SEGUNDA EDICIÓN

Farmacia

LA CIENCIA DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS



Dirigido por
M. E. Aulton

ELSEVIER

CHURCHILL
LIVINGSTONE

Farmacia

La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas

Dirigido por

Michael E. Aulton BPharm PhD FAAPS MRPharmS
Professor of Pharmaceutical Technology,
School of Pharmacy,
De Montfort University,
Leicester, Reino Unido

SEGUNDA EDICIÓN



ELSEVIER

Madrid - Barcelona - Amsterdam - Boston - Filadelfia
Londres - Orlando - Sidney - Tokio - Toronto



ELSEVIER

Versión en español de la 2.ª edición de la obra en inglés
Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design
Copyright © MMII Elsevier Science, an Elsevier Imprint

Revisión
Fernando Caro Cano
Profesor Asociado de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas
Universidad San Pablo CEU

© 2004 Edición en español
Elsevier España, S.A.
Génova 17, 3.º
28004 Madrid, España

An Elsevier Imprint

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).
El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.
Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.
Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Traducción y producción editorial: *GEA* CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L.L.

ISBN edición original: 0 443 05517 3

ISBN edición española: 84-8174-728-9

Depósito legal: M-53698-2003
Impreso en España por Gráficas Hermanos Gómez, S.L.L.

Prólogo

Ésta es la segunda edición de *Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas;* la primera edición se publicó en 1988. La historia del libro se remonta, en realidad, a mucho antes. Su título original fue *Tutorial Pharmacy*, dirigido por John Cooper y Colin Gunn, y posteriormente por Sidney Carter.

La filosofía de esta segunda edición no se ha modificado, es decir, se ha diseñado y escrito intencionadamente para principiantes en el diseño de las formas farmacéuticas; otros textos especializados pueden aportar muchos más detalles sobre cada uno de los campos de interés una vez que se dominen estos conceptos básicos. El tema fundamental del libro no ha variado en esencia, pero sí lo ha hecho significativamente el detalle, ya que la farmacia se ha modificado. Desde la última edición se han producido cambios tanto en el concepto como en el contenido de la farmacia. Tales avances se han reflejado en esta nueva edición.

La estructura del contenido de esta edición se ha modificado en cierta medida con el fin de reflejar el pensamiento moderno y el plan de estudios universitario actual. Lo que es más importante, cada capítulo ha recibido la máxima atención y se ha actualizado adecuadamente. Parte de la ciencia básica permanece prácticamente invariable, y siempre permanecerá así, pero otros campos, en especial la biofarmacia, algunos aspectos de la administración de fármacos y nuestros conocimientos acerca de la importancia del estado sólido, han evolucionado considerablemente desde la última edición. La utilización actual y futura de los productos biotecnológicos también tiene cabida en esta nueva edición.

La participación de un amplio grupo de autores se mantiene en esta edición; cada uno de ellos es un experto reconocido en el campo sobre el que ha escrito y además cuenta con experiencia y capacidad para transmitir esa información a estudiantes de farmacia y profesionales con pocos conocimientos acerca del tema. Muchos autores de la primera edición han vuelto a participar, ya que aún son autoridades en sus respectivos campos. Sin embargo, otros autores (que no han podido contribuir a la segunda edición, se han jubilado o, tristemente, han fallecido) han sido sustituidos por una nueva generación de expertos. Los nuevos autores representan los conocimientos y los pensamientos modernos relacionados con la farmacia.

Le deseo lo mejor en sus estudios si es estudiante o en su carrera si está trabajando en la industria farmacéutica o en un servicio hospitalario. Sinceramente confío en que este libro le ayude a comprender los fundamentos de la farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.

M.E.A. Leicester

Agradecimientos

El director desea aprovechar esta oportunidad para expresar su agradecimiento a las personas que han colaborado en la preparación de este texto:

Sr. Sidney Carter, que dirigió el predecesor de este libro, *Tutorial Pharmacy* de Cooper y Gunn, por darme la oportunidad de dirigir la primera edición de esta obra. Su valiosa experiencia y su orientación me ayudaron durante la preparación de esa edición, y aquellos principios se han mantenido en esta nueva.

Me siento extremadamente agradecido a todos los autores que han colaborado en este proyecto por el trabajo y el tiempo que dedicaron a sus textos, a menudo bajo la presión de numerosos compromisos de otra índole y bajo la mía propia. La vida moderna permite pocos momentos de relajación, razón por la que aprecio afectuosamente el tiempo que todos ellos dedicaron a contribuir de una forma tan erudita y profesional a este texto.

Las numerosas secretarias y artistas que ayudaron a los autores en la preparación de su trabajo.

Mi esposa Christine, por mecanografiar y llevar a cabo otras labores de secretaría, así como por su ayuda de un millón de maneras diferentes que me permitió dedicar el tiempo necesario a esta edición del libro.

Ellen Green y Janice Urquhart, editoras de Churchill Livingstone, por su especial experiencia y asesoramiento en la preparación de esta segunda edición.

Los numerosos científicos farmacéuticos universitarios e industriales que colaboraron durante el diseño del contenido de esta edición para asegurar que se corresponde estrecha y fielmente con la práctica moderna y con el plan de estudios universitario de farmacia y los cursos de ciencia farmacéutica actuales.

Las compañías editoras que han otorgado su autorización para reproducir material en esta edición.

Michael E. Aulton

Autores

Göran Alderborn PhD
Professor in Pharmaceutical Technology, Department of Pharmacy, Uppsala University, Suecia

Marianne Ashford BSc PhD MRPharmS
Manager, Preformulation & Biopharmaceutics, AstraZeneca, Alderley Park, Cheshire, Reino Unido

David Attwood BPharm PhD DSc C Chem FRSC
Reader, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

Michael E. Aulton
BPharm PhD FAAPS MRPharmS
Professor of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, De Montfort University, Leicester, Reino Unido

Brian W. Barry
BSc PhD DSc FRPharmS CChem FRSC
Professor of Pharmaceutical Technology, University of Bradford, Bradford, Reino Unido

Michael R. Billany BSc MRPharmS
Principal Lecturer in Formulation Science, De Montfort University, Leicester, Reino Unido

Graham Buckton
BPharm PhD DSc FRPharmS FRSC
Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of London, Londres, Reino Unido

John H. Collett PhD DSc FRPharmS
Reader, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

Daan J. A. Crommelin PhD
Scientific Director, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht, Holanda

Dixie A. Dean
BPharm FRPharmS FFS FInstPkg DBA FIPSA
Former Head of Quality Control, Package Division and Head of Packaging Research Laboratory, Boots Ltd; Former Head of Packaging Development and Devices, Deputy Group Head-Pharmacy, Fisons Pharmaceuticals

John T. Fell BSc PhD MRPharmS
Senior Lecturer, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

Josephine Ferdinando BSc MSc PhD
Head of Formulation, Pharmaceutical Research Europe, RP Scherer Ltd, Swindon, Reino Unido

Geoff W. Hanlon BSc PhD MRPharmS
Reader in Pharmaceutical Microbiology, School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, University of Brighton, Brighton, Reino Unido

Norman A. Hodges BPharm MRPharmS PhD
Principal Lecturer in Pharmaceutical Microbiology, University of Brighton, Brighton, Reino Unido

John E. Hogan BPharm PhD MRPS
Manager of Pharmaceutical Technology, Central Research, Pfizer Europe, Sandwich, Reino Unido

Keith G. Hutchison BSc(Pharm) PhD
Vice President of Research and Development, R. P. Scherer, Swindon, Reino Unido

Brian E. Jones BPharm MPharm FRPharmS
Shonogi Qualicaps, S.A., Alcobendas (Madrid), España

Chris Marriott PhD DSc FRPharmS CChem FRSC
Professor of Pharmaceutics, King's College London, Londres, Reino Unido

Albert Mekking BSc MSc
Manager, Clinical Production, OctoPlus BV, Leiden, Holanda

R. Christian Moreton
BPharm MSc PhD MRPharmS MInstPkg
Vice President Research and Development, Genpharm Inc., Etobicoke, Ontario, Canadá

Malcolm S. Parker BSc MSc PhD FRPharmS
Formerly Dean of the Faculty of Health, University of Brighton, Brighton, Reino Unido

El fallecido **Stuart G. Proudfoot**
BPharm PhD MRPharmS
Formerly Principal Lecturer in Pharmaceutics, School of Pharmacy, De Montfort University, Leicester, Reino Unido

W. John Pugh BPharm PhD MRPharmS
Lecturer in Pharmaceutical Chemistry, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, Reino Unido

John N. Staniforth BSc PhD
Professor of Pharmaceutics, Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, Reino Unido

Malcolm P. Summers BSc(Pharm) PhD MRPharmS
Unit Manager, Abridged Licensing Medicines Control Agency, Londres, Reino Unido

Kevin M. G. Taylor BPharm PhD MRPharmS
Senior Lecturer in Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of London, Londres, Reino Unido

Peter M. Taylor PhD BSc(Hons)
Senior Lecturer in Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, De Montfort University, Leicester, Reino Unido

Josef J. Tukker PhD
Associate Professor of Pharmaceutics, Utrech Institute for Pharmaceutical Sciences, University of Utrecht, Holanda

Andrew M. Twitchell BSc(Pharm) PhD MRPharmS
Principal Lecturer in Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, De Montfort University, Leicester, Reino Unido

Ewoud van Winden PhD
Director, Regulon S.A., Atenas, Grecia

James I. Wells
BSc(Pharm) MSc PhD MRPharmS MInstPkg
Senior Lecturer (Industrial Pharmacy), Liverpool John Moores University, Liverpool, Reino Unido

Peter York BSc (Pharm) PhD FRPharmS FRSC
Professor of Physical Pharmaceutics, Drug Delivery Group, School of Pharmacy, University of Bradford, Bradford, Reino Unido

Índice

Prólogo v

Agradecimientos vi

Autores vii

¿Qué es la «farmacia»? xi

1. **El diseño de las formas farmacéuticas** 1
Peter York

PARTE UNO
Principios científicos del diseño de las formas farmacéuticas 13

2. **Disolución y solubilidad** 15
Michael Aulton
3. **Propiedades de las soluciones** 33
Michael Aulton
4. **Reología** 41
Chris Marriott
5. **Fenómenos superficiales y de superficie de contacto** 59
John Fell
6. **Sistemas dispersos** 70
David Attwood
7. **Cinética y estabilidad del producto** 101
John Pugh
8. **Preformulación farmacéutica: propiedades fisicoquímicas de las sustancias farmacológicas** 114
James Wells

PARTE DOS
Ciencia de las partículas y tecnología relacionada con el polvo 141

9. **Propiedades del estado sólido** 143
Graham Buckton
10. **Análisis del tamaño de las partículas** 154
John Staniforth
11. **Reducción del tamaño de las partículas** 168
John Staniforth
12. **Separación por el tamaño de las partículas** 176
John Staniforth
13. **Mezclado** 183
Andrew Twitchell
14. **Flujo de polvo** 199
John Staniforth

PARTE TRES
Principios biofarmacéuticos de la administración de fármacos 213

15. **Introducción a la biofarmacia** 215
Marianne Ashford
16. **El aparato digestivo: fisiología y absorción farmacológica** 219
Marianne Ashford
17. **Biodisponibilidad: factores fisicoquímicos y de la forma farmacéutica** 235
Marianne Ashford
18. **Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas** 254
Marianne Ashford
19. **Regímenes posológicos** 275
Stuart Proudfoot (actualizado por John Collett)
20. **Forma farmacéutica oral de liberación modificada** 289
John Collett, Chris Moreton

PARTE CUATRO
Diseño y fabricación de las formas farmacéuticas 307

21. **Soluciones** 309
Michael Billany

22. **Aclaramiento** 323
Andrew Twitchell

23. **Suspensiones y emulsiones** 334
Michael Billany

24. **Polvos y gránulos** 359
Malcolm Summers

25. **Granulación** 363
Malcolm Summers, Michael Aulton

26. **Secado** 379
Michael Aulton

27. **Comprimidos y compactación** 397
Göran Alderborn

28. **Recubrimiento de comprimidos y multipartículas** 441
John Hogan

29. **Cápsulas de gelatina dura** 449
Brian Jones

30. **Cápsulas de gelatina blanda** 461
Keith Hutchison, Josephine Ferdinando

31. **Administración de fármacos por vía pulmonar** 473
Kevin Taylor

32. **Administración de fármacos por vía nasal** 489
Peter Taylor

33. **Administración de fármacos por vía transdérmica** 499
Brian Barry

34. **Administración de fármacos por vía rectal y vaginal** 534
Josef Tukker

35. **Administración de proteínas farmacéuticas** 544
Daan Crommelin, Ewoud van Winden, Albert Mekking

36. **Envases y envasado** 554
Dixie Dean

37. **Diseño de una planta farmacéutica** 571
Michael Aulton, Andrew Twitchell

38. **Transferencia de calor y propiedades y empleo de vapor** 586
Andrew Twitchell

PARTE CINCO
Microbiología farmacéutica 597

39. **Principios fundamentales de la microbiología** 599
Geoff Hanlon

40. **Aplicaciones farmacéuticas de las técnicas microbiológicas** 623
Norman Hodges

41. **La acción de los agentes físicos y químicos sobre los microorganismos** 643
Geoff Hanlon, Norman Hodges

42. **Contaminación microbiológica y conservación de los productos farmacéuticos** 659
Malcolm Parker (actualizado por Norman Hodges)

Índice alfabético 671

¿Qué es la «farmacia»?

Una de las primeras impresiones que muchos estudiantes de farmacia y ciencias farmacéuticas reciben de la disciplina elegida es el gran número de nombres largos y a menudo raros que se emplean para describir las distintas materias que comprenden la farmacia. El objetivo de este apartado es explicar al lector lo que significa «farmacia», tal y como se interpreta a los fines de este libro, y cómo se integra en el dominio general de las ciencias farmacéuticas. También pretende guiar al lector a través de la organización del libro y explicar la importancia del conocimiento del material contenido en sus capítulos para el diseño de los sistemas de administración de fármacos actuales.

La palabra «farmacia» se emplea para abarcar muchas materias distintas, aunque todas asociadas a los pasos que sigue un fármaco hasta su desarrollo final, es decir, las sucesivas etapas tras su descubrimiento o síntesis, su aislamiento y purificación y la investigación de sus efectos farmacológicos beneficiosos y la ausencia de problemas toxicológicos graves. Dicho de forma más sencilla, la «farmacia» convierte un fármaco en una medicina. La farmacia, y por tanto este libro, comprende los aspectos científicos y tecnológicos del diseño y fabricación de las formas farmacéuticas.

Podría decirse que la farmacia es el área más diversificada de todo el campo de las ciencias farmacéuticas, pues abarca:

- El conocimiento de la química y la física básicas necesarias para el diseño eficiente de las formas farmacéuticas (física farmacéutica).
- El diseño y la formulación de los medicamentos (diseño de las formas farmacéuticas).
- La fabricación de estas medicinas a pequeña (composición) y gran escala (tecnología farmacéutica).
- El cultivo, prevención y eliminación de los microorganismos en los medicamentos (microbiología).

Los medicamentos son sistemas de administración de fármacos. Así pues, son medios para administrar los fármacos de una forma segura, eficaz, reproducible y conveniente. El primer capítulo de este libro introduce, en términos generales, las consideraciones necesarias para que un fármaco pueda convertirse en medicamento. Subraya el hecho de que los medicamentos rara vez son fármacos puros, pues habitualmente precisan aditivos para constituir las formas farmacéuticas, lo cual nos lleva al concepto de formulación. El capítulo explica que el diseño de las formas farmacéuticas requiere tres consideraciones principales:

1. Las propiedades fisicoquímicas del propio fármaco.
2. Consideraciones biofarmacéuticas: cómo la elección de la vía de administración de una forma farmacéutica influye en la velocidad y magnitud de la absorción del fármaco en el organismo.
3. Consideraciones terapéuticas sobre la enfermedad que se va a tratar, que a su vez condiciona el tipo de forma farmacéutica más adecuado, las posibles vías de administración y la duración de la acción y la frecuencia de las dosis de ese fármaco.

Este primer capítulo es una introducción excelente al conjunto del libro y una justificación perfecta de la necesidad de comprender la materia expuesta en este texto. Se aconseja una lectura meticulosa y concienzuda del capítulo, para que el lector pueda comprender los aspectos básicos antes de pasar a otros temas más específicos.

La Parte Uno del libro trata de algunos de los conocimientos fisicoquímicos que son fundamentales para estudiar y comprender el diseño y preparación de las formas farmacéuticas. Los capítulos han sido diseñados para proporcionar al lector una visión global de los principios científicos y fisicoquímicos fundamentales para el científico formulador. No pretenden sustituir al conocimiento profundo de la química física, que puede encontrarse en muchos textos más específicos y detallados.

Por muchas razones que se exponen en distintos lugares del libro, la inmensa mayoría de las formulaciones están destinadas a la administración oral como productos sólidos, en forma de comprimidos o cápsulas. De ello se deduce que una de las etapas más importantes de la administración del fármaco es la disolución de las partículas sólidas para formar una solución en el apa-

rato digestivo. Ello implica que el científico formulador debe conocer los materiales sólidos y líquidos y, desde luego, las propiedades de los fármacos en solución y los factores que influyen en la disolución de las partículas sólidas de un fármaco. Después, el lector debe entender las propiedades de las soluciones, que se exponen a continuación. Más adelante en el libro, verá cómo la liberación y absorción del fármaco dependen de las propiedades de la solución, como la disociación y difusión del soluto, y de las propiedades de flujo. El conocimiento de estos temas es muy conveniente para resolver algunos problemas relacionados con las propiedades de los líquidos y el comportamiento de las soluciones y semisólidos como formas farmacéuticas.

A continuación se describen las propiedades de las superficies de contacto, importantes para comprender la adsorción sobre las superficies sólidas que participan en la disolución de las partículas de los sólidos y el estudio de los sistemas dispersos, como los coloides, las suspensiones y las emulsiones. También se exponen las bases científicas de estos sistemas.

Antes de terminar una posible forma farmacéutica, hay que tener un conocimiento claro de la estabilidad de los fármacos y de los excipientes añadidos a la formulación, en lo que se refiere a los motivos por los que se degradan y las velocidades a que lo hacen. Hay que comprender los métodos usados para impedir la descomposición e incrementar la vida útil de los productos. Estos aspectos también se analizan.

Después se expone el tema conocido como preformulación. Constituye un estudio de los pasos que hay que considerar antes de que pueda iniciarse la propia formulación. La preformulación abarca el conocimiento pleno de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas de los fármacos y excipientes y de la forma en que interactúan en las formulaciones. Así pues, la comprensión del tema resulta de gran utilidad para el científico formulador y demuestra muchos principios científicos de los que dependerá el futuro diseño de las formulaciones. Los resultados de las pruebas realizadas en esta fase del desarrollo proporcionan indicaciones mucho más claras de cuáles pueden ser las formas farmacéuticas del candidato a nuevo fármaco.

