se han utilizado distintos sistemas en la eliminación de microorganismos por calor húmedo:

- Agua hirviendo (100 °C).
- Tindalización.
- Esterilización bajo presión.

A) Método de agua hirviendo

Este sistema no asegura un proceso de esterilización, por lo que no puede ser considerado como un método de esterilización propiamente dicho. Su utilización en la actualidad se reduce prácticamente a un uso domiciliario como sistema de protección para biberones, tetinas y, en general, para todo material que tiene un contacto directo con la boca de los bebes.

En el caso de que se utilice este método, el tiempo eficaz de desinfección se fija en unos 5 minutos, siempre que se sigan las siguientes precauciones: todos los artículos que se vayan a desinfectar deben encontrarse perfectamente limpios, hallarse sumergidos por completo en el agua durante todo el tiempo que dura el proceso; también se ha de evitar la formación de burbujas de aire retenido durante el proceso y no se debe incluir nuevo material a un ciclo ya iniciado.

Este sistema no puede ser recomendado para la esterilización de material quirúrgico debido a que tiene gran cantidad de desventajas; así, las esporas, en general, no se destruyen mediante este proceso. Los bisturís y otros instrumentos cortantes pueden ser dañados en su filo por la turbulencia que se crea.

B) Tindalización

Se trata de un sistema de esterilización en condiciones de presión atmosférica mediante el empleo de agua hirviendo. Consiste en calentar el medio líquido a una temperatura de 100 °C durante un tiempo comprendido entre 20-45 minutos a lo largo de tres días sucesivos. En estos intervalos de tiempo se produce la germinación de las esporas supervivientes antes de ser sometidas a un nuevo ciclo. En cada nuevo ciclo de calentamiento se destruyen las formas vegetativas formadas. Este proceso tiene la ventaja de eliminar las formas resistentes (esporas) mediante ciclos repetidos. Esta técnica prácticamente no se utiliza en la industria farmacéutica, aunque se sigue empleando en algunos laboratorios de análisis y microbiológicos.

C) Esterilización con presión y temperatura

La eficacia del calor húmedo es debido a un fenómeno de condensación que se acompaña de la liberación de un calor latente. Esta técnica se caracteriza por un rápido calentamiento de la superficie y una buena penetración en materiales porosos. La esterilización bajo estas condiciones se realiza en autoclaves. Tres cuerpos bien delimitados forman el autoclave: cámara del autoclave, instalación periférica y elementos de control (ver figura 9.3). La cámara del autoclave es el espacio físico donde se coloca la carga que se va a esterilizar. La instalación periférica y los elementos de control confluyen en ella. La finalidad de la instalación periférica es hacer llegar el agente esterilizante a la cámara en las condiciones más adecuadas para que el ciclo de esterilización tenga lugar. Los elementos de control están formados por termómetros y manómetros que permiten recoger en un gráfico de temperaturas, presiones y tiempos, cómo se ha desarrollado el proceso.

Durante un ciclo de esterilización el producto pasa por una sucesión de fases.

— *Fase de calentamiento.* Mediante el aporte de calor a la cámara del autoclave se logra un incremento de la temperatura y presión de esterilización que se trasmite al producto hasta que alcanza la temperatura fijada. En los sistemas de esterilización por autoclaves una fase crítica es la correcta renovación del aire en el interior del autoclave. El método de renovación más eficaz es mediante el empleo de una bomba de alto vacío. La disposición del material que se va a someter a esta técnica determina una correcta o incorrecta circulación del aire que modificará los tiempos de penetración.

— *Fase de esterilización.* En esta fase se produce la exposición del producto a la temperatura fijada durante un tiempo determinado. La instalación periférica y los elementos de control mantienen el margen de temperaturas y presiones durante todo el tiempo que dura esta fase. El tiempo de esterilización se calcula en función del tiempo necesario para producir la muerte de una cepa control *(Bacillus stearothermophilus* a pH neutro) para un autoclave y una carga determinados. A los tiempos de esterilización se suele adicionar lo que se denomina "tiempo de seguridad", que se determina a partir de los tiempos de esterilización y que, en general, suele ser la mitad del mencionado tiempo de esterilización.

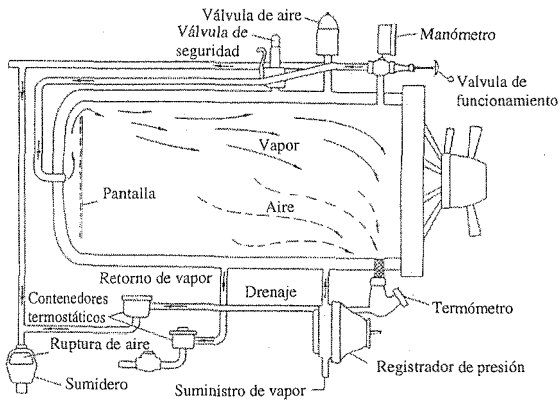


FIGURA 9.3. Corte longitudinal de un autoclave (las líneas continuas representan el flujo de vapor y las discontinuas, el del aire).

— *Fase de enfriamiento.* Se trata de la última fase de un proceso de esterilización en autoclave y tiene la finalidad de devolver el producto a la temperatura ambiente y la cámara a la presión atmosférica. En esta fase la presión de la cámara es muy crítica para mantener la correcta funcionalidad e integridad del envase utilizado.

9.3.4. Ventajas e inconvenientes de la esterilización por calor húmedo

En general, todos los métodos de esterilización poseen una capacidad limitada para la destrucción de microorganismos. Cada método de esterilización presenta unos requerimientos específicos. Así, el método de esterilización por calor húmedo, es considerado como el método de esterilización de elección siempre que las condiciones (tanto de los materiales como de los productos que se van a esterilizar) lo permitan.

De este modo, las gráficas de temperaturas y tiempos de esterilización varían según se esterilicen materiales porosos, instrumental quirúrgico o productos líquidos.

La esterilización de materiales porosos se suele realizar a altas temperaturas (134-138 °C), lo que permite la realización de ciclos de esterilización cortos (figura 9.4). El control de la correcta renovación del aire en el interior de la cámara se realiza mediante el empleo de controles de renovación de aire que pueden situarse en el interior de la cámara (Bowie-Dick test). Otra ventaja en la esterilización de este tipo de productos es que no requiere de indicadores biológicos. La principal desventaja de este sistema estriba en que no se consigue la despirogenización del producto.

La esterilización mediante calor húmedo del instrumental quirúrgico se caracteriza por permitir la realización de ciclos de esterilización cortos al operar en un rango de temperaturas elevado. Para este tipo de esterilización existen pequeños equipos portátiles que pueden ser conectados a la red y que poseen un sistema de control automático de tiempos y temperaturas de esterilización en función del material introducido en su interior.

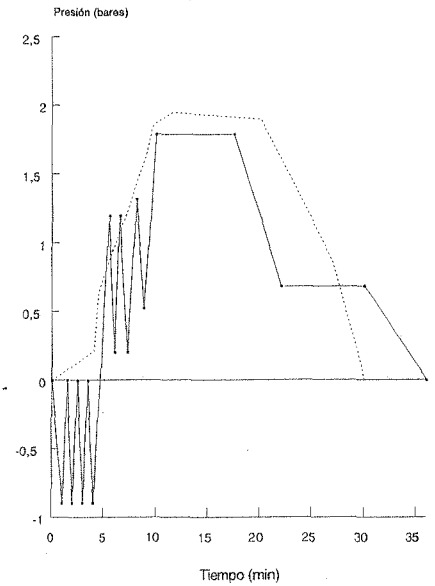


FIGURA 9.4. Diagrama de esterilización en autoclave de material poroso (línea continua) y material quirúrgico (línea discontinua).

Entre sus desventajas destaca el proceso especial de esterilización que sufre determinado instrumental (bisturís y otros elementos cortantes), ya que requieren de la utilización de sistemas especiales en los que se controle especialmente la reno-

vación de aire y se evite el proceso de secado posterior que tienen algunos autoclaves y que puede influir en el filo de estos materiales. Este tipo de material no debe ser almacenado y ha de emplearse inmediatamente después de su esterilización. Este método no nos asegura el proceso de despirogenización.

La esterilización por calor húmedo de productos líquidos es un proceso especial, ya que no existe un contacto directo entre el vapor húmedo y el producto que se va a esterilizar, el vapor se trasfiere al medio, el cual calienta el envase, lo que produce la esterilización del producto. En estos procesos se emplean temperaturas bajas (121-124 °C) y tiempos de exposición prolongados debido a las bajas presiones a que se encuentran asociadas.

Entre sus ventajas destaca que, una vez aceptadas y documentadas sus condiciones de esterilización, no se necesita el empleo de indicadores biológicos. Este método es de elección para aquellos principios activos que son termorresistentes en solución.

Entre sus desventajas destaca que este método no debe ser empleado para principios activos que en solución son sensibles a la temperatura, ni tampoco para fluidos no acuosos. En general, este método, por sus bajas temperaturas, suele emplear ciclos de esterilización largos. También es importante destacar que las condiciones de esterilización requeridas para cada producto y carga utilizadas deben ser configuradas y determinadas. Este tipo de esterilización por calor húmedo no asegura la despirogenización y necesita un control periódico de las fases de filtración y esterilización que minimice el riesgo de crecimiento microbiano. Por último, es importante destacar el peligro de que se produzcan explosiones como resultado de la trasferencia de fluidos calientes desde el esterilizador a las zonas adyacentes, que presentan una temperatura ambiente. Para evitar esto hay que asegurarse de que la manipulación de estos envases se realiza a temperaturas inferiores a 80 °C para envases de vidrio y polímeros rígidos y a temperaturas inferiores a 90 °C para envases con polímeros flexibles.

Autoclavado de algunos materiales plásticos. El propileno y el polietileno de alta densidad son los materiales plásticos que pueden ser sometidos a estos procesos de esterilización por calor húmedo. En este tipo de materiales no es conveniente repetir su esterilización, por lo que es especialmente importante el control sobre el stock almacenado, ya que en algunos de estos procesos se produce un desgaste del material que puede influir en la calidad del mismo.

9.3.5. Controles de la esterilización por calor húmedo

El proceso de esterilización en autoclave se basa en una correcta trasferencia de calor desde una atmósfera con humedad controlada. Esto hace que sea crítico mantener las condiciones de equilibrio agua/vapor de agua en el interior de la cámara del autoclave a lo largo de todo el ciclo de esterilización. Mediante distintos controles se pretende asegurar la esterilización del producto después de ser sometido a un ciclo determinado. Entre los controles para este tipo de esterilización en auto-

claves se encuentran los sensores de temperatura, sensores de presión, métodos físicos que permitan determinar la integridad de los filtros y bioindicadores que garanticen el proceso de esterilización.

A) Sondas de temperatura y presión

Las sondas de temperatura deben estar calibradas con unas desviaciones de ± 0,1 °C hasta temperaturas de 120 °C y ± 0,4 °C para temperaturas de hasta 300 °C. Los sensores de presión también deben encontrarse convenientemente calibrados y presentar valores de presión con un error inferior al 5% para presiones de trabajo de 2 bares.

B) Disposición de las sondas de temperatura y presión en el interior del autoclave

Este sistema tiene el inconveniente de que al encontrarse en el interior del autoclave el multicanal debe almacenar los datos leídos durante el proceso y reproducirlos al final del mismo. Actualmente existen las llamadas "sondas inteligentes" que poseen una fuente de alimentación, una memoria y un sensor programable mediante una interfase con un ordenador, lo que facilita enormemente los procesos de control y validación en el autoclave. Mediante la disposión de varias sondas de temperatura y presión en el interior del autoclave pretende demostrarse la capacidad del mismo para conseguir una uniformidad tanto en la temperatura como en la presión de la cámara. Esta uniformidad se consigue a través de un estudio de distribución del calor, que se realiza mediante la disposición de al menos 10 sondas a lo largo y ancho de la cámara. El criterio de aceptación es que todas deben estar por encima del valor de regulación del autoclave (punto más frío) a 121 °C y no debe haber una diferencia de más de 1 °C sobre la media. La uniformidad en cuanto a las temperaturas y presiones alcanzadas en cada una de las unidades de producto que se va a esterilizar y la determinación del valor F_0 alcanzado, permitirán completar la calibración. A continuación se realiza la validación del proceso de esterilización sobre la carga. Esta validación se efectúa mediante la colocación de 10 sondas de temperatura en distintas partes de la carga, el criterio de aceptación es que deben estar todas entre la temperatura media con una desviación estándar del ± 1,5%. Por su parte, el equipo de control debe ser capaz de registrar cualquier posible alteración de temperaturas o presiones durante el ciclo de esterilización.

C) Integridad de los filtros

La integridad de los filtros de aire del autoclave se determina por el punto de burbuja. Este método se fundamenta en la presión mínima necesaria para que un líquido salga de un capilar. Esta presión es inversamente proporcional al diámetro

del capilar. Los fabricantes de filtros suelen dar un valor de punto de burbuja referido al agua. Durante un ensayo de punto de burbuja se va aumentando progresivamente la presión hasta alcanzar la del punto de burbuja. Si aparecen burbujas antes de llegar a esta presión, hay que rechazar el filtro, ya que es posible que no se cumplan las especificaciones del fabricante.

D) Bioindicadores

Mediante el empleo de bioindicadores, se debe conseguir una reducción microbiana de al menos 6 unidades logarítmicas con esporas de *B. Stearothermofilus*. Para ello se introducen indicadores biológicos en la carga y se comprueba que a una temperatura concreta se da un tiempo de supervivencia y de letalidad relacionado con el número de esporas declarado y con el valor de reducción decimal (valor D en minutos). Este ensayo se realiza calentando al F_0 mínimo necesario para que se inactiven, determinando a su vez el tiempo a que se consigue este F_0, para trabajar en un ciclo a este tiempo y a 121 °C.

E) Indicadores químicos

Se utilizan tiras de distintos reactivos químicos calibrables en valores de F_0 (tipo Termalog S). Mediante estas tiras reactivas se comprueba el ciclo a fin de asegurarse de que se consigue el valor de F deseado. Cualquier cambio en la carga del autoclave exigirá un nuevo proceso de validación.

9.4. Esterilización por calor seco

Es el método de elección para la esterilización de productos estables al calor pero sensibles a la humedad. Las temperaturas y los tiempos necesarios para este proceso son superiores al método de esterilización por calor húmedo.

9.4.1. Introducción

Es importante destacar (cuadro 9.1) la evolución que presenta este método hacia temperaturas cada vez más altas y tiempos de exposición cada vez más prolongados.

El proceso de esterilización por calor seco es el método de elección para aquellos productos sensibles a la humedad pero estables al calor, así como para aquellos materiales impermeables al vapor de agua. Este proceso es el de elección en la esterilización de ceras, aceites, parafinas, glicerol y en general de todos aquellos

fluidos no acuosos estables al calor. También se emplea en la esterilización de materiales de cura como algodones y gasas.

CUADRO 9.1
Estudio comparativo de distintos ciclos de esterilización por calor seco

TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (minutos)		
	PC (1979)	*DH (1980)*	*BP (1988)*
150	60*	60*	–
160	60	60	120
170	–	40	60
180	11	20	30

PC: *Pharmaceutical Codex*. DH: *Department of Health*. BP: *British Pharmacopoeia*.
* Sólo para glicerol, parafina líquida y algunas sustancias oleosas.

Este método es el empleado en la esterilización de envases utilizados para la preparación de productos estériles. Entre los materiales de vidrio se encuentran, ampollas, viales, frascos, etc.

9.4.2. Equipos

La esterilización por calor seco se puede realizar mediante distintos procesos:

— Flameado.
— Horno o estufa de calor seco.
— Túnel de esterilización y/o despirogenización.

A) Flameado

Se trata de una operación habitual en bacteriología que se realiza de manera rutinaria antes y después de proceder a la resiembra de un cultivo. En la actualidad, debido a técnicas más modernas, el flameado directo del instrumental quirúrgico está en desuso y tiende a evitarse a causa del efecto dañino que puede tener sobre algunos materiales.

La incineración es utilizada como técnica de eliminación de artículos contaminados. Es frecuente utilizar este método en la eliminación de dispositivos de plástico o placas petri contaminadas, muestras de tejidos de animales muertos por procesos infecciosos, así como alimentos y muestras biológicas infectadas.

B) Estufas de calor seco

La trasferencia de calor en estos equipos se produce mediante un proceso de convención. Se trata de un proceso discontinuo, lo que nos indica que cada carga de material que se va a esterilizar debe ser sometida en el horno a todas las fases que componen el ciclo completo de esterilización antes de poder introducir una nueva carga. En este tipo de procesos es especialmente importante la colocación de los materiales que vayan a esterilizarse de manera que permitan una correcta circulación del aire entre ellos. Un proceso de esterilización en horno consta de las siguientes fases:

— *Fase de secado.* En esta fase se produce la entrada del aire del exterior a través de unos filtros HEPA, denominación que distingue, según la FDA 209-D, "a aquellos filtros que poseen una eficacia de retención superior al 99,97% para las partículas con diámetros iguales o superiores a 0,3 micras, de acuerdo con la prueba de DOP, dioctilftalato monodispersado". Este aire se calienta y es posteriormente impulsado al interior de la cámara, donde capta la humedad del material, favoreciendo por tanto su secado; posteriormente, este aire húmedo es sacado al exterior. En esta fase, una vez introducido el material en la estufa, se ponen en funcionamiento una serie de controles de seguridad que evitan que se pueda abrir el horno mientras está teniendo lugar un ciclo de esterilización. En este momento se empieza a registrar todo el proceso de esterilización mediante gráficos de control de temperaturas y tiempos.
— *Fase de calentamiento.* El aire del interior de la cámara es calentado mediante resistencias y se le hace recircular a través de los filtros HEPA. El tiempo que dura esta fase depende de la eficacia en la recirculación del aire en el interior de la cámara.
— *Fase de esterilización.* Una vez alcanzada la temperatura requerida, se mantiene la recirculación del aire en el interior de la cámara durante todo el tiempo que dura el proceso de esterilización. El tiempo y la temperatura empleados en esta fase dependen del producto que se va a esterilizar.
— *Fase de enfriamiento.* Durante esta fase se produce una disminución de la temperatura hasta alcanzar un valor que permita la manipulación de los productos del interior de la estufa. Existen dos tipos de estufas en función del sistema de refrigeración empleado:

  • *Sistemas de enfriamiento de aire a través de un serpentín refrigerado.* En este tipo de sistemas no existe ni captación ni expulsión de aire al exterior. La refrigeración se produce por la circulación del aire del interior de la cámara a través de un serpentín de refrigeración.
  • *Sistemas con renovación de aire.* En este tipo de estufas el aire se capta del exterior a través de un sistema de filtros HEPA. Este aire más frío

pasa a través de la cámara, lo que produce un descenso de su temperatura. A continuación es expulsado al exterior. En este tipo de sistemas de refrigeración es importante que exista siempre una presión positiva en el interior de la cámara para facilitar la salida del aire al exterior.

En la fase de enfriamiento existe un sistema de seguridad que evitará la apertura de la estufa antes de que la temperatura disminuya a valores previamente fijados.

C) Túnel de esterilización

La esterilización por calor seco se suele realizar a nivel industrial, en túneles que trabajan en continuo a temperaturas superiores a 250 °C, que en determinadas zonas ascienden a más de 300 °C durante cortos intervalos de tiempo. La trasferencia de calor se puede producir mediante radiación infrarroja o mediante procesos de convención por medio de un flujo laminar que pasa previamente por filtros HEPA. Este último método es el más utilizado en la actualidad como fuente de calor.

Un ciclo de esterilización por calor puede dividirse en las siguientes zonas:

— *Zona de secado.* Aquí se elimina el aire húmedo a través de una trampilla y se renueva por aire caliente.
— *Zona de calentamiento.* En esta zona se hace entrar aire caliente previamente filtrado por filtros HEPA. Estos filtros se protegen mediante el uso de sistemas de prefiltro. En esta fase se calienta y recircula el aire en circuito cerrado hasta alcanzar la temperatura de esterilización y/o despirogenización.
— *Zona de esterilización.* En esta zona el túnel mantiene siempre una temperatura lo suficientemente elevada y un tiempo lo suficientemente prolongado como para asegurar el proceso de esterilización.
— *Zona de enfriamiento.* Aquí se introduce aire previamente filtrado por filtros HEPA, produciéndose una disminución de la temperatura adecuada para poder realizar la manipulación del producto una vez esterilizado.

En la actualidad se dispone de sistemas modulares (figura 9.5) que permiten combinar distintas temperaturas y tiempos de exposición en función del material que se desee esterilizar.

La monitorización permite recoger de forma continua los datos del proceso con el fin de almacenar toda la secuencia de parámetros. Además, hace posible obtener una gráfica de temperatura-tiempo para el control de la correcta reproductibilidad durante todo el proceso.

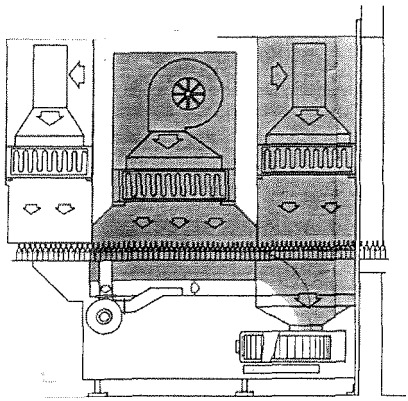


FIGURA 9.5. Túneles de desecación. Sistemas modulares.

9.4.3. *Esterilización y/o depirogenización del material de vidrio*

La USP, 23 ed., admite tres tipos diferentes de material de vidrio como envase para administración parenteral (cuadro 9.2).

CUADRO 9.2
Clasificación del material de vidrio como envase para administración parenteral

TIPO	CARACTERÍSTICAS	TEST	LÍMITES	
			*Volumen (ml)**	*Ácido 0'02N (ml)*
I	Alta resistencia vidrio borosilicado	Polvo de vidrio	Todo	1,0
II	Vidrio silicosódico tratado	Hidrólisis	< 100	0,7
			> 100	0,2
III	Vidrio silicosódico	Polvo de vidrio	Todo	8,5

* Contenido real del envase.

El vidrio tipo I es el de mejor calidad y su uso es exclusivo para cuando se trabaje con productos alcalinos. El vidrio tipo II se utiliza con productos cuyo pH sea inferior a 7,0. El vidrio tipo III se utiliza únicamente en productos sólidos (polvos estériles). En función del producto a envasar se podrá emplear vidrio topacio o transparente. Se recomienda realizar las operaciones de lavado de este material, en una zona de ambiente controlado con bajo nivel microbiológico y de partículas (clase D o C). Su esterilización se suele realizar mediante un proceso de calor seco.

Un ciclo típico de despirogenización para este tipo de material de envasado es de 90 minutos a 220 °C o incluso más largos. Sin embargo, la tendencia actual es la de reducir al máximo los tiempos de exposición, por lo que se tiende a ciclos más cortos, como, por ejemplo, 30 minutos a 250 °C. Durante el proceso de esterilización y/o despirogenización, el interior de la zona debe corresponder a una zona clase 100. El proceso de enfriamiento ha de ser lo suficientemente prolongado como para permitir sacar el material a una temperatura lo más próxima posible a la ambiente. Todo proceso debe acompañarse de un registro de las temperaturas y tiempos del mismo.

9.4.4. Controles de la esterilización por calor seco

Esencialmente, en este tipo de esterilización se siguen los mismos principios que en la esterilización por calor húmedo. Este tipo de controles y procesos de validación se suelen aplicar tanto a las estufas u hornos de esterilización, como a los túneles de esterilización por calor seco.

A) Sistemas de filtración

En las estufas u hornos, el aire caliente debe pasar a través de unos filtros HEPA (sistemas de filtración de partículas de alta eficacia). Es especialmente importante en el proceso de esterilización una homogénea distribución del calor dentro de la cámara.

B) Integridad de los filtros

Actualmente, el único método mencionado en la normativa comunitaria sobre la integridad de los filtros es el denominado "ensayo del punto de burbuja" que permite controlar la integridad del filtro. Se tiende a colocar hoy transductores de presión que reflejan en el sistema de control cualquier diferencia de presión que pueda indicar una alteración sobre la integridad del filtro.

C) Sensores de temperatura

La validación de estos equipos se realiza mediante la distribución de varios sensores de temperatura en el interior de la cámara para determinar la homogenidad de la temperatura por si hubiera alguna zona más fría. En los túneles de esterilización, la disposición de los sensores de temperatura debe ser tal que no existan distancias superiores a 30 cm entre ellos. Estos sensores se sitúan a una altura de 10 cm sobre la

superficie del túnel (figura 9.6). Como criterio de aceptación, se considera que ninguna sonda debe presentar una desviación estándar superior al 1,5% del valor medio. Este ensayo se debe repetir tres veces para cada tipo de carga. En cuanto a la determinación del calor en la cámara cargada, las sondas se sitúan en el interior de la carga, principalmente en los puntos determinados en la prueba anterior como más fríos. El criterio de aceptación es que todas las sondas alcancen un valor de F_o mínimo de 12 o superior. Este ensayo se debe repetir tres veces para cada tipo de carga.

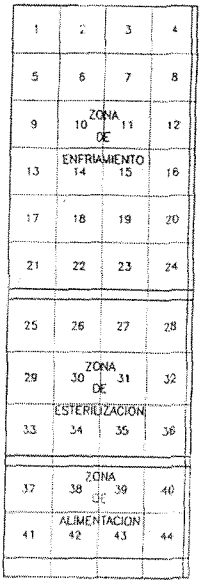


FIGURA 9.6. Situación de las sondas de temperatura y de los anemómetros en un túnel de esterilización.

D) Velocidad del aire

Este parámetro debe ser controlado en los túneles de esterilización. Su determinación se realiza mediante el empleo de anemómetros, que se sitúan a lo largo del eje longitudinal del túnel y con una separación entre estas líneas no superior a 30 cm (figura 9.6). Sus determinaciones durante todo el proceso de esterilización se recogen en el sistema de control. Las alteraciones en la integridad del filtro se refleja en las gráficas al aparecer cambios en la velocidad del aire.

E) Control de partículas

El recuento de partículas es un control que se realiza en los túneles de esterilización por calor seco y se fundamenta en un brazo articulado que recoge las partículas que posteriormente serán analizadas mediante un contador (figura 9.7). Este brazo articulado toma muestras de las distintas zonas del túnel. En la gráfica de control se representa el número de partículas encontradas en cada zona. Cualquier alteración en la integridad de los filtros hace que el número de partículas se dispare en las gráfica de control.

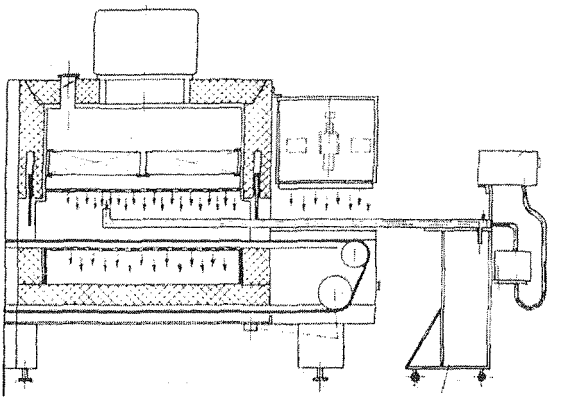


FIGURA 9.7 Recuento de partículas en un túnel de esterilización por calor seco.

F) Bioindicadores

Mediante el empleo de bioindicadores, se debe conseguir una reducción microbiana de al menos 6 unidades logarítmicas utilizando esporas de *Bacillus subtilis,* variedad *niger.* Para ello se introducen indicadores biológicos en la carga y se comprueba que a una temperatura concreta se da necesariamente un tiempo de supervivencia y un tiempo de letalidad relacionado con el número de esporas declarado y con el valor de reducción decimal (valor *D* en minutos).

9.4.5. Despirogenización

El calor seco es el método empleado en la despirogenización. Este proceso requiere el empleo de temperaturas y tiempos de esterilización mucho más elevados.

Los pirógenos son definidos como aquellas sustancias capaces de producir fiebre. Las reacciones pirogénicas se pueden producir por bacterias y, en determina-

dos casos, por algunos virus, hongos e incluso ciertas sustancias químicas. En general, las sustancias microbianas que generalmente producen esta respuesta pirogénica son las endotoxinas y exotoxinas. Las exotoxinas son compuestos proteicos termolábiles típicos de algunas especies grampositivas, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyrogenes*. Las endotoxinas, muy estables al calor, son complejos lipopolisacáridos proteína contenidos en la pared celular de muchas bacterias gram negativas, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Al ser las exotoxinas sustancias termolábiles, únicamente se controla la presencia de endotoxinas en los procesos de despirogenización por calor seco. El test de pirógenos en conejos es el método oficial de las distintas farmacopeas (USP, BP y FE) para la determinación de estas sustancias. Tal como lo define la USP 23, el test de pirógenos implica la medida del incremento de la temperatura en el conejo tras la inyección intravenosa del producto y está diseñado para productos que puedan ser tolerados por el conejo en una dosis que no exceda de 10 ml por kg inyectados por vía intravenosa en un período que no exceda de 10 minutos. La Farmacopea Europea señala una dosis máxima y mínima de 10 y 0,5 ml/kg, respectivamente, y un tiempo de inyección que no sobrepase los 4 minutos. Las farmacopeas utilizan distintos números de animales y diferentes escalas de incrementos de temperatura para la realización de este test (cuadro 9.3).