En la Parte Dos del libro se recogen los aspectos de la farmacia asociados a los materiales en polvo. Con gran diferencia, la mayor parte de los fármacos son polvos sólidos y, por desgracia, casi todos estos polvos tienen numerosas propiedades indeseables que deben corregirse durante el diseño de los medicamentos para lograr una fabricación y comportamiento posterior satisfactorios de las formas farmacéuticas.

Así pues, el libro explica el concepto de estado sólido, la importancia de las propiedades internas y de superficie de los sólidos y la necesidad de caracterizarlas. A continuación, se exponen las propiedades más macroscópicas de los polvos que influyen en su comportamiento durante el diseño y fabricación de las formulaciones: el tamaño de las partículas y su determinación, la reducción del tamaño y la separación por tamaños de un polvo con respecto a otros. Sigue una explicación de los muchos problemas que se asocian a la mezcla y flujo de los polvos. En la producción a gran velocidad de comprimidos y cápsulas, por ejemplo, los polvos deben contener una mezcla satisfactoria de todos los ingredientes y conseguir un flujo rápido y uniforme. Por conveniencia, también se trata la mezcla de los líquidos y semisólidos, pues la teoría básica es similar.

Incluso con este conocimiento fundamental, no será posible empezar a diseñar una formulación sin comprender la forma en que los fármacos se absorben en el organismo y cuál es su destino una vez penetran en él y alcanzan su lugar o lugares de acción. Este libro se centra en la preparación, administración, liberación y absorción de los fármacos, pero se detiene en el nivel celular y deja a otros textos el detalle de los mecanismos por los que los fármacos se introducen en las distintas células, actúan, se metabolizan y se eliminan. Estas consideraciones celulares no forman parte del ámbito de esta obra.

Los términos biodisponibilidad y biofarmacia se definen y explican en la Parte Tres. Se explican los factores que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco y los métodos utilizados para su valoración. A continuación, se considera la forma en que la frecuencia de administración de un fármaco y la velocidad a la que éste se libera influyen en sus concentraciones sanguíneas a lo largo del tiempo. La Parte Tres pasa luego a exponer los sistemas de administración de un fármaco que pueden usarse para modificar y controlar la velocidad y magnitud de la liberación de los fármacos a partir de las formas farmacéuticas.

En la Parte Cuatro, se aborda el tema del diseño de las formas farmacéuticas y de su fabricación. Analiza la formulación, la velocidad y la magnitud de la liberación del fármaco a partir de las formulaciones, sus ventajas e inconvenientes como formas farmacéuticas y el modo en que se fabrican a gran escala en la industria.

Se exponen las formas farmacéuticas adecuadas para la administración de fármacos a través de casi cualquier orificio y superficie corporal posible, y se consideran los sistemas nuevos o futuros de administración que serán necesarios para los productos de la biotecnología del mañana.

Esta parte termina con una consideración sobre el envase en que se guarda el medicamento. El envase y las posibles interacciones del mismo con el medicamento o fármaco que contiene son tan importantes que el primero no puede considerarse un aspecto secundario en modo alguno. El formulador debe pensar en el envasado tan pronto como recibe el polvo con el que ha de trabajar. También se exponen las tecnologías de envasado y llenado.

Finalmente, la Parte Cinco aborda las técnicas asociadas a los aspectos microbiológicos del desarrollo y producción de los medicamentos. En la industria, estas técnicas son imprescindibles para erradicar a los micro-

rganismos existentes en el producto, tanto antes como lurante su fabricación. Aunque la microbiología es ına disciplina muy extensa, este libro se centra en los ıspectos directamente involucrados en el diseño, producción y distribución de las formas farmacéuticas y que se refieren sobre todo a evitar (asepsia) y eliminar esterilización) la presencia de microorganismos (contaninación) en los medicamentos y a la prevención del recimiento de cualquier posible microorganismo que haya penetrado en el producto durante su conservación y uso (preservación). También se describen las técnicas utilizadas para comprobar que se han cumplido estos objetivos.

En ese momento, el técnico farmacéutico transfiere el producto a otra especialidad de la farmacia: la interacción con el paciente, es decir, la dispensación y la práctica de la farmacia. Estas disciplinas se tratan en el volumen complementario, *Pharmaceutical Practice* (1998), 2.ª edición, eds. A.J. Winfield y R.M.E. Richards (Churchill Livingstone).

1

El diseño de las formas farmacéuticas

Peter York

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Principios científicos del diseño de las formas farmacéuticas 1

Aspectos biofarmacéuticos del diseño de las formas farmacéuticas 2
Vías de administración de los fármacos 3
Vía oral 4
Vía rectal 5
Vía parenteral 5
Vía tópica 6
Vía respiratoria 6

Factores propios de los fármacos en el diseño de las formas farmacéuticas 6
Tamaño y área de la superficie de las partículas 6
Solubilidad 7
Disolución 8
Coeficiente de partición y pK_a 8
Propiedades cristalinas: polimorfismo 9
Estabilidad 9
Propiedades organolépticas 10
Otras propiedades de los fármacos 11

Consideraciones terapéuticas en el diseño de las formas farmacéuticas 11

Resumen 12

Bibliografía 12

PRINCIPIOS CIENTÍFICOS DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Es raro que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos conseguidos mediante el uso de los aditivos o excipientes adecuados. Los excipientes desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Son los aditivos de los preparados farmacéuticos los que, entre otras cosas, solubilizan, suspenden, espesan, conservan, emulsionan y modifican las disoluciones, mejoran la capacidad de compresión o añaden sabor a los fármacos con el fin de obtener distintos preparados o presentaciones.

El objetivo principal del diseño de las preparaciones es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible. Para asegurar la calidad del producto han de cumplirse múltiples condiciones: estabilidad química y física, conservación adecuada frente a la contaminación microbiana, uniformidad de las dosis del fármaco, aceptabilidad por los usuarios, tanto prescriptores como pacientes, y un envasado y etiquetado idóneos. Lo ideal sería que las preparaciones fueran independientes de las variaciones de los pacientes, aunque esto es difícil de conseguir en la práctica. No obstante, progresos recientes, basados en la actividad metabólica específica de cada paciente individual, o los implantes que responden, por ejemplo, a sonidos o campos magnéticos externos para administrar el fármaco, comienzan a cumplir este requisito.

Debe prestarse atención a las diferencias de biodisponibilidad entre formulaciones en apariencia similares y a las posibles causas de las mismas. En los últimos años se está prestando una atención creciente a la posibilidad de eliminar las variaciones de las características de biodisponibilidad, sobre todo en productos equivalentes químicamente, y hoy se sabe que los factores relacionados con las formulaciones pueden influir en el rendimiento terapéutico. Para optimizar la biodisponibilidad

de los fármacos suele ser necesario seleccionar con cuidado la forma química más adecuada. Por ejemplo, esta selección debe tener en cuenta las necesidades de solubilidad, el tamaño y la forma física de las partículas del fármaco y considerar cuáles son los aditivos óptimos y los procesos de fabricación idóneos para seleccionar las vías de administración y las formas farmacéuticas más adecuadas. También es necesario diseñar unos procesos de fabricación y envasado óptimos.

Existen numerosas formas farmacéuticas a las que puede incorporarse un fármaco para tratar de manera eficaz y cómoda una enfermedad. Las formas farmacéuticas pueden diseñarse para ser administradas por vías alternativas, con objeto de conseguir una respuesta terapéutica máxima. Los preparados pueden administrarse por vía oral, en inyección, por inhalación o a través de la piel. En la Tabla 1.1 se recogen las presentaciones farmacéuticas que pueden utilizarse para administrar fármacos a través de las distintas vías. Sin embargo, antes de que pueda hacerse una combinación correcta entre la sustancia farmacológica y su presentación farmacéutica, es necesario relacionar aquélla con la indicación clínica que se va a tratar, pues cada enfermedad suele precisar un tipo específico de tratamiento farmacológico. Además, cuando se diseña un forma farmacéutica, hay que tener en cuenta los factores que rigen la elección de la vía de administración y los requisitos específicos de dicha vía que influyen en la absorción del fármaco.

Tabla 1.1 Formas farmacéuticas para las distintas vías de administración

Vía de administración	Formas farmacéuticas
Oral	Soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, geles, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos
Rectal	Supositorios, pomadas, cremas, polvos, soluciones
Tópica	Pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, soluciones, aerosoles tópicos
Parenteral	Inyecciones (solución, suspensión, emulsión), implantes, irrigación y soluciones para diálisis
Respiratoria	Aerosoles (solución, suspensión, emulsión, polvo), inhalaciones, aerosoles, gases
Nasal	Soluciones, inhalaciones
Ocular	Soluciones, pomadas, cremas
Oído	Soluciones, suspensiones, pomadas, cremas

Muchos fármacos se presentan en varias formas farmacéuticas de diferentes potencias, cada una de ellas con características farmacéuticas distintas y adaptadas a aplicaciones específicas. Uno de estos fármacos es el glucocorticoide prednisolona, utilizado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y alérgicas. Mediante el uso de distintas formas químicas y la formulación de aditivos se obtienen varios preparados antiinflamatorios eficaces, como comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, inyecciones, colirios y enemas. La solubilidad extraordinariamente baja de la prednisolona base y de su sal acetato permite fabricar con ellas comprimidos y presentaciones de suspensión inyectable por vía intramuscular de absorción lenta, mientras que la sal soluble de fosfato sódico permite elaborar comprimidos solubles, así como soluciones para gotas oculares y auditivas, enemas e inyecciones intravenosas. El analgésico paracetamol también se fabrica en una amplia variedad de presentaciones farmacéuticas de distinta potencia para cubrir las necesidades específicas de cada usuario y existe en forma de comprimidos, comprimidos para dispersión, comprimidos solubles pediátricos, soluciones orales para niños, soluciones orales sin azúcar, suspensiones orales, suspensiones orales de doble potencia y supositorios.

Es evidente, por tanto, que antes de que una sustancia farmacológica pueda formularse en una preparación determinada es necesario tomar en consideración muchos factores, que pueden agruparse en tres categorías:

1. Consideraciones biofarmacéuticas, como son los factores que influyen en la absorción del fármaco a través de las distintas vías de administración.
2. Factores relacionados con el fármaco, tales como sus propiedades físicas y químicas.
3. Consideraciones terapéuticas, como son la indicación clínica a tratar y los factores relacionados con el paciente.

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Puede considerarse que la biofarmacia es el estudio de la relación entre las ciencias física, química y biológica aplicadas a los fármacos, las formas farmacéuticas y la acción de las sustancias farmacológicas. Es evidente que el conocimiento de los fundamentos de esta ciencia es importante para el diseño de las formas farmacéuticas, en especial en lo que se refiere a la absorción del fármaco y a su distribución, metabolismo y excreción. En general, una sustancia farmacológica debe encontrarse en forma de solución para que pueda absorberse a través de las membranas o epitelios de la piel, el aparato digestivo o los pulmones. En general,

los fármacos se absorben por dos vías, mediante difusión pasiva o mediante mecanismos de transporte especializados. En la difusión pasiva, que es la que se cree controla la absorción de la mayoría de los fármacos, el proceso se lleva a cabo gracias al gradiente de concentración existente a través de la barrera celular, por el que las moléculas del fármaco pasan desde regiones de concentración elevada a otras de concentración más baja. La solubilidad en los lípidos y el grado de ionización del fármaco en el lugar de la absorción influyen en su velocidad. Se han propuesto varios mecanismos de transporte especializados, entre los que se encuentran los transportes activo y facilitado. Una vez absorbido, el fármaco puede ejercer su efecto terapéutico a nivel local o en un lugar de acción distante del de administración. En este último caso, el fármaco ha de ser transportado en los líquidos orgánicos (Figura 1.1).

Cuando el fármaco se administra en formas farmacéuticas diseñadas para las vías oral, respiratoria, rectal, intramuscular o subcutánea, pasa directamente desde el tejido donde se absorbe al torrente sanguíneo, pero la vía más directa de todas es la intravenosa. En el caso de la administración oral, el comienzo de la acción del fármaco se retrasa por el tiempo de tránsito necesario en el aparato digestivo, el proceso de absorción y las características de la circulación sanguínea enterohepática. La forma física de la presentación oral también influye en la velocidad de absorción y en el comienzo de la acción, de forma que las soluciones actúan con mayor rapidez que las suspensiones y éstas, a su vez, suelen ser más rápidas que las cápsulas o los comprimidos. Por tanto, es posible ordenar las formas farmacéuticas según el tiempo necesario para que se inicie su efecto terapéutico (Tabla 1.2). No obstante, y con independencia de la vía de administración, todos los fármacos son sustancias extrañas al cuerpo humano y su distribución y los procesos metabólicos y de eliminación se inician inmediatamente después de la absorción y persisten hasta que el fármaco se expulsa del organismo a través de la orina, las heces, la saliva, la piel o los pulmones, sea en su forma intacta o metabolizado.

Vías de administración de los fármacos

El patrón de absorción de los fármacos es muy variable según las distintas sustancias y también según las diferentes vías de administración. Las presentaciones farmacéuti-

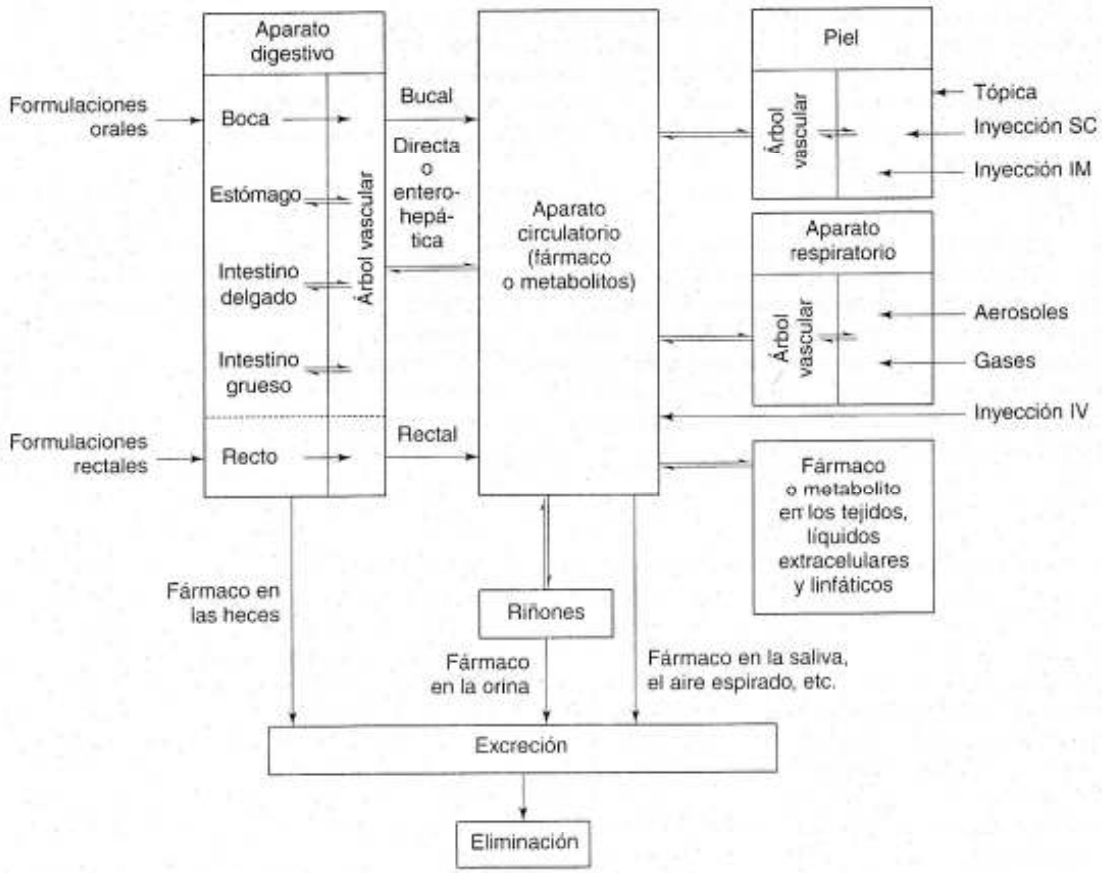


Figura 1.1 Vías que puede seguir un fármaco tras la administración de una forma farmacéutica por vías diferentes.

Tabla 1.2 Variación del intervalo hasta el comienzo de la acción de las distintas formas farmacéuticas

Intervalo hasta el comienzo de la acción	Formas farmacéuticas
Segundos	Inyecciones IV
Minutos	Inyecciones IM y SC, comprimidos orales, aerosoles, gases
Minutos a horas	Inyecciones de depósito a corto plazo, soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos, comprimidos de liberación modificada
Varias horas	Formulaciones con recubrimiento entérico
Días	Inyecciones de depósito, implantes
Variable	Formulaciones tópicas

cas se diseñan para dar al fármaco una forma adecuada para su absorción a través de cada una de las vías de administración elegidas. A continuación se hará una breve consideración sobre las vías de administración de los fármacos y, aunque se mencionan las formas farmacéuticas, sólo se hace como introducción, ya que este tema se estudiará con mayor detalle en otras partes del libro.

Vía oral

La vía oral es la más utilizada para administrar fármacos. Las formas farmacéuticas orales suelen emplearse con el objetivo de lograr efectos sistémicos gracias a la absorción del fármaco a través de los distintos epitelios y mucosas del aparato digestivo. Sin embargo, algunos fármacos se preparan para que se disuelvan en la boca con objeto de acelerar su absorción o para buscar un efecto local en el aparato digestivo, bien porque su absorción en el mismo es escasa, bien porque tiene una mala solubilidad en el agua. En comparación con otras vías, la oral es la más sencilla, la más cómoda y la más segura. No obstante, también tiene inconvenientes, tales como el comienzo relativamente lento de la acción, la posibilidad de una absorción irregular y la destrucción de determinados medicamentos por las enzimas y secreciones del aparato digestivo. Por ejemplo, la acción del jugo gástrico inactiva los preparados de insulina.

Al estudiar las vías de administración es necesario subrayar algunas características específicas relacionadas con la absorción de los fármacos en el aparato digestivo. Las modificaciones de la solubilidad del medicamento pueden dar lugar a reacciones con otras sustancias presentes en el aparato, como sucede con la interferencia en la absorción de la tetraciclina por la formación de complejos insolubles con el calcio que pueda hallarse presente en los alimentos o en los aditivos de las formulaciones. El tiempo de vaciamiento gástrico es un factor importante para que la absorción intestinal de un fármaco sea efectiva. Un vaciamiento lento puede ser muy nocivo para los fármacos que se inactivan por la acción del jugo gástrico o puede retrasar la absorción de los medicamentos que se absorben con mayor eficacia en el intestino. Además, como el pH ambiental puede influir en la ionización y liposolubilidad de los fármacos, los cambios del pH que tienen lugar en el aparato digestivo, desde alrededor de 1 en el estómago a aproximadamente 7 u 8 en el intestino grueso, son importantes tanto para la magnitud como para el lugar donde se absorbe cada fármaco. Como las membranas son más permeables a las formas no ionizadas que a las ionizadas y como la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, es posible demostrar que los ácidos débiles, que en gran medida no están ionizados, se absorben bien en el estómago. En el intestino delgado (con un pH de alrededor de 6,5), en el que la superficie de absorción es extraordinariamente grande, tanto los ácidos débiles como las bases débiles tienen una buena absorción.

Las presentaciones farmacológicas orales más populares son los comprimidos, las cápsulas, las suspensiones, las soluciones y las emulsiones. Los comprimidos se preparan por compresión y contienen fármacos y excipientes que se incluyen por sus funciones específicas, tales como desintegradores que provocan la separación del comprimido en gránulos y partículas de polvo en el aparato digestivo, facilitando así la disolución y la absorción del fármaco. A menudo, los comprimidos están recubiertos, bien para defenderlos de los factores ambientales y aumentar su estabilidad, bien para enmascarar su sabor desagradable o para protegerlos del medio ácido del estómago (recubrimiento entérico). Cada vez se recurre más al uso de productos modificadores de la liberación de los contenidos de los comprimidos, tales como los sistemas de disolución rápida y las formulaciones de liberación controlada, retardada o mantenida. Los beneficios de los comprimidos de liberación controlada, fenómeno que se logra por ejemplo usando comprimidos con núcleos poliméricos o con membranas de recubrimiento, son la menor frecuencia de efectos secundarios relacionados con el fármaco y el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables durante períodos prolongados. Estos factores son importantes cuando se administran medicamentos para tratar enfermedades crónicas o cuando se precisan concentraciones constantes para conseguir una eficacia óptima, como sucede en el tratamiento de la angina o de la hipertensión.

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas que contienen el fármaco y, en general, un relleno adecuado, encerrados en una vaina de gelatina dura o blanda. Como sucede con los comprimidos, es fácil lograr uniformidad en la posología y en el mercado existen cápsulas de tamaños, formas y colores diversos. La vaina de

gelatina se rompe y disuelve con facilidad tras la administración oral y, en la mayoría de los casos, la liberación del fármaco es más rápida a partir de la cápsula que a partir del comprimido. En fechas recientes ha surgido un renovado interés por las cápsulas de gelatina dura rellenas de formulaciones semisólidas o en microemulsión, pues proporcionan formas farmacéuticas de rápida dispersión de los fármacos poco solubles.

Las suspensiones, que contienen un fármaco finamente dividido y suspendido en un vehículo adecuado, constituyen una forma útil para la administración de grandes cantidades de fármaco que serían difíciles de tomar en comprimidos o cápsulas. También son útiles para los pacientes que tienen dificultades para deglutir comprimidos o cápsulas y para los niños. Aunque los fármacos deben estar en solución para que pueda producirse su absorción por vía digestiva, estas preparaciones presentan a los líquidos disolventes un conjunto de partículas finas con una gran superficie, facilitando así su disolución en el aparato digestivo y, por tanto, su absorción y el comienzo de su acción. Sin embargo, no todas las suspensiones están destinadas a producir efectos sistémicos y así, por ejemplo, las mezclas de caolín y de morfina se administran buscando un efecto local en el aparato digestivo. Por otra parte, las soluciones, entre ellas preparados como los jarabes, se absorben con mayor rapidez que las formas farmacéuticas sólidas o que las suspensiones, ya que hace falta disolver el fármaco.

Vía rectal

Los fármacos administrados por vía rectal en solución, supositorios o emulsiones suelen tener un efecto más local que sistémico. Los supositorios son formas sólidas destinadas a ser introducidas en las cavidades orgánicas (en general, el recto, pero también la vagina o la uretra), donde se funden y liberan el fármaco; la base elegida para el supositorio o el transportador del fármaco tiene una gran influencia en el grado y la velocidad de liberación de la sustancia farmacéutica. Esta vía de administración está indicada para los fármacos que se inactivarían por acción de los jugos digestivos si se administraran por vía oral o cuando ésta es impracticable, como sucede en los pacientes que vomitan o que están inconscientes. Además, los fármacos administrados por vía rectal penetran en la circulación sistémica sin pasar por el hígado, lo que supone una ventaja en el caso de las sustancias que sufren una inactivación significativa en el hígado tras su absorción. Sin embargo, la vía rectal es incómoda y a menudo la absorción es irregular y difícil de prever.

Vía parenteral

Los fármacos administrados por vía parenteral son los que se inyectan con una aguja hueca en distintos lugares del cuerpo y a profundidades diferentes. Las tres vías parenterales más importantes son la subcutánea (SC), intramuscular (IM) e intravenosa (IV). Otras vías, como la intracardíaca y la intratecal, son menos comunes. La vía parenteral es la preferida cuando se requiere una absorción rápida, como sucede en las situaciones de urgencia o cuando los pacientes están inconscientes o no pueden aceptar la administración oral, y en los casos en que la administración oral conllevaría la destrucción, inactivación o escasa absorción del fármaco. Tras la administración parenteral, la absorción es rápida y, en general, las concentraciones sanguíneas son más previsibles que las obtenidas con la administración oral.

Los preparados inyectables suelen ser soluciones o suspensiones estériles de los fármacos en agua u otros vehículos adecuados y fisiológicamente aceptables. Como ya se dijo, los fármacos en solución se absorben con rapidez, por los que la acción es más lenta cuando se inyectan suspensiones que cuando se inyectan soluciones. Además, como los líquidos orgánicos son acuosos, pueden prepararse fármacos suspendidos en vehículos oleosos de menor absorción, que actúan como preparados de depósito y proporcionan un reservorio de fármaco que se va liberando lentamente hacia la circulación sistémica. Estos preparados suelen administrarse en inyección intramuscular profunda en los músculos esqueléticos (como sucede con varios preparados inyectables de penicilina). Otra posibilidad es hacer preparados de depósito mediante implantes o perlas, que son discos comprimidos o moldeados de fármaco que se colocan en el tejido subcutáneo laxo baja las capas más profundas de la piel. Entre estos sistemas se encuentran las microesferas sólidas, unas microesferas poliméricas biodegradables (p. ej., ácido homo poliláctido co-glicólico y copolímeros) que contienen proteínas o péptidos (p. ej., hormona de crecimiento humana o leuprolide). De forma más general, las inyecciones subcutáneas son soluciones o suspensiones acuosas que permiten introducir el fármaco en la inmediata vecindad de los capilares sanguíneos, facilitando su difusión hacia el interior de los mismos. La adición de sustancias vasoconstrictoras o vasodilatadoras en las inyecciones subcutáneas influye de manera clara en el flujo sanguíneo a través de estos capilares y modifica, por tanto, su capacidad de absorción. Este principio suele utilizarse en la administración de anestésicos locales que se combinan con el vasoconstrictor adrenalina para retrasar la absorción del fármaco. Por el contrario, el uso de vasodilatadores mejora dicha absorción. La administración intravenosa consiste en la inyección de soluciones acuosas estériles directamente en una vena a una velocidad adecuada. Los volúmenes administrados pueden oscilar entre pocos mililitros, como sucede en los tratamientos de urgencia o en la administración de hipnóticos, hasta litros, como en el aporte sustitutivo de líquidos o de elementos nutritivos.

Dado el rechazo general de los pacientes a aceptar esta importante vía de administración de fármaco, sobre todo por el dolor y la incomodidad, los progresos recientes se han centrado en los sistemas de inyección «sin aguja», con los que los fármacos se inyectan en solu-

ción acuosa o en forma de polvo directamente y a gran velocidad a través de las capas externas de la piel.

Vía tópica

Los fármacos pueden aplicarse de forma tópica, sobre todo en la piel, para obtener una acción fundamentalmente local. Aunque esta vía puede utilizarse también para administrar fármacos sistémicos, la absorción percutánea suele ser escasa y errática; no obstante, existen varios tipos de parches transdérmicos que se emplean para administrar fármacos de distribución sistémica (p. ej., parches de trinitrato de glicerina para la profilaxis y tratamiento de la angina de pecho). Los fármacos aplicados sobre la piel para obtener un efecto local son antisépticos, antimicóticos, antiinflamatorios y emolientes cutáneos con fines protectores.

Las presentaciones farmacéuticas tópicas (pomadas, cremas y pastas) están compuestas por el medicamento incluido en una base semisólida, que es hidrófoba o hidrófila. La base tiene una función importante en la determinación de la liberación del fármaco a partir de la presentación. Las pomadas son formas farmacéuticas de base oleaginosa hidrófoba, mientras que las cremas son emulsiones semisólidas. Las pastas contienen más sólidos que las pomadas, por lo que su consistencia es más firme. Para la aplicación tópica de formas líquidas distintas de las soluciones se utilizan las lociones (suspensiones de sólidos en soluciones acuosas) o las emulsiones. Recientemente se ha prestado atención a los sistemas de electrotransporte transdérmico, en los que un potencial eléctrico bajo mantenido a través de la piel puede mejorar el transporte del fármaco.

La aplicación tópica de fármacos en otras superficies, como los ojos, los oídos o la nariz, también es habitual y para ello se utilizan pomadas, cremas, suspensiones y soluciones. Los preparados oftalmológicos deben ser, entre otros requisitos, estériles. Las formas farmacéuticas nasales son soluciones o suspensiones que se administran en gotas o en aerosoles finos. Las formulaciones óticas suelen ser viscosas para prolongar el contacto con las áreas afectadas.

Vía respiratoria

Los pulmones proporcionan una superficie excelente para la absorción cuando el fármaco se administra en forma gaseosa, en nebulización de aerosoles o en partículas sólidas ultrafinas. En el caso de los fármacos presentados en forma sólida o en aerosol, el tamaño de la partícula es el factor más importante para su penetración en la región alveolar, donde la absorción es rápida. Las partículas de 0,5 a 1 μm de diámetro llegan a los sacos alveolares. Las que exceden estos límites son espiradas o se depositan en las vías bronquiales de mayor calibre. Se ha demostrado la gran utilidad de esta vía de administración en el tratamiento de los problemas asmáticos, para el que se usan tanto aerosoles de polvo (p. ej., cromoglicato sódico) como aerosoles de dosis medida que llevan el fármaco incluido en una sustancia propulsora inerte licuada (p. ej., aerosol de sulfato de salbutamol). Es importante señalar que esta vía de administración se está imponiendo como sistema para la administración de los agentes terapéuticos surgidos gracias a la biotecnología, como los péptidos y proteínas.

FACTORES PROPIOS DE LOS FÁRMACOS EN EL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Cada tipo de forma farmacéutica requiere un estudio cuidadoso de las propiedades físicas y químicas de las sustancias farmacológicas con el fin de lograr que el producto sea estable y eficaz. Estas propiedades, entre las que se encuentran la solución, el tamaño de los cristales y su polimorfismo, la estabilidad en estado sólido y las interacciones aditivas del fármaco, pueden tener un efecto muy importante sobre la disponibilidad fisiológica y la estabilidad física y química del mismo. Combinando estos datos con los obtenidos en los estudios farmacológicos y bioquímicos, es posible seleccionar la forma del fármaco y los aditivos más adecuados para la presentación de las formas farmacéuticas elegidas. Aunque no es necesario hacer una valoración completa de las propiedades en todos los tipos de formulaciones, las propiedades consideradas como importantes para el diseño y el procesamiento de las formas farmacéuticas se recogen en la Tabla 1.3, junto con las condiciones extremas a las que el preparado puede quedar expuesto durante su procesamiento y manipulación para obtener la forma farmacéutica, así como los procedimientos que intervienen en la fabricación. Por ejemplo, pueden producirse variaciones de las propiedades fisicoquímicas entre lotes del mismo material o éstas pueden ser consecuencia de procedimientos terapéuticos alternativos y todos ellos pueden modificar las necesidades de la formulación, así como su procesamiento o su rendimiento. Por ejemplo, una trituración fina de las sustancias farmacológicas poco solubles puede modificar sus características de humedecimiento y disolución, propiedades importantes, respectivamente, para la granulación y el rendimiento final del producto. Por tanto, para el diseño y procesamiento de las formas farmacéuticas y para el rendimiento del producto final es importante la valoración cuidadosa de estas propiedades y el conocimiento de los efectos que ejercen las condiciones extremas sobre esos parámetros.

Tamaño y área de la superficie de las partículas

La reducción del tamaño de las partículas hace que aumente la superficie específica (es decir, el área por unidad de peso) de los polvos. La velocidad de disolu-

Tabla 1.3 Propiedades de las sustancias farmacológicas con importancia para el diseño de la forma farmacéutica y posibles condiciones extremas que ocurren durante los procesos, con el tipo de procedimientos de fabricación

Propiedades	Condiciones extremas del procesamiento	Procedimientos de fabricación
Tamaño de las partículas, área de superficie	Presión	Precipitación
Solubilidad	Mecánicas	Filtración
Disolución	Radiación	Emulsificación
Coeficiente de partición	Exposición a líquidos	Trituración
Constante de ionización	Exposición a gases y vapores	Mezcla
Propiedades cristalinas, polimorfismo	Temperatura	Granulación
Estabilidad		Desecación
Organolépticos		Compresión
(Otras propiedades)		Autoclavado
		Cristalización
		Manejo
		Conservación
		Transporte

ción y absorción, la uniformidad del contenido del preparado y su estabilidad dependen en grado variable del tamaño de las partículas, de la distribución de los tamaños y de las interacciones de las superficies sólidas. En muchos casos, es necesario reducir el tamaño de las partículas tanto del fármaco como de los aditivos para conseguir las características fisicoquímicas deseadas.

Hoy se acepta de manera general que la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, cuyo índice de disolución es un paso limitante en el proceso de absorción, aumenta cuando se administran en una forma subdividida muy fina con una mayor superficie, en comparación con la administración de un material más grueso. Entre los ejemplos se encuentran la griseofulvina, la tolbutamida, la indometacina, la espironolactona y el nifedipino. El material fino, a menudo con diámetros micrométricos o submicrométricos (nanométricos) que tienen una gran superficie específica, se disuelve a mayor velocidad, lo que mejora su absorción por difusión pasiva. Por otro lado, en las preparaciones de nitrofurantoína, el tamaño óptimo de las partículas es 150 μm, pues de este modo se reducen los cambios digestivos y se mantiene, sin embargo, una excreción urinaria suficiente de este agente antibacteriano urinario.

No obstante, una elección desafortunada de los aditivos de la presentación, incluso aunque se utilicen sólidos con partículas del tamaño adecuado, pueden influir de manera adversa en la velocidad de disolución del fármaco. Por ejemplo, la compresión de los polvos lubrificantes de los comprimidos pueden añadir hidrofobia a una preparación e inhibir la disolución del fármaco. Los polvos finos pueden aumentar también la adsorción de aire o la carga estática, facilitando así la aparición de problemas de humidificación o aglomeración. Los polvos de fármaco micronizado pueden causar cambios de polimorfismo y de energía de superficie que reducen la estabilidad química. El tamaño de las partículas del fármaco también influye en la uniformidad del contenido en las formas farmacéuticas sólidas, en especial en las preparaciones de dosis bajas. En estos casos es importante que el número de partículas sea el mayor posible por dosis, para minimizar las posibles variaciones entre las unidades de dosificación. El tamaño de las partículas también influye en otras formas farmacéuticas, como las suspensiones (por el control de las propiedades de flujo y las interacciones entre las partículas), los aerosoles inhalables (por la penetración de las partículas del fármaco en la mucosa por donde se absorben) y las presentaciones tópicas (por reducir su carácter arenoso).

Solubilidad

Todos los fármacos, sea cual sea la vía por la que se administren, han de ser al menos algo solubles en el agua para que puedan tener eficacia terapéutica. Así, la absorción de los productos relativamente insolubles puede ser errática o incompleta y, por ello, puede ser preferible utilizar sales u otros derivados químicos más solubles. Como alternativa, pueden emplearse técnicas de micronización, formación de complejos o dispersión de sólidos. La solubilidad, y sobre todo el grado de saturación en el vehículo, pueden ser también importantes para la absorción de un fármaco ya disuelto en las formas farmacéuticas líquidas, pues pueden precipitar

en el aparato digestivo, con la consiguiente alteración de su biodisponibilidad.

La solubilidad de los compuestos ácidos o básicos depende del pH y puede alterarse por la formación de sales, ya que las distintas sales tienen solubilidades de equilibrio distintas. Sin embargo, las modificaciones del pH alteran menos la solubilidad de una sal de un ácido fuerte que la de una sal de un ácido débil. En este último caso, cuando el pH desciende, la sal se hidroliza en una proporción que depende del pH y de la pK_a, lo que reduce en mayor o menor medida la solubilidad del compuesto. El efecto del ion común también puede disminuir la solubilidad de las sales de fármacos de menor solubilidad. Si se añade en forma de una sal distinta más hidrosoluble uno de los iones que intervienen, podrá superarse la solubilidad del producto, con la consiguiente precipitación del mismo.

Disolución

Como ya se dijo, para que se absorba un fármaco, éste ha de disolverse primero en los líquidos del lugar donde ocurre la absorción. Por ejemplo, un fármaco administrado por vía oral en forma de comprimido no se absorbe hasta que las partículas se disuelven o solubilizan en los líquidos de alguna región del aparato digestivo y el lugar donde sucede depende del perfil de solubilidad-pH de la sustancia farmacológica. La disolución es el proceso por el que las partículas del fármaco se disuelven.

Durante la disolución, se disuelven las moléculas del fármaco situadas en la capa superficial, lo que da lugar a una solución saturada alrededor de las partículas que forma la capa de difusión. Las moléculas del fármaco disueltas pasan después por el líquido disolvente y entran en contacto con la mucosa absorbente, donde son absorbidas. Una nueva disolución del fármaco reemplaza a las moléculas del fármaco en la capa de difusión, manteniéndose así el proceso de absorción. Si la disolución es rápida o el fármaco se libera y permanece en forma de disolución, la velocidad de absorción dependerá sobre todo de la capacidad para atravesar la membrana de absorción. Sin embargo, si la disolución del fármaco es lenta por sus propiedades fisicoquímicas o factores propios de la formulación, la disolución será el paso limitante de la velocidad de la absorción e influirá así en la biodisponibilidad del fármaco. La disolución de un fármaco se describe de forma simplificada mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\frac{dm}{dt} = kA(C_s - C)$$

donde dm/dt es la velocidad de disolución, k la constante de la velocidad de disolución, A el área de superficie del sólido en solución y C_s es la concentración del fármaco en el medio de disolución en el momento t. Esta ecuación demuestra que la velocidad de disolución puede aumentar haciendo que el área del fármaco sea mayor (es decir, reduciendo el tamaño de las partículas), incrementando su solubilidad en la capa de difusión o aumentando k, que abarca el coeficiente de difusión del fármaco y el grosor de la capa de difusión. Durante las primeras fases de la disolución $C_s > C$, y si el área A y las condiciones experimentales se mantienen constantes, podrá determinarse k para los productos que sólo contienen el fármaco. En la actualidad, la constante k recibe el nombre de constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada compuesto farmacológico sólido en un disolvente determinado y en condiciones hidrodinámicas fijas.