CUADRO 9.3

Incremento de temperatura admitido en el ensayo de pirógenos según las distintas farmacopeas

Nº DE ANIMALES	EL PRODUCTO SATISFACE EL ENSAYO SI LA SUMA NO ES SUPERIOR A 0 °C		EL PRODUCTO NO SATISFACE EL ENSAYO SI LA SUMA ES SUPERIOR A 0 °C	
	F. Eur./B. Ph.	*USP*	*F. Eur./B. Ph.*	*USP*
3	1,15	1,4	2,65	1,4
6	2,80	–	4,30	–
8	–	3,7	–	3,7
9	4,45	–	5,95	–
12	6,60	–	6,60	–

Nota: F. Eur.: Farmacopea Europea; B. Ph.: *British Pharmacopoeia;* USP: *United States Pharmacopoeia.*

El test de pirógenos en conejos tiene varias limitaciones: su gran variabilidad al ser un modelo *in vivo*, el hecho de ser un método costoso y de que su sensibilidad se produzca frente a niveles aproximados de endotoxina de 0,1 ng/ml en dosis de 10 ml/kg, lo que permite la utilización como prueba alternativa del método LAL.

El test LAL *(Limulus amebocite Lisate)* permite el ensayo semicuantitativo de endotoxinas bacterianas. El lisado de amebocitos de límulo (LAL), es un extracto acuoso de la hemolinfa del *limulus polyphemus* (cangrejo de herradura). Produce

en presencia de endotoxinas una reacción de coagulación que es el resultado de una serie de reacciones proteolíticas activadas por la presencia de endotoxinas.

Pueden clasificarse los procedimientos de determinación de endotoxinas en cualitativos y cuantitativos.

— *Método cualitativo, o gel-clot.* Es el más sencillo. La formación de un coágulo indica que la reacción ha sido positiva. La aparición del coágulo se relaciona con la sensibilidad del lisado. Mediante diluciones seriadas se determina la dilución no inhibitoria frente al test LAL. Un análisis cualitativo de rutina consta de diluciones seriadas de endotoxina control, blanco con agua apirógena, muestra problema y control positivo de sensibilidad (el doble del límite de sensibilidad).
— *El método cuantitativo.* Se basa en la utilización de un sustrato cromogénico, como consecuencia de la ruptura de enlaces se genera para-nitroanilina de color amarillo, medible colorimétricamente a 405 nm. La cantidad de color es directamente proporcional a la cantidad de lisado. El análisis cuantitativo puede realizarse en función de distintas variables (tiempo o cantidad de coloración):

  - *Método cinético-cromogénico.* Esta variante se basa en el tiempo necesario para que se produzca un determinado incremento de color dependiendo de la cantidad de endotoxina presente en la muestra. Este método se caracteriza por efectuarse en microplacas y en él se emplea un lector de microplacas con control de temperaturas y software adecuado. Este método permite determinar incrementos de absorbancias, lo que hace posible trabajar con muestras coloreadas.
  - *Método del punto final.* En este método se incuban los reactivos un tiempo determinado. Pasado este tiempo se mide la cantidad de color producido. Un análisis cuantitativo por este método consta de recta patrón (0,1 a 1,0 unidades de endotoxina por µl), blanco con agua apirógena, muestra problema y control positivo de sensibilidad.

9.4.6. Ventajas e inconvenientes de la esterilización por calor seco

La esterilización por calor seco es el método de elección para aquellas sustancias resistentes al calor pero sensibles a la humedad. A nivel industrial, la esterilización por calor seco se realiza en túneles de esterilización con temperaturas máximas comprendidas normalmente entre 250 y 300 °C.

La principal ventaja de este tipo de sistemas de esterilización estriba en que este método permite a la vez la despirogenización del producto. En general, los equipos e instalaciones necesarios para este tipo de esterilización son sencillos. Sus condiciones de esterilización son conocidas y se encuentran ampliamente docu-

mentadas. Por último, también es importante destacar que no requieren el empleo de indicadores biológicos. Este sistema es adecuado para polvos, fluidos no acuosos y materiales sensibles a la humedad.

Entre sus desventajas, destaca la utilización de ciclos de esterilización largos, que en función de la temperaratura pueden ser de hasta una hora (temperatura de 200 °C). Aunque este tipo de sistemas se encuentran bien documentados, las temperaturas y tiempos de duración de cada ciclo deben ser determinados y validados en función de los productos sometidos a estos procesos de esterilización y/o despirogenización. Los fluidos acuosos y los materiales termolábiles no deben ser empleados en este tipo de sistemas.

9.5. Esterilización por radiaciones

Las radiaciones son un método físico de esterilización. Se pueden clasificar en dos grupos (cuadro 9.4): particulares, como son los rayos α, rayos β, protones y neutrones; y electromagnéticas, como los rayos X, los rayos γ y la radiación ultravioleta (UV). La única radiación particular utilizada actualmente en esterilización son los rayos β o electrones acelerados. Las radiaciones electromagnética más usadas en esterilización son la radiación UV y los rayos γ, aunque el uso de rayos X para la esterilización está bajo investigación. Los rayos γ, los X y los β (electrones acelerados) son radiaciones ionizantes, mientras que la radiación UV carece de esta característica.

CUADRO 9.4
Clasificación de las radiaciones

PARTICULARES	ELECTROMAGNÉTICAS
Rayos α	Rayos X
Rayos β (electrones acelerados)	Rayos γ
Protones	Rayos UV
Neutrones	

9.5.1. Esterilización por radiación UV

La radiación UV comprende aquella porción del espectro electromagnético con longitudes de onda desde 190 nm a 390 nm, aproximadamente.

Cuando la radiación UV pasa a través de la materia, los electrones de los átomos absorben energía, con lo que pasan a un estado altamente energético y se ve alterada su reactividad. Si esta alteración se produce en los átomos de moléculas

esenciales de los microorganismos, éstos mueren o son incapaces de reproducirse. Estas moléculas esenciales pueden ser los ácidos nucleicos celulares (ADN y ARN), los cuales presentan fuertes bandas de absorción en el intervalo de longitudes de onda del ultravioleta. A esto se debe la acción germicida de la radiación UV.

A) Aplicaciones

Las radiaciones UV se utilizan principalmente para reducir la contaminación del aire, del agua y de superficies de las zonas de procesamiento de productos farmacéuticos. Para ello se instalan lámparas UV en habitaciones, conductos de aire y grandes equipos. Cuando se usa para esterilizar el agua, se ha de determinar el límite de penetración de la radiación en la masa de agua para garantizar su total irradiación.

B) Ventajas e inconvenientes

La radiación UV es un agente esterilizante menos eficaz que los rayos X o la radiación γ. Su bajo poder de penetración limita su uso, ya que la acción letal sólo se produce sobre los microorganismos directamente expuestos a la radiación, por lo que no se puede utilizar para la esterilización de medicamentos. Aunque es capaz de penetrar el aire limpio y el agua pura, un aumento en el contenido en sales y/o partículas en suspensión en estos medios causa una rápida disminución en el grado de penetración. Además, al producir únicamente una excitación y no una ionización de las moléculas, algunos microorganismos poseen procesos encimáticos capaces de reparar el daño inducido por la radiación. Este fenómeno de recuperación se ha de tener en cuenta a la hora de establecer las características de un proceso de esterilización por radiación UV.

C) Equipos

Para la emisión de radiación UV se utilizan lámparas de vapor de mercurio. Estas lámparas emiten casi exclusivamente a una longitud de onda de 253,7 nm, que es la longitud de onda más cercana al pico de absorción del ADN, la molécula diana para un efecto letal.

La energía de la radiación emitida por las lámparas UV es de alrededor de 10^2 eV comparada con valores que oscilan desde 10^6 a 10^9 eV para los rayos X y los rayos γ.

D) Proceso

La eficacia germicida de la radiación UV varía con la susceptibilidad de los organismos y es función de la intensidad de la radiación y del tiempo de exposi-

ción. Por ejemplo, con una intensidad de radiación de 20 microwatios/cm^2, la intensidad mínima normalmente recomendada, se necesita aproximadamente un tiempo de exposición de 19 minutos para matar las esporas de *Bacillus subtilis*. Este tiempo se reduce a aproximadamente 5 minutos cuando el microorganismo es *Staphilococcus hemolyticus*.

Para mantener la máxima eficacia germicida, las lámparas UV deben conservarse libres de polvo, grasa y arañazos. Además, se deben reemplazar cuando los niveles de emisión disminuyen sustancialmente (alrededor del 30-50%) debido a los cambios en el vidrio inducidos por la propia radiación y que inhiben la emisión.

El personal presente en las áreas donde se utiliza la radiación UV debe protegerse de los rayos directos y reflejados. Estos rayos causan enrojecimiento de la piel e irritación de los ojos con dolor intenso. La American Medical Association recomienda que, en el hombre, la exposición máxima durante una hora se limite a 2,4 microwatios/cm^2.

9.5.2. Esterilización por radiaciones ionizantes

Las principales radiaciones ionizantes usadas en esterilización son los rayos β (electrones acelerados) y los rayos γ. La teoría más extendida sobre la letalidad de la radiación ionizante se basa en que los electrones acelerados interaccionan directamente con las moléculas de ADN de los microorganismos, produciendo su ionización, mientras que los rayos γ causan la ionización a través de diferentes mecanismos que concluyen con la expulsión, en la molécula de ADN, de un electrón con una cantidad específica de energía que procede de la radiación incidente. De cualquiera de las dos formas se produce la ionización del ADN de los microorganismos, lo que conduce a la ruptura de cadenas y a la formación de enlaces transversales. Como consecuencia se impide la multiplicación celular.

A) Aplicaciones

El uso de las radiaciones ionizantes en esterilización es cada vez mayor debido, por un lado, a que se va ganando experiencia con este método y, por otro, a las dudas que se están planteando en los últimos años sobre la utilización del óxido de etileno en esterilización, fundamentalmente en lo que se refiere a los problemas de seguridad del personal y del medio ambiente que origina.

Las radiaciones ionizantes resultan, actualmente, el método de elección para la esterilización de:

— Medicamentos al estado sólido lábiles al calor. Así, la radiación ionizante se utiliza para la esterilización de vitaminas, antibióticos, esteroides, hormonas, sistemas terapéuticos de implantación... Las formas farmacéuticas

líquidas no se esterilizan por este método debido a que son mayores los efectos nocivos de las radiaciones, tanto sobre el vehículo del sistema como sobre el fármaco.
— Equipamiento médico fabricado con materiales plásticos incapaces de soportar la esterilización térmica (jeringuillas, agujas, catéteres, prótesis, placas Petri, suturas...) e implantes quirúrgicos.

B) Ventajas e inconvenientes

Las principales ventajas de la radioesterilización son:

— Se produce sólo un ligero aumento en la temperatura del producto esterilizado, de manera que, bajo condiciones anhidro y anóxicas, las radiaciones inducen menos alteración que el calor sobre los productos y la eficacia letal es la misma.
— El proceso de esterilización es fácil de controlar. El principal parámetro que hay que controlar es la dosis de radiación recibida por el producto.
— Se puede utilizar para esterilizar productos en un proceso en continuo, mientras que la mayoría de los otros procedimientos de esterilización deben llevarse a cabo por lotes.

Entre los inconvenientes se pueden señalar:

— La ligera elevación de temperatura del producto puede afectar al vidrio y a algunos plásticos, produciendo cambios de color y aumento de fragilidad.
— Debido al elevado coste de la producción de las radiaciones y las complejas instalaciones que se necesitan, el método sólo es adecuado para su uso a gran escala. Por ello han surgido grandes empresas especializadas que se contratan para llevar a cabo la esterilización de productos de los diferentes fabricantes. De esta forma este método resulta una opción más viable.

Actualmente, el uso de las radiaciones γ está mucho más extendido que el de electrones acelerados. Los rayos γ tienen la ventaja de ser totalmente fiables, ya que no puede haber ruptura mecánica de la fuente de radiación; sin embargo, tienen la desventaja de que su fuente (el material radiactivo) es relativamente cara y la emisión no se puede interrumpir tal y como ocurre con una fuente mecánica de electrones acelerados. Los electrones acelerados tienen, además, la ventaja de proporcionar una velocidad de dosis mayor y más uniforme.

C) Equipos

En las instalaciones de esterilización por radiaciones hay que considerar fundamentalmente tres elementos:

— *La fuente de irradiación de rayos γo de electrones acelerados.* En la irradiación γ, la fuente está formada por el material radiactivo: cobalto-60 o, con menos frecuencia, cesio-137, alojado en un tubo de acero inoxidable de doble envoltura, herméticamente cerrado. En la actualidad, las fuentes de cobalto-60 que se utilizan tienen una actividad de 4.000.000 curios, y las de cesio-137, de 3.000.000 curios. El cobalto-60 emite radiación a dos niveles: 1,33 y 1,17 MeV. Los aceleradores de electrones pueden ser de dos tipos: aceleradores lineales y de Van de Graaff, y producen electrones con energías máximas de 5 MeV y 10 MeV. Los aceleradores lineales microondas de muy alta frecuencia (radar) colectan electrones procedentes de un cátodo caliente y los aceleran según circulan a través de un tubo en el que existe vacío, haciendo que alcancen casi la velocidad de la luz. Los aceleradores de Van de Graaff utilizan un potencial de alto voltaje en un campo eléctrico como un medio de acelerar directamente los electrones.

— *El blindaje biológico.* La actividad de la fuente de irradiación es muy elevada y durante su funcionamiento se ha de garantizar la seguridad del personal que trabaja en las instalaciones y evitar daños medioambientales. Los principales radionucleidos utilizados en la esterilización por radiación ionizante, el cobalto-60 y el cesio-137, están clasificados en el grupo de radiotoxicidad alta (grupo 2) y moderada (grupo 3), respectivamente. El blindaje biológico debe considerar:

  - La celda de irradiación (donde los productos a esterilizar son irradiados).
  - La entrada y salida de los productos de la celda de irradiación.
  - En el caso de los rayos γ, el almacenamiento de las fuentes radiactivas: normalmente se realiza en pozos llenos de agua con una profundidad de alrededor de 4 metros.

— *El sistema de movimiento de materiales.* Los materiales que se van a esterilizar deben realizar un recorrido alrededor de la fuente de irradiación, de manera que se garantice que todos los productos de una carga de esterilización (todo el producto que se esteriliza al mismo tiempo) reciben una dosis de radiación lo más uniforme posible, compensándose las diferencias según las distintas posiciones ocupadas en la celda. El diseño de este sistema de movimiento de materiales puede permitir trabajar por lotes o en continuo. En un proceso en continuo con radiación γ, la fuente de cobalto se levanta desde el pozo de almacenamiento mientras, que el producto entra y recorre la celda por una cinta transportadora que traza un recorrido en zigzag alrededor de la fuente para garantizar que todos los puntos de la carga reciben la misma irradiación. En un proceso por lotes, la carga se coloca manualmente en posición estática en la celda antes de que se levante la fuente. En el caso de los electrones acelerados, la sustancia que se va a esterili-

zar pasa sobre una cinta transportadora bajo el haz de electrones, el cual recorre de lado a lado todo el producto.

D) Proceso

El principal parámetro que hay que controlar en un proceso de esterilización por radiación es la dosis de radiación recibida por el producto, que depende de la actividad de la fuente de radiación, el tiempo de exposición y el poder de penetración de la radiación. La capacidad de penetración en el producto irradiado de la radiación ionizante está relacionada de forma directa con la energía o voltaje electrónico de la fuente, y de forma inversa con la densidad del material.

La dosis mínima recibida por el producto que se desea esterilizar debe ser igual, en todos sus puntos, a la dosis necesaria para producir su esterilización. La dosis máxima permisible está en función de la resistencia del producto a la radiación, de los niveles de exposición máximos del personal y de los posibles residuos radiactivos. El rad es la unidad de dosificación más frecuentemente empleada en la actualidad. Se define como la absorción de 100 ergios de energía por gramo de sustancia. Su equivalente en el sistema internacional es el Gray (Gy): la dosis absorbida por 1 kg de materia al que la radiaciones ionizantes comunican de manera uniforme una energía de 1 julio.

En el caso de la irradiación γ, la única variable del proceso es el tiempo de exposición a la fuente de irradiación. Para una carga de una densidad determinada y una fuente de una actividad también determinada, se calcula el tiempo de exposición necesario para asegurar la dosis mínima requerida en el punto donde la dosis recibida es más baja. La dosis recibida en cualquier punto de la carga se puede medir mediante el uso de dosímetros. El control rutinario de un esterilizador γ es relativamente simple. Una carta de control debería mostrar la posición de la fuente (arriba o abajo) y el tiempo de exposición del producto.

Los esterilizadores de haz de electrones son más difíciles de controlar, ya que varios factores afectan a la dosis recibida por el producto. Estos factores son la energía o voltaje electrónico de la fuente (a mayor energía, mayor penetración de los electrones en el material), la potencia de corriente de haz (o número de electrones generados por unidad de tiempo, medidos en Kw), la anchura del barrido del haz, la velocidad del portador y la densidad del producto. La dosis recibida por el producto se monitoriza, igual que en el caso de la radiación γ, con dosímetros. Los controles rutinarios sobre un esterilizador de haz de electrones consisten en la medida continua de las características del haz y de la velocidad del portador.

1. Dosis necesaria para producir esterilización (dosis mínima requerida)

Cuando una población de microorganismos se expone a dosis crecientes de radiación, la representación del logaritmo de la fracción de supervivientes frente

a la dosis absorbida, sobre una escala lineal, asume uno de los tres perfiles básicos reflejados en la figura 9.2. La curva tipo A está derivada sobre la base de que un único choque de la radiación sobre una única molécula diana es suficiente para que se produzca la muerte celular. La curva tipo B está derivada sobre la base de que es necesario un único choque sobre más de una diana para causar la muerte celular, o de que se necesita más de un choque sobre una única diana para obtener dicho efecto. Con la radiación, igual que con el calor, las curvas tipo C no pueden explicarse fácilmente y se interpretan, a menudo, como el resultado de una resistencia no homogénea de la población microbiana.

La dosis mínima requerida para conseguir un efecto esterilizante depende de el tipo de contaminación y de la carga microbiana del producto. Las formas vegetativas de los microorganismos, particularmente de los G (-), son las más sensibles a las radiaciones, seguidas de hongos, levaduras, virus y formas esporuladas. Cuanto más resistente es un microorganismo, mayores son las dosis necesarias para destruirlo. Las esporas bacterianas son menos resistentes a las radiaciones en estado totalmente hidratado que en forma anhidro, debido a que los productos de radiolisis del agua ejercen un efecto letal adicional. La resistencia también se reduce cuando los organismos se irradian en presencia de oxígeno.

En EE UU, la Association for the Advancement of Medical Instrumentation ha publicado una guía sobre métodos para establecer la dosis dependiendo de la carga microbiana y de su resistencia a la radiación. Estos métodos permiten el uso de dosis bajas de irradiación en circunstancias donde la contaminación microbiana antes de la esterilización es baja, con lo que se evitan daños innecesarios al producto por el uso de mayores dosis. Sin embargo, estos métodos de determinación de la dosis requieren un considerable trabajo de microbiología y no están aceptados universalmente.

De forma general, se considera que una dosis de 25 kGy (2,5 megarads) es adecuada para asegurar la esterilidad. Cuando se trabaja a estas dosis sin haber realizado ningún ensayo para determinar la dosis mínima, se dice que se trabaja en condiciones de "sobreesterilidad".

2. Determinación de la dosis recibida por el producto

La dosis recibida, en la práctica, por cada lote de producto se debe cuantificar para confirmar que se corresponde con la dosis establecida. Para ello se utilizan indicadores de esterilidad que pueden ser:

— *Indicadores físico-químicos (dosímetros).* Los dosímetros son generalmente cilindros, placas o cubos de plástico coloreado cuyo color aumenta de intensidad cuanto mayor es la dosis de radiación que absorben: esto es, existe una relación directa entre la intensidad del color y la dosis recibida, de manera que, determinando su transmitancia a una determinada longitud de onda se puede conocer la dosis absorbida utilizando una curva calibrada

frente a una fuente estándar. Con este sistema dosimétrico se determina, en primer lugar, el tiempo de permanencia de los productos en la cámara de esterilización para que reciban una dosis de 25 kGy, si se usa la aproximación de sobreesterilidad, o la dosis establecida y validada para un proceso concreto. En el caso de la radiación γ, este tiempo puede ser superior a las 20 horas mientras que en un esterilizador de haz de electrones es, por lo general, de sólo unos minutos.

— *Indicadores biológicos.* Los indicadores biológicos más utilizados en la esterilización por radiación se preparan a partir de esporas de *Bacillus pumilus,* germen especialmente resistente a este método de esterilización (cuadro 9.5). La Farmacopea Europea señala que debe haber 10^7-10^8 esporas por indicador con un valor *D* de 3 kGy, teniendo en cuenta que en radioesterilización el valor *D* se define como la dosis de radiación, en Mrad, necesaria para producir una reducción del 90% de una población microbiana homogénea.

En la Farmacopea Europea, los indicadores biológicos no son de uso obligatorio; en la británica, por el contrario, se señalan como obligatorios si se utilizan dosis inferiores a 25 kGy.

3. Normas de seguridad

La elevada actividad de las fuentes de irradiación hace necesaria la adopción de medidas de seguridad para garantizar la protección contra las radiaciones ionizantes de los trabajadores y de terceras personas, las cuales vienen establecidas en diversas normativas internacionales de la OIEA y, en España, en el Real Decreto 53/1992. En estas normativas se establecen, entre otras medidas, normas de protección para trabajadores y otros colectivos con riesgo de exposición, así como para la población en su conjunto, y normas de vigilancia médica y de tratamiento de los residuos radiactivos. Los lugares de trabajo se clasifican, en función del riesgo de exposición, en zona controlada, zona vigilada y zona de libre acceso. Las zonas controladas y vigiladas deben estar especialmente señalizadas, vigiladas y controladas.

4. Residuos de radiactividad en el material esterilizado

Los materiales sometidos a radioesterilización con radiación γ nunca son radiactivos. Sin embargo, en el caso de irradiación con electrones acelerados, si la energía electrónica máxima excediera de 10 MeV, hay riesgo de que se produzcan radionucleidos en el producto irradiado y por lo tanto se ha de demostrar que esto no ocurre. La normativa europea establece la necesidad de que se identifiquen y se cuantifiquen, cuando sea posible, todos los productos de degradación que se producen por la acción de las radiaciones sobre el producto esterilizado.

CUADRO 9.5
Valores D de distintos microorganismos sometidos a radioesterilización

MICROORGANISMO	VALOR D (KGy)
Bacillus pumilus	3
Escherichia coli	0,09
Staphylococcus aureus	0,2
Aspergillus niger	0,47

5) Validación y puesta en práctica de un proceso de esterilización por radiaciones

De forma esquemática se han de seguir los siguientes pasos:

— Determinación de la compatibilidad del producto que se quiere esterilizar con las radiaciones esterilizantes.
— Determinación de la dosis de radiación mínima requerida. Según la normativa europea se requieren datos sobre, por lo menos, dos lotes de la reducción de carga microbiana natural a diferentes dosis, incluyendo la dosis mínima. Si la carga microbiana natural fuera baja, se contaminará el producto artificialmente con un mínimo de 10^7 gérmenes/unidad de un organismo caracterizado por un valor D mínimo de 3 kGy (0,3 Mrad).
— Determinación de la mejor colocación de la carga en la celda de irradiación e identificación de las zonas de dosis máxima y mínima.
— Determinación del tiempo de permanencia del producto en la celda de irradiación, para aquellas instalaciones que trabajan por lotes, o de la velocidad del transportador en aquellas instalaciones que trabajan en continuo.
— Comprobación de que el producto ha recibido la dosis esterilizante requerida: con indicadores físico-químicos o biológicos distribuidos entre la carga. Cada lote de producto debería contener rutinariamente al menos dos dosímetros en el primero y en el último contenedor del lote, localizados en un punto que puede ser referido como la posición de dosis mínima por los datos de validación.

9.6. Esterilización por filtración

La filtración es una operación farmacéutica por la que se separan las partículas sólidas del fluido (líquido o gas) donde están contenidas al hacer pasar esta mezcla a través de unas estructuras porosas llamadas filtros. Si se utilizan sistemas de filtración estériles con filtros capaces de retener partículas del tamaño de los microorganismos que se quieren eliminar, la filtración resulta un procedimiento efecti-

vo de esterilización. La filtración esterilizante se puede definir, por tanto, como la eliminación absoluta, por este procedimiento, de microorganismos (bacterias, micoplasmas, levaduras y hongos) de un fluido. Es un método físico de esterilización. A diferencia de otros procedimientos de esterilización, mediante la filtración esterilizante los microorganismos no son inactivados sino simplemente separados, retirados, del fluido que se desea esterilizar.

9.6.1. Aplicaciones

La filtración esterilizante en la industria farmacéutica se utiliza fundamentalmente en dos situaciones:

— Para la esterilización de productos en estado líquido que contienen sustancias termolábiles (que no resisten la esterilización por calor). Este es el caso de productos que contienen proteínas, como sueros, plasmas o soluciones de anticuerpos, y de disoluciones de fármacos lábiles al calor.
— Para filtrar aire en zonas de procesamiento aséptico (zonas limpias y cabinas de flujo laminar).

Además de su utilización en la industria farmacéutica, la filtración esterilizante encuentra muchas aplicaciones en farmacia hospitalaria. Entre estas aplicaciones se incluyen la esterilización de disoluciones de preparación extemporánea y soluciones de nutrición parenteral. En este último caso, es frecuente disponer de una solución-base esterilizada en autoclave, a la que se añaden diferentes aditivos (sales o electrolitos, vitaminas, metales, etc.) esterilizados mediante filtración, ajustándola así a las necesidades de cada paciente en concreto. Estos aditivos pueden ser sustancias termolábiles o no, pero se utiliza esta técnica de esterilización por razones de comodidad, seguridad y rapidez. Normalmente, las soluciones-base están en una botella de vidrio o en una bolsa de plástico flexible, y los aditivos se adicionan con una jeringa a la que se incorpora una pequeña unidad de filtración desechable de manera que la esterilización y la adición se realizan en una misma operación.

9.6.2. Ventajas e inconvenientes

La filtración esterilizante de productos farmacéuticos no es una etapa de esterilización terminal (esto es, no se lleva a cabo sobre el producto ya envasado), sino que el producto, una vez esterilizado, ha de sufrir un procesamiento posterior (fundamentalmente, el llenado y cierre de envases) que se ha de realizar bajo condiciones asépticas, y que, potencialmente, puede comprometer la esterilidad del producto. Por lo tanto, aunque se puedan alcanzar muy altos niveles de garantía de la esterilidad en el producto inmediatamente después de su paso a través del filtro

esterilizante, la esterilidad del producto final depende, también, del posterior procesamiento aséptico. Debido a esta dificultad añadida, la selección de este método de esterilización a causa únicamente de su bajo coste o debido a la elección de materiales de envasado lábiles al calor para productos estables al calor, no suele ser aceptada por las autoridades sanitarias.

9.6.3. Equipos

Una unidad o sistema de filtración consiste generalmente en una matriz porosa (filtro) sobre una estructura rígida (portafiltros), todo ello encerrado o sujeto en una carcasa impermeable (soporte).

A) Filtros esterilizantes

Se pueden distinguir fundamentalmente dos tipos de filtros (figura 9.8):

— *Filtros en profundidad.* Son filtros compuestos de materiales como vidrio sinterizado o fritado, porcelana o materiales fibrosos (por ejemplo asbestos o celulosa). Estos filtros actúan por un mecanismo de adsorción por fuerzas electrostáticas o atrapamiento de las partículas en la matriz del filtro. Su eficacia depende, no tanto del tamaño de poro, que normalmente es mayor que el de las partículas que son capaces de retener, sino fundamentalmente de la forma irregular y curso tortuoso de los canales del material del filtro. Las desventajas de estos filtros son los bajos niveles de flujo que permiten, la dificultad de limpieza y el desprendimiento de fibras al fluido filtrado. Son los filtros Pasteur, Chamberland, Seitz y Berkfeld, que han sido muy utilizados en el pasado para esterilizar productos farmacéuticos y que, en la actualidad, se usan, generalmente, como prefiltros para la eliminación de partículas gruesas y evitar así una colmatación prematura del filtro posterior, de menor tamaño de poro.

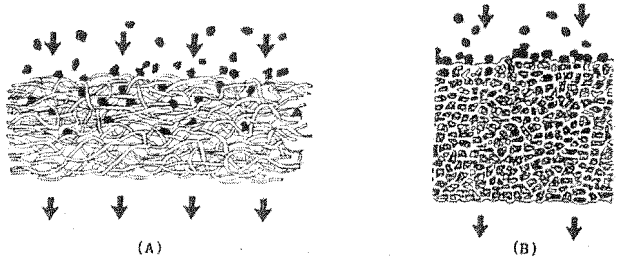


FIGURA 9.8. Retención de partículas en un filtro en profundidad (A) y en un filtro de membrana (B).

— *Filtros de membrana.* Están formados por una estructura polimérica homogénea, rígida y delgada (entre 100 y 150 μm) con tamaño de poro perfectamente definido. En los últimos 30 años, los filtros de membrana se han convertido en el método de elección para la filtración esterilizante. Los microorganismos presentes en los fluidos se eliminan mediante un proceso de tamizado físico y quedan retenidos sobre la superficie de la membrana o próximos a ella. Los filtros de membrana también actúan en algunos casos por atracción electrostática, especialmente cuando se utilizan para la filtración de gases secos, en los que las cargas electrostáticas tienden a aumentar debido al efecto de fricción del gas fluente. Los filtros de membrana tienen normalmente forma de discos o de cilindros plegados (cartuchos). Su tamaño oscila entre discos de 13 mm de diámetro (aproximadamente 0,8 cm^2) a cartuchos de 50 cm o mayores (unos 0,84 m^2). Normalmente van montados sobre carcasas de acero inoxidable o de diferentes polímeros plásticos.