En los fármacos con valores de k inferiores a 0,1 $mg^{-1}\ cm^{-2}$, la velocidad de disolución suele ser el factor limitante de la absorción. Cuando se pretende controlar A, también pueden examinarse la disolución de las partículas y estudiarse los efectos de la formulación.

Cuando se combinan los datos de la velocidad de disolución con la solubilidad, el coeficiente de partición y pK_a proporcionan información sobre las posibles características de absorción *in vivo* del fármaco. Sin embargo, las pruebas *in vitro* sólo resultan significativas cuando se relacionan con los resultados *in vivo*. Una vez establecida una de estas relaciones, las pruebas de disolución *in vitro* pueden utilizarse para predecir el comportamiento *in vivo*. Los compendios oficiales reconocen la importancia de las pruebas de disolución y lo mismo sucede con las autoridades que aprueban la comercialización de los fármacos que solicitan la inclusión de las especificaciones sobre disolución utilizando procedimientos de prueba normalizados para distintas preparaciones.

Coeficiente de partición y pK_a

Como ya se apuntó, en el caso de compuestos relativamente insolubles, la velocidad de disolución es a menudo el paso que determina la velocidad del proceso global de absorción. Por otro lado, en los compuestos solubles, el factor del que depende esta velocidad es la velocidad de permeación a través de las membranas biológicas. La velocidad de disolución puede modificarse alterando las propiedades fisicoquímicas del fármaco, variando la composición de la presentación o mediante ambos sistemas, pero la velocidad de permeación depende del tamaño, la solubilidad relativa en el agua y los lípidos y la carga iónica de las moléculas del fármaco y para su variación son necesarias modificaciones moleculares. La membrana de absorción actúa como una barrera lipófila frente al paso de los fármacos, que depende de la naturaleza lipófila de la molécula de cada uno. Por ejemplo, el coeficiente de partición entre el aceite y el agua es una medida del carácter lipófilo.

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles y, dependiendo de su pH, se encuentran en formas ionizadas o no ionizadas. Las membranas de las mucosas de absorción son más permeables a las formas no ionizadas que a las ionizadas, debido a la mayor liposolubilidad de

aquéllas y a la elevada carga de las membranas celulares, que determina la captación o repulsión de los fármacos ionizados, factores ambos que reducen su penetración. Por tanto, los factores que influyen en mayor medida sobre la absorción de los ácidos y bases débiles son el pH en el lugar de absorción y la solubilidad en los lípidos de las formas no ionizadas. Estos factores, junto a las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch para el cálculo de las proporciones de formas ionizadas y no ionizadas a un pH dado, constituyen la teoría de partición-pH para la absorción de los fármacos. Sin embargo, estos factores no describen por completo el proceso de absorción, ya que determinados compuestos con bajos coeficientes de partición, que se encuentran muy ionizados para todos los valores de pH fisiológicos o que poseen ambas características, muestran una buena biodisponibilidad, lo que indica claramente la intervención de otros factores.

Propiedades cristalinas: polimorfismo

La práctica totalidad de las sustancias farmacológicas se manipulan en forma de polvos en algún momento del proceso de fabricación de las formas farmacéuticas. Sin embargo, en el caso de las sustancias compuestas por o que contienen polvos o polvos comprimidos en el producto final, es necesario considerar con gran cuidado las propiedades cristalinas y la forma en estado sólido del fármaco. Como se sabe, las sustancias farmacológicas pueden ser amorfas (es decir, sin disposiciones en enrejados moleculares regulares), cristalinas, anhidras, con distintos grados de hidratación o solvatadas con otras moléculas de disolvente atrapadas y que los cristales pueden ser de dureza, forma y tamaño variables. Además, muchas sustancias farmacológicas pueden adoptar más de una forma, apareciendo con distintas ordenaciones de empaquetamiento molecular en la red cristalina. A esta propiedad se le llama polimorfismo y es posible preparar distintos polimorfos manipulando las condiciones de formación de las partículas durante la cristalización como, por ejemplo, cambiando el disolvente, la temperatura o la velocidad de enfriamiento. Se sabe que a una temperatura y presión determinadas, sólo una forma de una sustancia farmacológica pura es estable, mientras que la conversión de las demás formas, llamadas metastables, ocurre a velocidades distintas de la de la forma cristalina estable. Las propiedades físicas, como la solución y la estabilidad en estado sólido, difieren en los diferentes polimorfos y lo mismo sucede en algunos casos con su comportamiento durante el procesamiento en lo que se refiere al flujo del polvo y a la compactación durante la formación de los comprimidos.

Estas distintas formas cristalinas pueden tener una importancia considerable en cuanto a la facilidad o dificultad de formulación y con respecto a la estabilidad y a la actividad biológica. Como sería de esperar, las mayores velocidades de disolución se obtienen con las formas polimorfas metastables; por ejemplo, la forma metastable del clorhidrato de clortetraciclina tiene mayor velocidad de disolución y una biodisponibilidad más amplia. En algunos casos, las formas amorfas son más activas que las cristalinas.

La hormona polipeptídica insulina, muy utilizada para regular el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, es un buen ejemplo de cómo el uso de distintas formas cristalinas de un compuesto puede dar lugar a distintos grados de actividad. En presencia de un tampón de acetato, el cinc se combina con la insulina y forma un complejo extraordinariamente insoluble de la hormona proteica. Este complejo adopta la forma de precipitado amorfo o de producto cristalino, dependiendo del pH ambiental. La forma amorfa, que contiene partículas de forma irregular y menores de 2 μm, se absorbe tras su inyección IM o SC y ejerce una acción de corta duración, mientras que el producto cristalino, formado por cristales romboédricos de 10 a 40 μm de tamaño, se absorbe más despacio y la duración de su acción es mayor. Los preparados de insulina con una acción intermedia se obtienen haciendo mezclas físicas de estos dos productos.

Las transiciones polimórficas también pueden tener lugar durante las operaciones de trituración, granulación y compresión (p. ej., transiciones durante la trituración de la digoxina o la espironolactona). La granulación puede provocar la formación de un solvato o, durante el secado, una molécula solvatada o hidratada puede perderse y transformarse en un material anhidro. Por tanto, el formulador debe conocer estas posibles transformaciones que pueden asociarse a modificaciones no deseables del rendimiento de un producto, aunque los análisis químicos habituales no revelen cambio alguno. Cuando se utilizan formas metastables, éstas pueden invertirse hacia formas estables durante el tiempo de conservación del producto. En las suspensiones, esto puede ir acompañado de cambios en la consistencia de la preparación que afectan a su fecha de caducidad y a su estabilidad. A menudo es posible prevenir estos cambios mediante aditivos, como los hidrocoloides y los agentes con actividad superficial.

Estabilidad

Los aspectos químicos de la presentación suelen centrarse en la estabilidad química del fármaco y su compatibilidad con los demás componentes. Además, hay que insistir en que el envasado de la forma farmacéutica es un factor importante que contribuye a la estabilidad del producto, por lo que debe formar parte de los programas de comprobación de la estabilidad. En estos párrafos sólo se harán algunas breves consideraciones al respecto. Ya se mencionó que uno de los principios básicos del diseño de las formas farmacéuticas consiste en garantizar el mantenimiento de la integridad de las sustancias farmacológicas durante la vida útil del producto. Al mismo tiempo, es necesario vigilar cuidadosamente

los cambios químicos que afectan a los aditivos, así como las eventuales modificaciones físicas del producto, con objeto de optimizar su estabilidad.

En general, las sustancias farmacológicas se descomponen a causa de los efectos del calor, el oxígeno, la luz y la humedad. Por ejemplo, los ésteres, como la aspirina y la procaína, son propensos a la degradación solvolítica, mientras que ciertas sustancias, como el ácido ascórbico, se descomponen por oxidación. Los fármacos pueden clasificarse según su sensibilidad a la degradación:

1. Estables en cualquier condición (p. ej., el caolín).
2. Estables si se manipulan de la forma adecuada (p. ej., el ácido acetilsalicílico).
3. Moderadamente estables incluso con manipulación especial (p. ej., las vitaminas).
4. Muy inestables (p. ej., determinados antibióticos en solución).

Aunque los mecanismos de degradación del estado sólido son complejos y a menudo difíciles de analizar, su conocimiento pleno no es indispensable para diseñar una formulación adecuada que contenga sustancias sólidas. Por ejemplo, cuando las sustancias farmacológicas son sensibles a la hidrólisis, pueden utilizarse precauciones como una exposición mínima a la humedad durante la preparación, especificaciones de un bajo contenido de humedad en el producto final y un envasado resistente al agua. Los fármacos sensibles al oxígeno pueden combinarse con antioxidantes en la formulación y, al igual que en los materiales sensibles a la luz, un envase adecuado puede reducir o eliminar el problema. En cuanto a los fármacos que se administran en presentaciones líquidas, es preciso conocer la estabilidad de la solución y los efectos del nivel de pH existente en el aparato digestivo, es decir, de 1 a 8. Para controlar el pH de la preparación y mejorar su estabilidad puede ser necesario añadir un tampón y en las presentaciones líquidas sensibles a la contaminación bacteriana se añadirán conservantes. En estos casos, y de hecho en todas las formas farmacéuticas que contienen aditivos, es indispensable comprobar que los componentes, entre los que pueden encontrarse otras sustancias farmacológicas como sucede en los preparados multivitamínicos, no produzcan interacciones químicas entre ellas. Entre los fármacos y los excipientes añadidos, como antioxidantes, conservantes, agentes de suspensión, colorantes, lubrificantes de comprimidos y materiales de los envases, ocurren interacciones que deben comprobarse durante la formulación. En los últimos años, los datos obtenidos con técnicas de análisis térmico, sobre todo con calorimetría de exploración diferencial (CED), han resultado de gran utilidad para la detección selectiva rápida de las posibles interacciones entre fármacos y aditivos y entre unos fármacos y otros. Por ejemplo, con CED pudo demostrarse que un lubricante de comprimidos muy utilizado, el estearato de magnesio, interactúa con la aspirina, por lo que debe evitarse en las presentaciones que contienen este principio.

Propiedades organolépticas

La medicina moderna requiere que las presentaciones farmacéuticas sean aceptables para el paciente. Por desgracia, muchas de las sustancias farmacológicas que se utilizan en la actualidad tienen mal sabor y no son atractivas en su forma natural, por lo que las formas farmacéuticas que contiene estos productos, en especial las presentaciones orales, precisan de la adición de sustancias que les confieren el sabor y el color adecuados.

Las sustancias que modifican el sabor se utilizan sobre todo en las formas farmacéuticas líquidas destinadas a la administración oral. Estas sustancias, disponibles en forma de extractos concentrados, soluciones, adsorbidas sobre los polvos o microencapsuladas, suelen estar compuestas por mezclas de materiales naturales y sintéticos. Las papilas gustativas de la lengua responden con mayor rapidez a los elementos amargos, dulces, salados o ácidos de un sabor. Además, el sabor desagradable puede evitarse usando los derivados insolubles de un fármaco que sean insípidos o tengan escaso sabor, como sucede con el pamoato de amitriptilina. En estos casos, deben permanecer inalterados otros factores, como la biodisponibilidad. Cuando el derivado insoluble en agua no existe o no puede utilizarse, puede recurrirse a sustancias para dar sabor o aromatizantes. Otra posibilidad es administrar los fármacos de sabor desagradable en cápsulas o presentados como partículas recubiertas o comprimidos que puedan deglutirse con facilidad, evitando las papilas gustativas.

La selección del sabor depende de varios factores, pero sobre todo del sabor de la sustancia farmacológica. Algunos sabores enmascaran con mayor eficacia que otros a los distintos elementos del gusto: por ejemplo, el sabor de los cítricos se utiliza a menudo para combatir el sabor ácido o amargo. La solubilidad y estabilidad del sabor en el vehículo es otra consideración importante. La edad de los pacientes a los que está destinado el medicamento es asimismo un factor a considerar, ya que, por ejemplo, los niños prefieren los sabores dulces y también es importante el vínculo psicológico entre sabor y color (p. ej., el amarillo se asocia al sabor del limón). Para enmascarar los sabores amargos pueden ser necesarios los edulcorantes. La sacarosa sigue siendo utilizada, aunque hoy existen alternativas como la sacarina sódica, cuyo poder edulcorante es de 200 a 700 veces mayor según la concentración. En los medicamentos para diabéticos se recomienda el sorbitol.

Los colorantes se usan para homogeneizar o mejorar un color ya existente, enmascarar un cambio de color o como complemento de un sabor. Aunque proceden tanto de fuentes naturales (p. ej., carotenoides) como de la síntesis química (p. ej., amaranto), la mayor parte de los utilizados son sintéticos. Los colorantes pueden ser solubles en agua (p. ej., amaranto) o en los lípidos

(p. ej., Sudán IV) o insolubles en ambos (p. ej., lacas de aluminio). Los colorantes insolubles se conocen como pigmentos. Las lacas (en general, complejos insolubles de calcio o aluminio con colorantes hidrosolubles) son especialmente útiles para los comprimidos y revestimientos de comprimidos, ya que son más estables a la luz que los colorantes correspondientes, que también son variables en cuanto a su estabilidad en relación con el pH y los agentes reductores. No obstante, durante los últimos años la inclusión de colorantes en las presentaciones se ha hecho muy compleja, pues se han prohibido muchos de los que se utilizaban tradicionalmente en numerosos países. (En Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, puede encontrarse un útil resumen sobre los colores.)

Otras propiedades de los fármacos

Al tiempo que se garantizan la estabilidad física y química de las formas farmacéuticas y su eficacia terapéutica, es obligado establecer también que la presentación elegida puede fabricarse de manera eficiente y, en la mayoría de los casos, a gran escala. Junto a las propiedades ya estudiadas, como el tamaño de las partículas y la forma cristalina, existen otras características como las propiedades higroscópicas, de flujo y de compresión, muy importantes cuando se trata de preparar formas farmacéuticas sólidas en las que los principios activos constituyen una gran proporción de la presentación. Los fármacos higroscópicos deben fabricarse en ambientes con escasa humedad y es necesario evitar el agua durante su preparación. Las presentaciones que fluyen mal pueden necesitar agentes facilitadores del flujo (p. ej., sílice ahumado). A menudo se hacen estudios sobre la compresibilidad de las sustancias farmacológicas usando máquinas de comprimidos instrumentadas en los laboratorios de preparación para examinar el potencial de compresión del material con el fin de prevenir cualquier posible problema durante la compactación, por ejemplo la laminación o la adherencia, que requerirían modificaciones de la formulación o de las condiciones de procesamiento.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN EL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

La naturaleza de la indicación clínica o la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco son factores importantes a la hora de seleccionar la forma farmacéutica a preparar. Han de tenerse en cuenta factores como la necesidad de un tratamiento local o sistémico, la duración necesaria de la acción y si el fármaco se utilizará en situaciones de urgencia. En la inmensa mayoría de los casos, una misma sustancia farmacológica se presenta en varias formas farmacéuticas para satisfacer tanto las preferencias particulares de los pacientes o los médicos como las necesidades específicas de cada situación clínica concreta. Por ejemplo, muchos pacientes asmáticos usan aerosoles inhalables, a partir de los cuales el fármaco se absorbe con rapidez hacia la circulación sistémica tras una inhalación profunda, por lo que pueden conseguir un alivio rápido; por otra parte, para el tratamiento crónico utilizan presentaciones orales del mismo producto.

Los pacientes que necesitan un alivio rápido de una angina de pecho, un problema circulatorio coronario, se colocan comprimidos de nitroglicerina bajo la lengua, donde la absorción del fármaco es rápida. Por tanto, aunque en general pueden obtenerse efectos sistémicos con la administración oral o parenteral de los fármacos, también es posible utilizar otras vías cuando así lo exigen el fármaco o las circunstancias. Los efectos locales suelen limitarse a las formas farmacéuticas que se aplican de forma directa, por ejemplo en la piel, los ojos, los oídos y la garganta. Algunos fármacos se absorben bien por una vía y no por otra y este factor ha de valorarse en cada caso.

También la edad del paciente es importante para decidir el tipo de forma farmacéutica que debe administrarse. En general, en los lactantes conviene recurrir a las presentaciones líquidas, habitualmente soluciones o mezclas que se administran por vía oral. Además, las preparaciones líquidas permiten ajustar con facilidad la cantidad de fármaco administrado, diluyendo el producto para dar a cada paciente la dosis requerida, teniendo en cuenta su peso, edad y estado. Los niños pueden tener dificultades para deglutir las presentaciones sólidas, por lo que muchos preparados orales se presentan en forma de jarabes o mezclas de sabor agradable. Por su parte, los adultos suelen preferir las formas farmacéuticas sólidas, sobre todo por su comodidad. Sin embargo, a menudo existen preparados líquidos alternativos disponibles para aquellos que no pueden deglutir comprimidos o cápsulas.

En épocas recientes ha surgido un gran interés por el diseño de preparados que administran el fármaco en «dianas» específicas dentro del organismo, por ejemplo el uso de liposomas y nanopartículas, así como por las formulaciones que suministran el fármaco durante períodos prolongados a velocidades controladas. Las tecnologías alternativas para la preparación de partículas con las propiedades exigidas (ingeniería cristalina) proporcionan nuevas oportunidades. El procesamiento de líquidos supercríticos que usan anhídrido carbónico como disolvente o antidisolvente es uno de estos métodos y permite una selección ajustada de las propiedades cristalinas y del diseño y la fabricación de las partículas. Sin duda, para afrontar el diseño de fármacos peptídicos y proteicos, la aparición de la terapia genética y la necesidad de administrar estas macromoléculas lábiles a células concretas del organismo, será necesario recurrir a éstas y a otras tecnologías innovadoras, así como a las presentaciones complejas. También es probable que se preste más atención a las necesidades individuales de cada paciente refe-

ridas a la edad, el peso y los factores fisiológicos y metabólicos, características que pueden influir en la absorción y biodisponibilidad de los fármacos.

RESUMEN

En este capítulo se demuestra que la presentación de fármacos en formas farmacéuticas obliga a interpretar y aplicar una amplia variedad de información procedente de distintos campos de estudio. Aunque es necesario conocer las propiedades físicas y químicas de los fármacos y de los aditivos, para identificar las posibles vías de administración también hay que tener en cuenta los factores que influyen en la absorción del fármaco y los derivados de la enfermedad a tratar. La formulación y la preparación asociada de las formas farmacéuticas exigen los más altos niveles de calidad, con examen, análisis y evaluación cuidadosos de una amplia información por parte de los científicos farmacéuticos, con el fin de lograr el objetivo de crear formas farmacéuticas de elevadas calidad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and bioavailability. *Pharmaceutical Research*, **12**, 413–420.