B) Características fundamentales de un filtro de membrana

— *Diámetro de poros.* Los filtros utilizados para la esterilización de productos farmacéuticos tienen un tamaño de poro nominal de 0,45μm, 0,22 μm o 0,1 μm. El tamaño de poro que se asigna a una membrana es el de sus poros más anchos (puesto que existe un dispersión de tamaños). Por ejemplo, en un filtro con un tamaño de poro nominal de 0,22 μm, el tamaño de poro medio máximo es de 0,2 μ, con muchos poros mucho más pequeños y unos pocos mayores. Pueden existir poros de hasta 0,5 μm, pero son tan poco numerosos que la probabilidad de que un microorganismo de tamaño adecuado encuentre aquellos pocos poros es muy remota. Sin embargo, se debe reconocer que existe la probabilidad de que esto ocurra. Por este motivo, no está ampliamente aceptado el considerar la filtración como un medio absoluto de esterilizar una solución a no ser que se utilicen filtros con tamaño de poro de 0,1 μ, pero esto reduciría enormemente la velocidad de flujo.

— *Humectabilidad.* Los filtros pueden estar fabricados con materiales hidrófobos o hidrófilos. Los fabricantes de filtros pueden obtener membranas hidrófilas a partir de materiales hidrófobos mediante su tratamiento con un agente surfactante en el momento de su fabricación.

— *Composición.* Los filtros de membrana se fabrican a partir de una amplia variedad de polímeros: ésteres de celulosa (acetato o nitrato de celulosa), poli(fluoruro de vinilideno) (PVF), politetrafluoroetileno o teflón (PTFE), poliamida o nylon, poli(cloruro de vinilo), e incluso metales como acero inoxidable o plata (cuadro 9.6). La mayoría de estos materiales presentan una gran resistencia y pueden ser esterilizados en autoclave, con vapor fluente o por óxido de etileno.

CUADRO 9.6
Tipos de filtros de membrana

TIPO DE FILTRO	SOLVENTES A EVITAR	USOS
Hidrófilos		
Acetato de celulosa	Hidrocarburos alifáticos, ácidos	Soluciones acuosas
Nitrato de celulosa	Hidrocarburos alifáticos, ácidos alcoholes	Soluciones acuosas
Poliamida (nylon 66)	Ácidos	Soluciones acuosas y orgánicas
Difluoruro de polivinilideno	Cetonas	Soluciones acuosas y orgánicas
Hidrófobos		
Politetrafluoroetileno	Elevada compatibilidad	Aire, soluciones orgánicas y soluciones acuosas si se prehumecta con etanol
Difluoruro de polivinilideno	Cetonas	Aire y soluciones acuosas si se prehumecta con etanol

— *Porosidad.* La porosidad del filtro, definida como el volumen de poros respecto al volumen total, suele suponer entre el 40% y el 80% del volumen total del filtro en las membranas que se usan para filtrar líquidos, y alrededor del 85% en las que se utilizan para gases. La porosidad de un filtro está relacionada con la velocidad de flujo que se puede alcanzar de manera que a mayor porosidad mayor velocidad de flujo y mayor capacidad de filtración.

— *Capacidad biológica.* Aunque, como ya se ha dicho, la capacidad de retención de microorganismos de un filtro de membrana está directamente relacionada con su tamaño de poro, el fabricante de filtros debe comprobar de forma directa la capacidad esterilizante del filtro mediante la realización de una *prueba de retención bacteriana.* Este ensayo permite la caracterización y validación de los filtros empleados en la esterilización de fluidos, y es el único definitivo sobre la capacidad de esterilización de un filtro. El ensayo consiste en filtrar un líquido estandarizado que contiene un elevado número de pequeños microorganismos, con el objetivo de proporcionar una alta probabilidad de encontrar poros con un tamaño superior al declarado en el filtro. Después de la filtración, la presencia de bacterias en el filtrado constituye un fallo del filtro para esterilizar el líquido. En el caso de las membranas de filtración de 0,22 µm se emplea la bacteria más pequeña conocida, que es *Pseudomonas diminuta.* Ésta tiene unas dimensiones aproximadas de 0,27 µm de espesor y 1,0 µm de longitud, si bien estas dimensiones varían con las condiciones del cultivo. Por ello, la FDA describe detalladamente las condiciones de cultivo, así como las características del aparato de ensayo, concentración contaminante de pseudomonas (10^7 gérmenes/cm^2 de membrana) y presión de trabajo. La probabilidad de filtración no estéril con un filtro de membra-

na adecuadamente validado es de 10^{-6}. En el caso de las membranas de 0,45 μm se emplea *Serratia marcesces.* Puesto que éste es un ensayo destructivo (el filtro que se emplea queda inutilizable), sólo se efectúa por el fabricante sobre cada lote de filtros y raramente se emplea en la industria farmacéutica.

— *Resistencia.* El filtro se ha de poder esterilizar por vapor de agua sin que se altere ninguna de sus propiedades y debe tener una resistencia significativa cuando se moja.

— *Inercia.* El filtro no debe desprender contaminantes, inertes o tóxicos, solubles o no, ni pirógenos o endotoxinas al líquido filtrado. Dentro de las sustancias que el filtro puede ceder al filtrado se encuentran los surfactantes que se usan para modificar sus características de humectabilidad. Los filtros también deben ser compatibles con los fluidos que se va a esterilizar. La compatibilidad de un filtro con un disolvente viene dada por su composición química (cuadro 9.6).

— *Capacidad de adsorción de sustancias.* Por lo general, cuando un filtro retiene constituyentes de una solución, se debe a un proceso de adsorción, el cual, siendo un fenómeno de superficie, se produce sólo durante la primera parte de la filtración, esto es, hasta que la superficie del filtro se satura con la molécula o el ion adsorbido.

C) *Características esenciales del sistema de filtración*

— *Es esterilizable por vapor de agua una vez montado.* Así se evita la necesidad de llevar a cabo el ensamblaje aséptico del sistema con las partes del equipo previamente esterilizadas. Es importante recordar que, para un llenado aséptico satisfactorio, los filtros y las conducciones por donde circula el fluido que se va a esterilizar, además de ser fácilmente esterilizables, deben estar diseñadas de manera que se puedan mantener limpias.

— *Debe mantener su integridad durante todo el proceso de filtración.* Existen fundamentalmente dos métodos para determinar, a nivel de usuario, la integridad de un sistema de filtración: la prueba del punto de burbuja y el ensayo de difusión. Ambos son métodos no destructivos y pueden llevarse a cabo, por tanto, antes del uso del sistema. La realización de estos ensayos de integridad antes de usar el sistema de filtración evita procesos de esterilización fallidos debido a filtros dañados o incorrectamente ensamblados, y después de su uso asegura que la integridad del sistema se ha mantenido durante todo el proceso de filtración esterilizante.

La *prueba del punto de burbuja* es el procedimiento más utilizado para comprobar la integridad de un sistema de filtración. Se basa en la teoría de la capilaridad, la cual establece que la altura de una columna de un líquido introducido en un capilar es inversamente proporcional al diámetro del capilar. El líquido introducido en el capilar se eleva dentro de él, debido a la ten-

sión superficial, y cuanto más estrecho sea el diámetro del capilar, más altura alcanzará el líquido. Cuando este líquido ha alcanzado su altura dentro del capilar, puede ser sacado de él aplicando una presión adecuada. Los poros de los filtros de membrana se comportan como capilares, y se define la presión del punto de burbuja como la que es necesario aplicar sobre la superficie del filtro, previamente humectado, para desalojar el líquido contenido en sus poros. Esta presión viene dada por la fórmula:

$$P = \frac{K \sigma \theta}{d} \qquad [9.5]$$

en donde P es la presión correspondiente al punto de burbuja; σ, la tensión superficial del líquido empleado en el ensayo; θ, el ángulo de contacto entre el líquido y la pared del capilar; d, el diámetro del poro, y k, un factor de corrección por la forma de los poros.

De acuerdo con la ecuación, la presión del punto de burbuja es inversamente proporcional al diámetro del poro y directamente proporcional a la tensión superficial del líquido utilizado en el ensayo. En la práctica, el ensayo se realiza de acuerdo con la descripción de la *American Society for Testing and Materials* (ASTM): se monta el sistema de filtración, se esteriliza y se humecta bien el filtro (los hidrófilos con agua y los hidrófobos con metanol o etanol). La salida del sistema se conecta, a través de un tubito, a un recipiente con agua, y por la entrada se introduce, a presión, un gas filtrado. Gradualmente se aumenta la presión del gas hasta observar un burbujeo continuo en el agua, señal de que el líquido ha sido desalojado de los capilares del filtro. Ésta es la presión del punto de burbuja (figura 9.9). Si hay cualquier pequeño defecto o ruptura en el filtro, o el ensamblaje del sistema no es el adecuado, el punto de burbuja se produce a una presión mucho menor que la esperada.

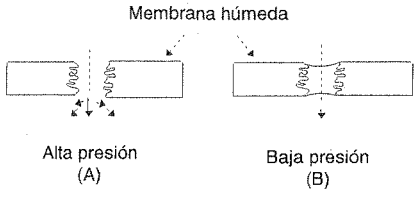


FIGURA 9.9. Representación esquemática del ensayo del punto de burbuja (A) y del ensayo de difusión (B).

Si la superficie de filtración es muy grande, como ocurre en los grandes sistemas formados por varios cartuchos de filtración, el punto de burbuja es

difícil de detectar. En este caso se efectúa el *ensayo de difusión*, basado en la difusividad del gas a través de la membrana, y que se describe según la fórmula:

$$D = \frac{A \cdot H \cdot \psi \cdot \Delta P}{L} \qquad [9.6]$$

donde D es el caudal de difusión; A, la superficie de los poros del filtro a través de los cuales se produce la difusión; H, la solubilidad del gas en el líquido; Ψ, la constante de difusividad; ΔP, la diferencia de presión, y L, el espesor de la membrana.

En la práctica, el ensayo se realiza con el sistema de filtración montado y listo para su uso. Se humecta el filtro con agua y se hace pasar aire a una presión que suele ser aproximadamente el 10% de la presión del punto de burbuja. El aire se disuelve en el agua de los poros del filtro y lo atraviesa a una velocidad que está directamente relacionada con el tamaño de poro. Esta velocidad se mide por el volumen de aire recogido a la salida del sistema o por la pérdida de presión en la entrada, según se difunde el aire.

Los fabricantes de filtros realizan el ensayo de retención bacteriana sobre la membrana utilizada en la fabricación del filtro y lo relacionan con valores de los ensayos del punto de burbuja y de difusión. El usuario debe simplemente realizar estas pruebas para cumplir con sus responsabilidades de validación del sistema.

— *Es fácilmente lavable.* Si el sistema de filtración no es desechable, debe ser fácilmente lavable. En la actualidad, la mayoría de los filtros de membrana son desechables (de un solo uso) y el problema de la limpieza después de su uso se reduce a la carcasa reutilizable del filtro y los portafiltros. Éstos están fabricados normalmente de acero inoxidable o polímeros plásticos rígidos que se limpian con bastante facilidad. En los últimos años aumenta el uso de soportes también desechables, de manera que el filtro de membrana quede sellado (precintado) dentro de la carcasa por el fabricante y así el riesgo de fugas es mínimo.

9.6.4. Proceso

A) Selección del sistema de filtración

El sistema de filtración más adecuado para la esterilización de un fluido se selecciona en función de los factores que se comentan a continuación.

— *Tipo de fluido que se va a esterilizar.* Para la filtración de gases se utilizan filtros hidrófobos, mientras que para la esterilización de soluciones parente-

rales (en la mayor parte de los casos con vehículos acuosos) se recurre generalmente a filtros hidrófilos o hidrófobos, siempre que se humecten antes con un líquido de baja tensión superficial como el etanol. Lógicamente, los materiales de que están hechos tanto el filtro como el portafiltros y la carcasa deben ser compatibles con el líquido que se desea filtrar.

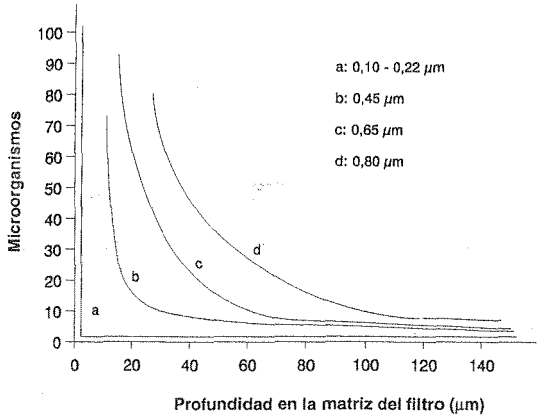


FIGURA 9.10. Penetración de *Pseudomonas diminuta* ATCC 19146 en membranas de diferente tamaño de poro.

— *Tipo de contaminante esperado.* El tamaño de poro del filtro ha de ser inferior al más pequeño de los contaminantes esperados. En general se utilizan filtros de 0,22 µm de tamaño de poro (figura 9.10). Sólo ciertos micoplasmas pueden, en determinadas condiciones, atravesar los poros de una membrana de 0,22 µm debido a que, aunque su diámetro medio es mayor que dichos poros, su elasticidad les puede permitir el grado de deformación requerido para atravesarlos. En los casos en que se observe este fenómeno, es necesario emplear filtros de membrana de 0,1 µm. Sin embargo, dada la disminución que supone este cambio en cuanto a la velocidad de flujo y al rendimiento total del filtro, este tipo de membranas sólo se utilizan en casos de absoluta necesidad.

— *Volumen de fluido a filtrar.* Hay que elegir una superficie de filtración adecuada al volumen que se va a filtrar, para evitar que el filtro se colmate antes de finalizar la filtración. Si un filtro se colmata prematuramente, es preciso sustituirlo por otro y esterilizar y validar de nuevo el sistema. Se rompería la continuidad del proceso de esterilización y cada porción de líquido filtrado por cada filtro se tendría que considerar como un lote diferente. Si se necesitan superficies de filtración altas, normalmente se utilizan filtros ple-

gados en forma de cartucho. De este modo se puede conseguir un gran aumento de la superficie con unas dimensiones totales de la unidad de filtración relativamente pequeñas.

— *Componentes del fluido.* Los líquidos son más o menos fáciles de filtrar dependiendo de su viscosidad a la temperatura de filtración. Las soluciones que tienen una viscosidad elevada suelen presentar una velocidad de flujo lenta. En la mayoría de los casos, la velocidad se puede aumentar calentando la solución, siempre que la reducción de la viscosidad obtenida por calentamiento no tenga un efecto negativo sobre la estabilidad del producto. Los fluidos con un elevado contenido en sólidos resultan difíciles de esterilizar directamente por filtración, porque producen la colmatación prematura del filtro esterilizante. Para evitarlo hay dos posibilidades.

En primer lugar se prefiltra con una unidad de filtración y se realiza a continuación la filtración esterilizante. Si se obstruyera la unidad prefiltradora, podría sustituirse fácilmente sin arriesgar la esterilidad del sistema filtrante responsable de la esterilización.

La segunda posiblidad es la filtración en serie a través de varios de filtros que tienen progresivamente menor tamaño de poro. A menudo se usa un conjunto de filtros superpuestos dentro de una misma carcasa de filtración. El primero suele ser un filtro en profundidad relativamente poroso (de, por ejemplo, 1,2 µm) y a continuación filtros de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm y 0,22 µm respectivamente. Otra opción consiste en alternar prefiltros en profundidad con diferente capacidad de retención bacteriana con filtros de membrana con tamaño de poro progresivamente menor (figura 9.11).

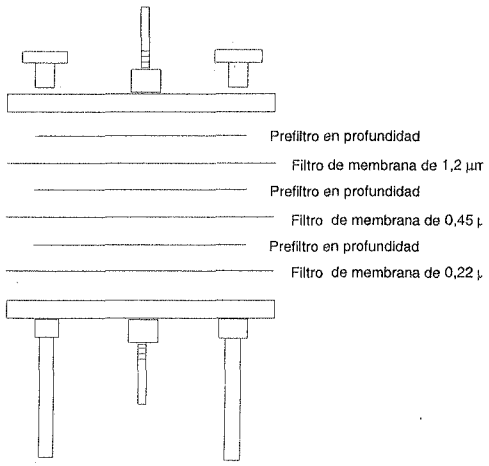


FIGURA 9.11. Sistema de filtración en serie.

— *Presión o vacío.* Los fluidos son ayudados a pasar a través de los filtros esterilizantes por una presión positiva o negativa. La presión positiva se obtienen mediante el uso de gas comprimido (previamente filtrado para que se encuentre libre de microorganismos) o una bomba de dos ciclos, y la presión negativa con una bomba de bajo vacío. Cuanto mayor sea la presión diferencial (antes y después del filtro), mayor será la velocidad de filtración.

La filtración a vacío se emplea generalmente para pequeños volúmenes, no más de 250 ml, y tiene el inconveniente de que no se puede conseguir una gran presión diferencial, puesto que el máximo es 1 atm. Además, la presión negativa en la cámara de filtración hace difícil prevenir el ingreso de contaminación procedente del medio ambiente. Por ello, para la filtración esterilizante de disoluciones, es preferible utilizar presión positiva. Si se filtra a presión, se tienen las siguientes ventajas:

- Cualquier escape que pueda producirse en el sistema causa pérdida hacia el exterior sin contaminación del filtrado estéril.
- El volumen que se va a filtrar está limitado por la superficie de filtración empleada pero no por el procedimiento de bombeo.
- La integridad del sistema de filtración puede comprobarse antes y después de la filtración haciendo el ensayo del punto de burbuja.
- La presión diferencial es regulable y más elevada que en la filtración al vacío.
- Permite recoger el filtrado en el recipiente previamente preparado para contener el líquido estéril.

B) Control del proceso

Las variables que pueden afectar a la eficacia de un sistema de filtración esterilizante son la superficie del filtro, el tamaño nominal de poro y la carga microbiana. Los niveles de contaminación microbiana deben mantenerse tan bajos como sea posible antes de la filtración esterilizante. Se debe especificar un intervalo de tiempo máximo entre la preparación de la solución y la filtración para prevenir el crecimiento microbiano. La filtración esterilizante es normalmente una operación previa al envasado estéril en el que, por lo general, no hay esterilización final, por lo que la instalación del sistema de filtración esterilizante deberá ajustarse a la rígida normativa existente sobre zonas asépticas. Idealmente, el producto debe ser envasado en los envases definitivos, que han de sellarse inmediatamente después de la filtración.

Cada tipo de filtro tiene una capacidad finita para retener microorganismos, la cual es comprobada por el fabricante del filtro. Sin embargo, el usuario tiene la responsabilidad de asegurar que el filtro será efectivo con su producto, aunque existan evidencias de que si el diámetro del poro del filtro es más pequeño que el diámetro mínimo de los microorganismos contaminantes el líquido suspensor no afectará a la

retención microbiana. Por ello, la prueba de integridad del sistema de filtración debe realizarse al menos después de cada lote e idealmente antes y después de cada lote.

C) Validación y puesta en práctica de un proceso de filtración esterilizante

A modo de esquema, la puesta en práctica de la filtración esterilizante supone:

- Limpieza previa de zona de trabajo con esterilización de todos los materiales, incluyendo la ropa de los operarios.
- Preparación, en condiciones de máxima asepsia, de la solución que se va a envasar.
- Esterilización de los componentes del envase: viales, ampollas, tapones...
- Ensamblaje del sistema de filtración en condiciones de máxima asepsia.
- Esterilización del sistema de filtración en autoclave, por vapor fluente u óxido de etileno.
- Prueba de punto de burbuja antes de envasar. Si no la cumple hay que desechar automáticamente el conjunto de filtración y analizar las causas.
- Conexión aséptica del sistema de filtración al tanque de llenado, bomba de impulsión del líquido o presión positiva con gas filtrado (aire o nitrógeno) y dosificadora. El conjunto de filtración esterilizante se debe situar a la distancia mínima posible del punto de llenado.
- Envasado bajo flujo laminar dentro del intervalo de tiempo establecido.
- Prueba de punto de burbuja en el sistema de filtración una vez concluido el proceso de esterilización. El no cumplimiento de esta prueba determinará, la mayoría de las veces, el rechazo del producto envasado.

9.7. Esterilización por agentes químicos

La necesidad de esterilizar salas de trabajo y equipos y dispositivos médicos fabricados a partir de materiales plásticos que no pueden ser sometidos a esterilización por calor o por radiaciones promovió la búsqueda de métodos de esterilización químicos. No son muchas las sustancias químicas tóxicas tanto para las formas vegetativas de los microorganismos como para las esporas y, por lo tanto, útiles como agentes esterilizantes. La utilización de estos productos en estado líquido es poco eficaz, ya que no pueden penetrar ni ser fácilmente eliminados de equipos complejos que se deseen esterilizar por este método y que normalmente se han de esterilizar ya empaquetados (en su material de acondicionamiento definitivo). Se han usado con agentes esterilizantes específicos productos gaseosos tales como el óxido de etileno, el formaldehído, la betapropiolactona, el óxido de propileno, ácido paracético, dióxido de cloro, ozono y el bromuro de metilo, pero el único que ha sido extensamente utilizado en la esterilización gaseosa de productos médicos y farmacéuticos es el óxido de etileno.

9.7.1. Óxido de etileno

El óxido de etileno es el esterilizante gaseoso más ampliamente utilizado para dispositivos médicos y en la industria farmacéutica. Químicamente se trata de un éter cíclico de fórmula $[CH_2]_2O$. Es un gas a temperatura ambiente. En estado puro es altamente inflamable, y cuando se mezcla con aire, explosivo, por lo que su uso en estado puro como agente esterilizante está muy restringido a grandes empresas altamente especializadas. Mezclado con gases inertes, tales como dióxido de carbono o hidrocarbonos fluorados (freones), el óxido de etileno se vuelve no inflamable y seguro de manejar. Como gas, penetra rápidamente en materiales tales como plástico, cartón y productos en polvo. Se elimina de los materiales simplemente por exposición al aire. En estado gaseoso es químicamente inerte frente a la mayoría de los materiales sólidos. Sin embargo, en estado líquido, comprimido en cilindros, el óxido de etileno disuelve ciertos materiales plásticos y de goma y requiere un cuidado especial en lo que se refiere a su manipulación.

El óxido de etileno ejerce su acción letal sobre los microorganismos al producir la alquilación de moléculas nucleofílicas que son esenciales para la reproducción de la célula. Estas moléculas nucleofílicas pueden ser aminoácidos del ADN o ARN (adenina o guanina), encimas proteicos, cofactores de procesos encimáticos (ácido fólico, piridoxal, ácido p-aminobenzoico), etc., que contienen grupos sulfidrilo, amino, carboxilo e hidroxilo susceptibles de ser alquilados.

En general, las esporas bacterianas muestran una mayor resistencia a la acción letal del óxido de etileno: son de 5 a 10 veces más resistentes que las formas vegetativas. Los hongos y las levaduras muestran una resistencia intermedia. También presenta una marcada actividad antiviral.

A) Aplicaciones

La esterilización de medicamentos con óxido de etileno está limitada a algunos productos sólidos compatibles químicamente con el gas. Se utiliza, sin embargo, de forma extensa para la esterilización de materiales plásticos y de acero inoxidable, artículos de goma e instrumental médico delicado. La capacidad de penetración del óxido de etileno hace posible esterilizar dispositivos de administración parenteral, agujas hipodérmicas, jeringas de plástico, etc., una vez que se encuentran empaquetados y siempre que el material de embalaje que se utilice sea permeable al óxido de etileno, al vapor de agua y al aire y que, posteriormente, sea capaz de conservar el producto en condiciones estériles hasta su utilización.

B) Ventajas e inconvenientes

La esterilización con óxido de etileno constituye, junto con la radioesterilización, la gran alternativa a la esterilización por calor. Las instalaciones son mucho

más sencillas y menos costosas que las de esterilización por radiación y, además, se dispone en el mercado de una gran variedad de esterilizadores de diferentes tamaños adaptables a las distintas necesidades. Estas ventajas harían del óxido de etileno un método de esterilización de mucha mayor difusión que las radiaciones. Sin embargo, los inconvenientes son muy numerosos: los ciclos de esterilización son muy complejos, con numerosas variables que hay que controlar y de muy larga duración y, lo que es más importante, la elevada toxicidad del óxido de etileno obliga a adoptar rígidas medidas de seguridad para evitar intoxicaciones laborales y hace necesario controlar y determinar estrictamente los restos del agente esterilizante en el producto esterilizado.

En efecto, el óxido de etileno es un agente muy tóxico para el hombre. En forma líquida es vesicante y puede producir severas quemaduras si no se elimina inmediatamente. Los vapores de óxido de etileno producen irritación de ojos y mucosas y también son tóxicos por inhalación: causan irritación de las vías respiratorias e incluso lesión pulmonar, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea y cianosis. Además, está considerado como un agente mutagénico y potencialmente carcinogénico para el hombre.

C) Equipos

1. Esterilizadores

Los esterilizadores por óxido de etileno son cámaras de acero inoxidable de diferente tamaño según las necesidades (desde las portátiles de 25-60 l para laboratorios pequeños o clínicas dentistas, hasta las de 6 a 12 m^3 para grandes laboratorios). Constan fundamentalmente de los siguientes elementos (figura 9.12):

- Cámara de esterilización de doble camisa para el calentamiento de la cámara con vapor o agua caliente.
- Bomba de vacío para eliminar el aire dentro de la cámara.
- Bombona de óxido de etileno, conectada a la cámara a través de un vaporizador que ayuda a que la mezcla esterilizante, licuada dentro de la bombona, pase a forma gaseosa.
- Entrada de aire a la cámara provista de filtro esterilizante para romper el vacío.
- Panel de control desde el que se controla la temperatura, la presión y la humedad relativa dentro de la cámara durante todo el ciclo de esterilización. Los esterilizadores más modernos incorporan un monitor de cromatografía de gases que, conforme transcurre el proceso, determina el contenido en óxido de etileno dentro de la cámara.

Existen en el mercado esterilizadores diseñados de manera tal que pueden simultanear procesos con vapor y óxido de etileno.

La mayoría de los ciclos de esterilización por óxido de etileno precisan un acondicionamiento del producto antes de la esterilización, que generalmente se lleva a cabo en cámaras independientes con temperatura y humedad relativa controladas.

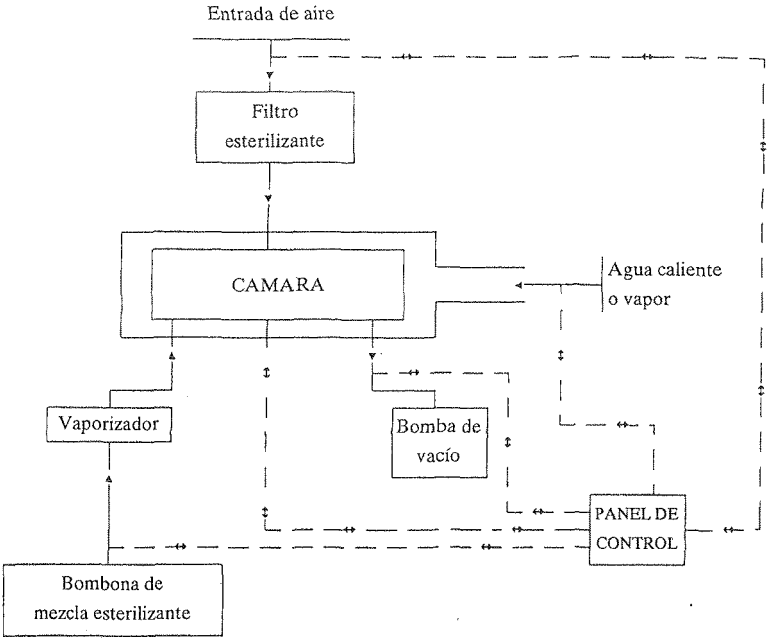


FIGURA 9.12. Esquema de un esterilizador de óxido de etileno.

2. Mezclas esterilizantes

El óxido de etileno gaseoso se puede suministrar al esterilizador bien como gas puro o bien mezclado con un transportador inerte tal como dióxido de carbono, nitrógeno o un derivado clorofluorocarbonado (freones). Las mezclas con derivados clorofluorocarbonados son las más utilizadas, ya que originan presiones de vapor mucho más bajas a temperatura ambiente y contienen más cantidad de óxido de etileno por unidad de volumen, lo que permite esterilizar a presiones de cámara más bajas. No obstante, debido a los efectos medioambientales de los clorofluorocarbonos, se están estudiando otros gases transportadores alternativos. El cuadro 9.7 recoge las mezclas más utilizadas en los procesos de esterilización. De estas mezclas las que tienen una concentración de óxido de etileno por debajo del 11,5% p/p son completamen-

te no inflamables cuando se mezclan con el aire en cualquier proporción. Con un contenido en óxido de etileno inferior al 12,75% p/p resultan también no inflamables, pero siempre que la temperatura sea inferior a 54,44 °C. En conclusión, por razones de seguridad y manejabilidad, la mezcla gaseosa más utilizada es la que contiene 12% de óxido de etileno y 88% de diclorodifluorometano (freón 12). Los fabricantes de gases preparan los diferentes tipos de mezclas y las distribuyen en bombonas metálicas retornables e incluso en cartuchos desechables.

CUADRO 9.7
Mezclas de óxido de etileno utilizadas en esterilización

MEZCLA GASEOSA (%)	CONDICIONES DE ESTERILIZACIÓN A 55 °C CON PREACONDICIONAMIENTO (60 min a 60% HR)		
	Presión de la cámara (mm de Hg)	*Concentración de óxido de etileno (mg/l)*	*Tiempo mínimo de exposición (horas)*
Óxido de etileno: CO_2 (10:90)	1.449	450	6
Óxido de etileno: CO_2 (20:80)	932	670	4
Óxido de etileno:			
Triclorofluorometano:	258	450	5
Diclorodifluorometano (11:54:35)	932	850	3
Óxido de etileno: Diclorodifluorometano (12:88)	362	650	4

D) Proceso

La actividad letal del óxido de etileno sobre los microorganismos depende de la concentración del gas, la temperatura, el contenido en agua de los microorganismos, su estado (vegetativo o esporulado) y el tiempo de exposición. Pero, además, ya que el agente químico debe penetrar y estar en contacto directo con los microorganismos, la naturaleza y permeabilidad al gas del material que va a ser tratado es también de fundamental importancia para una eficaz esterilización.

En el diseño de un ciclo de esterilización con óxido de etileno se ha de determinar el tipo de mezcla gaseosa utilizada, la concentración de óxido de etileno, la temperatura, la humedad relativa y la presión de esterilización, así como el tiempo de exposición y las condiciones de preacondicionamiento y eliminación del agente gaseoso. No hay un conjunto de condiciones estándares para la esterilización con óxido de etileno. Cada proceso de esterilización se ha de diseñar y validar para el producto particular que es procesado, de manera que no existe un ciclo óptimo adecuado a cualquier producto. Una vez que el proceso ha sido diseñado y validado, las variables del ciclo que han de ser controladas y monitorizadas son la temperatura, la presión, la humedad relativa, la concentración del gas, el tiempo de exposición y configuración y la densidad de la carga.

1. Selección de las condiciones de trabajo

En el cuadro 9.8 se recogen, a modo de orientación, las condiciones más frecuentes de trabajo en un proceso de esterilización con óxido de etileno.

- *Concentración de óxido de etileno.* Aunque la concentración mínima eficaz de óxido de etileno para un efecto esporicida es de 450 mg/l de volumen de la cámara, en esterilización se utilizan normalmente concentraciones más altas con el fin de reducir el tiempo de exposición, si bien en esta estrategia existe un límite, ya que un incremento en la concentración por encima de 1000 mg/l no produce descenso apreciable del tiempo de exposición.

  Cuando se trabaja con mezclas gaseosas, la concentración de óxido de etileno dentro de la cámara de esterilización está en relación directa con la presión que alcanza la mezcla gaseosa utilizada, de manera que, para aumentar la concentración de óxido de etileno, hay que elevar la presión de la cámara. De esta forma, la presión de la cámara actúa como factor limitante de la concentración de óxido de etileno, ya que, para poder mantener el gas en estado de vapor a presiones muy altas, es preciso aumentar la temperatura. Para mezclas gaseosas 12/88 con diclorodifluorometano, una concentración de óxido de etileno de 600-700 mg/l constituye una concentración eficaz que permite a su vez trabajar a presiones razonablemente altas.

  Para calcular la presión de trabajo a fin de conseguir una determinada concentración de óxido de etileno en la cámara se parte de la fórmula:

$$P_{total} = P_{ETO} + P_{freon} \qquad [9.7]$$

$$P_{total} = \frac{P_{ETO}}{FM_{ETO}} \qquad [9.8]$$

donde FM_{ETO} constituye la fracción molar del óxido de etileno que hay en la mezcla.

A su vez, la presión de óxido de etileno se expresa en función de la concentración del mismo que se desea alcanzar en la cámara y la temperatura de esterilización, de acuerdo con la ecuación de Clapeyron de los gases perfectos:

$$P_{ETO} = \frac{C}{PM} R \cdot T \qquad [9.9]$$

siendo P la presión en atmósferas; C, la concentración en gramos/l; PM, el peso molecular; R, la constante de los gases (0,082 atm l/mol °K), y T, la temperatura absoluta.

CUADRO 9.8
Condiciones del proceso de esterilización por óxido de etileno

VARIABLE	INTERVALO DE VALORES
Esterilización	
Concentración de óxido de etileno	450-1.000 mg/l
Temperatura	30-60 °C
Humedad	20-65%
Tiempo de exposición	1-30 horas
Período de aireación	20-500 horas
Acondicionamiento de la carga:	
Temperatura	35-50 °C
Humedad	> 75%
Tiempo de preacondicionamiento	1-24 horas

La realización de vacío antes de la inyección del gas permite trabajar con mezclas gaseosas a sobrepresiones más bajas, ya que a la presión del gas calculada para una determinada concentración hay que descontar la presión negativa de partida, y además elimina el aire dentro del producto que se va a esterilizar, consiguiéndose una distribución más uniforme de la mezcla gaseosa dentro de la carga.

Si en vez de mezclas gaseosas se utiliza el óxido de etileno puro licuado el líquido se suele vaporizar dentro de la cámara de esterilización en la que previamente se ha hecho vacío. En ausencia de oxígeno (en vacío) no hay peligro de explosión con óxido de etileno puro.

Los modernos esterilizadores industriales de gran capacidad llevan acoplados cromatógrafos de gases que permiten la monitorización de la concentración y la distribución de óxido de etileno, freón, agua y aire dentro de la cámara durante todo el ciclo de esterilización. Otros procedimientos menos precisos de conocer la concentración de óxido de etileno dentro de la cámara son el de la diferencia de pesada de la bombona de gas antes y después de inyectar en la cámara, y la valoración química del gas en muestras procedentes de la cámara de esterilización.

— *Temperatura.* Ya que el mecanismo de acción de los agentes alquilantes supone una reacción química con macromoléculas, la actividad de estos agentes se incrementa al aumentar la temperatura. Además, una elevación de la temperatura aumenta la permeabilidad del gas a través de los materiales, lo que también facilita la esterilización. Normalmente se trabaja entre 30 y 60 °C, no a temperaturas más altas, ya que se podrían ver alterados los productos que van a esterilizarse (sustancias termolábiles y plásticos).

— *Humedad relativa.* La humedad es un factor crítico en la actividad antimicrobiana del óxido de etileno. Por un lado, el agua es el vehículo para que el

óxido de etileno acceda al producto que se desea esterilizar. De esta manera, los microorganismos presentes en materiales higroscópicos (tales como el papel o la tela) presentan una baja resistencia a la inactivación por óxido de etileno, mientras que los microorganismos presentes en materiales no higroscópicos (tales como el metal o el vidrio) son mucho más resistentes. Por otro lado, la eficaz inactivación de los microorganismos por óxido de etileno requiere que en el lugar de acción del microorganismo estén presentes moléculas de agua antes de que las moléculas de óxido de etileno alcancen dicho lugar. Como consecuencia, los microorganismos en estado dehidratado son mucho más resistentes a la acción del óxido de etileno. Para evitar esta mayor resistencia, los productos que van a ser esterilizados suelen preacondicionarse durante varias horas en cámaras especiales con una alta humedad relativa ambiental (más del 75%) para conseguir su prehumidificación.

Con niveles de humedad relativa del 20 al 40% durante la esterilización la actividad esporicida del óxido de etileno es óptima. Esta actividad disminuye con niveles inferiores al 20% y superiores al 65%. Un nivel excesivo de humedad en la cámara de esterilización resulta perjudicial porque: se puede producir condensación de agua en los punto más fríos de la cámara y, debido a la evaporación del agua condensada, aumenta el tiempo necesario para hacer vacío y eliminar el gas al final del ciclo de esterilización; además, se puede mojar la carga con todas sus consecuencias, incluyendo la pérdida de la misma, y por último como subproducto de la reacción del óxido de etileno con el agua puede producirse etilenglicol, de acción más ineficaz que el óxido de etileno.

— *Tiempo de exposición.* La determinación teórica del tiempo de exposición de un producto al gas para conseguir su esterilización resulta compleja, ya que este tiempo depende, no sólo de los demás factores previamente analizados sino también de la naturaleza del material de acondicionamiento del producto. La mayoría de la veces, este tiempo debe determinarse experimentalmente a partir de ensayos contrastados por indicadores biológicos. En el cuadro 9.8 se han incluido algunos tiempos de exposición frecuentes para diferentes mezclas gaseosas. Como puede observarse son, en general, procesos largos.

— *Período de aireación.* La eliminación del óxido de etileno de los materiales esterilizados se produce al final del ciclo de esterilización por la evacuación del gas del interior de la cámara de esterilización, seguida de un período de aireación del producto por exposición a la atmósfera normal. Con este período de aireación se ha de garantizar la eliminación de los residuos no sólo de óxido de etileno, sino también de sus subproductos de reacción, el etilenglicol y el clorhidrato de etileno. El etilenglicol se forma al reaccionar el óxido de etileno con el agua, y el clorhidrato de etileno, cuando el óxido de etileno reacciona con átomos de cloro. Los átomos de cloro abundan en los fluidos del cuerpo, de manera que puede formarse clorhidrato de etileno al utilizar dispositivos médicos esterilizados por óxido de etileno en un pacien-

te. Estos dos subproductos son también tóxicos e irritantes aunque no tanto como el propio óxido de etileno.

El tiempo que tardan en eliminarse estos residuos del producto esterilizado es, en general, largo, y está influenciado por el tipo de material que esté en contacto con el gas. Así, con el papel y la tela la eliminación es rápida, pero ciertos plásticos y el cuero disminuyen la velocidad de elución. Para garantizar la seguridad de los usuarios, están legislados los límites permisibles de estos residuos en los productos esterilizados y, en función de estos límites y de la naturaleza de los materiales esterilizados, se han de fijar los períodos de aireación del producto.

2. Indicadores de esterilidad

Los indicadores físico-químicos en la esterilización gaseosa son tiras o discos de papel tratados químicamente que sólo indican, mediante un cambio de coloración, que la carga del esterilizador ha estado en contacto con el gas. Su utilidad es únicamente orientativa y nunca pueden sustituir a los indicadores biológicos.

El indicador biológico más utilizado en esterilización gaseosa es el *Bacillus subtillis,* variedad *niger,* con un contenido de 10^4 - 10^9 esporas. Cada lote de esterilización se monitoriza incluyendo indicadores biológicos en cada carga del esterilizador. Estos indicadores se deben distribuir por toda la carga del esterilizador antes de cualquier prehumidificación y son retirados tan pronto como sea posible después del proceso de esterilización. La colocación de los indicadores biológicos se debe realizar sobre la base de los estudios de validación y debe incluir aquellos puntos encontrados como los de más difícil esterilización.

3. Normas de seguridad

La elevada toxicidad del óxido de etileno y sus derivados hace necesaria la puesta en práctica de estrictas medidas de seguridad en las instalaciones donde se trabaja con este producto con el fin de garantizar la protección de los trabajadores y del medio ambiente. La OSHA (Occopational Safety and Hearth Administration) ha establecido límites de óxido de etileno en el ambiente del lugar de trabajo y tiempo máximo de exposición humana ($\leq$ 1 ppm durante 8 horas).

Además de exigirse un estricto cumplimiento de las normas de seguridad, se han de realizar controles periódicos ambientales, así como a los trabajadores expuestos.

4. Validación y puesta en práctica de un proceso de esterilización por óxido de etileno

En un proceso de esterilización con óxido de etileno se diferencian las siguientes etapas:

— Selección de las condiciones de trabajo: concentración de gas, presión, temperatura, humedad relativa y tiempo de exposición.
— Cámara de preacondicionamiento: acondicionamiento de la carga que va a esterilizar a una temperatura de 35-50 °C y una humedad relativa superior al 75% durante 12-24 h.
— Esterilización:

- Calentamiento de la cámara.
- Colocación de la carga.
- Vacío profundo para extraer el aire del interior de la cámara
- Inyección de vapor de agua para alcanzar el grado de humedad deseado. Supone un aumento de presión.
- Tiempo de difusión de las moléculas de agua entre la carga.
- Inyección del gas en la cámara.
- Tiempo de exposición al gas.
- Vacíos sucesivos con objeto de eliminar el gas de la carga y del interior de la cámara.
- Inyección de aire filtrado en la cámara hasta que se alcanza la presión atmosférica.

La figura 9.13 muestra, en esquema, un ciclo de esterilización semejante al descrito. La validación del ciclo de esterilización debe incluir las siguientes etapas:

— Ensayo con la cámara del esterilizador vacía (sin carga). Se llevarán a cabo dos ciclos de esterilización con la cámara vacía. Se determina la temperatura en varios puntos de la cámara, la velocidad de entrada del gas en la misma, la temperatura de vaporización de la mezcla gaseosa y la concentración de gas durante el proceso.

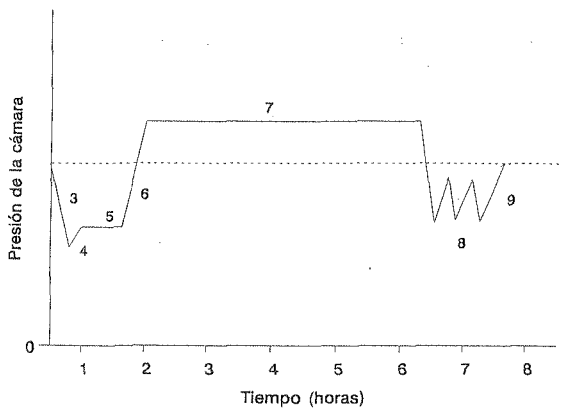


FIGURA 9.13. Diagrama esquemático de las etapas de un ciclo de esterilización con óxido de etileno.

- Ensayo con carga simulada (con cinco ciclos de esterilización). La carga simulada se parecerá lo más posible al producto real. Se emplean indicadores biológicos a las concentraciones de 10^4, 10^6 y 10^8 esporas de *Bacillus subtilis,* variedad *niger* acompañados de un indicador químico.
- Ensayo con producto real (con diez ciclos de esterilización). Se usan indicadores biológicos con 10^6 esporas e indicadores químicos por partida doble, fuera del envase y dentro del producto.

9.7.2. Betapropiolactona

La betapropiolactona, de fórmula $[CH_2]_2OCO$, es un líquido no inflamable a temperatura ambiente. Es un agente alquilante y, por lo tanto, tiene un modo de acción frente a los microorganismos similar al del óxido de etileno. Es bactericida frente a una amplia variedad de microorganismos a relativamente bajas concentraciones, lo que permite obtener, sin dificultad, concentraciones bactericidas del vapor. Son efectivas concentraciones de vapor de aproximadamente 2 a 4 mg por litro a una temperatura no inferior a 24 °C y a una humedad relativa igual o mayor del 70%, con un período de exposición de al menos 2 horas.

La penetrabilidad del vapor de betapropiolactona es pobre y por ello se usa principalmente para la esterilización de grandes superficies, tales como salas completas.

9.7.3. Vapor de agua a baja temperatura y formaldehído

El formaldehído gaseoso se ha combinado con vapor a presión subatmosférica en los procesos de esterilización de vapor a baja temperatura y formaldehído (LTSF) usados en hospitales en el norte de Europa para esterilizar equipos sensibles al calor.

Las variables de un ciclo de LTSF son las mismas que las de un ciclo de esterilización con óxido de etileno. La temperatura, concentración y presión de formaldehído, penetración y distribución del esterilizante afectan a la eficacia del proceso. Normalmente se trabaja a temperaturas de entre 70 y 80 °C (a menor temperatura el formaldehído se polimeriza), con una concentración de formaldehído entre 3,3 y 100 mg/l de volumen de la cámara. La humedad también afecta a la velocidad de inactivación microbiana por formaldehído gaseoso, pero en el proceso de LTSF el vapor de agua proporciona niveles de humedad relativa adecuados, entre el 75 y el 100%.

Cada ciclo de esterilización requiere la monitorización con indicadores biológicos. El microorganismo de referencia recomendado es *Bacillus stearothermophilus.*

9.8. Agentes conservantes

Los agentes conservantes se incorporan a los medicamentos y a los cosméticos para garantizar su estabilidad y seguridad, desde el punto de vista microbiológico,

durante su distribución y su utilización. En efecto, las bacterias, hongos y levaduras son capaces de crecer en los medicamentos si se encuentran en presencia de nutrientes y de agua. Este desarrollo de microorganismos supone un riesgo para la salud del paciente y una alteración de las propiedades físicas y de las características organolépticas de la forma farmacéutica. Pero, además, los encimas formados por estos microorganismos pueden producir la degradación de las sustancias activas y aumentar la toxicidad de la forma farmacéutica.

Por lo tanto, resulta imprescindible la utilización de estos agentes en:

— Los medicamentos estériles envasados en recipientes multidosis, ya que una vez abierto el envase se pierde la condición de esterilidad.
— Los medicamentos no estériles y los cosméticos: los líquido, los semisólidos con una fase acuosa, y aquéllos en estado sólido que, o bien tienen un elevado contenido en humedad, o bien se regeneran con agua antes de su utilización.

Los agentes conservantes sólo resultan totalmente eficaces para evitar la contaminación microbiana de los medicamentos y cosméticos si se acompañan de otras medidas, como la utilización de materias primas con una carga microbiana mínina y el mantenimiento de buenas prácticas de fabricación que reduzcan el riesgo de contaminación microbiana durante el procesamiento.

La eficacia de los agentes conservantes depende de las características del producto en el que deben actuar, de manera que factores tales como el contenido en agua, el pH, la presencia de surfactantes, etc., pueden modificar la actividad antimicrobiana de un determinado agente.

Por este motivo, en la selección racional de un conservante para un medicamento se procede, en una primera etapa, al análisis de las características físico-químicas y constituyentes del medicamento, a fin de determinar el tipo de agente conservante que más se adapta a la formulación. A continuación, se realiza un ensayo de eficacia conservante con objeto de determinar la concentración mínima eficaz de conservante requerido para mantener el producto en condiciones satisfactorias.

El agente conservante ideal debe tener las siguientes características:

— Tener un amplio espectro de actividad antimicrobiana.
— No alterar las características físicas ni organolépticas del medicamento.
— Ser químicamente compatible con los demás constituyentes de la formulación y con el material de acondicionamiento.
— Ser eficaz y estable durante todo el período de validez del medicamento.
— Ser seguro de usar.

En el cuadro 9.9 se recogen los principales agentes conservantes utilizados en Farmacia.

CUADRO 9.9
Principales agentes conservantes utilizados en Farmacia

AGENTE CONSERVANTE	FORMA FARMACÉUTICA			
	Parenteral	*Oftálmica*	*Tópica*	*Oral*
Ácido benzoico y sales			+	+
Ácido sórbico			+	+
Alcohol bencílico	+		+	+
Cetrimida		+	+	
Clorbutanol	+	+		
Clorhexidina		+	+	
Clorocresol	+		+	
Cloruro de benzalconio	+	+	+	
Cresol	+		+	
Etanol				+
Feniletanol	+	+		
Fenol	+		+	
Fenoxietanol		+		
Parabenes (metil, etil, butil, propil, bencil y sales)	(+)	(+)	+	+
Sales de mercurio		+		
Sulfitos inorgánicos	+			
Tiomersal	+	+		

Los fenoles son probablemente los conservantes farmacéuticos más antiguos y mejor conocidos, pero apenas se usan en formulaciones orales debido a su olor característico y a su inestabilidad frente al oxígeno. Los más utilizados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenes) y las sales de los ácidos sórbico y benzoico. Presentan una buena solubilidad en sistemas acuosos y poseen propiedades antifúngicas y antibacterianas. Los conservantes neutros son todos alcoholes volátiles, y su volatilidad origina problemas de olor, así como pérdida de conservante durante el almacenamiento. Los compuestos mercuriales son excelentes conservantes pero, sin embargo, están sujetos a numerosas incompatibilidades.

9.8.1. Espectro de actividad de los agentes conservantes

El agente conservante ideal debe tener actividad microbicida, aunque en muchos casos puede resultar suficiente con que impida la multiplicación microbiana. Esto aumenta considerablemente el número de conservantes disponibles, ya que la mayoría presenta una actividad esporicida muy baja, aunque tiene una elevada actividad frente a las formas vegetativa.

El conservante ideal debe poseer un amplio espectro de actividad frente a bacterias, hongos y levaduras. En la práctica, pocos conservantes tienen esta característica, lo que ha llevado al uso de asociaciones de conservantes, no para conseguir un sinergismo de acción, sino para cubrir, entre varios agentes, un amplio espectro

de actuación. Tales asociaciones incluyen, entre las más frecuentes, mezclas de parabenes, parabenes con fenoxietanol, bronopol y parabenes, y cloruro de benzalconio con gluconato de clorhexidina.

9.8.2. *Toxicidad de los agentes conservantes*

Los agentes conservantes han de actuar de forma selectiva sobre los microorganismos y no producir manifestaciones tóxicas en el huésped. Se puede conseguir un equilibrio adecuado entre el efecto antimicrobiano y la toxicidad de un conservante mediante la cuidadosa selección de la concentración de éste. En algunos casos, puede ser aceptable utilizar concentraciones del conservante que sólo producen una inhibición del crecimiento microbiano si con ello se evitan las manifestaciones tóxicas. Otra forma de minimizar la toxicidad de un sistema conservante es el uso de asociaciones que presentan sinergismo de acción y en las que cada constituyente de la asociación se utiliza a bajas concentraciones.

9.8.3. *Factores de los que depende la actividad de un conservante*

La actividad de un agente conservante se ve influenciada por los factores que se detallan a continuación.

A) Concentración

Existe una relación exponencial entre la velocidad de destrucción microbiana y la concentración de un agente conservante. Esta relación se recoge en la ecuación:

$$C_1^n \cdot t_1 = C_2^n \cdot t_2 \qquad [9.10]$$

donde C_1^n y C_2^n representan dos concentraciones del agente antimicrobiano, y t_1 y t_2, los respectivos tiempos para alcanzar el mismo nivel de reducción en el recuento de viables. El exponente n es una medida del efecto que tienen los cambios en la concentración (o nivel de dilución) sobre la velocidad de muerte microbiana y se llama "exponente de la concentración" o "coeficiente de dilución".

A partir de esa ecuación en su forma logarítmica se puede calcular, por regresión lineal, el coeficiente de dilución de un determinado agente microbiano.

En los conservante con bajo coeficiente de dilución, las variaciones en la concentración tienen poca repercusión en la actividad antimicrobiana. Por el contrario, la actividad de un conservante con un alto coeficiente de dilución se ve intensamente modificada por la concentración, de manera que un aumento o una disminución en ésta conduce a un importante aumento o disminución de la actividad antimicrobiana.

Se pueden producir cambios en la concentración del agente conservante por simple dilución (por ejemplo en la mezcla de dos cremas conservadas por separado), por formación de complejos entre el conservante y otros constituyentes de la formulación, reparto del conservante entre las diferentes fases de una emulsión, adsorción por el material de acondicionamiento o por partículas en suspensión..., o porque, debido a su propia inestabilidad química, se alcancen concentraciones no eficaces durante el período de validez previsto para el medicamento.

En el cuadro 9.10 se recogen los coeficientes de dilución de diferentes agentes conservantes.

CUADRO 9.10
Características de los agentes conservantes

AGENTE CONSERVANTE	COEFICIENTE DE DILUCIÓN (FRENTE A BACTERIAS)	INTERVALO DE pH ÓPTIMO	COEFICIENTE DE TEMPERATURA (Q10)
Ácido sórbico	3,1	≤ 6,5	2,3
Alcohol bencílico	6,6	≤ 6	2,3-7,2
Clorhexidina	1,9	5-8	3-16
Clorocresol	8,3	≤ 8,5	3-5
Cloruro de benzalconio	3,5	4-10	2,9-5,8
Cresol	8	≤ 9	3-5
Etanol	4,5	≤ 7	4,5
Fenol	5,8	≤ 9	5
Parabenes	2,5	3-9,5	–

B) pH de la formulación

La actividad de los agentes conservantes reside principalmente en su forma no ionizada (no disociada), ya que para ejercer su acción han de penetrar en la célula diana y es esta forma no ionizada la que tiene capacidad de atravesar las membranas biológicas. La fracción de forma no ionizada de una molécula depende de su pKa y del pH del medio. Así, por ejemplo, la actividad de conservantes ácidos débiles tales como el ácido benzoico y el ácido sórbico es máxima a valores de pH iguales o inferiores a su pKa (4,2 y 4,76, respectivamente), ya que en esta situación la fracción sin disociar es del 50% o mayor.

El pH del medio se ha de tener en cuánta también en lo que se refiere a su influencia sobre la estabilidad química del conservante y sobre su reparto en sistemas múltiples.

C) Temperatura

Como ocurre con muchas reacciones químicas, la actividad de los agentes conservantes normalmente se incrementa con una aumento de la temperatura,

aunque a menudo resulta difícil evaluar de forma global el efecto de la temperatura en la conservación de un medicamento debido a la influencia que también tiene la temperatura sobre los propios microorganismos. En un estrecho rango de temperaturas, que puede comprender desde la temperatura de refrigeración a la del cuerpo, y en un limitado intervalo de concentraciones, es posible describir el efecto de la temperatura sobre la actividad conservante mediante la ecuación:

$$Q_{10} = \frac{t_{(T)}}{t_{(T+10)}} \qquad [9.11]$$

donde Q_{10}, o "coeficiente de temperatura", mide el cambio en la actividad conservante cuando la temperatura varía 10 °C, $t_{(T)}$ representa el tiempo de muerte microbiana a la temperatura de T °C, y $t_{(T+10)}$, el tiempo de muerte a (T + 10) °C.

En el cuadro 9.10 están recogidos los coeficientes de temperatura de diferentes agentes conservantes. Estos valores hay que tenerlos en cuenta cuando se pretenden extrapolar los resultados obtenidos en un ensayo de eficacia conservante realizado a temperatura ambiente a las temperaturas recomendadas para la conservación del medicamento, fundamentalmente si se recomienda su conservación en refrigerador.

D) Efecto del reparto en sistemas multifases

En los medicamentos constituidos por sistemas multifases, como son las emulsiones, la actividad antimicrobiana de un conservante depende de su concentración de equilibrio en la fase acuosa, que es donde se puede producir principalmente el crecimiento microbiano. En efecto, cuando se incorpora un conservante a una emulsión, se repartirá entre las fases acuosa y oleosa en función de su coeficiente de reparto y de acuerdo a la ecuación:

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K_w^0(\theta + 1)} \qquad [9.12]$$

donde C_w representa la concentración de conservante en la fase acuosa; C, la concentración total de conservante; K_w^o, su coeficiente de reparto aceite:agua, y θ, la proporción aceite:agua. Se comprende que si K_w^o es alto, resulta extremadamente difícil mantener niveles eficaces de conservante en la fase acuosa sin que la concentración total de conservante sea excesiva.

La anterior ecuación matemática describe un sistema muy simple que raramente se encuentra en una formulación farmacéutica. Habitualmente, para que

una emulsión sea estable se le ha de incorporar un emulgente, normalmente un agente surfactante no iónico. En esta situación, para conocer la concentración de conservante libre o disponible para ejercer su acción antimicrobiana en la fase acuosa de la emulsión (C_w), hay que considerar no sólo su coeficiente de reparto aceite:agua sino también su coeficiente de reparto emulgente:agua (R):

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K_w^0 \theta + R} \qquad [9.13]$$

En sistemas con un único emulgente no iónico y un único conservante, existe una clara relación lineal entre R y la concentración de surfactante.

A la hora de calcular la cantidad de conservante que hay que incorporar a una emulsión, se ha de tener en cuenta su reparto entre las fases, de manera que la concentración libre en fase acuosa sea suficiente para garantizar el efecto antimicrobiano, y el reparto del conservante en la fase oleosa debe proporcionar un reservorio de conservante para reemplazar el descenso en los niveles acuosos. Si se incorpora el conservante sin tenerse en cuenta su reparto entre las fases, normalmente se obtienen sistemas con baja eficacia antimicrobiana.

El coeficiente de reparto aceite:agua de un conservante varía al modificarse la *temperatura ambiente.*

E) Otros constituyentes de la formulación

Se pueden producir interacciones entre los conservantes y otros constituyentes de la formulación, como surfactantes y derivados celulósicos, que conducen a la inactivación del conservante. Por ejemplo, el tween 80 forma complejos con los ésteres metilo y propilo del ácido parahidroxibenzoico que carecen de actividad antimicrobiana.

Un fenómeno opuesto es el de potenciación de la actividad conservante por la presencia en la formulación de un componente inactivo desde un punto de vista microbiológico, el cual, presumiblemente, aumenta la sensibilidad de los microorganismos frente al conservante. El ejemplo más conocido es el del ácido etilendiaminotetracético (EDTA), que potencia la actividad de diferentes agentes conservantes (ácido sórbico, cloruro de benzalconio, cetrimida, clorhexidina, fenol y parabenes), especialmente frente a *Pseudomonas aeruginosa.*

9.9. Control del producto acabado

La calidad final de un producto para su administración parenteral debe conseguirse únicamente mediante la aplicación de un proceso de esterilización. Su

calidad final dependerá en gran medida de la de los productos iniciales que se han empleado en su elaboración. Por este motivo, tanto las diferentes materias primas como el material de envase primario deben ser sometidso a una serie de controles.

9.9.1. Controles de materias primas

Los controles que ha de realizar internamente el laboratorio dependen de la calidad concertada con el proveedor. Las distintas materias primas deben ser sometidas a distintos controles entre los que destacan los siguientes:

— *Controles microbiológicos.* Este tipo de control se realiza sobre las distintas materias primas empleadas en cada lote. Los límites oficiales para este tipo de controles se reflejan en algunos casos en las distintas farmacopeas o se obtienen según límites internos. Este tipo de controles se debe realizar sobre un amplio muestreo, e incluye un control microbiológico así como una confirmación de ausencia de microorganismos patógenos.
— *Pirógenos.* Este ensayo se realiza mediante la técnica ya descrita de LAL o pruebas en conejos. En este último caso, se siguen los límites de la Farmacopea europea. Para aquellas materias primas que se encuadren dentro de las monografías (Farmacopea Europea, Farmacopea Americana, etc.) debe seguirse la metodología descrita.

9.9.2. Controles sobre el material de envase primario

Los productos parenterales pueden estar en contacto con envases de vidrio o plástico y en determinados casos con tapones de goma para el cierre de viales o frascos. Los controles de este tipo de materiales deben realizarse a la entrada del laboratorio y antes de su uso.