Martindale, W. (1999) *The Extra Pharmacopoeia*, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.

Modern Pharmaceutics, 3rd edn. (1999) (Eds Banker, G.S., Rhodes, C.T.) Marcel Dekker.

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edn. (1999) (Eds Ansel, H.C., Allen, L.V., Popovitch, N.G.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, 4th edn. (1993) Martin A.N. and Bustamanta, P. Lea and Febiger, Philadelphia.

Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd edn. (1998) Florence, A.T. and Attwood, D., Macmillan, Basingstoke.

Shekunov, B. Yu., York, P. (2000) Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Journal of Crystal Growth*, **211**, 122–136.

Solid State Chemistry of Drugs, 2nd edn. (1999) Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G., SSCI Inc., West Lafayette.

PARTE UNO

PRINCIPIOS CIENTÍFICOS DEL DISEÑO DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

2
Disolución y solubilidad

Michael Aulton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Definición de términos 16
Solución, solubilidad 16
Expresión de las concentraciones 16
Cantidad por cantidad 16
Porcentaje 16
Partes 17
Molaridad 17
Molalidad 17
Fracción molar 17
Miliequivalentes y soluciones normales 17

El proceso de disolución 17
Los estados de la materia 17
Cambios de energía 18

Velocidades de disolución de sólidos en líquidos 18
Mecanismos de disolución 18
Resumen de los factores que influyen en las velocidades de disolución 19
Velocidad intrínseca de disolución 20
Medición de las velocidades de disolución 21
Método de la cubeta 21
Método del matraz y el agitador 21
Método de la cesta giratoria 21
Método de la pala 21
Métodos de los discos giratorio y estático 21

Solubilidad 23
Métodos para expresar la solubilidad 23
Predicción de la solubilidad 23
Predicción fisicoquímica de la solubilidad 24
Parámetros de solubilidad 24
Solubilidad de sólidos en líquidos 24
Determinación de la solubilidad de un sólido en un líquido 24
Factores que influyen en la solubilidad de los sólidos en los líquidos 25
Temperatura 25
Estructura molecular del soluto 25
Naturaleza del disolvente: codisolventes 26
Características de los cristales: polimorfismo y solvatación 26
Tamaño de las partículas del sólido 27
pH 27
Efecto del ion común 27
Efecto de los electrólitos indiferentes sobre el producto de solubilidad 28
Efecto de los no electrólitos sobre la solubilidad de los electrólitos 28
Efecto de los electrólitos sobre la solubilidad de los no electrólitos 28
Formación de complejos 28
Agentes solubilizantes 29
Solubilidad de gases en líquidos 29
Solubilidad de líquidos en líquidos 29
Sistemas que experimentan un incremento de la miscibilidad al aumentar la temperatura 29
Sistemas que experimentan una disminución de la miscibilidad al aumentar la temperatura 30
Sistemas que muestran unas temperaturas críticas de solución inferior y superior 30
Los efectos de la adición de sustancias sobre las temperaturas críticas de solución 30
Distribución de solutos entre líquidos inmiscibles 30
Coeficientes de reparto 30
Solubilidad de sólidos en sólidos 31

Referencias 32

Bibliografía 32

En el desarrollo farmacéutico es muy frecuente encontrar soluciones, como forma de presentación y en el material utilizado en los ensayos clínicos. Igualmente importante es el hecho de que casi todos los fármacos actúan en forma de solución en el interior del organismo. Debido a ello, empezamos este tratado describiendo la formación de soluciones y analizando sus propiedades.

En el presente capítulo comentamos los principios en los que se basa la formación de las soluciones a partir de un soluto y un disolvente y los factores que influyen en la velocidad y la magnitud del proceso de disolución. Analizaremos fundamentalmente este proceso en el caso de la disolución de un sólido en un líquido, dado que ésta es la situación más frecuente durante la formación de una solución farmacológica, ya sea durante la fabricación o durante la administración del fármaco.

En capítulos sucesivos de la primera parte de este tratado comentaremos otras propiedades de las soluciones. Debido al elevado número de principios y propiedades que hay que revisar, sólo se debe considerar el contenido de cada uno de estos capítulos como una mera introducción a los diferentes temas tratados. Por consiguiente, animamos al estudiante a consultar la bibliografía que se incluye al final de cada capítulo para ampliar el contenido de los mismos. Recomendamos especialmente el tratado escrito por Florence y Attwood (1998) debido al gran número de ejemplos farmacéuticos que utilizan para una mejor comprensión de los principios fisicoquímicos.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Comenzamos este capítulo aclarando una serie de términos relativos a la formación y la concentración de las soluciones

Solución, solubilidad

Una ***solución*** puede definirse como una mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase molecularmente homogénea. Se denomina ***disolvente*** al componente que determina la fase de la solución y normalmente constituye la mayor parte del sistema. Los demás componentes reciben el nombre de ***solutos*** y se dispersan en forma de moléculas o iones en el disolvente, es decir, se ***disuelven*** en el disolvente.

Se conoce como ***disolución*** el paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución. Se denomina ***solubilidad*** del soluto en el disolvente a la ***magnitud*** de la disolución en una serie de condiciones experimentales determinadas. Por consiguiente, la solubilidad de una sustancia es la ***cantidad*** de la misma que pasa a la solución cuando se establece el ***equilibrio*** entre la solución y la sustancia en exceso (sin disolver). Se dice que la solución obtenida en estas condiciones está ***saturada.***

Las definiciones anteriores son definiciones generales y, por consiguiente, se pueden aplicar a todos los tipos de soluciones en las que intervienen cualquiera de los tres estados de la materia (gas, líquido, sólido) disuelto en cualquiera de los tres. Sin embargo, cuando los dos componentes que forman una solución son gases o líquidos, se suele hablar más de ***miscibilidad*** que de solubilidad.

Conviene destacar en este momento que la velocidad de solución (disolución) y la cantidad que se puede disolver (solubilidad) no son lo mismo y no tienen que estar necesariamente relacionadas, aunque en la práctica la solubilidad elevada de un fármaco suele asociarse a una velocidad de disolución elevada.

Expresión de las concentraciones

Cantidad por cantidad

Las concentraciones suelen expresarse simplemente como el peso o el volumen de soluto contenido en un determinado peso o volumen de la solución. La mayoría de las soluciones que se emplean en la práctica farmacéutica están constituidas por sólidos disueltos en líquidos. Por consiguiente, la concentración suele expresarse por el peso de soluto contenido en un volumen determinado de solución. Aunque la unidad SI es kg/m^3, los términos que se usan en la práctica suelen basarse en pesos y volúmenes más convenientes o apropiados. Por ejemplo, en el caso de una solución con una concentración de 1 kg/m^3, se puede utilizar cualquiera de los siguientes términos de concentración para definir la magnitud, dependiendo de las circunstancias:

1 g/l, 0,1 g por 100 ml, 1 mg/ml,
5 mg en 5 ml o 1 $\mu g/\mu l$

Porcentaje

Los científicos farmacéuticos prefieren hablar de las concentraciones en forma de porcentajes. La concentración de una solución de un sólido en un líquido viene dada por:

$$\text{Concentración en \% de peso/volumen} = \frac{\text{peso de soluto}}{\text{volumen de solución}} \times 100$$

También se pueden usar porcentajes equivalentes basados en cocientes de peso y volumen (% de volumen/peso, % de volumen/volumen y % de peso/peso) para las soluciones de líquidos en líquidos y de gases en líquidos.

Conviene tener presente que si la concentración se expresa en términos de peso de soluto en un volumen determinado de solución, las variaciones producidas en

el volumen por las fluctuaciones de la temperatura alterarán la concentración.

Partes

En las farmacopeas se expresan algunas concentraciones en forma del número de «partes» de soluto disueltas en un número estipulado de «partes» de solución. El uso de este método para describir la proporción de una solución de un sólido en un líquido implica que un número determinado de partes por volumen (ml) de solución contiene un número concreto de partes por peso (g) de sólido. En el caso de las soluciones de líquidos en líquidos, se supone que son partes por volumen de soluto en partes por volumen de solución, mientras que en las soluciones de gases en líquidos se indican partes por peso de gas en partes por peso de solución.

Molaridad

Es el número de moles de soluto que contiene 1 dm^3 (o más frecuentemente en la ciencia farmacéutica, 1 litro) de solución. Por consiguiente, las soluciones de la misma molaridad contienen el mismo número de moléculas de soluto en un volumen determinado de solución. La unidad de molaridad es el mol/l (equivalente a 10^3 mol/m^3 si lo convertimos a unidades del SI estrictas).

Molalidad

Es el número de moles de soluto dividido por la masa del disolvente; es decir, su unidad en el SI es el mol/kg. Aunque no se encuentra tanto en la ciencia farmacéutica como los otros términos, ofrece una descripción más exacta de la concentración, ya que no se ve afectada por la temperatura.

Fracción molar

Se emplea a menudo en consideraciones teóricas y se define como el número de moles de soluto dividido por el número total de moles de soluto y disolvente, es decir:

$$\text{fracción molar de soluto } (x_1) = \frac{n_1}{n_1 + n_2} \qquad (2.1)$$

donde n_1 y n_2 son el número de moles de soluto y de disolvente, respectivamente.

Miliequivalentes y soluciones normales

Las concentraciones de solutos en los líquidos corporales y en las soluciones empleadas para reponer esos líquidos suelen expresarse en términos del número de milimoles (1 milimol = milésima parte de un mol) en un litro de solución. No obstante, en el caso de los electrólitos, estas concentraciones pueden expresarse en miliequivalentes por litro. Un miliequivalente (mEq) de un ion representa la milésima parte del equivalente gramo del ion, que a su vez es el peso iónico expresado en gramos dividido por la valencia del ion. También se puede expresar de este modo:

$$1 \text{ mEq} = \frac{\text{peso iónico en mg}}{\text{valencia}}$$

Hay que conocer también el concepto de equivalentes químicos para poder comprender el uso de la «normalidad» como forma de expresar la concentración de las soluciones, ya que una solución normal (es decir, con una concentración = 1 N) es aquella que contiene el peso equivalente del soluto, expresado en gramos, en un litro de solución. Se creía que este término desaparecería con la introducción de las unidades del SI, pero todavía puede encontrarse en algunos ensayos volumétricos.

EL PROCESO DE DISOLUCIÓN

Los estados de la materia

La teoría cinética de la materia establece que en las fases condensadas los movimientos térmicos de las moléculas disminuyen suficientemente para que las fuerzas de atracción intermolecular den lugar a la formación de masas coherentes de moléculas, a diferencia de lo que sucede en las fases gaseosas, en las que las moléculas se mueven con independencia dentro de los límites del recipiente. En las fases condensadas sólidas, el movimiento térmico de las moléculas (o iones) se reduce prácticamente a vibraciones alrededor de las posiciones medias y los componentes tienden a formar estructuras tridimensionales o mallas cristalinas (véase Capítulo 9), en las que las fuerzas entre los componentes se equilibran entre sí y la energía potencial del sistema se reduce al mínimo. En los sistemas condensados líquidos, los movimientos térmicos de las moléculas son mayores que los de los sólidos, pero menores que los de los gases. Por consiguiente, los líquidos tienen una estructura intermedia entre la de los sólidos y la de los gases. Por consiguiente, aunque las moléculas pueden moverse dentro de los límites de la fase líquida, grupos reducidos de las mismas tienden a adoptar organizaciones regulares de modo transitorio. Además, se cree que los líquidos contienen una pequeña cantidad de lo que se conoce como «volumen libre» en forma de «agujeros» que, en un momento dado, no están ocupados por las moléculas del propio disolvente (se analizan detalladamente en el Capítulo 3).

Cuando una sustancia se disuelve en un líquido, el aumento del volumen del segundo es menor de lo que cabría esperar. Por consiguiente, podemos considerar que el proceso de la disolución implica la recolocación de una molécula de soluto que pasa de un medio en el que está rodeada por otras moléculas idénticas, y con las que experimenta atracciones intermoleculares, a una

cavidad en el seno de un líquido, en donde está rodeada por moléculas diferentes, con las que puede interactuar de modo distinto.

Cambios de energía

Para que el proceso se produzca espontáneamente a una presión constante, el cambio concomitante en la energía libre, o energía libre de Gibbs (ΔG), debe ser negativo. La energía libre (G) es una medida de la energía disponible en el sistema para realizar un trabajo. Su valor disminuye durante un proceso espontáneo hasta que alcanza una posición de equilibrio en la que no se puede disponer de más energía, es decir, en equilibrio $\Delta G = 0$.

Esta variación en la energía libre viene definida por la ecuación termodinámica de aplicación general:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (2.2)$$

donde ΔH, parámetro conocido como el cambio en la entalpía del sistema, es la cantidad de calor absorbido o desarrollado al cambiar el sistema de estado termodinámico (en este caso, cuando se produce la disolución), T es la temperatura termodinámica y ΔS es el cambio en la denominada entropía, que es una medida del grado de desorden o aleatoriedad en el sistema.

En cambio, en la entropía (ΔS) suele ser positivo en cualquier proceso, como la disolución, que implique la mezcla de dos o más componentes. En una solución ideal no se produce, por definición, ningún cambio neto en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto o el disolvente al producirse la disolución. En tales circunstancias, $\Delta H = 0$. Por consiguiente, el cambio en la energía libre ΔG durante la formación de una solución ideal depende exclusivamente de $T\Delta S$.

En la mayoría de los sistemas reales, la disolución se acompaña de un cambio en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto y el disolvente antes y después del proceso. Por consiguiente, en esos sistemas la disolución se acompaña de una variación en la entalpía. La ecuación 2.2 indica que la probabilidad de la disolución dependerá del signo de ΔH y, si es positivo, del valor de ΔH en relación con el de $T\Delta S$. En otras palabras, de 2.2 se desprende que como $T\Delta S$ suele ser positivo, la disolución se producirá si ΔH es negativo, nulo o ligeramente positivo (es decir, debe tener un valor inferior al de $T\Delta S$).

Podemos considerar el cambio global en la entalpía de la disolución ΔH como la suma del cambio resultante de la extracción de una molécula de soluto de su medio original y el resultante de su nueva ubicación en el disolvente. Por ejemplo, en el caso de un sólido cristalino que se disuelve en un líquido, estas aportaciones pueden describirse mediante la ecuación 2.3:

$$\Delta H = \Delta H_{mc} + \Delta H_{solv} \qquad (2.3)$$

donde el cambio en la entalpía de la malla cristalina (ΔH_{mc}) representa el calor absorbido cuando las moléculas (o iones) del soluto cristalino se separan una distancia infinita en contra de los efectos de sus fuerzas de atracción intermolecular. La entalpía de solvatación (ΔH_{solv}) es el calor absorbido cuando las moléculas del soluto se sumergen en el disolvente.

ΔH_{mc} es siempre positivo y ΔH_{solv} suele ser negativo. Por tanto, en la mayoría de los casos, $\Delta H_{mc} > \Delta H_{solv}$ de modo que ΔH es también positivo. En estos casos, se absorbe calor cuando se produce la disolución y se dice que el proceso es endotérmico. En algunos sistemas en los que existe una gran afinidad entre el soluto y el disolvente, el ΔH_{solv} negativo es tan grande que supera al ΔH_{mc} positivo. Entonces, el cambio global en la entalpía se vuelve negativo, de manera que se desprende calor; en ese caso, se dice que el proceso es exotérmico.

VELOCIDADES DE DISOLUCIÓN DE SÓLIDOS EN LÍQUIDOS

Mecanismos de disolución

Podemos considerar que la disolución de un sólido en un líquido consta de dos fases consecutivas.

1. En primer lugar, se produce una reacción superficial que da lugar a la liberación de moléculas de soluto de la fase sólida. Esto implica un cambio de fase, de manera que las moléculas del sólido se convierten en moléculas del soluto en el disolvente en el que se disuelve el cristal. La solución en contacto con el sólido se saturará (debido a que está en contacto directo con el sólido sin disolver). Su concentración será C_S, una solución saturada.
2. A continuación, los moléculas de soluto deben migrar a través de las capas limítrofes que rodean el cristal hacia la parte principal de la solución, momento en el que su concentración será C. Este paso implica el transporte de estas moléculas lejos de la superficie de unión sólido-líquido hacia la parte principal de la fase líquida por difusión o convección. Los estratos limítrofes son capas de líquido estáticas o de movimiento lento que rodean todas las superficies sólidas húmedas (véanse más detalles en el Capítulo 4). Se produce una transferencia de masa más lenta a través de estas capas estáticas o de movimiento lento, que inhiben el movimiento de las moléculas de soluto desde la superficie del sólido a la parte principal de la solución. Por consiguiente, la concentración de la solución en las capas limítrofes varía, y pasa de la saturación (C_S) en la superficie del cristal a la igualdad con la de la parte principal de la solución (C) en su límite más externo.

En la Figura 2.1 se ilustran estas fases.

Como en cualquier otra reacción que comprenda varias fases consecutivas, la velocidad global de disolución dependerá del más lento de esos pasos (el paso que limita o determina la velocidad). En una disolución, el paso superficial (1, véase anteriormente) es prácticamente instantáneo, de modo que la velocidad de disolución dependerá de la velocidad del paso más lento (2, véase anteriormente), de la difusión del soluto disuelto a través de la capa limítrofe estática del líquido presente en la superficie de unión sólido-líquido.

La velocidad de disolución cumple la ley de difusión de Fick: la velocidad del cambio en la concentración del material disuelto a lo largo del tiempo es directamente proporcional a la diferencia de concentración entre ambos lados de la capa de difusión, es decir,

$$\frac{dC}{dt} \propto \Delta C \qquad (2.4)$$

o

$$\frac{dC}{dt} = k\Delta C \qquad (2.5)$$

donde la constante k es la constante de velocidad (s^{-1}).

En el presente contexto ΔC es la diferencia en la concentración de la solución en la superficie del sólido (C_1) y en la parte principal de la solución (C_2). En equilibrio, la solución en contacto con el sólido (C_1) estará saturada (concentración = C_S), tal como hemos explicado anteriormente.

Si la concentración de la parte principal de la solución (C_2) es superior, se dice que la solución está sobresaturada y las moléculas del sólido se moverán de la solución a la superficie (como sucede durante la cristalización), y si C_2 es inferior a la concentración saturada, las moléculas se moverán del sólido a la parte principal de la solución (como sucede durante la disolución).