— *Controles fisicoquímicos.* Se debe comprobar que los recipientes de vidrio cumplen unas correctas condiciones de empaquetado, y hay que examinarlas y realizar un estudio de su clase hidrolítica y de las medidas del material que puedan afectar al correcto funcionamiento en las máquinas de envasado o a su hermeticidad. Las comprobaciones que hay que efectuar sobre los tapones de goma se encuentran recogidas en la Farmacopea Europea y se debe comprobar su medidas correctas, que pueden llegar a influir sobre la hermeticidad del recipiente. También se debe confirmar que no existe una cesión de sus componentes al medio. En el caso de emplear materiales plásticos, sus especificaciones se encuentran recogidas en la Farmacopea Europea. Cuando se empleen recipientes ya formados, se realizarán ensayos de

las correctas condiciones de empaquetado, medidas y posible cesión de componentes.

— *Controles microbiológicos.* Este tipo de controles estará especialmente indicado para aquellos materiales que no puedan ser sometidos a un proceso de esterilización después de su lavado. Para este tipo de controles no existen unos límites establecidos y dependen en cada caso de las condiciones de esterilización a que puede ser sometido el producto final.

9.9.3. Controles durante el proceso

Durante el proceso de esterilización se debe realizar un seguimiento de los distintos factores que pueden influir en un ciclo de esterilización. Este tipo de controles será específico en función del proceso de esterilización empleado y se explica con más detalle en los distintos procesos de esterilización.

9.9.4. Controles en el producto acabado

En el producto terminado se suele realizar distintos controles según el material, producto y proceso de esterilización empleados. Los controles más usuales son el de partículas, el de esterilidad y un control de pirógenos.

— *Control de partículas.* En función del tamaño de las partículas puede hablarse de dos tipos de controles. El óptico se realiza para la detección de partículas visibles y se lleva a cabo mediante un muestreo adecuado; este control forma parte del control final del lote. En el caso de partículas de muy pequeño tamaño, el control visual se sustituirá por otros sistemas de control. Entre los más empleados están el control por filtración y la posterior observación a través de microscopio o aparatos tipo Coulter.

— *Control de esterilidad.* En los productos a esterilizar se debe establecer un límite máximo de biocarga en función del proceso de esterilización a que va a ser sometido. El control de esterilidad se realiza por el método de filtración a través de membrana o por el de inoculación directa en el medio de cultivo. Siempre que sea posible, el método de elección debe ser el de filtración a través de membrana.

9.10. Elaboración aséptica. Zonas limpias

La elaboración aséptica se lleva a cabo en las denominadas "zonas limpias". Éstas deben reunir una serie de condiciones que dependerán del material de envasado y/o del producto que se va a esterilizar.

9.10.1. Zonas limpias

Debido a las características especiales que reúnen los procesos de esterilización, y de acuerdo con la normativa actual de la CEE, puede indicarse un número mínimo de salas para la fabricación de productos estériles: entrada de personal y materiales a través de las esclusas o SAS, sala para la preparación de los componentes, sala para la preparación del producto, sala de llenado y sala de esterilización. La distribución de estas dependencias puede variar en función del tipo de especialidades y formas farmacéuticas con que se trabaje. En lo referente al límite de contaminación requerido, éste solamente se establece en las salas de preparación y llenado; no existe una limitación concreta para el resto de las salas. Respecto a la zona de preparación, pueden distinguirse los siguientes:

— *Zona de preparación de materiales*. En esta zona existirá un área de lavado que por su elevada humedad se debe encontrar separada del resto de las zonas limpias. Esta zona se comunica con la de preparación de producto; esta comunicación debe presentar un grado C como mínimo.
— *Zona de preparación de producto*. En función del producto que se va a esterilizar pueden distinguirse dos grados diferentes de salas. Así, las salas destinadas a soluciones presentarán un grado D como mímimo, siempre que el producto esté filtrado, esterilizado terminalmente y su esterilización se realice en recipientes cerrados; en el caso de no poder cumplir alguno de estos requisitos, se debe trabajar en una sala C totalmente independiente. Tratándose de formas sólidas del tipo de polvos, se debe trabajar en una sala grado B en cuanto a partículas viables.
— *Zona de envasado*. Debe estar separada del resto de las salas de la zona limpia y poseer una sobrepresión y en el caso de trabajar con citostáticos en polvo, esta sala debe poseer una presión negativa respecto a las adyacentes para evitar contaminaciones cruzadas. El grado de zona para productos con esterilización terminal sería de Zona A en Sala C, mientras que para productos sin esterilización terminal (procesos de preparación aséptica) sería de Zona A en Sala B (cuadros 9.11 y 9.12).

9.10.2. Material de envasado

La producción aséptica requiere del conocimiento profundo de las características físicas, químicas y microbiológicas, no sólo del producto que se va a esterilizar, sino también del material de envasado que se emplee.

Respecto al material de envasado primario, éste se debe considerar como una parte integrante del producto que va a esterilizarse y, por tanto, una vez definidas las características de dicho material, es imprescindible un riguroso control del mis-

CUADRO 9.11
Clasificación de las salas en función del tipo de producto y del proceso empleado

TIPO DE PRODUCTO	PROCESO	CLASE
Con esterilización terminal	Llenado	A (C)
	Preparación de soluciones	C
	Preparación de materiales	–
Sin esterilización terminal	Llenado	A (B)
	Preparación de soluciones	C (A*)
	Preparación de materiales	C (A*)

* Sin filtración estéril.

CUADRO 9.12
Número máximo de partículas y de organismos viables permitidos en cada grado de sala

GRADO	NÚMERO MÁXIMO PERMITIDO DE PARTÍCULAS POR M^3 DE TAMAÑO IGUAL O SUPERIOR A		NÚMERO MÁXIMO PERMITIDO DE MICROORGANISMOS *VIABLES POR* M^3
	0'5 μm	5 μm	
A (cabina de aire de flujo laminar)	3.500	Ninguna	Menos de 1*
B	3.500	Ninguna	5*
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

* Sin filtración estéril.

mo. Según la naturaleza de este material, puede ser clasificado en material de vidrio, tapones de goma y otros materiales.

— *Material de vidrio.* La USP, 23 (1995), admite tres tipos diferentes de material de vidrio como envase para administración parenteral. Las especificaciones y procesos de esterilización para este tipo de envases se explican con más detalle en el proceso de esterilización por calor húmedo.
— *Tapones de goma.* Los tapones de goma deben ser esterilizables, inertes, poseer una capacidad de autoestanqueidad, perforables y herméticos. Los polímeros utilizados para su fabricación pueden ser *elastómeros insaturados*, como polibutadieno, butadieno, policloropropeno, poliisopropeno etc., o *elastómeros saturados*, como copolímeros de poliisobutileno, poliisopreno, silicona, etileno etc. Su esterilización se realiza mediante un proceso de calor húmedo en autoclave con un proceso de vacío o con un proceso de secado posterior mediante la utilización de bolsas semipermeables.

— *Otros materiales.* Para los componentes de plástico se debe tener en cuenta, sus características fisicoquímicas, ya que éstas van a condicionar el método de esterilización más adecuado. Entre los métodos de esterilización está el calor húmedo (autoclavado), que se emplea con el propileno y el polietileno de alta densidad; la radiación esterilizante, que se utiliza en aquellos productos que sean sensibles a la temperatura y no sean afectados por la radiación y el óxido de etileno, que se emplea con el polietileno de baja densidad y siempre que no sea posible utilizar otro método de esterilización.

La entrada en la sala limpia del material de envasado debe realizarse mediante carros y *palets* de uso exclusivo para estas zonas. Todo este material debe ser minuciosamente lavado y secado; el agua utilizada en esta operación ha de ser, como mínimo, agua purificada y agua para inyectables en el último enjuague. El aire utilizado será aire filtrado por 0,22 micras. La recogida y trasporte de estos envases debe realizarse en una zona de clase 100, bien en el interior de un tren de lavado compacto o bajo una cabina de flujo laminar en el caso de procesos discontinuos; el entorno será el de una zona de clase D.

Después de lavado, el material será esterilizado y, a ser posible, despirogenizado; en el caso de material de vidrio, la esterilización por calor seco será el método de elección al constituir éste un buen sistema para la destrucción de pirógenos. Para todo el material de envasado se debe establecer por escrito el tiempo máximo de almacenaje de este material esterilizado hasta su utilización; este tiempo deberá ser lo más breve posible para evitar contaminaciones.

9.10.3. Productos que hay que esterilizar

Los productos que hay que a esterilizar pueden clasificarse en:

— *Productos líquidos con esterilización terminal.* En estos productos existe una esterilización terminal, generalmente mediante un proceso de vapor sobresaturado, que permite la eliminación de la biocarga residual del llenado. Este proceso se describe con más detalle dentro de la esterilización por calor húmedo.
— *Productos líquidos con filtración esterilizante.* Se trata de los preparados parenterales que, al carecer de un proceso de esterilización terminal, presentan mayores exigencias en lo que se refiere a instalaciones y control durante el proceso de producción.
— *Productos líquidos sin esterilización terminal.* Éste representa un grupo minoritario. Un ejemplo de este tipo de productos serían algunos tipos de emulsión lipídica. Las exigencias de envasado son las mismas que en el caso de los productos líquidos con filtración esterilizante, mientras que los requisitos de tratamiento de materias primas y preparación son más exigentes.

— *Productos sólidos (polvos estériles).* En este tipo de especialidades, el grado de calidad del producto final depende de la esterilidad y apirogeneidad de los materiales de partida. Dado que no existe un proceso de esterilización terminal, el envasado de este tipo de productos se realiza bajo cabinas de flujo laminar.

9.11. Recintos de flujo de aire laminar

El flujo de aire laminar se puede definir como el desplazamiento del aire dentro de un recinto a velocidad uniforme y a lo largo de líneas paralelas. Estas líneas paralelas pueden ser horizontales o verticales con respecto a la base del recinto y así se habla de "flujo de aire laminar horizontal" y "flujo de aire laminar vertical". Aunque, en teoría, en un flujo de aire laminar no deben producirse turbulencias, en la práctica es imposible evitar que tengan lugar pequeñas turbulencias en los laterales de la corriente de aire y, por ello, actualmente se tiende a utilizar el término "flujo de aire unidireccional" para hacer referencia a estos sistemas de movimiento de aire.

Si la velocidad de la corriente de aire de flujo laminar es de alrededor de 0,45 m s^{-1} (± 20%), las partículas menores de 15 µm que encuentra en su recorrido son transportadas en suspensión por la corriente de aire. En este fenómeno se basa la utilización del flujo de aire laminar en las zonas de procesamiento aséptico, pues dirigiendo la corriente de aire sobre la zona de trabajo, elimina la contaminación viable que desprenda el personal que se encuentra en la zona.

Si la corriente de aire, a la "velocidad laminar", encuentra un obstáculo en su recorrido, se puede producir una turbulencia, pero siempre una vez atravesado el obstáculo, nunca antes, y el flujo uniforme se restablecerá a una distancia equivalente a 3-6 veces la sección del obstáculo encontrado (figura 9.14).

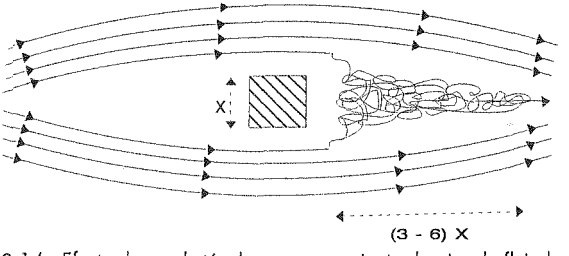


FIGURA 9.14. Efecto de un obstáculo en una corriente de aire de flujo laminar.

Las salas completas con flujo de aire laminar tienen un coste muy elevado, por lo que lo más frecuente es disponer de salas estériles convencionales dentro de las

cuales se instalan cabinas de flujo laminar en aquellas zonas donde se precisa una protección especialmente eficaz. Estas cabinas contienen prefiltros, ventiladores y filtros HEPA, que pueden ser instalados tanto horizontalmente (figura 9.15) como verticalmente (figura 9.16), de manera que la mesa de trabajo, con flujo de aire laminar, se sitúa bien en frente (cabina de flujo laminar horizontal) o bien debajo (cabina de flujo laminar vertical) del filtro HEPA.

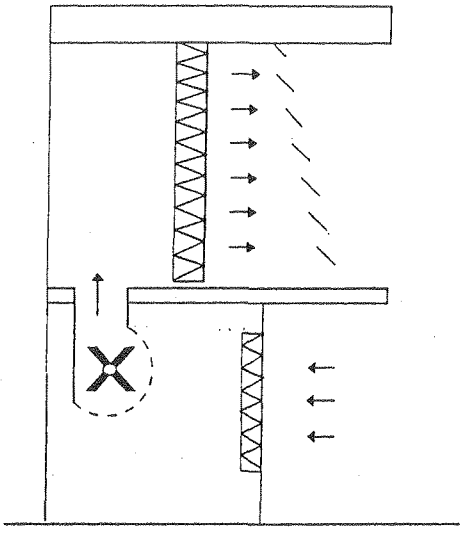


FIGURA 9.15. Esquema de una cabina de flujo laminar horizontal.

La correcta elección entre sistemas de flujo de aire laminar horizontal o vertical depende de la disposición relativa de los equipos, productos y personal, y también de las características de la interacción entre el personal y el proceso de producción, de manera que se ha de garantizar siempre que la corriente de aire que alcanza los puntos críticos del proceso no se encuentre distorsionada ni contaminada. Así, por ejemplo, si en un proceso se incorporan obstáculos por encima de un punto crítico, como ocurre en la mayoría de las operaciones de llenado, resulta más eficaz la utilización de flujo de aire horizontal. Al contrario ocurre cuando los movimientos de los equipos se producen en la misma horizontal que los puntos críticos, en cuyo caso resultará de mayor utilidad el flujo de aire vertical. Por último, con independencia de la dirección de la corriente de aire, hay que recordar que los movimientos, tanto mecánicos como humanos, dentro de estas zonas de trabajo, debe ser los imprescindibles y lo más lentos posibles, con el fin de minimizar la aparición de torbellinos de aire en la zona.

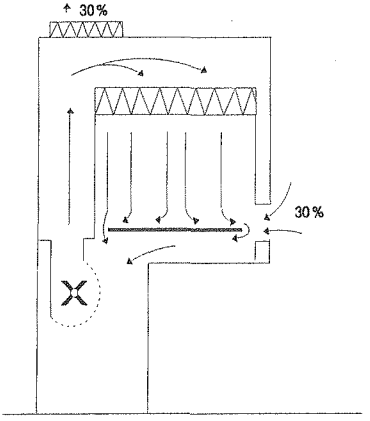


FIGURA 9.16. Esquema de una cabina de flujo laminar vertical.

Bibliografía

Avis, K. E y Akers, M. J.: *Sterilization.* En Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Kanig J. L.: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3ª ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986. 619-638.

Denyer, S. y Baird, R.: *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals.* Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology. Chichester, 1990.

Pascual Ortega, P.: *Estudio teórico-práctico para la cualificación y validación de sistemas y procesos en áreas estériles.* AEFI. Madrid, 1989.

Salvado Llados, M. A.: *Esterilización.* En Fauli Trillo, C.: "Tratado de Farmacia Galénica". Farmacia 2000. Madrid, 1993.

Soper, C. F.: *Sterilization practice.* En Aulton M. E.: "Pharmaceutics. The Science of Dosege Form Design". Churchill Livingstone. New York, 1988.

10

Microencapsulación de medicamentos

10.1. Introducción

La microencapsulación de medicamentos, desde el punto de vista tecnológico, podría definirse como el proceso de recubrimiento de medicamentos, bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos, con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico. El producto resultante de este proceso tecnológico recibe la denominación de "micropartículas", "microcápsulas", "microsferas", sistemas que se diferencian en su morfología y estructura interna, si bien todos ellos presentan como característica común su tamaño de partícula, el cual es siempre inferior a 1 mm. Por consiguiente, en el presente capítulo no se tomarán en consideración aquellas tecnologías que se aplican al recubrimiento de partículas superiores a 1 mm (gránulos). Sin embargo, sí se incluirán aquellas ostras que permiten la encapsulación o atrapamiento de medicamentos en partículas de tamaño inferior a 1μm. En esta situación, el producto resultante del proceso de microencapsulación recibe la denominación de "nanosferas", "nanopartículas" o "nanocápsulas".

Un hecho destacable del proceso de microencapsulación radica en que su aplicación no se limita únicamente al campo de los medicamentos o sustancias biológicas, sino que se extiende a campos tan diversos como la agricultura, la cosmética y la alimentación. De hecho, el origen de la microencapsulación data del año 1931, en el que se publicó un trabajo que describía la formación de microcápsulas de gelatina según un procedimiento que ya en aquel momento recibió la denominación de "coacervación". Esta técnica fue objeto de múltiples variaciones durante los años 40 y su aplicación más importante fue dirigida a la encapsulación de

colorantes para la elaboración del papel de calco. Dicho papel consistía, en aquel entonces, en una fina película de microcápsulas adherida a una hoja de papel, de tal modo que la presión ejercida por el bolígrafo sobre el papel provocaba la fractura de las microcápsulas y la consiguiente liberación del marcador, dejando patente la impresión en la hoja de copia. Años más tarde, la microencapsulación encontró aplicaciones interesantes en el campo de la alimentación, por ejemplo para la encapsulación de aromas, vitaminas, etc., y de la agricultura, especialmente para la encapsulación de pesticidas y fertilizantes. Estas aplicaciones se mantienen en la actualidad y se han extendido de forma asombrosa, en las últimas tres décadas, al campo de la cosmética, de los medicamentos y de otros materiales biológicos como las vacunas y los extractos celulares. En concreto, la idea de microencapsular medicamentos no surgió hasta mediados de la década de los 50, cuando una compañía farmacéutica (*Smith Kline y French*) introdujo esta tecnología con la finalidad de conseguir una liberación sostenida o prolongada de los medicamentos. Precisamente con esa intención y la de prevenir la irritación gástrica fue microencapsulada la aspirina, la cual aparece citada en la bibliografía como uno de los primeros medicamentos microencapsulados. A pesar de la aplicación tardía de la microencapsulación al campo de los medicamentos, lo cierto es que su difusión fue muy rápida, llegando a ser en un corto período de tiempo una tecnología ampliamente extendida en la industria farmacéutica. El interés actual que suscita la microencapsulación en el campo farmacéutico se refleja claramente en el basto número de libros monográficos que abordan esta temática y que se indican como referencias de este capítulo.

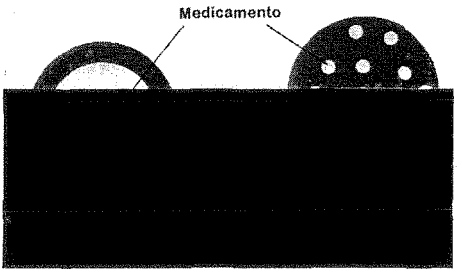


FIGURA 10.1. Representación esquemática de las estructuras resultantes de un proceso de microencapsulación.

Una vez conocido el origen y el marco de aplicación de la microencapsulación como proceso tecnológico, la orientación de este capítulo se centrará específicamente en la microencapsulación de medicamentos. Según se acaba de señalar, el producto resultante de la microencapsulación ha recibido diferentes denominaciones que atien-

den a su morfología y estructura interna, existiendo como factor común el tamaño micrométrico. Las microsferas se diferencian de las micropartículas por la forma esférica de las primeras. Además, según se refleja en la figura 10.1, las microsferas y micropartículas pueden presentar una estructura de tipo capsular o matricial. En el primer caso, el principio activo se encuentra incluido en una especie de reservorio, que puede ser de naturaleza líquida o sólida, el cual se haya envuelto por una fina película del material de recubrimiento. En el segundo caso, el principio activo se encuentra altamente disperso, bajo la forma de diminutas partículas o de moléculas, en el material de recubrimiento. La obtención de un tipo de estructura u otro depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y del material de recubrimiento, así como del proceso tecnológico elegido.

10.2. Aplicaciones de la microencapsulación de medicamentos

Partiendo únicamente de la consideración de las aplicaciones farmacéuticas de la microencapsulación, es importante destacar que las micropartículas o microsferas pueden constituir por sí mismas una forma farmacéutica o bien ser acondicionadas en una forma farmacéutica secundaria. De este modo, las micropartículas pueden administrarse bajo la forma de suspensión o incluidas en una cápsula o en un comprimido. En el cuadro 10.1 se muestran las aplicaciones de la microencapsulación para una serie de principios activos. Obviamente, la forma farmacéutica final estará condicionada por la vía de administración del producto microencapsulado. En este sentido, es importante resaltar que la mayoría de las microcápsulas presentes actualmente en el mercado están destinadas a su administración por vía oral; no obstante, existe un número limitado, pero previsiblemente creciente, de microcápsulas administrables por una vía parenteral (intramuscular o subcutánea).

CUADRO 10.1
Características de algunos sistemas microencapsulados

PRINCIPIO ACTIVO	FINALIDAD MICROENCAPSULACIÓN	PRESENTACIÓN FINAL
Paracetamol	Enmascaramiento de sabor	Comprimido
Aspirina	Enmascaramiento de sabor Reducción de irritación gástrica Liberación controlada	Comprimido/cápsula
Bromocriptina	Liberación controlada	Suspensión inyectable
Leuprorelina	Liberación controlada	Suspensión inyectable
Nitroglicerina	Liberación controlada	Cápsula
Progesterona	Liberación controlada	Varios

En el campo farmacéutico la microencapsulación ha dado lugar a extraordinarios beneficios tanto en el plano tecnológico como en el relacionado con el confort del paciente y, por consiguiente, con el cumplimiento de los tratamientos. Desde el punto de vista tecnológico, la microencapsulación ha reportado los beneficios siguientes:

- Estabilización de moléculas activas inestables. Es el caso de diversas vitaminas para las que la microencapsulación ha reducido notablemente su sensibilidad a la humedad y al oxígeno.
- Conversión de ingredientes activos líquidos en formas sólidas más fácilmente manipulables y almacenables. Además, en algunos casos, los líquidos son volátiles, y su evaporación se evita tras su encapsulación en un material sólido.
- Inclusión de principios activos incompatibles en la misma forma farmacéutica. En este sentido, se sabe que la aspirina se hidroliza cuando se comprime conjuntamente con el maleato de clorfeniramina; sin embargo, ambos productos son perfectamente estables cuando se microencapsulan de modo independiente, antes de la compresión.

Desde una óptica biofarmacéutica y terapéutica, los beneficios de la microencapsulación en la formulación de medicamentos podrían resumirse en los siguientes:

- Reducción del efecto directo irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. El ejemplo más ilustrativo lo representan, de modo general, los medicamentos de carácter ácido, de los cuales un caso singular es la aspirina. El recubrimiento de estos medicamentos con un material no soluble al pH gástrico ha permitido reducir sensiblemente la irritación gástrica causada por los mismos.
- Enmascaramiento del olor y del sabor. El recubrimiento de un medicamento de características organolépticas indeseables con un material que hace imperceptibles dichas características aporta, sin lugar a dudas, importantes ventajas desde el punto de vista de la aceptabilidad por parte del paciente. Este recubrimiento puede llevarse a cabo para formas farmacéuticas sólidas como son los comprimidos; sin embargo, en el caso de formulaciones pediátricas, es más deseable disponer de formas líquidas constituidas por una suspensión de micropartículas, para lo cual se ha de recurrir a la microencapsulación.
- Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Esta es, en la actualidad, la aplicación más frecuente de la microencapsulación. Gracias al recubrimiento eficaz del medicamento con un material adecuado, es posible conseguir, no únicamente una cesión gradual y sostenida del mismo, sino también que la liberación se produzca a modo de pulsos o a un determinado pH. A pesar de que la cesión sostenida

de principios activos administrados por vía oral se consigue igualmente a partir de formas sólidas tipo comprimido o cápsula, lo cierto es que las formas microparticulares permiten lograr una distribución más homogénea del principio activo en el tracto gastrointestinal, siendo, además, su tiempo de tránsito intestinal mucho menos influenciable por la alimentación.

10.3. Materiales utilizados en la microencapsulación

La variedad de materiales que pueden emplearse en microencapsulación se va ampliando gradualmente en la medida en que surgen nuevos biomateriales y se perfilan nuevas aplicaciones de la microencapsulación. De este modo, hace tan sólo diez años las micropartículas se administraban únicamente por vía oral; sin embargo, en la actualidad existen diversas formulaciones en el mercado destinadas a su administración por vía parenteral. De un modo general, los materiales capaces de constituirse en micropartículas se clasifican en tres categorías: grasas, proteínas y polímeros.

A) Grasas

La cera de carnauba, el alcohol estearílico, el ácido esteárico y los gelucires® son grasas que funden a una determinada temperatura y son erosionables por acción de las lipasas que existen a nivel gástrico.

B) Proteínas

La gelatina fue el primer material utilizado en microencapsulación y sigue siendo, en la actualidad, un material con un importante potencial. La albúmina es otro ejemplo de proteína que se aplica en microencapsulación.

C) Polímeros

Debido a su gran versatilidad, ésta es la familia de materiales más utilizada en microencapsulación. Dentro de esta gran familia podemos distinguir entre polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos. Los polímeros naturales son principalmente de naturaleza polisacarídica, de origen animal y vegetal; destacan el alginato, el dextrano, la goma arábiga (goma acacia) y el quitosano. Los polímeros semisintéticos engloban los derivados celulósicos, de los cuales existe una amplia variedad en el mercado con diferentes características de solubilidad; la etilcelulosa y el acetobutirato de celulosa, por ejemplo, son polímeros insolubles, mientras que el acetoftalato de celulosa presenta una solubilidad dependiente del pH. Los

polímeros sintéticos más destacables son los derivados acrílicos y los poliésteres. Dentro de los derivados acrílicos existen polímeros insolubles con diferente grado de permeabilidad y también variedades con solubilidad dependiente del pH, ofreciendo de este modo amplias posibilidades para controlar la liberación del material encapsulado. Por último los poliésteres son polímeros de carácter biodegradable, lo que permite su administración por una vía parenteral. Dentro de ellos los más conocidos son la poliepsiloncaprolactona, el poli(ácido láctico, y los copolímeros del ácido láctico y del ácido glicólico. Estos polímeros son hidrofóbicos, mientras que sus productos de degradación, el ácido láctico y el ácido glicólico son hidrofílicos y fácilmente eliminables del organismo por filtración glomerular. La velocidad de liberación del principio activo encapsulado puede controlarse en virtud de la selección del polímero que presente una adecuada velocidad de degradación.

10.4. Métodos de microencapsulación

En la actualidad, el número de métodos de microencapsulación patentados asciende a varios centenares y es previsible que ese número siga creciendo en la medida en que vayan apareciendo nuevos materiales de microencapsulación y surjan nuevos principios activos que requieran procesamientos específicos para su microencapsulación. No obstante, la mayoría de los métodos que hoy se desarrollan a nivel industrial podrían agruparse en las categorías que se presentan en el cuadro 10.2. El método de microencapsulación viene principalmente determinado por la naturaleza del material de recubrimiento y por las características fisicoquímicas del principio activo que se va a encapsular. Sin embargo, como se desprenderá de la descripción de los métodos que a continuación se presenta, no existe un único procedimiento para un determinado material y un determinado medicamento, sino que, en muchas ocasiones, se podrá elegir entre varias posibilidades. La selección se hará teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas del material deseable para la encapsulación del principio activo, así como aspectos económicos y medioambientales relacionados con los materiales y las condiciones de fabricación y almacenamiento.

10.4.1. Coacervación o separación de fases

Bajo la denominación de "coacervación" o "separación" de fases se agrupa una serie de técnicas de microencapsulación que se basan en la inducción por algún procedimiento de la desolvatación del polímero que, a continuación, se deposita en forma de gotículas de coacervado alrededor del medicamento que se va a encapsular. Estos procedimientos son útiles para encapsular un gran número de medicamentos líquidos o sólidos utilizando polímeros de distintas características.

CUADRO 10.2
Métodos de microencapsulación

MÉTODO	MEDICAMENTO	TAMAÑO DE LA PARTÍCULA
Coacervación (separación de fases)	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Polimerización interfacial	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Extracción/evaporación disolvente	Sólido-líquido	0,1-1.000 μm
Atomización y atomización-congelación	Sólido-líquido	1-1.000 μm
Suspensión en aire	Sólido	50-5.000 μm
Gelificación iónica	Sólido	> 1.000 μm*

* Procedimientos tradicionales: tamaño de partícula > 1.000 μm. En condiciones controladas: tamaño < 1.000 μm.

El término "coacervación" fue introducido en la química de los coloides por Bungenberg de Jong y Kruyt en 1929 para describir el fenómeno de agregación macromolecular o separación de fases líquidas que tenía lugar en el seno de un sistema coloidal. Se obtienen dos fases líquidas, una rica (coacervado) y otra pobre en coloides (sobrenadante). La coacervación es una etapa intermedia entre disolución y precipitado; es decir, conlleva una desolvatación parcial en contraposición a la desolvatación exhaustiva asociada al proceso de precipitación. Cualquier factor que induzca la desolvatación del polímero producirá el fenómeno de coacervación. Entre los procedimientos inductores de la coacervación se puede destacar un cambio en la temperatura, una modificación del pH y la adición de un "no solvente", una sal o un polímero incompatible.

La aplicación del proceso de coacervación a la microencapsulación de principios activos tiene su origen en la observación de que las gotículas de coacervado que se forman en el seno de una solución coloidal tienden a depositarse sobre las partículas sólidas o gotas líquidas que se encuentran en suspensión en la misma. El proceso de microencapsulación por coacervación consta de las siguientes etapas (figura 10.2):

— Dispersión mediante agitación adecuada del compuesto que va a encapsularse (líquido o partículas sólidas) en una solución del polímero/s formador/es de cubierta.
— Inducción de la coacervación por alguno de los procedimientos señalados. Se observa que el sistema sufre una opalescencia y, al microscopio óptico, las gotículas de coacervado presentan una apariencia semejante a la de una emulsión.
— Deposición (adsorción) de las gotículas de coacervado alrededor de los núcleos que va a encapsular. El sobrenadante, en principio turbio, se va clarificando a medida que transcurre el proceso de coacervación. La deposición continuada de la cubierta es promovida por una reducción de la ener-

gía libre interfacial del sistema, debido a una disminución del área superficial durante la coalescencia de las gotículas líquidas poliméricas.
— Coalescencia de las gotículas de coacervado para formar una cubierta continua alrededor de los núcleos.
— Endurecimiento de la cubierta de coacervado, sometiendo el sistema a un enfriamiento y añadiendo (de manera opcional) un agente reticulante. Finalmente, las microcápsulas (estructura de tipo reservorio) obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración.

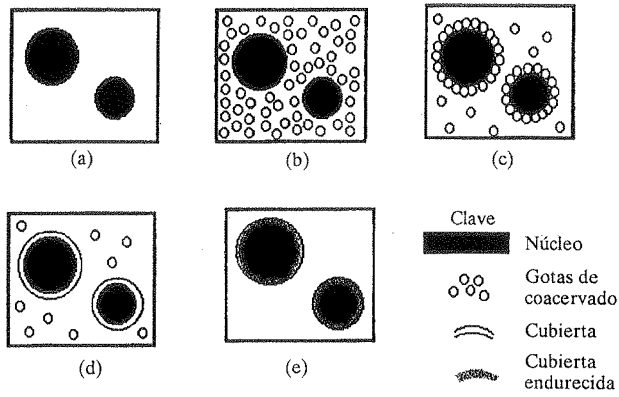


FIGURA 10.2. Representación esquemática de las distintas etapas del proceso de microencapsulación por coacervación.

El cuadro 10.3 muestra las distintas modalidades de coacervación según el tipo de disolvente (acuoso, orgánico), la naturaleza y número de polímeros utilizados (solubles o insolubles en agua), así como el factor desencadenante de la coacervación.

CUADRO 10.3
Tipos de coacervación

EN FASE ACUOSA	EN FASE ORGÁNICA
Simple	Inducida por un cambio de temperatura
Compleja	Inducida por la adición de un "no solvente"
	Inducida por la adición de un polímero incompatible

A) Coacervación en fase acuosa

Esta técnica implica la utilización de agua como disolvente y un polímero soluble en agua como material de recubrimiento y permite la encapsulación de medicamentos insolubles en dicho líquido. El principio activo es dispersado directamente en la solución polimérica o en un aceite que, a su vez, es emulsificado en la solución polimérica.

La principal ventaja de este método es que transcurre en un medio totalmente acuoso y que los polímeros utilizados (de origen natural) carecen de toxicidad. La limitación más notable radica en la dificultad de obtener microcápsulas aisladas y esféricas que presenten buenas propiedades de flujo.

1) Coacervación simple

Este procedimiento se basa en la utilización de un único polímero para formar la cubierta y de una sal o un "no solvente" del polímero para inducir la coacervación. El polímero empleado es normalmente la gelatina, cuyas soluciones gelifican (a concentraciones superiores al 1%) a temperaturas inferiores a 30 °C. Para inducir la coacervación se puede añadir un "no solvente" miscible con el agua (disolvente polar: acetona, etanol, isopropanol) o una sal (sulfato sódico, sulfato amónico). Otras combinaciones polímero/agente inductor utilizadas en la práctica para microencapsular medicamentos son agar/acetona, alcohol polivinílico/propanol, metilcelulosa/acetona y pectina /isopropanol.

La determinación de las proporciones relativas de los tres componentes (polímero formador de cubierta, agente causante de la coacervación y disolvente) que intervienen en el proceso de formación de coacervados delimitará la denominada "zona de microencapsulación", que se representa gráficamente en los *diagramas de tres fases*. Estos diagramas son muy útiles para determinar las condiciones óptimas para la coacervación y, en consecuencia, para la microencapsulación de compuestos activos. La figura 10.3 muestra, a modo de ejemplo, el diagrama correspondientes al sistema gelatina/etanol/agua. El área rayada delimita la zona donde se obtienen microcápsulas, produciéndose fuera de la misma floculados y disoluciones. Cuando a una solución acuosa al 10% de gelatina (punto "X") a una temperatura superior a su temperatura de gelificación, se le añade etanol, se observa la aparición de gotículas de coacervado en el punto "Y". La formación de coacervado ocurre hasta una concentración de etanol del 50-60%; los incrementos posteriores de la cantidad de etanol son perjudiciales, ya que ocasionan la precipitación incontrolada de la gelatina. La construcción de diagramas de fases es una práctica habitual en la optimización de las técnicas de microencapsulación por coacervación.

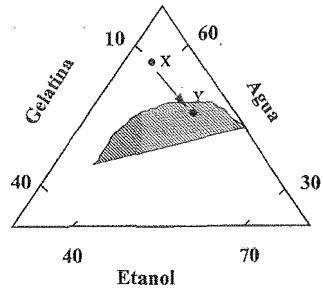


FIGURA 10.3. Diagrama de fases ternario para la coacervación simple de gelatina con etanol.

En el diagrama de flujo de la figura 10.4 se representa el proceso de microencapsulación de un sólido por coacervación simple utilizando gelatina como polímero formador de cubierta y etanol como agente desencadenante de la coacervación. En primer lugar, el medicamento se dispersa en una solución acuosa de gelatina a una temperatura elevada (50 °C). A continuación se induce la coacervación por la lenta adición de etanol, manteniendo el sistema bajo agitación. Una vez formada la cubierta de coacervado, se reduce la temperatura hasta 10 °C para producir su gelificación y, a continuación (de manera opcional), se produce su endurecimiento por adición de una solución acuosa de un agente reticulante (formaldehído, glutaraldehído). Finalmente, las microcápsulas se lavan con agua para eliminar el agente endurecedor residual y se recogen por filtración.

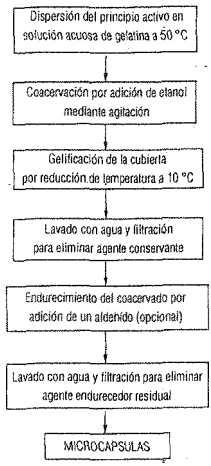


FIGURA 10.4. Diagrama de flujo de un proceso de microencapsulación por coacervación simple.

2. Coacervación compleja

Coacervación compleja es el proceso de separación de fases que tiene lugar de forma espontánea cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más coloides que presentan carga opuesta (policatión y polianión), como consecuencia de la atracción electrostática que sufren. En los procedimientos de microencapsulación por coacervación compleja se utilizan generalmente combinaciones de una proteína y un polisacárido, en concreto gelatina y goma arábiga (goma acacia). La gelatina es una proteína anfotérica (presenta carga positiva a valores de pH inferiores a su punto isoeléctrico –PI–, y carga negativa a valores de pH superiores) que deriva del colágeno y resulta muy adecuada para la coacervación debido a que su especial configuración facilita la oclusión de una considerable cantidad de agua. La gelatina de tipo A presenta un PI de 8-8,5 y, por lo tanto, una carga neta positiva a pH neutro; por su parte, la gelatina de tipo B, que presenta un PI de 4,5-5, se encuentra cargada negativamente a dicho pH. La goma arábiga presenta carga negativa en todo el rango de pH. En consecuencia, a pH inferiores a su PI, la gelatina está cargada positivamente e interacciona con las moléculas de goma arábiga, con lo que se produce una neutralización de cargas y una desolvatación de la mezcla polimérica, que se separa en una fase líquida o coacervado complejo.

En el proceso de microencapsulación por coacervación, el aspecto más importante que hay que tener en cuenta es *el control del pH, ya que determina la ionización* de ambos coloides, así como la proporción relativa en que se mezclan éstos y la concentración polimérica total. Otros factores también relevantes son la temperatura a la que transcurre el proceso y la fuerza iónica del medio. En la figura 10.5 se

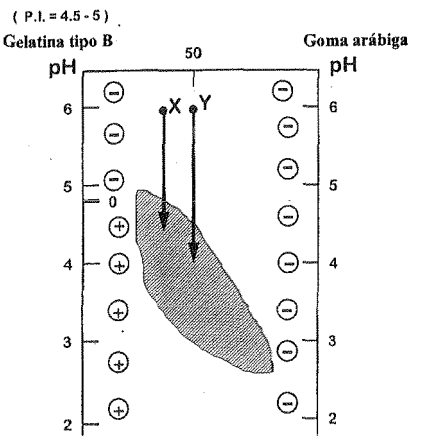


FIGURA 10.5. Esquema indicativo de la región de coacervación compleja entre gelatina y goma arábiga en función del pH y la relación (peso/peso) en que se mezclan ambos polímeros.

muestra la región (zona rayada) en que tiene lugar la coacervación entre la gelatina de tipo B (PI = 4,5-5,0) y la goma arábiga, en función del pH y la relación peso/peso en que se mezclan ambos polímeros. Si se parte de un punto del diagrama de composición "X" y se reduce el pH, al alcanzar un pH próximo a 5 tiene lugar la separación de fases. De la comparación de las líneas originadas a partir de los puntos "X" e "Y", se puede deducir que el pH al que tiene lugar la separación de fases es distinto en función de la composición polimérica: a medida que aumenta la proporción de goma arábiga, disminuye el pH.

En el diagrama de flujo de la figura 10.6 se recogen las distintas etapas de microencapsulación por coacervación compleja. Inicialmente, las partículas sólidas se dispersan o el aceite se emulsifica en la solución de gelatina a temperatura elevada; añadiendo a continuación la solución de goma arábiga, también a temperatura elevada. Una vez inducida la coacervación por un descenso del pH y dilución con agua si es necesario, las gotas de coacervado se depositan alrededor de las partículas del material que se va a encapsular. A continuación, el sistema se somete a un enfriamiento para gelificar la cubierta y se adiciona un agen-

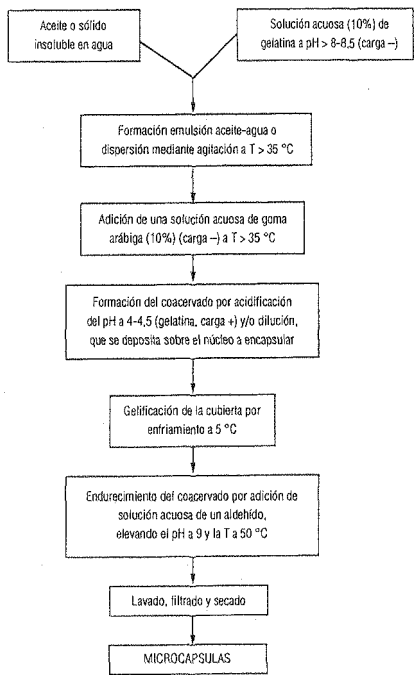


FIGURA 10.6. Diagrama de flujo correspondiente a un proceso de microencapsulación por coacervación compleja.

te reticulante (aldehído), elevando el pH mediante la adición de un álcali y aumentando gradualmente la temperatura a 50 °C para endurecer completamente las paredes de las microcápsulas. La última etapa es opcional. Finalmente, tras el lavado del agente endurecedor residual, las microcápsulas son aisladas por filtración, centrifugación o decantación y deshidratadas utilizando un alcohol (isopropanol). En la fotografía recogida en la figura 10.7 se observan, antes de aislamiento, coacervados de gelatina/quitosano perfectamente esféricos que contienen piroxicam en su interior.

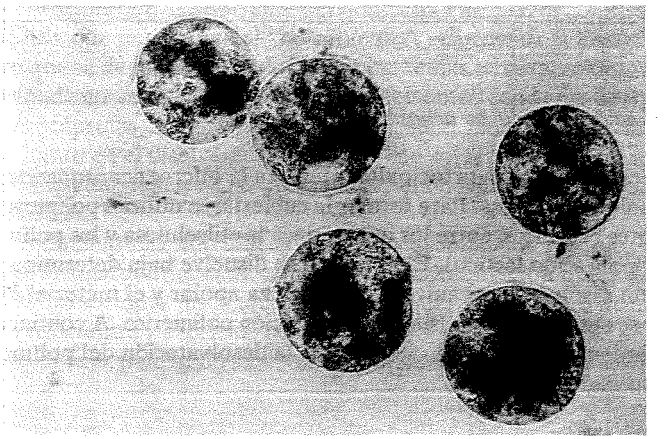


FIGURA 10.7. Fotografías obtenidas por microscopia óptica de coacervados de quitosano/gelatina que contienen piroxicam en su interior.

Numerosos principios activos han sido encapsulados utilizando el proceso de coacervación entre proteínas y polisacáridos, y en el cuadro 10.4 se recogen algunos ejemplos representativos. Sin embargo, esta técnica no se encuentra exenta de limitaciones. La primera de ellas la constituye el estrecho rango de pH en que tiene lugar la coacervación y, en consecuencia, en el que se pueden preparar microcápsulas. Este rango de pH puede, no obstante, ser ampliado mediante la adición al medio de coacervación de pequeñas cantidades de polímeros no iónicos solubles en agua (óxido de polietileno, polietilenglicol). Una segunda limitación está relacionada con la necesidad de reticular los coacervados gelatina-polisacárido para obtener las microcápsulas definitivas, ya que los agentes reticulantes utilizados, de tipo aldehídico (formaldehído, glutaraldehído) son tóxicos y pueden, además, reticular los medicamentos encapsulados.

CUADRO 10.4
Ejemplos de principios activos y de combinaciones proteína/polisacárido utilizados en la técnica de microencapsulación por coacervación compleja

PRINCIPIO ACTIVO	PROTEÍNA (CARGA +)	POLISACÁRIDO (CARGA –)
Tolbutamina, fenobarbital, sulfametoxazol	Gelatina	Goma arábiga
Sulfatiazol	Gelatina	Alginato sódico
Sulfatiazol	Gelatina	Pectina
Bromuro de metilescopalamina	Albúmina	Goma arábiga

B) Coacervación en medio no acuoso (en fase orgánica)

Esta técnica se utiliza principalmente para la microencapsulación de medicamentos solubles en agua. Para formar la cubierta, se utilizan polímeros solubles en disolventes orgánicos, entre los que destaca la etilcelulosa y los polímeros de la familia del poli(ácido láctico). El polímero se disuelve bajo determinadas condiciones en un disolvente orgánico de naturaleza apolar y el material que se va a encapsular se suspende o emulsifica en la solución polimérica. A continuación, por un procedimiento determinado se produce la desolvatación del polímero que se deposita alrededor del núcleo.

1. Coacervación por un cambio de temperatura

El procedimiento de microencapsulación por un cambio de temperatura implica la utilización de un polímero que es soluble en un disolvente orgánico a una temperatura elevada e insoluble en el mismo disolvente a temperatura ambiente. Generalmente, se utiliza la etilcelulosa que, siendo insoluble en ciclohexano a temperatura ambiente, se solubiliza a temperaturas próximas a la de ebullición de dicha sutancia (78-80 °C). El procedimiento consiste en suspender el principio activo que se va a encapsular (N-acetil-p-aminofeno) en una solución al 2% de etilcelulosa en ciclohexano a 80 °C. A continuación se procede al enfriamiento gradual, bajo agitación, de la solución hasta temperatura ambiente, lo que provoca la insolubilización o separación del polímero en forma de una fase líquida y su deposición alrededor de las partículas del material que se va a encapsular. A temperatura próxima a la ambiente, la cubierta se solidifica, obteniéndose las microcáspulas, que son recogidas por filtración o centrifugación y secadas.

Este procedimiento es muy sencillo y se puede aplicar a principios activos estables al calor, siendo numerosos los factores que pueden condicionar las características del producto final. Los diagramas de tres fases (polímero/disolvente/tem-

peratura) son de gran ayuda para establecer las regiones en las que se forma el coacervado.

2. Coacervación por adición de un "no solvente"

En este procedimiento de microencapsulación, la separación de fases es inducida por la lenta adición de un "no solvente" sobre una solución del polímero formador de cubierta en un disolvente orgánico adecuado, que contiene el material que va a encapsularse en suspensión. Se entiende por "no solvente" aquel disolvente que es miscible con el disolvente del polímero y en cual el polímero es insoluble. A medida que se adiciona el "no solvente", se provoca la insolubilización del polímero que se deposita alrededor de las partículas en suspensión. Al final del proceso, se añade un volumen elevado del "no solvente" con la finalidad de endurecer las microcápsulas El material que se encapsula, generalmente sólido, debe ser insoluble tanto en el disolvente como en el "no solvente", y las características del producto final dependen de las propiedades del núcleo y del volumen de "no solvente" añadido.

Este procedimiento ha sido utilizado para encapsular, por ejemplo, la escopolamina en acetoftalatobutirato de celulosa. Una combinación típica de polímero/disolvente/"no solvente" es la etilcelulosa (polímero), el cloruro de metileno o cloroformo (disolvente) y el éter de petróleo o hexano ("no solvente"). Otra combinación frecuente es poli(ácido láctico)/cloruro de metileno/n-heptano.

3. Adición de un polímero incompatible

Se basa en inducir la separación de fases añadiendo un polímero "incompatible" con el polímero formador de cubierta. Es incompatible el polímero que presenta una mayor solubilidad en el disolvente que el propio polímero de recubrimiento, no teniendo, en cambio, afinidad por el material que se va a encapsular. Por lo tanto, a medida que se añade el polímero incompatible, se produce la desolvatación del de recubrimiento, que se separa y deposita alrededor de las partículas suspendidas en el medio. En la práctica se han utilizado combinaciones de etilcelulosa (polímero de recubrimiento) y poliisobutileno y polietileno de bajo peso molecular (polímeros incompatibles). Otros polímeros formadores de cubierta utilizados con esta finalidad son el nitrato y acetato de celulosa y el polimetilmetacrilato, y otros polímeros utilizados para inducir la separación de fases son el polibutadieno y el polimetisiloxano; son disolventes comunes a los mismos el ciclohexano, el tolueno y la acetona.

En la práctica es frecuente combinar varios métodos para inducir la coacervación, por ejemplo un cambio de temperatura y la adición de un polímero incompatible. Este procedimiento fue utilizado para encapsular el ácido acetilsalicilíco

en etilcelulosa utilizando ciclohexano como disolvente y polietileno como polímero complementario.

En general, en los procedimientos de microencapsulación por coacervación en fase orgánica, la concentración del polímero formador de cubierta debe ser baja (alrededor del 2%) y el cambio de temperatura o variación de la composición del disolvente (la inducción de la coacervación) gradual, ya que un cambio brusco provocaría la precipitación incontrolada del polímero. Además, las gotículas de coacervado deben tener afinidad por el material que se va a encapsular y ser lo suficientemente fluidas como para depositarse alrededor de la superficie del mismo. Además, la agitación durante la coacervación ha de ser enérgica para evitar la aglomeración.

El principal inconveniente de estas técnicas está relacionado con la toxicidad de los disolventes, que, además, se utilizan en grandes cantidades. Por otra parte, no es posible incorporar otros materiales, como los plastificantes, a la pared, y es frecuente que las microcápsulas aparezcan aglomeradas debido a los disolventes orgánicos residuales en la cubierta. Este último inconveniente puede, en cierta medida, solventarse provocando un endurecimiento de la cubierta antes del aislamiento de las micropartículas mediante, por ejemplo, la adición de un volumen elevado de un "no solvente".

10.4.2. Extracción-evaporación del disolvente

Esta denominación ha sido normalmente asignada a un conjunto de procedimientos en los que se da como circunstancia común la formación de una emulsión que puede ser de tipo O/W y también O/O. En ambos casos, la fase interna de la emulsión es un disolvente orgánico que presenta una solubilidad limitada en la fase externa de la emulsión que puede ser agua o un aceite. Además, es fundamental la incorporación de un agente tensoactivo en la fase externa de la emulsión. El material de recubrimiento se encuentra siempre disuelto en la fase interna de la emulsión, por lo que estos procedimientos son de utilidad en aquellos casos en los que dicho material es de naturaleza lipofílica. Sin embargo, el medicamento puede encontrarse disuelto o disperso en la solución orgánica del material de recubrimiento, por lo que se puede conseguir la encapsulación de medicamentos de carácter hidrofílico y lipofílico. A continuación, se verán las particularidades de los procedimientos que se incluyen en esta denominación y que están siendo utilizados en la industria farmacéutica.

A) Extracción-evaporación del disolvente en el seno de una emulsión O/W

Beck y col. fueron los primeros en proponer este procedimiento a finales de los años 70 para la encapsulación de progesterona en microsferas de poli(ácido láctico). La técnica es muy sencilla y consta de las siguientes etapas (figura 10.8).

— Disolución del polímero (material de recubrimiento) en un disolvente orgánico que presente una baja solubilidad en agua, como, por ejemplo, el cloruro de metileno (solubilidad 2%) o el acetato de etilo (solubilidad 10%).
— Disolución o dispersión del medicamento en la solución orgánica del polímero.
— Emulsificación de la fase orgánica, en la que se encuentra el medicamento y el polímero, en una fase acuosa que contiene un agente tensoactivo (por ejemplo, alcohol polivinílico). Para ello, se requiere la utilización de un sistema de agitación.

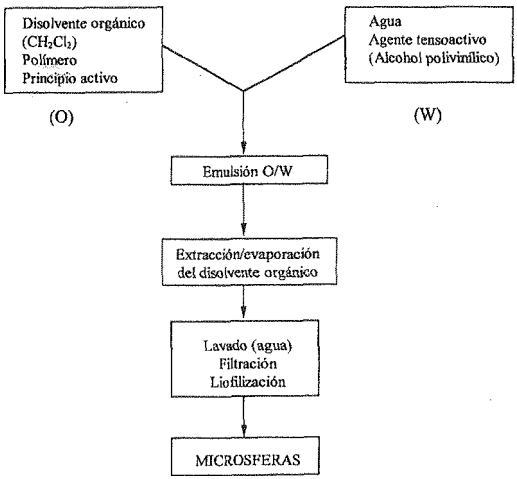


FIGURA 10.8. Diagrama de flujo del proceso extracción/evaporación del disolvente en el seno de una emulsión aceite/agua (O/W).

Una vez concluidas estas etapas el sistema se mantiene bajo agitación, pudiendo a continuación optar por dos vías distintas:

— Permitir la difusión lenta del disolvente orgánico hacia la fase externa acuosa y su posterior evaporación. De este modo, se conseguirá la precipitación gradual de polímero a medida que se va eliminando el disolvente, dando lugar a la formación de las microsferas.
— Incorporar a la emulsión un líquido que facilite la extracción del disolvente orgánico hacia la fase externa, consiguiendo así la precipitación rápida del polímero y, consecuentemente, la formación de las microsferas. El disolvente orgánico ha de ser soluble en el líquido de extracción y éste, a su vez,

tiene que ser miscible con la fase externa de la emulsión. Como líquidos de extracción para los disolventes orgánicos mencionados (cloruro de metileno y acetato de etilo) se han utilizado alcoholes.

Una vez conseguida la formación de las microsferas y, por consiguiente, la encapsulación de principio activo, se procede al aislamiento y lavado de las mismas, bien sea por filtración o por centrifugación. Por último, las microsferas se someten a un proceso de secado con el objeto de obtener un polvo fino.

Según se indicó, el medicamento ha de disolverse en la fase interna orgánica, por lo que este procedimiento es particularmente interesante para la encapsulación de medicamentos lipofílicos. Con el objeto de superar esta limitación, a finales de la década de los 80 se desarrolló un nuevo procedimiento de encapsulación cuyo fundamento se basa en el descrito, si bien permite la encapsulación de moléculas hieroglíficas. Este procedimiento se denomina "extracción-evaporación del disolvente en el seno de una emulsión W/O/W". En este caso, se introduce en la emulsión una fase interna acuosa en la que se disuelve el medicamento. Esta fase acuosa interna se emulsifica en una fase orgánica que contiene el polímero y seguidamente la emulsión W/O se incorpora a la fase acuosa en la que se encuentra el agente tensoactivo. Finalmente, la eliminación del disolvente orgánico (por extracción o evaporación) y el aislamiento de las partículas se lleva a cabo como se describió en el apartado precedente (figura 10.8). Este procedimiento se utiliza en la industria para la encapsulación de análogos del factor liberador de la hormona luteinizante. Además, esta técnica ha sido propuesta en la actualidad para la microencapsulación de vacunas. En la figura 10.9 se muestra una imagen tomada en el microscopio electrónico de barrido, en la que se aprecia el aspecto homogéneo de las microsferas de poli(ácido láctico) que contienen la vacuna antitetánica en su interior.

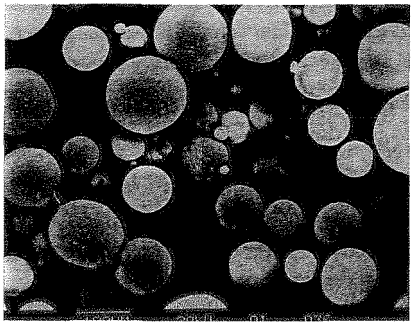


FIGURA 10.9. Fotografía obtenida por microscopia electrónica de barrido (SEM) de microsferas de poli(ácido láctico) que contienen la vacuna antitetánica en su interior.

Un aspecto muy interesante de estas técnicas de extracción-evaporación del disolvente en una fase externa acuosa radica en la posibilidad de controlar rigurosamente el tamaño de las partículas (cuadro 10.2). De este modo, adaptando razonablemente las variables del proceso, es posible reducir el tamaño hasta alcanzar valores submicrométricos (nanopartículas).

B) Extracción-evaporación del disolvente en el seno de una emulsión O/O

Este procedimiento consta de las mismas etapas que el anterior, si bien varía la naturaleza de los componentes implicados (figura 10.10):

— El polímero se disuelve en un disolvente orgánico, de naturaleza polar, y que presenta una solubilidad limitada en aceites (por ejemplo, acetona, metanol, acetonitrilo).
— El medicamento se incorpora a la disolución orgánica del polímero.
— La fase orgánica, donde se encuentra el medicamento y el polímero, se emulsifica en una fase oleosa que contiene un agente tensoactivo (lecitina, Span, etc.), mediante agitación. Como fase oleosa se puede utilizar cualquier aceite: mineral, de algodón, etc.

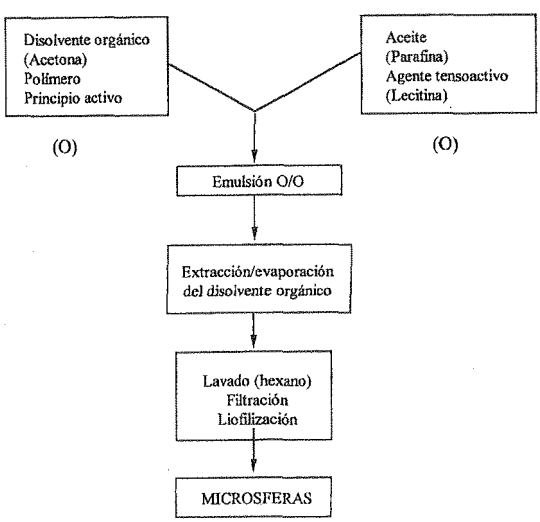


FIGURA 10.10. Diagrama de flujo del proceso extracción/evaporación del disolvente en el seno de una emulsión O/O.

Una vez concluidas estas etapas, el sistema se mantiene bajo agitación con el objeto de permitir la difusión continua del medicamento a la fase oleosa y su posterior evaporación, o bien se añade a la emulsión un agente extractor del disolvente orgánico que constituye la fase interna. Este agente extractor es otro disolvente orgánico, miscible con el aceite y también con el disolvente de polímero. Agentes como el éter de petróleo o el ciclohexano suelen ser eficaces para lograr una rápida extracción del disolvente y la posterior formación de las microsferas.

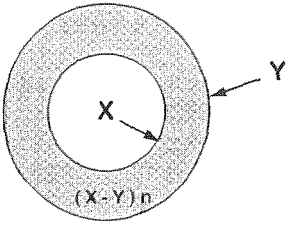
En este caso, las microsferas se aíslan por filtración y se lavan sucesivas veces con un disolvente orgánico para eliminar los restos de aceite. Por último, las microsferas se someten a un proceso de secado.

Se observa entonces que, con las diferentes variantes del método de extracción-evaporación, se puede conseguir la encapsulación de una amplia gama de medicamentos, incluyendo los muy lipofílicos o solubles en disolventes apolares (técnica O/W), moderadamente lipofílicos o solubles en disolventes polares (técnica O/O) y los hidrosolubles (técnica W/O/W). Por otro lado, se ha de destacar que, con todos ellos, se consigue la formación de microsferas, es decir que el medicamento se encontrará disperso en una matriz polimérica. Quizás el único inconveniente asociado a estos procedimientos radique en la necesidad de utilizar disolventes orgánicos, los cuales pueden quedar retenidos en las microsferas en cantidades apreciables, además de los problemas ecológicos que lleva implícitos su eliminación.

10.4.3. Polimerización interfacial

Este proceso se produce en el seno de una emulsión en cuya interfaz se desarrolla un proceso de polimerización, lo que da lugar a la formación de las microcápsulas. Este método es muy utilizado en otros ámbitos; sin embargo, en el campo de los medicamentos o materiales biológicos, su interés ha sido muy escaso. Merece la pena destacar únicamente el método propuesto por Chang para la formación de microcápsulas de poliamida (nylon) como consecuencia de la reacción interfacial de los monómeros hexametilenodiamina y cloruro de sebacoilo. Dicho método consiste en la disolución independiente de cada uno de los monómeros en dos disolventes inmiscibles: la hexametilenodiamina se disuelve en agua y el cloruro de sebacoilo se disuelve en un disolvente orgánico; a continuación, se incorpora la fase acuosa a la oleosa, que contiene un agente tensoactivo, lo que da lugar a la formación de una emulsión de agua en aceite (W/O). Ambos monómeros migran a la interfaz agua/aceite, produciéndose, a ese nivel, una reacción de policondensación que provoca la formación de microcápsulas (figura 10.11). Este método fue propuesto por Chang para la encapsulación de proteínas y enzimas; sin embargo, su utilización en el campo de los medicamentos se ha restringido al marco de la investigación. Los principales inconvenientes radican en la presencia de monómeros tóxicos residuales y en la posible reacción de polimerización del principio activo que se va a encapsular. Este pro-

cedimiento ha sido, sin embargo, utilizado rutinariamente en la industria agroquímica para la encapsulación de pesticidas y herbicidas.