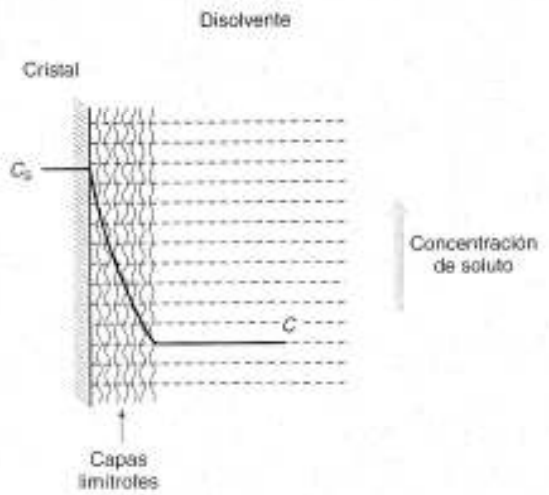


Figura 2.1 Diagrama de las capas limítrofes y el cambio de concentración alrededor de una partícula en proceso de disolución.

Se ha desarrollado una ecuación, conoc ecuación de Noyes-Whitney, para definir la de una única partícula esférica. La velocidad rencia de masa de moléculas o iones de solu de una capa de difusión estática (dm/dt) mente proporcional a la superficie disponit migración molecular o iónica (A) y a la dif concentración (ΔC) a través de la capa li inversamente proporcional al espesor de d limítrofe (h). Esta relación se recoge en la ecu o en una forma modificada de la ecuación 2.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A \Delta C}{h}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 A(C_S - C)}{h}$$

donde la constante k_1 es lo que se conoce co ***ciente de difusión***, D, y se expresa en m^2/s.

Si se elimina el soluto del medio de d mediante algún proceso a una velocidad supe su paso a la solución, entonces el término (C_S ecuación 2.7 equivale aproximadamente a C parte, si el medio de disolución es tan volumir no puede superar el 10% de C_S, entonces hacer la misma aproximación en particular. circunstancias se dice que la disolución se p condiciones «sumergidas», y la ecuación 2.7 p plificarse a

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DAC_S}{h}$$

Conviene tener presente que esas condiciones das» pueden producirse *in vivo* cuando se abso maco a partir de su solución en los líquidos diges yor velocidad que la que se disuelve en esos partir de un preparado sólido, como un compr

Si se permite que el soluto se acumule en el disolución hasta el punto de que deja de tene aproximación precedente (es decir, cuando C entonces se dice que se dan unas condicion mergidas». Cuando $C = C_S$, se deduce de la ec que la velocidad global de disolución será cer medio de disolución está saturado de soluto.

Resumen de los factores que influye en las velocidades de disolución

Estos factores pueden deducirse del análisis minos que aparecen en la ecuación de Noye (ecuación 2.7) y del conocimiento de los fa influyen a su vez en esos términos. En el resu Tabla 2.1 se recoge la mayoría de los efectos d tores. Conviene tener presente que los farm suelen interesarse por la velocidad de disolu fármaco a partir de un preparado como un co o una cápsula, así como por las velocidades ción de los sólidos puros. Deben consultarse

posteriores de este libro para obtener información sobre la influencia de la forma de presentación sobre la velocidad de liberación de los fármacos a las soluciones a partir de diferentes formas farmacéuticas.

Velocidad intrínseca de disolución

Como la velocidad de disolución depende de tantos factores, conviene disponer de una medida de la velocidad de disolución que no dependa de la velocidad de agitación, de la superficie disponible de soluto, etc. En este último caso, este factor cambia considerablemente en un comprimido convencional, ya que los comprimidos se deshacen en gránulos y después en partículas elementales de polvo al entrar en contacto con el agua.

Este valor se conoce como velocidad intrínseca de disolución (VID), que es la velocidad de transferencia de masa por superficie en proceso de disolución y suele

Tabla 2.1 Factores que influyen en las velocidades de disolución *in vitro* de los sólidos en líquidos

Término de la ecuación de Noyes-Whitney	Afectado por	Comentarios
A, superficie del sólido sin disolver	Tamaño de las partículas sólidas	$A \propto$ 1/tamaño de partículas. El tamaño de las partículas cambiará durante el proceso de disolución, ya que las partículas de mayor tamaño disminuirán de tamaño y las de menor tamaño acabarán desapareciendo. Las masas compactadas de sólido pueden desintegrarse también en partículas más pequeñas
	Dispersión del sólido convertido en polvo en el medio de disolución	Si las partículas tienden a formar masas coherentes en el medio de disolución, se reduce la superficie disponible para la disolución. Este efecto puede contrarrestarse añadiendo un agente humectante
	Porosidad de las partículas sólidas	Los poros deben ser lo bastante grandes para permitir el acceso del medio de disolución y la difusión hacia fuera de las moléculas de soluto disueltas
C_s solubilidad del sólido en el medio de disolución	Temperatura	La disolución puede ser un proceso exotérmico o endotérmico
	Naturaleza del medio de disolución	Véanse comentarios previos sobre los parámetros de solubilidad, los codisolventes y el pH
	Estructura molecular del soluto	Véanse comentarios previos sobre sales sódicas en ácidos débiles y esterificación
	Forma cristalina del sólido	Véanse comentarios previos sobre polimorfismo y solvatación
	Presencia de otros compuestos	Véanse comentarios precedentes sobre efecto del ion común, formación de complejos y agentes solubilizantes
C, concentración de soluto en la solución en el momento t	Volumen del medio de disolución	Si el volumen es pequeño, C se aproximará a C_s; si el volumen es grande, C puede ser despreciable en relación con C_s, es decir, se dan unas condiciones de «inmersión» aparente
	Cualquier proceso que elimina soluto disuelto del medio de disolución	Por ejemplo, la adsorción sobre un adsorbente insoluble, la separación en un segundo líquido inmiscible con el medio de disolución, la extracción del soluto mediante diálisis o sustitución continua de la solución por medio de disolución fresco
k, constante de velocidad de disolución	Espesor de la capa limítrofe	Afectada por el grado de agitación, que depende a su vez de la velocidad de agitación o mezcla, de la forma, el tamaño y la posición del agitador, del volumen del medio de disolución, de la forma y el tamaño del recipiente, de la viscosidad del medio de disolución
	Coeficiente de difusión del soluto en el medio de disolución	Afectada por la viscosidad del medio de disolución y el tamaño de las moléculas que difunden

expresarse en mg/cm² × min. La VID debe ser independiente del espesor de la capa limítrofe y del volumen de disolvente (si se asumen unas condiciones de sumersión). Por consiguiente:

$$\text{VID} = k_1 C_S \qquad (2.9)$$

Por tanto, la VID mide las propiedades intrínsecas del fármaco únicamente en función del medio de disolución (es decir, si pH, su fuerza iónica, el número de iones, etc.). De las técnicas para medir la VID hablaremos brevemente a continuación y con mayor detalle en el Capítulo 8.

Medición de las velocidades de disolución

En la bibliografía se describen muchos métodos, especialmente para la determinación de la velocidad de liberación de los fármacos a una solución a partir de comprimidos y cápsulas, ya que esa liberación puede influir considerablemente en la eficacia terapéutica de esas formulaciones (véanse Capítulos 17, 27, 29 y 30). Se ha intentado clasificar los métodos para determinar las velocidades de disolución. Estas clasificaciones se basan fundamentalmente en el hecho de que los procesos de mezcla que tienen lugar en los distintos métodos se producen por convección natural a partir de gradientes de densidad creados en el medio de disolución, o por convección forzada mediante la agitación del sistema. A continuación incluimos algunas descripciones breves como ejemplo de los métodos más utilizados, que se ilustran en la Figura 2.2.

Método de la cubeta

Esta técnica se basa en la metodología de Levy y Hayes. En su trabajo inicial utilizaron una cubeta de 400 cm³ que contenía 250 dm³ de medio de disolución, que agitaron con un agitador de polietileno de tres palas con un diámetro de 50 mm. Sumergían el agitador en el medio de disolución a una profundidad de 27 mm y lo hacían girar a 60 rpm. Introducían comprimidos en la cubeta y extraían muestras del líquido a intervalos conocidos, las filtraban y las analizaban.

Método del matraz y el agitador

Es un método parecido al anterior, con la diferencia de que se usa un matraz de fondo redondeado en lugar de una cubeta. Utilizando un recipiente de fondo redondo se evitan los problemas que pueden derivarse de la formación de «montículos» de partículas en distintos puntos del fondo plano de una cubeta.

Método de la cesta giratoria

Este método se describe en la mayoría de las farmacopeas para determinar las velocidades de disolución de los fármacos contenidos en comprimidos y cápsulas. En estos compendios oficiales pueden encontrarse los detalles sobre el aparato y los procedimientos. Básicamente, estos métodos consisten en la colocación de un comprimido o una cápsula dentro de una cesta de alambre de acero inoxidable, que se hace girar a una velocidad fija sumergida en el medio de disolución contenido en un vaso cilíndrico de boca ancha, que puede tener fondo plano o esférico. A intervalos determinados se extraen muestras del medio de disolución, se filtran y se analizan.

Método de la pala

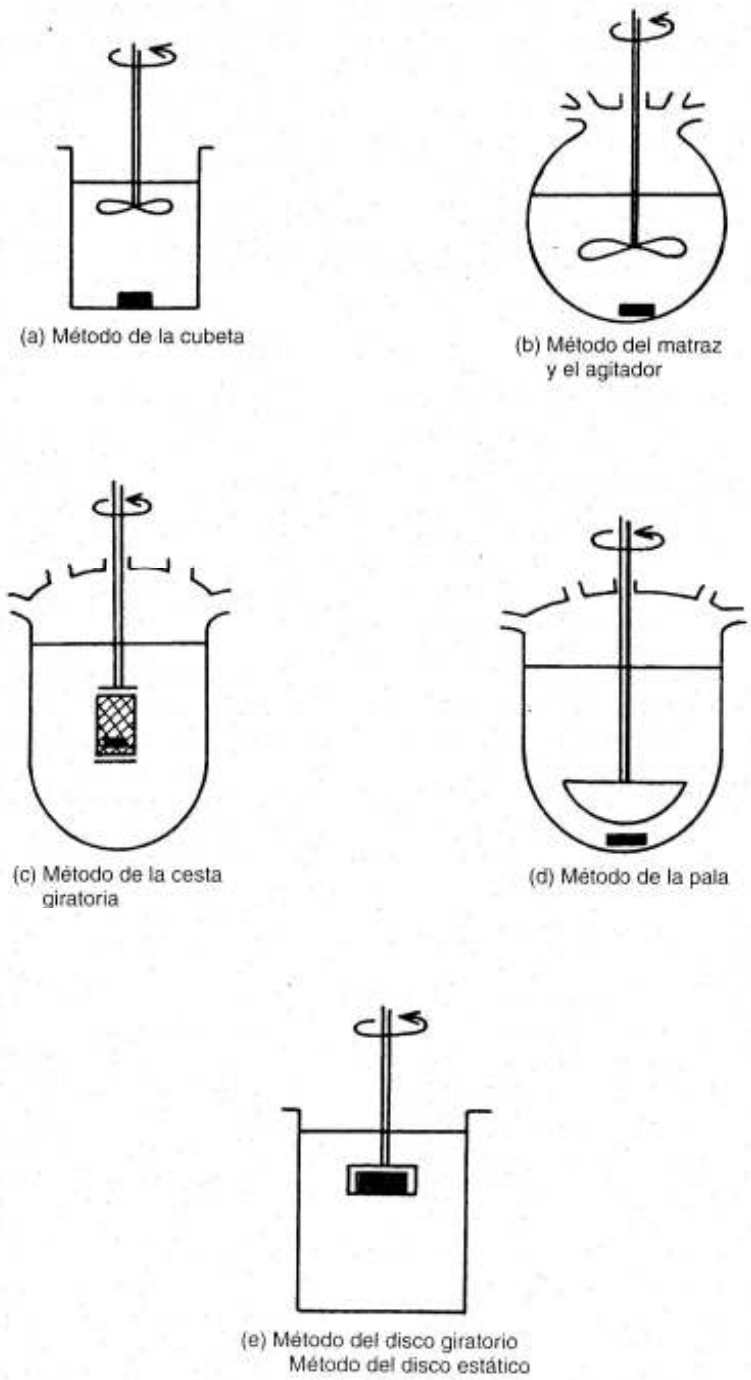
Éste es otro método oficial. También se usa aquí el vaso de disolución descrito en el método anterior, es decir, un vaso cilíndrico de fondo esférico. Para agitar se usa una pala giratoria; antes de empezar a agitar, se deja que el preparado se hunda hasta el fondo del recipiente de disolución.

Métodos de los discos giratorio y estático

En estos métodos se comprime el compuesto cuya velocidad de disolución se investiga para formar un disco que no se desintegra y que se monta en un soporte de manera que sólo queda a la vista una de las caras del disco. Seguidamente se sumergen el soporte y el disco en el medio de disolución y se mantienen en una posición fija (método del disco estático) o se hacen girar a una velocidad determinada (método del disco giratorio). A intervalos conocidos se extraen muestras del medio de disolución, se filtran y se analizan.

En ambos métodos se asume que se mantiene constante la superficie a partir de la cual se puede producir la disolución. En estas condiciones, se puede determinar la cantidad de sustancia disuelta por unidad de tiempo y por unidad de superficie. Ésta es la ***velocidad intrínseca de disolución*** y debe distinguirse de las mediciones obtenidas con los métodos descritos previamente, en los que la superficie del fármaco disponible para la disolución varía considerablemente durante la determinación, ya que el preparado suele desintegrarse en numerosas partículas, y el tamaño de las mismas va disminuyendo al progresar la disolución. Ya que no se suelen controlar esos cambios, la velocidad de disolución se mide en términos de cantidad total de fármaco disuelto por unidad de tiempo.

Basándose en uno de los comentarios incluidos en la Tabla 2.1, conviene señalar que diferentes métodos para medir la velocidad de disolución proporcionan distintos resultados, pero también que los cambios en las variables experimentales de un método determinado pueden inducir cambios en los resultados. Esto último es especialmente importante, ya que para medir la velocidad de disolución suelen realizarse pruebas comparativas para determinar, por ejemplo, la diferencia entre dos formas polimorfas de un mismo compuesto, o entre las velocidades de liberación de un fármaco a partir de dos pre-



(a) Método de la cubeta

(b) Método del matraz y el agitador

(c) Método de la cesta giratoria

(d) Método de la pala

(e) Método del disco giratorio
Método del disco estático

igura 2.2 Métodos para medir las velocidades de disolución.

arados. Por consiguiente, para que esas comparaciones engan validez es esencial normalizar la metodología xperimental.

Por último, conviene destacar igualmente que aunque n la mayoría de las pruebas de disolución se emplean ármacos puros o comprimidos y cápsulas convencionales, también es importante conocer la velocidad de liberación de los fármacos a partir de otros tipos de formas farmacéuticas. Por consiguiente, conviene consultar capítulos posteriores de este libro para recabar información sobre los métodos de disolución utilizados con esas otras formas farmacéuticas.

SOLUBILIDAD

Se denomina ***solución saturada*** a la solución que se obtiene cuando se alcanza el equilibrio entre el soluto disuelto y sin disolver en un proceso de disolución. Se conoce como ***solubilidad*** de la sustancia la cantidad de la misma que pasa a la solución para poder alcanzar el equilibrio a presión y temperatura constantes, y producir así una solución saturada. Es posible obtener soluciones sobresaturadas, pero son inestables y el exceso de soluto tiende a precipitar fácilmente.

Métodos para expresar la solubilidad

La solubilidad puede expresarse con cualquiera de los términos de concentración que se definen al comienzo de este capítulo. No obstante, generalmente se expresan en términos de la masa o el volumen máximo de soluto que se disolverá en una masa o volumen determinado de disolvente a una temperatura estipulada.

En las farmacopeas se puede encontrar información sobre las solubilidades aproximadas de las sustancias oficiales en términos del número de partes por volumen de disolvente que se necesita para disolver una parte por peso de un sólido, o una parte por volumen de un líquido. A menos que se indique lo contrario, estas solubilidades corresponden a una temperatura de 20 °C. También se usa la expresión «partes» para definir las solubilidades aproximadas que corresponden a términos descriptivos como «muy soluble» o «poco soluble».

Predicción de la solubilidad

Probablemente, la información más solicitada sobre las soluciones en problemas de formulación es cuál es el mejor disolvente y el peor disolvente para un soluto determinado. La predicción teórica de la solubilidad exacta es una tarea complicada y en ocasiones infructuosa, aunque es posible deducir la estructura y las propiedades del soluto y el disolvente. Lo mejor en estos casos es utilizar términos subjetivos, como «muy soluble» o «apenas soluble». A menudo (especialmente en preparados preliminares o iniciales), ésta es toda la información que necesita el formulador. En la Tabla 2.2 se muestran las interrelaciones entre esos términos y las solubilidades aproximadas.

Las especulaciones acerca de lo que puede ser un buen disolvente suelen basarse en el principio de «parecido disuelve a parecido», es decir, un soluto se disuelve mejor en un disolvente con propiedades químicas parecidas. Este concepto se basa tradicionalmente en dos reglas:

1. Los solutos polares se disuelven en disolventes polares.
2. Los solutos no polares se disuelven en disolventes no polares.

Tabla 2.2 Solubilidades descriptivas

Descripción	Peso aproximado de disolvente (g) necesario para disolver 1 g de soluto
Muy soluble	<1
Bastante soluble	Entre 1 y 10
Soluble	Entre 10 y 30
Moderadamente soluble	Entre 30 y 100
Ligeramente soluble	Entre 100 y 1.000
Muy ligeramente soluble	Entre 1.000 y 10.000
Prácticamente insoluble	>10.000

En el contexto de la solubilidad, una ***molécula polar*** tiene un momento dipolo. Se denomina ***grupos polares*** a los grupos químicos que confieren polaridad a sus moléculas progenitoras.

Para poder entender las reglas precedentes, consideremos las fuerzas de atracción entre las moléculas de soluto y disolvente. Si el disolvente es A y el soluto es B, y representamos las fuerzas de atracción como A-A, B-B y A-B, se producirá una de estas situaciones:

1. Si A-A >> A-B, es decir, si la afinidad de una molécula de disolvente por las de su propio tipo es muy superior a su afinidad por una molécula de soluto, las moléculas de disolvente se atraerán entre sí y formarán agregados que excluirán al soluto. Por ejemplo, el benceno es prácticamente insoluble en agua. La atracción entre las moléculas acuosas es muy intensa, de modo que el agua existe en forma de agregados, que tienen una forma parecida a la del hielo, que flotan en una matriz de moléculas libres. Podemos imaginarlos como «icebergs» que flotan en un «mar» de moléculas de agua libres. Las moléculas pasan continuamente del mar a los icebergs y viceversa. La atracción entre las moléculas de benceno se debe a unas fuerzas de van der Waals muy débiles, y aunque se necesita muy poca energía para dispersar las moléculas de benceno, las moléculas individuales de benceno no pueden penetrar en los agregados de agua, que están unidos fuertemente.
2. Si B-B >> A-A, el disolvente no podrá vencer las fuerzas de unión entre las moléculas y dispersarlas. Esto es lo que sucedería si intentásemos disolver cloruro sódico en benceno. El cristal de cloruro sódico se mantiene unido por fuerzas electrovalentes intensas que el benceno no puede vencer. Se necesitaría un disolvente conductor, como el agua, para superar la atracción entre las moléculas de soluto.