X = hexametilenodiamina
Y= cloruro de sebacoilo

(X-Y)n = NYLON

FIGURA 10.11. Esquema de la formación de una cubierta de nylon por polimerización interfacial a partir de cloruro de sebacoilo y hexametilenodiamina.

10.4.4. Atomización y atomización-congelación

Estos dos métodos de microencapsulación, que transcurren en una etapa única, presentan la ventaja de su extraordinaria rapidez y sencillez, lo que los convierte en muy útiles para la producción industrial de micropartículas. Se trata de procedimientos que, al igual que el de recubrimiento en lecho fluido, muchos autores califican como físicos o mecánicos, y se basan en la pulverización del polímero disuelto o fundido que contiene el medicamento en una cámara de evaporación o enfriamiento.

A) Atomización

El principio activo se disuelve o dispersa en una solución del polímero en un disolvente adecuado y la mezcla se pulveriza en una cámara en cuyo interior circula aire caliente (150-200 °C) capaz de suministrar la temperatura de vaporización necesaria para eliminar el disolvente del material de cubierta, con lo que se obtiene el producto microencapsulado. En la figura 10.12 se representa de manera esquemática los distintos elementos de un atomizador, que consta de una cámara en la que circula una corriente de aire caliente y un dispositivo para pulverizar la mezcla polimérica en forma de pequeñas gotas líquidas en el interior de dicha cámara; allí, a medida que se evapora el disolvente, se deposita el polímero en forma de cubierta

esférica alrededor de una o más partículas de medicamento. La mayor parte de las microsferas son recogidas en un colector después de haber sido separadas de los gases efluentes a su paso a través de un ciclón separador, si bien una pequeña fracción es recuperada a partir de la cámara de secado.

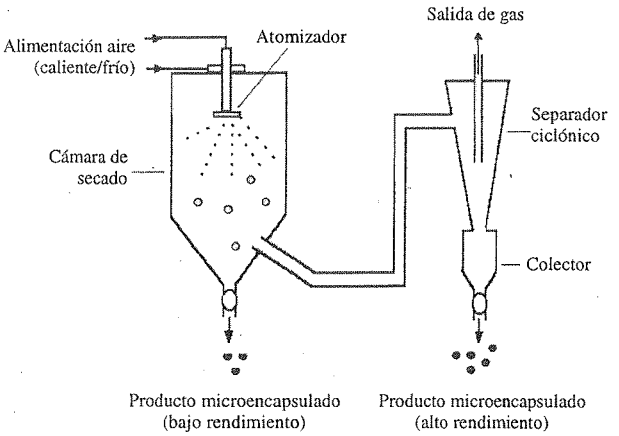


FIGURA 10.12. Esquema de las diferentes partes de un atomizador.

La microencapsulación por atomización es un método simple, reproductible, rápido, y poco dependiente de las características de solubilidad del medicamento y polímero. Entre los factores que influyen sobre las propiedades de las microsferas se puede destacar la forma y tamaño del sistema utilizado para producir la dispersión del líquido en la cámara (boquilla de atomización, disco rotativo), la velocidad de pulverización y temperatura utilizada en el proceso, la concentración y viscosidad de la solución polimérica, el tamaño de partícula del principio activo (si se encuentra disperso), el empleo de sustancias coadyuvantes (plastificantes), etc.

Se utilizan tanto polímeros solubles en agua como solubles en disolventes orgánicos. Como ejemplos de polímeros hidrofílicos se puede citar la carboximetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, la gelatina, la goma arábiga y el quitosano, y como polímeros hidrofóbicos la etilcelulosa, el poli(ácido láctico) y el ácido poliláctico-poliglicólico. Los disolventes pueden ser de naturaleza acuosa u orgánica, y es frecuente utilizar mezclas hidroalcohólicas, mezclas agua-acetona y cloruro de metileno. Mediante esta técnica han sido encapsuladas, por ejemplo, la progesterona y la teofilina en poli(ácido láctico) utilizando cloruro de metileno como disolvente; para ello, la progesterona fue previamente disuelta, y la teofilina, dispersada en la solución polimérica.

Este procedimiento ofrece importante ventajas con respecto a otras técnicas de microencapsulación, entre las que se puede destacar:

— Su gran versatilidad en lo que se refiere a la gran variedad de polímeros y principios activos susceptibles de uso, tanto solubles como insolubles en agua.
— Permite la encapsulación de principios activos termolábiles, ya que, si bien se utiliza aire a temperatura elevada, el tiempo de contacto con las gotículas en dispersión es muy corto, y el proceso de evaporación del disolvente a partir de las mismas, muy rápido. Además, si se utilizan disolventes orgánicos, las temperaturas pueden reducirse considerablemente; así, por ejemplo, son suficientes 30 o 40 °C para evaporar el cloruro de metileno.
— En el caso de sustancias sensibles a la humedad, se pueden utilizar disolventes no acuosos.
— Es un método fácilmente transferible a escala industrial, debido a la rapidez y simplicidad del proceso.
— Los niveles de disolventes residuales son inferiores a los obtenidos con otras técnicas de microencapsulación que utilizan disolventes orgánicos.
— No hay fugas de medicamento hacia la fase externa ya que ésta va a estar constituida por el aire.
— Es posible realizar preparados asépticos.

Sin embargo, este procedimiento de microencapsulación no está exento de limitaciones; entre éstas cabe citar:

— Dependiendo del polímero utilizado, es frecuente obtener fibras en vez de microsferas, por lo que parámetros del proceso tales como la temperatura, el flujo de aire y la velocidad de atomización deberán de ser cuidadosamente optimizados.
— Las microsferas obtenidas tienden a ser bastante porosas, por lo que, si bien son adecuadas para encubrimientos de sabor, lo son menos para el control de la liberación.
— Coste elevado del utillaje.
— Bajos rendimientos de producción (menos del 50%) en comparación con otros métodos.

B) Atomización-congelación

Este procedimiento se diferencia del anterior en que, en lugar de atomizar el material formador de cubierta disuelto, éste es sometido a un proceso de fusión, pulverizándose a continuación (a una temperatura suficientemente elevada) la masa fundida en una cámara en la que circula una corriente de aire frío (20 °C) o un gas

previamente enfriado. El principio activo va incorporado en la masa fundida, disuelto o dispersado en la misma. Los materiales utilizados para formar la cubierta son productos de bajo punto de fusión entre los que destacan las ceras, las grasas y los ácidos grasos, los cuales, si bien son sólidos a temperatura ambiente, se funden a una temperatura relativamente baja (40-50 °C). Es una técnica muy adecuada para la encapsulación de compuestos termolábiles, como lo demuestra la microencapsulación del péptido somatotropina.

Utilizando este procedimiento también se han preparado microsferas de sulfaetiltiodiazol en aceite de castor hidrogenado. Las partículas de medicamento son suspendidas en el excipiente fundido a 110 °C, y la suspensión atomizada-congelada en la cámara fría mediante una atomizador de disco centrífugo. Se obtienen microcápsulas esféricas que, una vez formuladas en forma de suspensión acuosa, exhiben propiedades de cesión sostenida del compuesto encapsulado.

10.4.5. Suspensión en aire o recubrimiento en lecho fluido

Se trata de un procedimiento de microencapsulación físico o mecánico que se limita únicamente al recubrimiento de partículas sólidas de medicamento con un material determinado, lo que da lugar a estructuras tipo reservorio. El proceso transcurre en unos aparatos denominados "aparatos de recubrimiento en lecho fluido" de los cuáles el más difundido es el *sistema Wurster.* Según se muestra en el esquema presentado en la figura 10.13, este sistema consta de una malla metálica en la que se colocan las partículas de medicamento que se desean recubrir; estas partículas se mantienen en suspensión gracias a la circulación de una corriente de aire en sentido ascendente a través de la malla metálica. Además, desde la parte inferior del sistema, se introduce la solución del material de recubrimiento dispersada bajo la forma de muy finas gotículas, las cuales se depositan sobre las partículas de medicamento. La corriente de aire desplaza a las partículas recubiertas hacia la parte superior del sistema donde se produce la solidificación de la cubierta y, finalmente, caen de nuevo en la malla metálica del sistema, pudiendo repetirse sucesivas veces este ciclo de recubrimiento. El principio de recubrimiento de todos los sistemas de lecho fluido es el mismo, de modo que estos sistemas difieren únicamente en la colocación del atomizador de la solución de recubrimiento (superior, inferior o lateral) y en la trayectoria de flujo de las partículas.

Este sistema presenta la extraordinaria ventaja de ser muy versátil en lo que se refiere al tipo de materiales de recubrimiento utilizables, incluyendo polímeros hidrofílicos disueltos en un medio acuoso, polímeros hidrofóbicos disueltos en un disolvente orgánico y también grasas que se someten a un proceso de fusión antes de su dispersión sobre las partículas de medicamento que se pretenden recubrir. Además, permite el recubrimiento de cualquier tipo de medicamento sin que exista ninguna de restricción en cuanto a las propiedades fisicoquímicas del mismo. Sin

embargo, su limitación más importante se refiere a la irregularidad de las partículas recubiertas en lo relativo a formas y tamaños. Además, en general, si se quiere asegurar el recubrimiento de todas las partículas medicamentosas, se han de realizar varios ciclos de recubrimiento, lo que conlleva el consumo de una cantidad importante de material de recubrimiento.

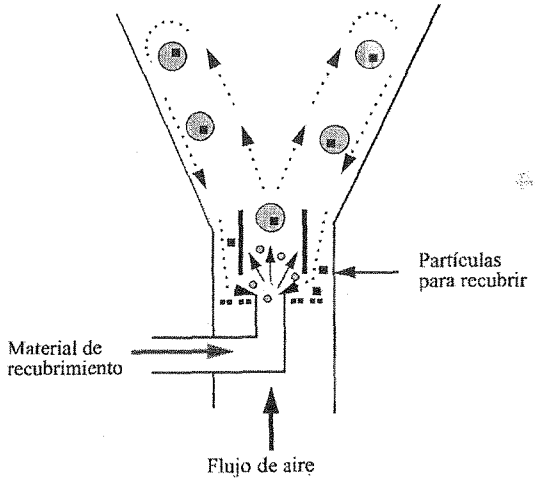


FIGURA 10.13. Detalle de la cámara de recubrimiento del equipo Wurster.

10.4.6. Gelificación iónica

En esta técnica la formación de la cubierta de las microcápsulas tiene lugar por una reacción de gelificación iónica entre un polisacárido y un ion de carga opuesta. Este procedimiento tiene su origen en la encapsulación de células vivas *(tecnologías de inmovilización)*; así, por ejemplo, se han encapsulado células de Islotes de Langerhans, cuya finalidad sería producir insulina tras su administración a pacientes diabéticos, y células hepáticas, para ser utilizadas en el tratamiento de lesiones fulminantes del hígado. El procedimiento respeta la viabilidad de las células encapsuladas, ya que las cubiertas obtenidas son permeables y permiten la libre difusión de pequeñas moléculas, del tipo de la glucosa y otros nutrientes.

Generalmente, se recurre a la gelificación de alginato sódico (polianión) con cloruro cálcico (catión). El método consiste en suspender el compuesto que se va a encapsular en una solución acuosa de alginato sódico, adicionando la mezcla, mediante goteo, sobre una solución acuosa de $CaCl_2$ que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada (figura 10.14). Al entrar la gota de alginato sódico en contacto con Ca^{2+}, se produce la gelificación instantánea de la misma,

obteniéndose una membrana "transitoria" de alginato cálcico que es insoluble en agua pero permeable. La reacción que tiene lugar es:

$$2\text{Na-Alginato} + Ca^{2+} \rightarrow \text{Ca-Alginato} + 2Na^{+}$$

A continuación se puede obtener una cubierta "definitiva" por adición de una solución de un policatión del tipo de la polilisina o poliarginina, que reemplaza a los iones de calcio de la superficie de las cápsulas, produciendo la reticulación de la misma. Las microcápsulas obtenidas son aisladas por los procedimientos habituales. Cuando se encapsulan células vivas, es conveniente adicionar una solución de citrato sódico para producir la licuefacción del interior de la cápsula (núcleo líquido), lo que facilitará el posterior intercambio de nutrientes con el medio exterior.

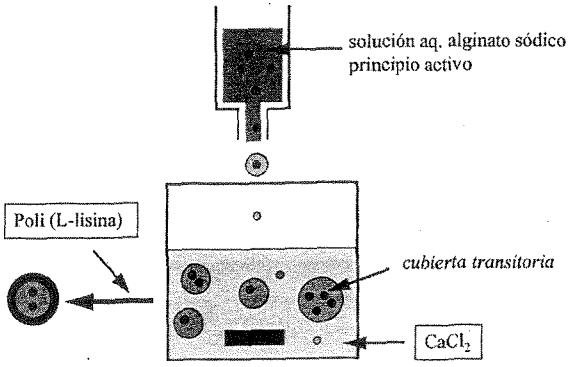


FIGURA 10.14. Esquema de la preparación de microcápsulas por la técnica de gelificación iónica.

Entre los principios activos encapsulados utilizando esta técnica, se puede citar la cafeína, la quinidina, el salicilico y la sulfadiazina; los rendimientos de encapsulación son más elevados en el caso de principios activos insolubles en agua.

Entre los numerosos factores que influyen en las características de las micropartículas obtenidas, cabe mencionar el método seguido para adicionar el alginato sobre el cloruro cálcico, el tipo y características del polímero (peso molecular, concentración), la concentración de agente gelificante y tiempo de gelificación y la adición o no de sustancias reticulantes. Tradicionalmente, para efectuar el goteo de la solución de alginato sobre el cloruro cálcico, se utilizaba una jeringa o pipeta que daba lugar a la formación de gotas de alginato de tamaño elevado y cápsulas superiores a 1 mm (denominadas *"beads"*). Recientemente se han ideado distintos procedimientos para conseguir un tamaño de partícula en el rango de las

micras. Entre ellos se puede señalar el sistema de atomización *Turbotak*, con el que es posible conseguir una dispersión de gota muy pequeña: puede llegar a reducirse el tamaño de partícula hasta 1 µm. Este dispositivo consiste en un cilindro hueco con dos cámaras. A la cámara exterior se hace llegar aire comprimido, y en la cámara interior es introducida la solución de alginato sódico a través de una bomba de infusión. Al entrar en contacto ambos fluidos, se produce una nube muy fina de alginato sódico que sale a través de la boquilla del *Turbotak* hacia una bandeja que contiene la solución de cloruro cálcico.

El principal interés de esta técnica radica en que el proceso transcurre en condiciones extremadamente suaves (no se utilizan disolventes orgánicos, de agitación enérgica y calor y de agentes reticulantes perjudiciales), por lo que resulta muy atractiva para la encapsulación de moléculas que se degradan cuando se utilizan otros procedimientos de microencapsulación. El principal inconveniente está relacionado con la dificultad de controlar la velocidad de liberación de la molécula encapsulada, que suele ser muy rápida.

10.5. Caracterización de las microsferas

Las microsferas obtenidas por cualquiera de los procedimientos descritos deben ser caracterizadas y controladas de acuerdo con unos ensayos que aseguren su calidad y homogeneidad, así como su comportamiento biofarmacéutico. Algunos de estos ensayos son comunes a otras formas farmacéuticas, mientras que otros, que se incluyen en este apartado, son característicos de las microsferas:

— Características morfológicas, estructura interna y tamaño de partícula.
— Rendimiento de producción.
— Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo.
— Estudio de liberación de la molécula activa.
— Estado físico e interacciones polímero-principio activo.

10.5.1. Características morfológicas, tamaño de partícula y estructura interna

La determinación de las características morfológicas (forma superficial) y del tamaño y distribución de tamaños de las microsferas es de gran importancia, especialmente cuando éstas van a ser administradas por vía parenteral.

Para analizar la morfología de las microsferas, se recurre normalmente a técnicas de microscopia óptica y microscopia electrónica de barrido (SEM) que también permiten detectar la posible agregación de las partículas, así como determinar el tamaño de las mismas. En las figuras 10.9 y 10.15 se muestran imágenes, obtenidas por técnicas de SEM, de microsferas con características superficiales muy diferentes. En estas fotografías se puede apreciar claramente la superficie lisa y

homogénea de las microsferas de poli(ácido láctico) obtenidas por un procedimiento de doble emulsión (W/O/W)/evaporación del disolvente (figura 10.9), en contraposición a la superficie porosa e irregular de las microsferas de acetobutirato de celulosa obtenidas por el mismo procedimiento (figura 10.15).

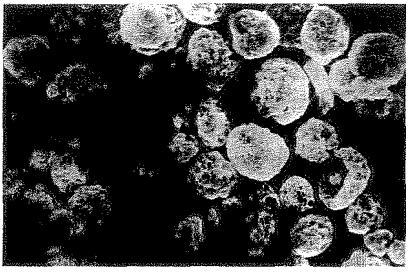
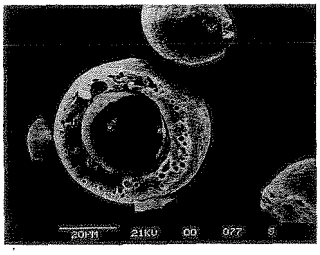


FIGURA 10.15. Imagen obtenida por SEM de microsferas de acetobutirato de celulosa preparadas por un método de doble emulsión que contienen en su interior el medicamento dispersado en un polímero hidrofílico.

Por otra parte, la observación por microscopia electrónica de barrido de los cortes transversales de las micropartículas permite caracterizar la estructura interna de las mismas. Por ejemplo, en las fotografías mostradas en la figura 10.16 se puede diferenciar claramente la estructura interna de una microcápsula de tipo reservorio (figura 10.16a) de la estructura interna de una microsfera de tipo matricial (figura 10.16b).

(a)



(b)

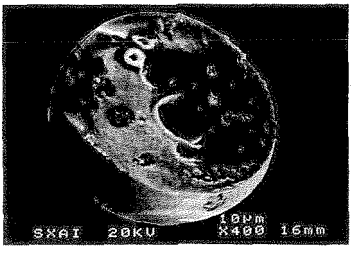


FIGURA 10.16. Imágenes obtenidas por SEM a partir de cortes transversales de micropartículas que presentan estructura de tipo reservorio (a) y matricial (b).

El tamaño y la distribución de tamaños de las microsferas se determinan empleando técnicas microscópicas, de tamización, sedimentación, técnicas de difracción de rayos láser y el método Coulter Counter®.

10.5.2. Rendimiento de producción

El rendimiento de producción refleja el porcentaje de microsferas obtenidas con respecto a la cantidad total de material (principio activo + polímero) empleado. Se trata de un control muy importante desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta el elevado coste de la mayoría de los polímeros y principios activos utilizados. Es, por lo tanto, conveniente recuperar en forma de microsferas la mayor cantidad posible del material de partida.

10.5.3. Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo

El contenido en principio activo o capacidad de encapsulación hace referencia a la cantidad de medicamento encapsulado en las microsferas. Se calcula utilizando la siguiente relación:

$$\text{Contenido p.a. (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microsferas}} \times 100$$

El rendimiento o eficacia de encapsulación se calcula a partir de la relación entre el principio activo encapsulado y el teórico o en disposición de ser encapsulado, a partir de la expresión:

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

Para cuantificar la cantidad de principio activo encapsulado en las microsferas, habrá que disolver previamente el polímero formador de cubierta en un disolvente adecuado o extraer el principio activo utilizando un disolvente en el cual el compuesto activo es soluble y el polímero insoluble.

Interesa que tanto el contenido en principio activo como la eficacia de encapsulación sean lo más elevados posibles. Es decir, es importante incorporar la mayor cantidad posible de principio activo por peso de microsferas al objeto de que el peso final de la formulación no sea excesivo; además, interesa desde un punto de vista económico que todo o prácticamente todo el principio activo utilizado en el proceso sea encapsulado.

10.5.4. Estudio de liberación de la molécula activa

Al igual que en otras formas farmacéuticas de liberación controlada, el estudio de liberación *in vitro* de la molécula activa a partir de las microsferas es muy importante. La liberación del principio activo está gobernada por una serie de factores que son dependientes del polímero, del medicamento y de la propia microsfera. Entre los primeros se puede citar el tipo de polímero (insoluble, solubilidad pH-dependiente), su peso molecular y estado cristalino. Entre los parámetros relacionados con el medicamento, destaca la solubilidad del mismo y su peso molecular. Por último, factores dependientes de la propia microsfera son, por ejemplo, el tipo de estructura interna (reservorio o matricial) y el contenido teórico de medicamento con respecto al polímero.

Para realizar el estudio de liberación se puede utilizar el procedimiento especificado por la USP, así como métodos de flujo, agitación de viales, membranas de diálisis, etc. Las microsferas son incubadas en el medio, añadiendo un agente tensoactivo de ser necesario (moléculas activas de tipo proteico o peptídico).

Las macromoléculas de tipo proteico y peptídico son inestables en el medio de liberación y generalmente se liberan en pequeñas cantidades a partir de las microsferas biodegradables en que son encapsuladas. En consecuencia, para caracterizar su liberación, es más conveniente determinar la cantidad remanente en las microsferas en vez de la cantidad liberada. Con esta finalidad, a determinados intervalos de tiempo, la suspensión de microsferas es centrifugada y el sobrenadante eliminado.

10.5.5. Estado físico e interacciones medicamento-polímero

La mayoría de los procedimientos de microencapsulación implican un mezclado íntimo entre el polímero y el principio activo, por lo que pueden tener lugar diversas interacciones fisicoquímicas que pueden influir en la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica final. En consecuencia, es conveniente caracterizar el estado físico del polímero y principio activo por separado y del principio activo en la microsfera (principio activo disuelto o dispersado en el polímero) y poner de manifiesto la posible existencia de interacciones medicamento-excipiente. Para ello se recurre a técnicas espectroscópicas del tipo de difracción de rayos X, infrarrojos (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), así como a técnicas de análisis térmico diferencial (DSC, ADT).

Además de estos estudios, estará también indicado realizar controles de disolventes orgánicos residuales (técnicas de cromatografía de gases) si las microsferas han sido preparadas por procesos que impliquen la utilización de disolventes. Por otra parte, habrá que garatizar la esterilidad y ausencia de pirógenos en productos para administración parenteral y realizar ensayos de resistencia mecánica en aquellas microsferas que se vayan a someter a continuación a una compresión, etc. Si

las microcápsulas son formuladas en suspensiones, un objetivo crucial será minimizar la difusión del principio activo al medio suspensor y mantener las propiedades originales de las microcápsulas durante el almacenamiento, por lo que estará indicado realizar estudios de estabilidad.

10.6. Criterios para la selección de materiales y procedimientos de microencapsulación

De los comentarios expuestos, relativos a las diferentes técnicas de microencapsulación, se desprende la posibilidad de una selección racional del procedimiento de microencapsulación, selección en la cual se tendrán en cuenta una serie de criterios:

— En primer lugar, se ha de considerar la vía de administración de la formulación. En la actualidad, las micropartículas se administran únicamente por vía oral o bien vía parenteral (intramuscular o subcutánea); no obstante, trabajos de investigación recientes muestran un campo prometedor hacia la utilización de partículas para la administración sistémica de principios activos por vía intravenosa y también por vía nasal. De este modo, si se trata de la vía subcutánea o intramuscular, es importante que las partículas presenten forma esférica y un tamaño inferior a 100 μm, con el objeto de facilitar su inyectabilidad. Estos requerimientos se agudizan cuando se trata de la vía intravenosa, en cuyo caso es imprescindible que las partículas tengan un tamaño submicroscópico (nanopartículas) con el objeto de evitar la obstrucción de los capilares sanguíneos. Por el contrario, en el caso de la vía oral, el tamaño y la forma de las micropartículas carece de relevancia.
— Partiendo de la consideración de la vía de administración por la que se han de administrar las partículas, se procede a la selección del material de microencapsulación. Ciertamente, cuando se trata de una vía parenteral, es imprescindible que el material sea de tipo biodegradable; mientras que en el caso de la vía oral se requiere únicamente que el material no cause alteraciones gastrointestinales y que no se absorba sistémicamente. Debido a ello, la gama de materiales que se encuentran en formulaciones parenterales se limita en la actualidad a la familia del poli(ácido láctico) y de sus copolímeros con el ácido glicólico. Estos polímeros son hidrofóbicos, característica que condiciona el procedimiento de microencapsulación. Cuando se trata de la administración oral, la variedad de polímeros disponibles es muy amplia, así como el tamaño y forma de las partículas administrables por esta vía.
— Las propiedades fisicoquímicas del principio activo son primordiales en la selección del procedimiento de encapsulación con vistas a conseguir un adecuado rendimiento de encapsulación. Características decisivas son el coeficiente de reparto y la estabilidad de la molécula en las condiciones propias

del proceso, por ejemplo la estabilidad frente a la temperatura, frente a los disolventes orgánicos, frente a la agitación, etc. No obstante, se ha de considerar, además, la estructura química de la molécula, la cual ayuda a deducir, en incluso predecir, posibles interacciones con el material de recubrimiento. Es importante tener presente, además, que las propiedades fisicoquímicas del principio activo condicionan su distribución en el seno de las micropartículas, aspectos también dependientes del proceso de microencapsulación y del material de recubrimiento. Además, este conjunto de factores influye en la velocidad y modo de liberación del principio activo encapsulado.

— Los aspectos económicos y medioambientales son también criterios altamente selectivos en la elección de los materiales y procedimientos para el desarrollo de una nueva forma microencapsulada de un determinado medicamento. Se trata, por consiguiente de seleccionar aquellos parámetros de formulación y aquellas condiciones del proceso de fabricación que representen un bajo coste (relación beneficio-coste favorable) y que no lleven asociados riesgos ecológicos

Bibliografía

Benitas, S.: *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications.* Marcel Dekker Inc. New York, 1996.

Deasey, P.: *Microencapsulation and Related Drug Processes.* Marcel Dekker Inc. New York, 1984.

Donbrow, M.: *Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy.* CRC Press. Boca Raton, FL, 1992.

Kondo, A.: *Microcapsule Processing and Technology.* Marcel Dekker Inc. New York, 1979.

Nixon, J. R.: *Microencapsulation.* Marcel Dekker Inc. New York, 1976.

11

Agua para usos farmacéuticos

El agua es el excipiente o vehículo más utilizado en Farmacia. Sus características fisicoquímicas le confieren excelentes propiedades como disolvente para sustancias iónicas y polares; estas propiedades se deben a su elevada constante dieléctrica, a su momento dipolar y a su carácter anfiprótico, el cual le proporciona capacidad para la formación de puentes de hidrógeno. Debe indicarse, además, que se trata de un líquido fisiológico y, por lo tanto, bien tolerado por el organismo y no tóxico. Su uso en preparados farmacéuticos resulta prácticamente inocuo.

11.1. Aplicaciones del agua en Farmacia

Las aplicaciones farmacéuticas del agua son las que se indican a continuación:

— Vehículo para un gran número de preparados farmacéuticos.
— Líquido de lavado (sola o con detergentes) para la maquinaria y utensilios utilizados en la fabricación de medicamentos, así como para la limpieza de los frascos o envases que van a contener medicamentos.
— Medio de transferencia térmica: vapor para calentamiento, agua de refrigeración, etc.

En este capítulo se estudian las características que debe presentar el agua para su utilización en los dos primeros aspectos comentados, así como los procedimientos para su obtención, puesto que la última aplicación (medio de transferencia térmica) no requiere el uso de agua con especiales controles sanitarios.

11.2. Tipos de agua

En las farmacopeas se identifican varios tipos de agua que, según su modo de obtención o preparación, poseen diferentes características que determinan su campo de utilización. Para cada uno de ellos se establecen los requisitos que deben cumplir.

11.2.1. Agua potable

El agua potable posee características adecuadas para el consumo humano. Según su origen, puede contener cantidades variables de sustancias disueltas o en suspensión e impurezas biológicas que no deben superar límites que representen algún perjucio para la salud.

Para conseguir las exigencias mínimas, desde su captación hasta que se envía a la red de suministro, sufre una serie de tratamientos, de los cuales los más importantes son la sedimentación, el tratamiento con carbón activo, la ozonización y la cloración.

A partir del agua potable se obtienen los distintos tipos de agua utilizados en Farmacia.

11.2.2. Agua purificada

Es un líquido límpido, incoloro, inodoro e insípido, obtenido por desmineralización del agua potable mediante un método adecuado (destilación, intercambio iónico, etc.). En la farmacopea se indican los límites de acidez y alcalinidad, la concentración de aniones y cationes tolerados, las sustancias oxidables, así como del residuo seco.

Se emplea para la fabricación de la mayoría de las formas farmacéuticas. Cuando se utiliza para elaborar disoluciones para diálisis, el agua purificada debe cumplir con un ensayo adicional referente al contenido límite de aluminio.

Aunque la farmacopea no da indicación acerca de la pureza microbiológica del agua purificada, el farmacéutico debe tenerla en cuenta cuando la utiliza.

11.2.3. Agua para preparación de inyectables

Es el agua destinada a la preparación de medicamentos de uso parenteral como excipiente acuoso o para la disolución o dilución de preparados parenterales de preparación extemporánea.

Se obtiene por destilación a partir de agua potable o purificada. Debe cumplir con unas indicaciones específicas y estar libre de pirógenos.

Dentro del agua para preparación de inyectables se debe distinguir entre:

— *Agua para preparaciones inyectables a granel.* En este caso, tras la destilación, el agua debe recogerse y conservarse en condiciones que eviten el crecimiento de microorganismos y cualquier otra contaminación.
— *Agua estéril para preparaciones inyectables.* Es el agua para preparados inyectables a granel distribuida en ampollas o recipientes adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones que aseguren que el producto se mantenga exento de pirógenos. Además, examinada en condiciones adecuadas de visibilidad, debe estar exenta de partículas en suspensión.

11.3. Métodos de obtención de agua para uso farmacéutico

A partir del agua de red, y en función sus características fisicoquímicas, se utilizan distintos métodos para obtener agua purificada.

La descalcificación es un proceso primario para el tratamiento del agua de red que consiste en eliminar los iones Ca^{+2} y Mg^{+2}. También se denomina "ablandamiento del agua". Se utiliza un intercambiador de cationes que se regenera con una solución de cloruro sódico. Todas las sales del agua tratada se transforman en sales de sodio. El grado hidrotimétrico del agua tratada es prácticamente nulo. Su pH y su alcalinidad permanecen invariables. Es la depuración más simple que se realiza a partir del agua de red.

11.3.1. Destilación

La destilación es un proceso de fundamental importancia en la producción de agua para uso farmacéutico, especialmente cuando el agua está destinada a la fabricación de inyectables.

La destilación, desde el punto de vista general, es una operación de separación en la que, por cambio de estado físico (vaporización), es posible separar un líquido de los sólidos disueltos en él o bien separar los líquidos componentes de una mezcla. Consiste en someter los diversos constituyentes de la mezcla a condiciones de evaporación diferenciales. Como es sabido, el proceso de destilación depende de la temperatura y de la presión, factores que están íntimamente relacionados. La operación requiere aporte de energía y se realiza en aparatos denominados "destiladores". Todos los dispositivos modernos que se utilizan en la industria se caracterizan por el aprovechamiento de energía y la reducción de la cantidad de agua necesaria para la refrigeración.

A nivel industrial se utilizan tres sistemas:

— Destilador de efecto simple.
— Destilador de doble efecto.
— Destilador por termocompresión.

Generalmente, los destiladores se alimentan con agua desmineralizada obtenida por bipermutación y, de este modo, se evita la formación de depósitos calcáreos.

A) Destilación por efecto simple

Mediante este procedimiento, el agua se evapora por calentamiento y posteriormente se condensa, enfriándola mediante un circuito de agua fría.

El dispositivo que se utiliza (figura 11.1) consta de dos partes:

— *El evaporador.* Se alimenta, a nivel constante, con agua desmineralizada y se calienta mediante resistencias eléctricas protegidas con cuarzo o con vapor de agua sobrecalentado ($t > 100$ °C) que circula por el interior de una canalización. En la parte superior suele disponerse un deflector, con el fin de evitar que la corriente de vapor pueda arrastrar gotículas de líquido no destilado hacia el condensador.

— *El condensador* o *refrigerante.* En él se condensan los vapores. Para abaratar el proceso, el agua que se va a destilar se puede utilizar para refrigerar el vapor, haciéndola circular por la camisa que rodea el serpentín. De este modo se consigue un precalentamiento de la misma antes de su introducción en el evaporador, reemplazando, en igual cantidad, el agua que abandona este último recipiente transformada en vapor. Como consecuencia de la mayor cantidad de agua requerida en la refrigeración, el resto se pierde.

Tanto el evaporador como el condensador son, en general, de acero inoxidable o de vidrio neutro para evitar la cesión de impurezas al agua que se destila.

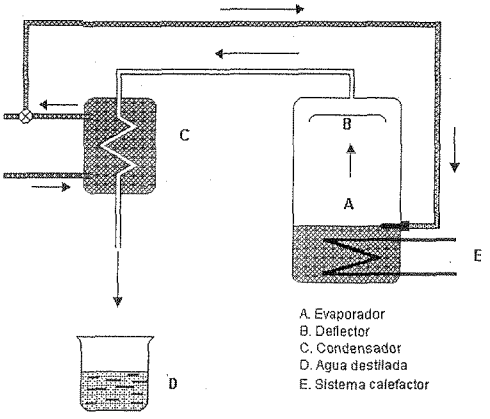


FIGURA 11.1. Destilador de efecto simple.

B) Destilación por efecto doble

Se trata de un aparato más complejo, concebido para una recuperación importante de calorías. El más simple consta de dos evaporadores de acero inoxidable, un condensador y un refrigerante. El agua que alimenta las calderas es agua descalcificada o desionizada, la cual atraviesa en primer lugar el condensador, con lo que aumenta su temperatura (tiene lugar una recuperación de calorías) y se reparte en ambas calderas manteniéndolas a nivel constante. Este dispositivo se esquematiza en la figura 11.2.

— La *caldera 1,* o *de primer efecto,* se calienta por un serpentín por el que circula vapor sobrecalentado (por ejemplo a una presión de 2 atm la temperatura del vapor será de 120 °C). También en este caso, se puede calentar con resistencias eléctricas. En esta caldera se mantiene, además, una presión superior a 1 atmósfera, de modo que el agua hierve a temperatura superior a 100 °C. Para una presión de 1,5 atm, el agua hierve a 110 °C.
— El vapor generado en la *caldera de primer efecto* (110 °C) llega a la *caldera 2,* o de *segundo efecto,* que se encuentra a presión atmosférica, por lo que el agua hierve a 100 °C.
— El vapor generado en la *caldera de segundo efecto* se condensa en el serpentín del condensador donde cede calorías al agua con la que se alimentan las calderas o evaporadores. El agua, ya condensada, termina de enfriarse en el refrigerante, donde se une con el agua obtenida al condensarse el vapor procedente de la caldera 1, puesto que, al ceder calor para calentar el agua de la caldera 2, se condensa. Este último refrigerante está atravesado por un serpentín alimentado con agua potable.

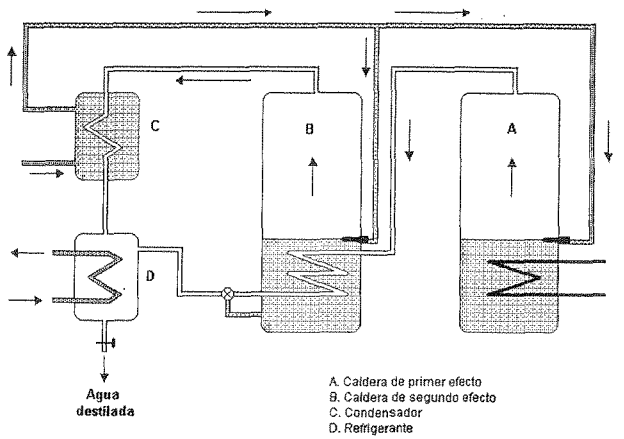


FIGURA 11.2. Destilador de doble efecto.

Este tipo de aparatos permite una recuperación importante de calorías, llegándose a pérdidas de sólo un 10% de las calorías suministradas.

Este dispositivo puede servir también para la obtención de agua *bidestilada*. Para ello, la caldera 2 se alimenta únicamente con el agua condensada procedente de la caldera 1, gracias a una llave de tres pasos, y sólo llega agua al refrigerante a través del condensador, es decir, procedente de la caldera 2, puesto que todo el agua procedente de 1 se vierte a 2. El rendimiento del aparato se ve sensiblemente reducido cuando se utiliza como bidestilador. Así, un aparato que produzca 200 l/h de agua destilada, al funcionar como bidestilador, reduce la producción hasta 90 l/h.

Existen aparatos de triple y cuádruple efecto permiten una mayor recuperación de calorías, pero, evidentemente, aumentan la complejidad de la instalación.

C) Destilación por termocompresión

El funcionamiento de este sistema es distinto de los comentados anteriormente.

- La destilación se realiza a presión ligeramente inferior a la atmosférica.
- Mediante compresión, la condensación del vapor se realiza a la misma temperatura, sin necesidad de agua de refrigeración.
- El aparato se calienta por electricidad y está perfectamente calorifugado para evitar pérdidas de calorías.

De forma sucinta, el funcionamiento del sistema es el siguiente (figura 11.3). El agua, descalcificada o desionizada, entra por la parte inferior de la caldera (A) y llega caliente al cuerpo de la misma mediante un dispositivo de nivel constante (D). En la caldera se calienta mediante las resistencias (C). Estas resistencias liberan muchas calorías al poner en marcha el aparato con el fin de llevar toda la masa de agua de la caldera a unos 96 °C. Posteriormente, el aporte de energía se reduce notablemente, de modo que sólo se suministran las calorías que pierde el sistema.

Cuando se ha alcanzado la temperatura deseada (aproximadamente 96 °C), el ciclo empieza con la puesta en marcha del compresor (F) y la regulación de la diferencia de presión entre el interior del condensador (B) y la caldera (A). Así pues, se crea una disminución de presión en la caldera y una sobrepresión en el condensador; por tanto, el agua de la caldera empieza a hervir a pesar de estar a 96 °C debido a que la presión es menor de 760 mmHg.

El vapor de agua es conducido por un circuito hasta el compresor (F) donde es comprimido y, por lo tanto, la presión aumenta, es decir, será superior a, por ejemplo, 760 mmHg, mientras que la temperatura es aproximadamente de 96 °C, por lo que parte del vapor se condensará por las tuberías y, sobre todo, en el condensador (B), produciéndose una liberación de calorías hacia la caldera (A), de modo

que sirve para aumentar la temperatura del agua descalcificada o desionizada que alimenta el sistema.

El agua ya destilada continúa hasta el serpentín (G), donde termina de enfriarse, cediendo algo de calor al agua que alimenta el sistema (es decir, precalienta el agua que entra a la caldera), de modo que su temperatura desciende hasta la temperatura ambiente.

Mediante este sistema, las resistencias sólo tendrán que suplir unas pocas calorías para mantener la caldera a 96 °C, lo que supone un alto rendimiento calorífico. De hecho, las calorías que deben suplir las resistencias son las que se ceden al exterior que, por estar calorifugado el aparato, son mínimas.

En la industria farmacéutica, en general, este es el sistema más utilizado, pudiéndose obtener, según los modelos, 10.000 l/h.

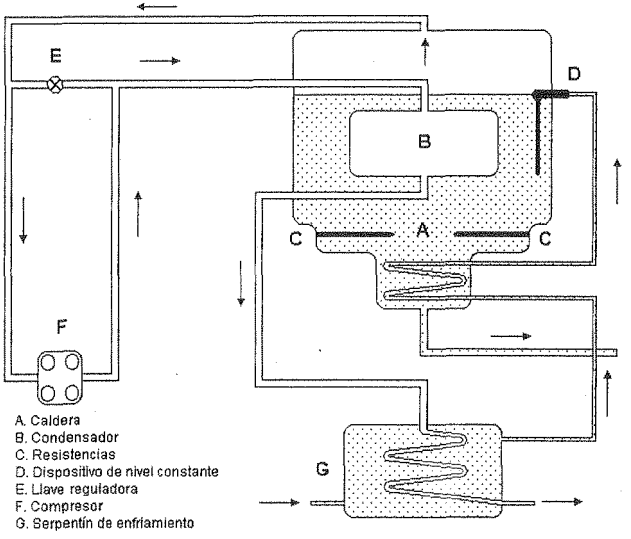


FIGURA 11.3. Destilador por termocompresión.

11.3.2. Intercambio iónico o permutación

El inglés Thomas Way descubrió en 1850 que ciertos minerales del grupo de las zeolitas eran capaces de perder sus átomos de sodio cuando el mineral se sumergía en una disolución cálcica, sin que se modificara la estructura cristalina, pues el calcio desplaza al sodio y ocupa su lugar, es decir, se produce un intercambio de cationes. Si a continuación se sumerge la zeolita (cargada de calcio) en una diso-

lución concentrada de iones sodio, se produce de nuevo el intercambio y la zeolita vuelve a contener sodio en su estructura. Esto demuestra que el intercambio de iones es un proceso reversible.

Ya en 1906, Gans sintetizó los sílicoaluminatos alcalinos hidratados, de características similares a las zeolitas, a los que dio el nombre de "permutitas". Con ellas se podía realizar la descalcificación del agua para disminuir su dureza y obtener las aguas blandas (se eliminan el calcio y el magnesio, pero no otros iones).

El proceso de intercambio iónico tal y como se ha descrito sólo permite eliminar cationes. Sin embargo, con el fin de eliminar tanto cationes como aniones de una solución, en la actualidad se utilizan los cambiadores de iones, también conocidos como "resinas cambiadoras de iones".

Estas resinas son compuestos sintéticos insolubles que poseen un esqueleto macromolecular, con estructura reticular tridimensional, dotada de un cierto número de grupos polares como parte integral de la estructura polimérica. Los iones intercambiadores están unidos a los grupos polares por enlaces covalentes (electrovalentes) y constituyen los grupos activos. En el seno del agua se pueden ionizar produciéndose, en este caso, un intercambio entre los iones intercambiadores (activos) y los iones del mismo signo que se encuentran en el medio acuoso que rodea al intercambiador manteniendo la electroneutralidad del sistema. En resumen, se puede definir el intercambio iónico como un proceso por el cual los iones que se mantienen unidos por fuerzas electrostáticas a grupos funcionales cargados situados en la superficie de un sólido, son cambiados por iones de igual carga presentes en una disolución, cuando en ésta se sumerge dicho sólido.

Las estructuras poliméricas de las resinas de intercambio iónico pueden obtenerse por:

— Condensación de formaldehído (formol) con fenol o con una amina (urea).
— Copolimerización del estireno con divinilbenceno. El polímero del estireno es lineal, pero el copolímero con el divinilbenceno es cruzado, tridimensional.

Las más utilizadas en el proceso de intercambio iónico son las obtenidas por copolimerización del estireno con divinilbenceno. Estas resinas no tienen, evidentemente, capacidad intercambiadora. Para conseguir esta capacidad, en el polímero deben incluirse los grupos activos sobre los que tendrá lugar el intercambio iónico. Esta incorporación puede producirse antes del proceso de polimerización (por unión al monómero), durante el proceso de polimerización o también por fijación a la estructura del polímero una vez formado.

En una resina de intercambio, la parte que se intercambia se denomina "contraión", mientras que la parte que permanece unida a la resina se denomina "ion fijo".

En función de los grupos polares que se incorporan al esqueleto macromolecular, las resinas pueden clasificarse en catiónicas y aniónicas (cuadro 11.1).

CUADRO 11.1
Clasificación de las resinas

CATIÓNICAS	
Intercambiadores de cationes fuertes Intercambiadores de cationes débiles que sólo reaccionan con sales de ácidos débiles	Grupos sulfonados ($R\text{-}SO_3H$) Grupos carboxílicos (R-COOH)
ANIÓNICAS	
Intercambiadores de aniones fuertes Intercambiadores de aniones débiles que sólo reaccionan con ácidos fuertes	Grupos amonio cuaternario ($R\text{-}N(CH_3)_3OH$) Grupos amino ($R\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N\text{-}(CH_2\text{-}CH_3)_2$)

Las resinas intercambiadoras de carácter catiónico pueden tener como grupos funcionales grupos sulfónicos, carboxílicos o fenólicos, que confieren a las resinas un grado de acidez distinto. Así las resinas derivadas de un ácido fuerte (H_2SO_4) configuran las resinas catiónicas fuertes; por otro lado, las que poseen grupos carboxílicos constituyen las resinas catiónicas débiles.

Por otra parte, las resinas intercambiadoras de aniones que contienen como unidad funcional grupos amonio cuaternario constituyen las resinas aniónicas fuertes; si contienen grupos amino terciarios o secundarios constituyen las resinas aniónicas débiles.

Esquemáticamente, el proceso de intercambio iónico puede representarse de acuerdo con la reacción:

Resina de intercambio catiónico fuerte

$$R\text{-}SO3H + Na^+ \rightarrow R\text{-}SO_3Na + H^+$$

Resina de intercambio aniónico fuerte

$$R\text{-}N^+(CH_3)_3OH^- + Cl^- \rightarrow R\text{-}N^+(CH_3)_3Cl^- + OH^-$$

El empleo de una resina catiónica da lugar a agua sin cationes pero ácida. Por el contrario, la utilización de resinas aniónicas produce agua sin aniones pero básica. Debido a ello se suelen conectar una resina catiónica y una aniónica en serie y se neutralizan los grupos H^+ con los grupos OH^-.

Un esquema del proceso de obtención de agua desionizada por intercambio iónico se expone en la figura 11.4. Puede añadirse una tercera columna que tiene por misión regular el pH de salida del agua a un valor de pH 7 ± 0.1.

El paso continuo de agua através de las resinas de intercambio iónico determina que todos los iones intercambiables de la resina sean reemplazados por los iones del agua, con lo cual la capacidad del cambiador se agota. Por ello, las resi-

nas deben regenerarse periódicamente en función de valores de resistividad, teniendo en cuenta que el agua químicamente pura presenta una gran resistencia al paso de la corriente eléctrica y apenas conduce (< 10 microS). La regeneración se realiza, usando una solución de ácido fuerte para resinas catiónicas y una solución básica fuerte para resinas aniónicas.

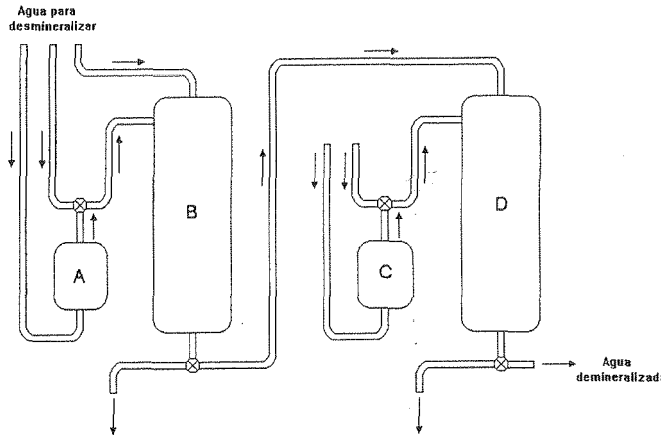


FIGURA 11.4. Esquema del proceso de intercambio iónico. Regeneración: A, solución ácida; B, resina catiónica; C, solución alcalina; y D, resina aniónica.

11.3.3. Ósmosis inversa

El fenómeno de ósmosis puede observarse cuando se ponen en contacto dos soluciones salinas de diferente concentración, separadas por una membrana semipermeable que sólo permite el paso de agua a su través, pero no de otras moléculas o iones que se encuentren disueltos. En estas condiciones, el agua pasará de la solución menos concentrada a la más concentrada hasta alcanzar el equilibrio.

En la figura 11.5. se representa un sistema de dos compartimentos, A y B (solución salina y agua, respectivamente), separados por una membrana semipermeable. En estas condiciones se produce un paso de agua pura del compartimiento B hacia el compartimiento A. El nivel asciende en el compartimento A hasta que la presión producida por la columna de líquido anula el flujo de agua pura. En este momento se ha alcanzado el equilibrio osmótico, siendo el valor de esta presión hidrostática el correspondiente al de la presión osmótica de la solución A.

Si ahora se aplica, sobre el compartimento de la solución salina, una presión superior a la presión osmótica, se consigue un flujo continuo de agua pura en sentido inverso al anterior, quedando las sales retenidas por la membrana; éste es el fundamento de la *ósmosis inversa*, que permite obtener agua desionizada.

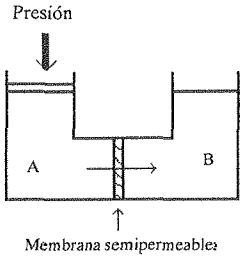


FIGURA 11.5. Esquema representativo de la ósmosis inversa.

En la ósmosis inversa, se utilizan las membranas denominadas semipermeables, que dejan pasar el agua, pero que retienen del 90 al 99% de la mayoría de los elementos minerales disueltos y el 100% de las materias coloidales más finas (bacterias, sílice coloidal....).

En la actualidad se comercializan dos tipos de membranas:

— Membranas de acetato de celulosa (mezclas de monoacetato, diacetato y triacetato)
— Membranas de poliamidas aromáticas

Las primeras membranas que se utilizaron eran de acetato de celulosa. Éstas se adaptan a un fuerte caudal por unidad de superficie y se utilizan en forma tubular, en forma plana arrollada en espiral. Un esquema de un módulo de membrana arrollada en espiral se representa en la figura 11.6.

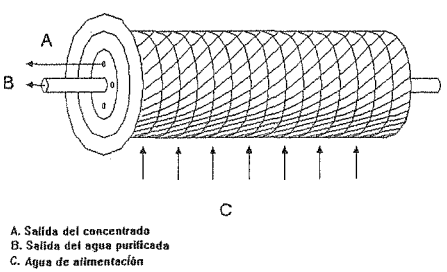
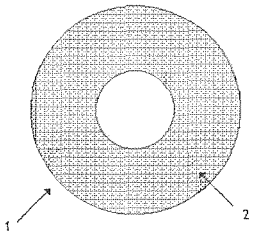


FIGURA 11.6. Membrana en forma de fibras arrollada en espiral.

Por el contrario, las membranas de poliamida tienen menor caudal específico. Por ello se fabrican en forma de fibras huecas para obtener un máximo de superficie por

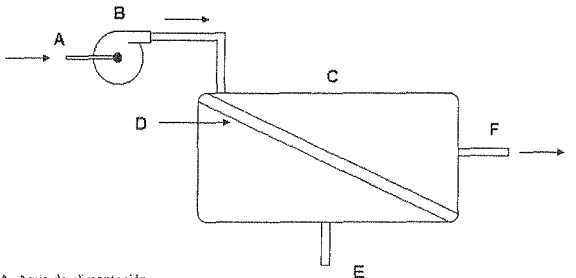
unidad de volumen, aproximadamente 15 veces mayor que las membranas arrolladas en espiral. Un esquema de fibra hueca se representa en la figura 11.7.



1. Membrana delgada
2. Capa porosa espesa que actúa de soporte de la membrana

FIGURA 11.7 Esquema de una fibra hueca.

Las membranas se unen en elementos denominados módulos y el esquema de aplicación más sencillo consiste en poner en serie una bomba de alta presión y un módulo de ósmosis inversa: el agua pura atraviesa la membrana bajo el efecto de la presión, en tanto que un efluyente concentrado (rechazo) se recoge en continuo por medio de una válvula de expansión, de acuerdo con la figura 11.8.



A. Agua de alimentación
B. Bomba de alta presión
C. Módulo de ósmosis inversa
D. Membrana semipermeable
E. Agua desmineralizada

FIGURA 11.8. Esquema de una unidad de ósmosis.

En la práctica, a nivel industrial, dado que para obtener un agua desionizada por intercambio iónico, las columnas deben regenerarse muy a menudo, la duración de las mismas tiene un tiempo limitado. A fin de reducir costes, se utiliza un método mixto que consiste en disponer en serie un sistema de ósmosis inversa seguido de un sistema de intercambio iónico.

Mediante los procedimientos descritos, es posible obtener un agua cuya calidad se identifica como agua purificada. Las especificaciones y características de este tipo de agua se consignan en la Farmacopea europea.

11.4. Agua para inyectables

De acuerdo con la Farmacopea Europea el agua de uso farmacéutico destinada a la preparación de inyectables puede ser:

— Agua para preparaciones inyectables a granel.
— Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

El agua para preparaciones inyectables a granel es aquella que se utiliza como vehículo para la preparación de estas formas farmacéuticas.

El agua esterilizada para preparaciones inyectables es el agua que se utiliza para disolver o diluir sustancias o preparaciones inyectables antes de su utilización.

Estos tipos de agua se pueden obtener a partir de agua destilada o purificada; sin embargo, la Farmacopea Europea sólo admite agua destilada para la obtención de agua para inyectables. El agua para inyectables estéril debe poseer esa cualidad. En todos los casos, el agua debe estar exenta de pirógenos.

La materia orgánica residual presente en el agua procedente de la contaminación microbiana es la causa de la presencia de pirógenos en la misma. Estas sustancias inducen la aparición de fiebre cuando se administran por vía intramuscular o intravenosa.

Tanto el agua para inyectables como el agua estéril para inyectables, se exige que estén exentas de pirógenos. Para garantizar agua apirógena, tal como se explica en el apartado de almacenamiento, el agua destilada debe mantenerse continuamente a una temperatura elevada de 70-80 °C como mínimo hasta el momento de su utilización.

El control de los pirógenos en el agua puede realizarse mediante dos procedimientos:

— Utilizando conejos a los cuales se les inyecta el agua que se va a controlar por la vena marginal de la oreja. Se mantiene al animal en un cepo y se le coloca una sonda en el ano conectada con un detector de temperatura.
— Mediante el ensayo de endotoxinas bacterianas (técnica biológica denominada comúnmente "ensayo LAL"). Conviene resaltar que no todos los pirógenos son endotoxinas bacterianas, aunque la mayoría de las sustancias pirogénicas son endotoxinas (lipopolisacáridos de origen bacteriano).

El LAL (*limulus amebocyte lysate*) es un lisado de células sanguíneas (amebocitos) procedente de un tipo de cangrejo americano (*Limulus polyphemus*). Al mezclar una disolución en la que estén presentes endotoxinas con una disolución de este lisado, se produce turbidez, precipitación o gelificación de la mezcla. La

velocidad de esta reacción depende de la concentración de endotoxina, del pH y de la temperatura. La reacción tiene lugar en presencia de ciertos cationes divalentes, así como de un sistema enzimático coagulante y una proteína capaz de coagular, que aporta el lisado.

El ensayo se lleva a cabo de manera que se evite la contaminación microbiana.

El límite de endotoxinas bacterianas para el agua para inyección establecido en la Farmacopea es de 0,25 UI/ml.

11.5. Almacenamiento del agua

Una vez obtenida el agua, debe almacenarse en condiciones adecuadas según el tipo de agua de que se trate.

Cuando se trata de agua purificada, se almacena en recipientes de acero inoxidable en los cuales se coloca como respiradero un filtro de carácter hidrófobo, de 0,45 mm, para controlar el aire que penetra en el depósito. El agua se conserva generalmente en recirculación entre, como mínimo, dos recipientes, y mediante un sistema de rayos ultravioleta se puede mantener el bajo contenido microbiológico.

Cuando se trata de agua para inyectables, debe tenerse en cuenta el carácter apirogénico de la misma. Cuando se recoge el agua destilada sin contenido microbiano, ha de procurarse que ésta no se contamine, pues, aunque con tratamiento posterior pudiera esterilizarse, quedarían residuos orgánicos, germen de la proliferación de pirógenos. Por este motivo, el agua para inyectables se almacena en calderas o tanques especiales de acero inoxidable que permiten la recirculación continua del agua y a una temperatura de 70 °C como mínimo.

11.6. Validación de sistemas de agua purificada y agua para inyectables

El control de los diferentes tipos de agua debe realizarse, obviamente, antes de su utilización, comprobando que se cumplen todas las especificaciones, tanto desde un punto de vista químico como bacteriológico, que exigen las farmacopeas y, en concreto, las exigidas por la Farmacopea Europea, que se han comentado anteriormente. No obstante, en la actualidad se aplica más el concepto de validación de los sistemas para la obtención de agua que el exclusivamente de control de la misma. En este epígrafe no se pretende realizar un estudio monográfico de la validación de estos sistemas, sino un comentario general acerca de los mismos.

Las normas para la Correcta Fabricación de Medicamentos indican que las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada deben controlarse periódicamente, a fin de detectar cualquier contaminación química y biológica y, en su caso, de endotoxinas. El objetivo de la validación de un equipo de tratamiento de agua es garantizar que el sistema de obtención, mantenimiento y distribución del agua

purificada o del agua para inyectables esté correctamente instalado y que trabaje de forma que produzca una calidad de agua que cumpla con las especificaciones de la Farmacopea Europea. Ésta especifica límites de contaminación química, pero no concreta límites de contaminación biológica; por este motivo, a fin de realizar el control de los mismos, deben establecerse unos valores máximo y mínimo de contaminación biológica que se expresan como número de unidades formadoras de colonias (ufc) contenidas en un determinado volumen de agua.

A nivel industrial, se establecen los límites propuestos por la USP XXI y por la FDA. Estos límites se exponen en la cuadro 11.2.

CUADRO 11.2
Límites de contaminación biológica propuestos por la USP XXI y por la FDA

TIPO DE AGUA	USP XXI	FDA
Agua purificada	100 ufc/ml	50 ufc/ml no pseudomonas
Agua para inyectables	50 ufc/ml	10 ufc/ml no pseudomonas

Siempre se debe fijar un nivel de alerta y otro de acción. Por ejemplo, tomando como norma los requerimientos de la FDA para el agua purificada, el nivel de alerta podría ser de 25 ufc/ml, y el de acción, de 50 ufc/ml. La presencia de pseudomonas a cualquier nivel requeriría una investigación inmediata.

En líneas generales, un protocolo de validación debe incluir tres aspectos fundamentales que se pueden resumir en:

— Cualificación del estado físico de las instalaciones.
— Cualificación de las operaciones.
— Ensayo o controles analíticos (químicos y bacteriológicos), así como puntos de muestreo para la validación.

Bibliografía

"Agua purificada", en *Farmacopea Europea,* 2ª ed., 1991.
Aroxtegui, M.: "Disolventes de uso farmacéutico", en Faulí, C., *Farmacia Galénica.* Luzán. Madrid, 1993.
Groves, M. C.: "Water", en *Parenteral Technology Manual.* Interpharm Press. Illinois, USA, 1988.
Le Hir, A.: "Agua", en *Farmacia Galénica.* Masson, S. A. Barcelona, 1995.
Voigt, R.: "Agua", en *Tratado de Tecnología Farmacéutica.* Acribia. Zaragoza, 1982.

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA BIBLIOTECA