3. Si A-B > A-A o B-B, o si las tres fuerzas son del mismo orden, el soluto se dispersará y formará una solución.

Todo lo anterior es una visión muy simplificada de la situación. En el resto de este capítulo procuraremos explicar las propiedades fisicoquímicas elementales de las soluciones en las que se basan esas observaciones.

Predicción fisicoquímica de la solubilidad

En las interacciones soluto-disolvente, soluto-soluto y disolvente-disolvente pueden intervenir fuerzas intermoleculares de tipo similar. Sin embargo, las fuerzas de atracción que existen entre moléculas polares son mucho más intensas que las que existen entre moléculas polares y no polares, o entre las moléculas no polares. Por consiguiente, un soluto polar se disolverá mejor en un disolvente polar, en el que las fuerzas de interacción soluto-disolvente serán comparables a las existentes entre las moléculas de soluto, que en un disolvente no polar, en el que las interacciones soluto-disolvente serán relativamente débiles. Por otra parte, las fuerzas de atracción entre las moléculas de un disolvente polar serán demasiado intensas para facilitar la separación de dichas moléculas mediante la inserción de un soluto no polar entre las mismas, ya que las fuerzas soluto-disolvente serán también relativamente débiles en este caso. Por eso, los disolventes para solutos no polares tienden a limitarse a los líquidos no polares.

Las consideraciones precedentes suelen expresarse de forma muy genérica mediante la expresión «parecido disuelve a parecido»; es decir, una sustancia polar se disolverá en un disolvente polar y una sustancia no polar lo hará en uno no polar. Conviene no generalizar a la ligera, ya que las fuerzas intermoleculares que intervienen en el proceso de disolución dependen de factores ajenos a la polaridad general de una molécula. Por ejemplo, la posibilidad de formación de enlaces hidrógeno intermoleculares entre el soluto y el disolvente puede tener más importancia que la polaridad.

Parámetros de solubilidad. Se ha intentado en numerosas ocasiones definir un parámetro que indique la capacidad de un líquido para actuar como un disolvente. La propuesta más satisfactoria se basa en el concepto de que la capacidad disolvente de un líquido depende de sus fuerzas de cohesión intermolecular, cuya intensidad puede expresarse en términos de un parámetro de solubilidad. Los parámetros propuestos inicialmente, relacionados con el comportamiento de los líquidos no polares y que no interactúan, son conocidos como parámetros de solubilidad de Hildebrand. Aunque permiten una predicción cuantitativa aceptable del comportamiento de un pequeño número de hidrocarburos, sólo aportan una descripción cualitativa muy genérica del comportamiento de la mayoría de los líquidos debido a la influencia de factores como la formación de enlaces hidrógeno y la ionización. No obstante, se ha podido ampliar este concepto mediante la introducción de parámetros parciales de solubilidad, como los parámetros de Hansen y los parámetros de interacción, que han mejorado el tratamiento cuantitativo de los sistemas en los que se producen interacciones y efectos polares.

A menudo se han establecido relaciones empíricas o semiempíricas entre los parámetros de solubilidad, junto con las propiedades electrostáticas de los líquidos (p. ej., la constante dieléctrica y el momento dipolar), y esos mismos parámetros o las propiedades del disolvente. A veces se publican en la bibliografía farmacéutica estudios sobre parámetros de solubilidad. También se ha prestado atención al uso de las constantes dieléctricas como indicadores del poder disolvente, aunque pueden producirse desviaciones respecto del comportamiento predicho por esos métodos.

A menudo se emplean como disolventes mezclas de líquidos. Si los dos líquidos tienen estructuras químicas similares (p. ej., el benceno y el tolueno), ninguno de ellos tiende a asociarse en presencia del otro y las propiedades disolventes de una mezcla al 50:50 sería la media de las de cada uno de los líquidos en estado puro. Si los líquidos presentan estructuras diferentes (p. ej., el agua y el propanol), entonces las moléculas de uno de ellos tienden a asociarse entre sí y a formar regiones de concentración elevada dentro de la mezcla. Las propiedades disolventes de este tipo de sistema no dependen tan directamente de su composición como en el caso anterior.

Solubilidad de sólidos en líquidos

Las soluciones de sólidos en líquidos son las más frecuentes en la práctica farmacéutica. Debido a ello, el farmacéutico debe conocer el método general usado para determinar la solubilidad de un sólido en un líquido y las diferentes precauciones que deben tomarse durante esas determinaciones.

Determinación de la solubilidad de un sólido en un líquido

Al determinar la solubilidad deben observarse los siguientes puntos:

1. El disolvente y el soluto deben estar en estado puro.
2. Debe obtenerse una solución saturada antes de extraer una solución para su análisis.
3. Debe utilizarse un método satisfactorio para separar una mezcla de solución saturada del soluto sin disolver.
4. Debe emplearse un método de análisis fiable.
5. Debe controlarse adecuadamente la temperatura.

Una solución saturada se obtiene agitando un exceso de soluto en polvo con el disolvente durante varias horas a la temperatura necesaria hasta alcanzar el equilibrio, o calentando el disolvente con un exceso de soluto y

dejando que la mezcla se enfríe a la temperatura requerida. Es esencial que quede algo de sólido sin disolver al término de este proceso para asegurarse de que la solución está saturada.

Para obtener una muestra de solución saturada para su análisis hay que separarla del sólido sin disolver. Normalmente se recurre a la filtración, aunque deben tomarse precauciones para garantizar que:

1. Se lleva a cabo a la temperatura de la determinación de la solubilidad, con el objeto de prevenir cualquier cambio en el equilibrio entre el soluto disuelto y sin disolver.
2. No se pierde un componente volátil.

El proceso de filtración se ha simplificado gracias a la aparición de filtros de membrana que pueden usarse junto con jeringas convencionales acopladas mediante los conectores lineales adecuados.

Para determinar la cantidad de soluto contenida en la muestra de solución saturada se pueden usar distintos métodos, como el análisis gravimétrico o volumétrico, la medición de la conductividad eléctrica, la espectrometría ultravioleta (UV) y la cromatografía. La elección de un método apropiado dependerá de las características del soluto y el disolvente y de la concentración de la solución.

Factores que influyen en la solubilidad de los sólidos en los líquidos

El conocimiento de estos factores, que analizaremos a continuación junto con su aplicación práctica, es una parte importante de la competencia de un farmacéutico. En los Capítulos 21 y 17 se incluye información adicional sobre la forma en que se pueden usar algunos de estos factores para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los fármacos, respectivamente.

Temperatura. En un comentario precedente sobre la ecuación 2.2 señalábamos que el cambio en la energía libre *(ΔG)* que acompaña a la disolución depende del valor y del signo del cambio en la entalpía *(ΔH)*. Los comentarios adicionales sobre la ecuación 2.3 indican que cuando ΔH es positivo, el proceso de disolución suele ser endotérmico, es decir, normalmente se absorbe calor al producirse la disolución. Si se calienta este tipo de sistema, tiende a reaccionar de un modo que anula el requisito previo necesario para que se produzca, es decir, el aumento de la temperatura. Esta tendencia es un ejemplo del principio de Le Chatelier. Por consiguiente, un aumento de la temperatura incrementará la solubilidad de un sólido con un calor de solución positivo. Por el contrario, en el caso de aquellos sistemas menos frecuentes que experimentan una disolución exotérmica, un aumento de la temperatura reducirá la solubilidad.

A menudo se usan diagramas de solubilidad/temperatura, conocidos como ***curvas de solubilidad,*** para describir el efecto que tiene la temperatura sobre un sistema determinado. En la Figura 2.3 se muestran algunos ejemplos. La mayoría de las curvas son continuas; sin embargo, pueden observarse cambios bruscos en la pendiente de algunos sistemas si varía la naturaleza del sólido disuelto a una temperatura de transmisión determinada. Por ejemplo, el sulfato sódico existe en forma de decahidrato $SO_4Na_2,10H_2O$ hasta los 32,5 °C, y su disolución en el agua es un proceso endotérmico. Por consiguiente, su solubilidad aumenta con la temperatura hasta alcanzar los 32,5 °C. Por encima de esa temperatura, el sólido se convierte en su forma anhidra SO_4Na_2 y la solución de este compuesto se convierte en un proceso exotérmico. Por consiguiente, la solubilidad experimenta un cambio de pendiente positiva a negativa cuando la temperatura sobrepasa ese valor de transición.

Estructura molecular del soluto. De los comentarios precedentes acerca de la predicción de la solubilidad se deduce que la naturaleza del soluto y el disolvente tiene una importancia capital a la hora de determinar la solubilidad de un sólido en un líquido. También conviene destacar que incluso un pequeño cambio en la estructura molecular de un compuesto puede tener un efecto marcado sobre su solubilidad en un líquido determinado. Por ejemplo, la introducción de un grupo hidroxilo hidrófilo puede mejorar considerablemente la solubilidad en agua, como demuestra que el fenol es más de 100 veces más soluble que el benceno.

Por otra parte, la conversión de un ácido débil en su sal sódica conlleva una disociación iónica muy superior del compuesto al disolverlo en agua. La interacción

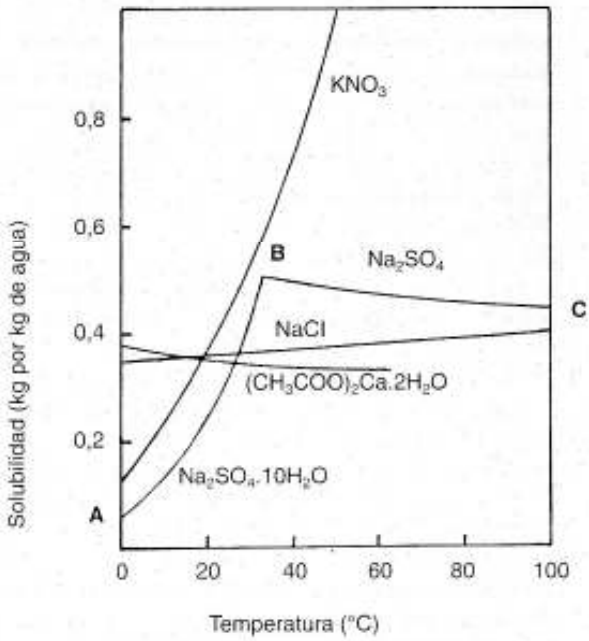


Figura 2.3 Curvas de solubilidad de varias sustancias en agua.

general entre el soluto y el disolvente aumenta considerablemente y, por consiguiente, también lo hace su solubilidad. Un ejemplo concreto de este efecto sería la comparación de las solubilidades acuosas del ácido salicílico y de su sal sódica, que son 1:550 y 1:1, respectivamente.

También podemos citar la disminución de la solubilidad acuosa de un fármaco original mediante su esterificación como ejemplo de los efectos que tienen los cambios en la estructura química del soluto. Esa reducción de la solubilidad puede constituir un método adecuado para:

1. Disimular el sabor de un fármaco original; por ejemplo, en las suspensiones pediátricas se usa el palmitato de cloranfenicol en lugar del cloranfenicol base, más soluble pero muy amargo.
2. Evitar la degradación excesiva del fármaco original en el intestino; por ejemplo, el propionato de eritromicina es menos soluble y, por consiguiente, se degrada menos que la eritromicina.
3. Favorecer la absorción de los fármacos en el tubo digestivo; por ejemplo, el propionato de eritromicina se absorbe también más fácilmente que la eritromicina.

Naturaleza del disolvente: codisolventes. Ya hemos comentado la importancia que tiene la naturaleza del disolvente en relación con la frase «parecido disuelve a parecido», y en relación con los parámetros de solubilidad. Además, hemos explicado que se pueden emplear mezclas de disolventes. Esas mezclas se usan a menudo en la práctica farmacéutica para obtener sistemas de base acuosa que contengan cantidades de solutos por encima de su solubilidad en agua pura. Para lograrlo se utilizan codisolventes como etanol y propilenglicol, que se pueden mezclar con el agua y disuelven mejor el soluto en cuestión. Por ejemplo, la solubilidad acuosa del metronidazol es de 100 mg en 10 ml, aproximadamente. Sin embargo, Chien (1984) ha demostrado que la solubilidad de este fármaco puede aumentar exponencialmente si se incorporan uno o más codisolventes miscibles con agua, pudiendo obtenerse una solución que contenga 500 mg en 10 ml y sea adecuada para la administración parenteral en caso de infección por anaerobios.

Características de los cristales: polimorfismo y solvatación. El valor del término ΔH_{sc} en la ecuación 2.3 depende de la intensidad de las interacciones entre moléculas (o iones) adyacentes en una malla cristalina. Estas interacciones dependen a su vez de las posiciones y las orientaciones relativas de las moléculas en el cristal. Cuando se modifican las condiciones en las que se permite que se produzca la cristalización, algunas sustancias producen cristales en los que las moléculas constituyentes se alinean entre sí de modo diferente en la estructura reticular. Por consiguiente, esas formas cristalinas diferentes de la misma sustancia, conocidas como ***polimorfas***, poseen diferentes energías de retícula, lo que provoca cambios en otras propiedades; por ejemplo, la forma polimorfa con la menor energía libre será la más estable y tendrá el punto de fusión más elevado. Otras formas menos estables (o metaestables) tenderán a transformarse en la forma más estable a velocidades que dependerán de las diferencias de energía entre las formas metaestable y estable. En el Capítulo 9 se explican con más detalle los polimorfismos.

El efecto del polimorfismo sobre la solubilidad tiene una importancia especial desde un punto de vista farmacéutico, ya que supone un medio para aumentar la solubilidad de un material cristalino y, por consiguiente, su velocidad de disolución mediante un polimorfo metaestable.

Aunque los polimorfos más solubles son metaestables y se convierten a la forma estable, esa conversión suele ser lenta y se considera que esa forma metaestable es suficientemente estable desde el punto de vista farmacéutico. Obviamente, debe controlarse el grado de conversión durante el almacenamiento del fármaco para asegurarse de que su eficacia no varía significativamente. Además, la conversión al polimorfo menos soluble y más estable puede contribuir al desarrollo de cristales en los preparados en suspensión.

Muchos fármacos demuestran polimorfismo, como los esteroides, los barbitúricos y las sulfonamidas. En los Capítulos 17 y 23 se ofrecen ejemplos de la importancia que tiene el polimorfismo en relación con la biodisponibilidad de los fármacos y la posibilidad de la formación de cristales en las suspensiones, respectivamente.

La ausencia de estructura cristalina que suele asociarse al polvo denominado ***amorfo*** (véase Capítulo 9) puede conducir también a un aumento de la solubilidad de un fármaco en comparación con su forma cristalina.

Además del efecto del polimorfismo, es posible alterar las estructuras reticulares de los materiales cristalinos mediante la incorporación de moléculas del disolvente en el que se ha producido la cristalización. Los sólidos resultantes reciben el nombre de ***solvatos;*** el fenómeno se conoce actualmente como ***solvatación*** y a veces, de forma incorrecta y confusa, como ***seudopolimorfismo.*** La alteración de la estructura cristalina que acompaña a la solvatación influirá en ΔH_{sc}, de manera que los cristales solvatados y no solvatados tendrán unas solubilidades diferentes.

Si la molécula solvatante es el agua, es decir, si se forma un ***hidrato,*** entonces la interacción entre la sustancia y el agua que tiene lugar en la fase cristalina reduce la cantidad de energía que se libera cuando el hidrato del sólido se disuelve en agua. Por consiguiente, los cristales hidratados suelen tener una solubilidad acuosa menor que sus formas sin hidratar. Esta disminución de la solubilidad puede hacer que los fármacos precipiten en sus soluciones.

A diferencia del efecto de la formación de hidratos, otros solvatos (no acuosos) suelen tener una solubilidad acuosa superior a la de las formas no solvatadas. En el

Capítulo 17 se incluyen algunos ejemplos de los efectos de la solvatación y de los cambios concomitantes en la solubilidad de los fármacos sobre su biodisponibilidad.

Tamaño de las partículas del sólido. Los cambios que se producen en la energía libre de las superficies de contacto como consecuencia de la disolución de partículas de diferentes tamaños hacen que la solubilidad de una sustancia aumente conforme disminuye el tamaño de las partículas, tal como establece la ecuación 2.10:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma M}{2{,}303RT\rho r} \qquad (2.10)$$

donde S es la solubilidad de las partículas pequeñas de radio r, S_0 es la solubilidad normal (es decir, de un sólido formado por partículas bastante grandes), γ es la energía de las superficies de contacto, M es el peso molecular del sólido, ρ es la densidad de la parte principal del sólido, R es la constante de gases y T es la temperatura termodinámica.

Este efecto puede ser importante en la conservación de las suspensiones farmacéuticas, ya que las partículas más pequeñas de esas suspensiones serán más solubles que las partículas grandes. Al desaparecer las partículas pequeñas, disminuirá la solubilidad general del fármaco en suspensión y crecerán las partículas de mayor tamaño. El crecimiento cristalino como consecuencia de este mecanismo tiene una importancia muy especial en la conservación de las suspensiones para inyección (Winfield y Richards,1998).

El aumento de la solubilidad al disminuir el tamaño de las partículas cesa cuando dichas partículas tienen un radio muy reducido y cualquier reducción ulterior del tamaño conlleva una disminución de la solubilidad. Se ha postulado que este cambio se debe a la presencia de una carga eléctrica en las partículas y que el efecto de dicha carga aumenta conforme disminuye el tamaño de las partículas.

pH. Si disminuye el pH de una solución de un fármaco débilmente ácido o de una sal de dicho fármaco, aumenta la proporción de moléculas de ácido no ionizadas en la solución. Por consiguiente, puede precipitar debido a que la forma no ionizada es menos soluble que la forma ionizada. Por el contrario, en el caso de las soluciones de fármacos débilmente alcalinos o de sus sales, el aumento del pH favorece la precipitación. Esa precipitación es un ejemplo de un tipo de incompatibilidad química que puede observarse en la formulación de las medicinas líquidas.

Esta relación entre el pH y la solubilidad de los solutos ionizados tiene una importancia capital en relación con la ionización de los fármacos débilmente ácidos y alcalinos a su paso por el tubo digestivo, en donde se ven expuestos a un pH que puede variar entre 1 y 8. Esto influirá en el grado de ionización de las moléculas del fármaco, lo que a su vez influye en su solubilidad y su capacidad para ser absorbidas. Este aspecto se analiza más detalladamente en otras secciones de este libro, y en particular remitimos al lector a los Capítulos 3 y 17.

La relación entre el pH y la solubilidad y el pK_a de un fármaco ácido queda plasmada en la ecuación 2.11, que es una modificación de la ecuación del Henderson-Hasselbalch (ecuación 3.12):

$$\mathrm{pH} = \mathrm{p}K_a + \log \frac{S - S_u}{S_0} \qquad (2.11)$$

donde S es la solubilidad general del fármaco y S_u la solubilidad de su forma no ionizada; es decir, $S - S_0$ + solubilidad de la forma ionizada (S_I). Si se conoce el pH de la solución, se puede usar la ecuación 2.11 para calcular la solubilidad de un fármaco ácido a dicho pH. La ecuación permite también determinar el pH mínimo que debe mantenerse para impedir la precipitación en una solución de concentración conocida.

En el caso de los fármacos alcalinos, la relación correspondiente viene dada por la ecuación 2.12:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{p}K_a + \log \frac{S_u}{S - S_u} \qquad (2.12)$$

Efecto del ion común. Podemos representar el equilibrio en una solución saturada de una sal medianamente soluble en contacto con sólido sin disolver mediante la reacción:

$$\underset{\text{(sólido)}}{AB} \Leftrightarrow \underset{\text{(iones)}}{A^+ + B^-} \qquad (2.13)$$

De acuerdo con la ley de acción de masas, la constante de equilibrio K para esta reacción reversible viene dada por la ecuación 2.14:

$$K = \frac{[A^+][B^-]}{[AB]} \qquad (2.14)$$

donde los corchetes indican las concentraciones de los componentes respectivos. Dado que se puede considerar que la concentración de un sólido es constante, entonces:

$$K_S' = [A^+]\,[B^-] \qquad (2.15)$$

donde K_S' es una constante conocida como ***producto de solubilidad*** del compuesto AB.

Si cada molécula de la sal contiene más de un ion de cada tipo, por ejemplo, $A_x{}^+B_y{}^-$, en la definición del producto de solubilidad la concentración de cada ion viene expresada a la potencia correspondiente, es decir:

$$K_S' = [A^+]^x\,[B^-]^y$$

Estas ecuaciones para el producto de solubilidad sólo pueden aplicarse a las soluciones de sales medianamente solubles.

Si K_S' es menor que el producto de la concentración de los iones, es decir, $[A^+]\,[B^-]$, el equilibrio mostrado anteriormente (ecuación 2.13) se desplaza hacia la izquierda para restablecer el equilibrio, y se precipita AB sólido. El producto $[A^+]\,[B^-]$ aumentará al añadir más iones A^+ generados por la disolución de otro compuesto, por ejemplo, $AX \rightarrow A^+ + X^-$, donde A^+ es el ion común. AB sólido precipitará y, por consiguiente, dis-

minuirá la solubilidad de este compuesto. Es lo que se conoce como ***efecto del ion común.*** La adición de iones B^- comunes tendría el mismo efecto.

El efecto precipitante de los iones comunes es, en realidad, menor de lo que indica la ecuación 2.15. A continuación explicamos la razón de este fenómeno.

Efecto de los electrólitos indiferentes sobre el producto de solubilidad. Se puede incrementar la solubilidad de un electrólito medianamente soluble añadiendo un segundo electrólito que no posea iones comunes con el primero, es decir, un electrólito diferente.

La definición del producto de solubilidad de un electrólito medianamente soluble en términos de la concentración de iones producidos en equilibrio (tal como indica la ecuación 2.15) es sólo una aproximación a la relación termodinámica más exacta expresada por la ecuación 2.16:

$$K'_S = a_{A^+}\, a_{B^-} \qquad (2.16)$$

donde K'_S es el producto de solubilidad del compuesto AB y a_{A^+} y a_B son las actividades de los iones respectivos. Podemos considerar la actividad de un determinado ion como su «concentración eficaz». En general, tiene un valor inferior al de la concentración real, ya que algunos iones producidos por la disociación del electrólito se unen fuertemente a iones de carga contraria y no contribuyen a las propiedades del sistema tan eficazmente como los iones que no se asocian. En una dilución infinita, la gran separación entre los iones impide cualquier asociación interiónica, y en ese caso la concentración molar (c_{A+}) y la actividad (a_{A+}) de un determinado ion (A^+) son iguales, es decir:

$$a_{A^+} = c_A \text{ o } \frac{a_{A+}}{c_{A+}} = 1$$

Al aumentar la concentración, empiezan a notarse los efectos de la asociación interiónica y el cociente entre la actividad y la concentración molar es inferior a la unidad, es decir:

$$a_{A+} = \frac{f_{A+}}{c_{A+}}$$

o

$$a_{A+} = c_{A+} \cdot f_{A+}$$

donde f_{A+} es el coeficiente de actividad de A^+. Si en la ecuación 2.16 se utilizan las concentraciones y los coeficientes de actividad en lugar de las actividades, entonces

$$K_S = (cA^+ \cdot cB^-)\ (fA^+ \cdot fB^-)$$

El producto de las concentraciones, es decir ($c_{A+} \cdot c_{B^-}$) será una constante (K'_S), tal como se puede ver en la ecuación 2.15, y ($f_{A^+} \cdot f_{B^-}$) puede equipararse a $f_{A^+B^-}$, donde f_{A+B-} es el coeficiente de actividad media de la sal AB, es decir,

$$K_S = K'_S f_{A^+B^-} \qquad (2.17)$$

Dado que $f_{A^+B^-}$ varía en función de la concentración global de iones presentes en la solución (la fuerza iónica), y que K_S es una constante, se deduce que K'_S debe variar también con la fuerza iónica de la solución en una relación inversamente proporcional a la variación de $f_{A^+B^-}$. Por consiguiente, en un sistema que contenga un electrólito medianamente soluble sin un ión común, la fuerza iónica tendrá un valor apreciable y el coeficiente de actividad media $f_{A^+B^-}$ será inferior a 1.

De la ecuación 2.17 se deduce que K'_S será mayor que K_S. El producto de solubilidad de la concentración K'_S crecerá cada vez más conforme aumente la fuerza iónica de la solución. Por consiguiente, la solubilidad de AB aumentará con la concentración de electrólito añadido.

A este fenómeno se debe también el hecho de que si no se deja un margen para la variación de la actividad con la fuerza iónica del medio, el efecto precipitante de los iones comunes será menor que el previsto según la ley de acción de masas.

Efecto de los no electrólitos sobre la solubilidad de los electrólitos. La solubilidad de los electrólitos depende de la disociación de las moléculas disueltas en iones. La facilidad para esta disociación depende de la constante dieléctrica del disolvente, que es una medida de la polaridad del mismo. Los líquidos que tienen una constante dieléctrica elevada (p. ej., el agua) pueden reducir las fuerzas de atracción que actúan entre iones de carga contraria producidos por la disociación de un electrólito.

Si se añade un no electrólito hidrosoluble, como el alcohol, a una solución acuosa de electrólito medianamente soluble, la solubilidad de este último disminuye debido a que el alcohol reduce la constante dieléctrica del disolvente y dificulta la disociación iónica del electrólito.

Efecto de los electrólitos sobre la solubilidad de los no electrólitos. Los no electrólitos no se disocian en iones en solución acuosa; por consiguiente, en una solución diluida la sustancia disuelta está constituida por moléculas individuales. Su solubilidad en agua depende de la formación de enlaces intermoleculares débiles (enlaces hidrógeno) entre sus moléculas y las del agua. La presencia de un electrólito muy soluble (como el sulfato de amonio), cuyos iones tienen una gran afinidad por el agua, reducirá la solubilidad de un no electrólito al competir por el disolvente acuoso y deshacer los enlaces intermoleculares entre el no electrólito y el agua. Este efecto tiene importancia en la precipitación de las proteínas.

Formación de complejos. Se puede aumentar o reducir la solubilidad aparente de un soluto en un líquido determinado añadiendo una tercera sustancia que forme un complejo intermolecular con el soluto. La solubilidad del complejo determinará el cambio aparente en la solubilidad del soluto original. La formación de complejos se aprovecha para aumentar la solubilidad en la preparación de soluciones de yoduro de mercurio (HgI_2). Este último no es muy soluble en agua, pero sí lo es en soluciones acuosas de yoduro potásico debido a la formación de un complejo hidrosoluble, $K_2(HgI_4)$.

Agentes solubilizantes. Estos agentes pueden formar agregados de gran tamaño o micelas en solución cuando sus concentraciones superan determinados valores. En solución acuosa, el centro de estos agregados simula una fase orgánica independiente y los agregados pueden captar solutos orgánicos, produciendo de ese modo un aumento aparente de su solubilidad en agua. Este fenómeno recibe el nombre de ***solubilización.*** Se observa un fenómeno similar en los disolventes orgánicos que contienen agentes solubilizantes disueltos, ya que el centro de los agregados de esos sistemas forma una región más polar que el resto del disolvente orgánico. Si estas regiones captan solutos polares, aumenta su solubilidad aparente en disolventes orgánicos.

Solubilidad de gases en líquidos

La cantidad de gas que se disolverá en un líquido depende de la naturaleza de los dos componentes, así como de la temperatura y la presión.

Siempre que no se produzca ninguna reacción entre el gas y el líquido, el efecto de la presión viene determinado por la ley de Henry, que establece que a una temperatura constante la solubilidad de un gas en un líquido es directamente proporcional a la presión del gas sobre el líquido. La ley puede expresarse mediante la ecuación 2.18:

$$w = kp \qquad (2.18)$$

donde w es la masa de gas disuelta por unidad de volumen de disolvente a una presión de equilibrio p, y k es una constante proporcional. Aunque la ley de Henry encuentra sus mayores aplicaciones a temperaturas elevadas y presiones reducidas, cuando la solubilidad es baja, también describe adecuadamente el comportamiento de la mayoría de los sistemas a temperaturas normales y a presiones razonables, a menos que la solubilidad sea muy alta o se produzca una reacción. La ecuación 2.18 se aplica igualmente a la solubilidad de cada gas en una solución de varios gases en un mismo líquido, teniendo en cuenta que p representa la presión parcial de un gas determinado.

La solubilidad de la mayoría de los gases disminuye al aumentar la temperatura. Esto representa una forma de eliminar los gases disueltos. Por ejemplo, se pueden preparar inyecciones libres de anhídrido carbónico o aire hirviendo agua con una mínima exposición al aire y evitando que penetre el aire mientras se enfría. La presencia de electrólitos puede reducir también la solubilidad de un gas en el agua mediante un proceso de «precipitación al añadir sal» debido a la gran atracción que existe entre el electrólito y el agua.

Solubilidad de líquidos en líquidos

Los componentes de una solución ideal pueden mezclarse en cualquier proporción. Esa miscibilidad absoluta se observa también en condiciones normales en algunos sistemas binarios reales (p. ej., etanol y agua). Sin embargo, si uno de los componentes tiende a autoasociarse debido a que la atracción entre sus propias moléculas es mayor que la existente entre sus moléculas y las de los otros componentes (es decir, si se produce una desviación positiva de la ley de Raoult), puede disminuir la miscibilidad de los componentes. Esa reducción dependerá de la fuerza de la autoasociación y, por consiguiente, del grado de desviación de la ley de Raoult. Debido a ello, en algunos sistemas puede observarse una miscibilidad parcial, mientras que se puede alcanzar una inmiscibilidad prácticamente completa cuando la autoasociación es muy intensa y la desviación positiva de la ley de Raoult muy grande.

En los casos en los que se produce una miscibilidad parcial en condiciones normales, el grado de miscibilidad suele depender de la temperatura. Esta dependencia viene recogida por la ***regla de las fases,*** propuesta por J. Willard Gibbs, y que se expresa cuantitativamente mediante la ecuación 2.19:

$$F = C - P + 2 \qquad (2.19)$$

donde P y C son los números de fases y componentes del sistema, respectivamente, y F es el número de grados de libertad, es decir, el número de condiciones variables como la temperatura, la presión y la composición, que deben establecerse para poder definir plenamente el estado del sistema en equilibrio.

Para describir el efecto global de la variación de la temperatura sobre la miscibilidad de estos sistemas suelen utilizarse diagramas de fases, que son gráficas de la temperatura y la composición a una presión constante. Para explicar mejor sus diagramas de fases, podemos dividir los sistemas parcialmente miscibles en los siguientes tipos.

Sistemas que experimentan un incremento de la miscibilidad al aumentar la temperatura

La ley de Raoult puede sufrir una desviación positiva por una diferencia en las fuerzas de cohesión que existen entre las moléculas de cada componente en una mezcla de líquidos. Esta diferencia aumenta al disminuir la temperatura y la desviación positiva puede reducir la miscibilidad hasta el extremo de separar la mezcla en dos fases. Cada fase está formada por una solución saturada de un componente en el otro líquido. Esas soluciones mutuamente saturadas reciben el nombre de ***soluciones conjugadas.***

Se puede comprobar el equilibrio que se produce en mezclas de líquidos parcialmente miscibles agitando los dos líquidos a una temperatura constante y analizando muestras de cada fase una vez alcanzado el equilibrio, u observando la temperatura a la que se vuelven miscibles proporciones conocidas de ambos líquidos, contenidos en ampollas de vidrio selladas, que se valora por la desaparición de la turbidez.

Sistemas que experimentan una disminución de la miscibilidad al aumentar la temperatura

Algunas mezclas, en las que probablemente se forman compuestos, tienen una temperatura crítica de solución (TCS) más baja; por ejemplo, trietilamina y agua, paraldehido y agua. La formación de un complejo induce una desviación negativa de la ley de Raoult, con lo que aumenta la miscibilidad al descender la temperatura, como se muestra en la Figura 2.4.

El efecto de la temperatura sobre la miscibilidad se aprovecha para preparar enemas de paraldehido, que normalmente están formados por una solución de paraldehido en solución salina normal. Enfriando la mezcla durante su preparación se consigue una disolución más rápida; se recomienda conservar el enema en un sitio fresco.

Sistemas que muestran unas temperaturas críticas de solución inferior y superior

La disminución de la miscibilidad al aumentar la temperatura en sistemas que poseen una TCS inferior no es un fenómeno indefinido. Por encima de una temperatura determinada, se produce una desviación positiva importante de la ley de Raoult y la miscibilidad empieza a aumentar nuevamente al seguir aumentando la temperatura. Este comportamiento produce un diagrama de fases cerrado, como se puede ver en la Figura 2.5, que representa el sistema nicotina-agua.

En algunas mezclas en las que cabría esperar unas TCS superior e inferior no se observan realmente esos puntos, ya que se produce un cambio de fase en uno de los componentes antes de alcanzar la TCS relevante.

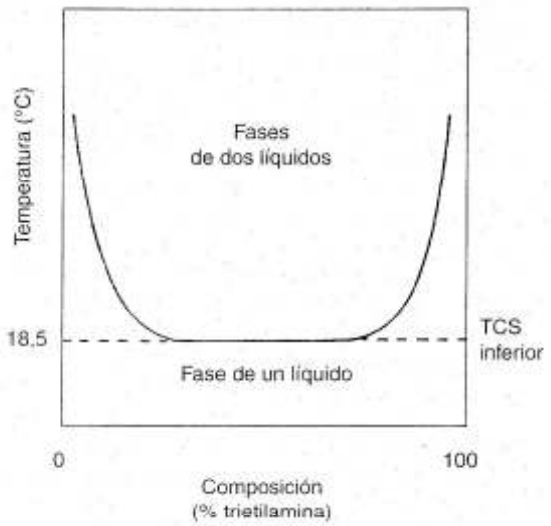


Figura 2.4 Diagrama de temperatura-composición del sistema trietilamina-agua (a 101 325 kPa, presión atmosférica estándar).

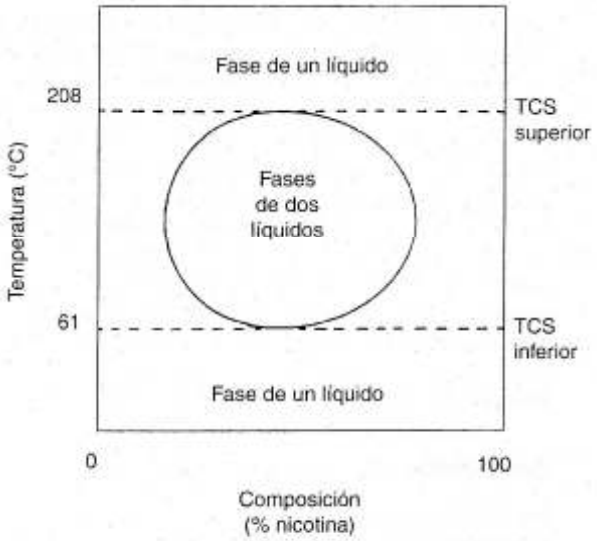


Figura 2.5 Diagrama de temperatura-composición del sistema nicotina-agua (a 101 325 kPa, presión atmosférica estándar).

Por ejemplo, cabría esperar que el sistema éter-agua demostrase una TCS reducida, pero el agua se congela antes de alcanzar la temperatura.

Los efectos de la adición de sustancias sobre las temperaturas críticas de solución

Ya hemos señalado que la TCS es un punto invariable a presión constante. Estas temperaturas son muy sensibles a las impurezas o a las sustancias añadidas. En general, los efectos de los aditivos se resumen en la Tabla 2.3.

Se denomina mezcla al aumento de la miscibilidad de dos líquidos como consecuencia de la adición de una tercera sustancia.

El uso del propilenglicol como agente de mezcla, para mejorar la miscibilidad de los aceites volátiles y el agua, puede explicarse mediante un diagrama de fase ternario que es un diagrama triangular que indica los efectos que tienen los cambios en las proporciones relativas de los tres componentes a una temperatura y una presión constantes y es un buen ejemplo de la interpretación y el uso de esos diagramas.

Distribución de solutos entre líquidos inmiscibles

Coeficientes de reparto

Si se disuelve en una mezcla de líquidos inmiscibles una sustancia que es soluble en los dos componentes de esa mezcla, al alcanzar el equilibrio a una temperatura constante, se observa que el soluto se distribuye entre ambos líquidos de tal modo que el cociente de las

actividades de la sustancia en cada líquido es un valor constante. Es lo que se conoce como ley de distribución de Nernst, que puede expresarse mediante la ecuación 2.20:

$$\frac{a_A}{a_B} = \text{constante} \qquad (2.20)$$

donde a_A y a_B son las actividades del soluto en los disolventes A y B, respectivamente. Cuando las soluciones están diluidas, o cuando el soluto de comporta de forma ideal, se pueden sustituir las actividades por las concentraciones (C_A y C_B):

$$\frac{C_A}{C_B} = K \qquad (2.21)$$

donde la constante K es el ***coeficiente de distribución*** o ***coeficiente de reparto.*** En el caso de las sustancias medianamente solubles, K equivale aproximadamente al cociente de las solubilidades (S_A y S_B) del soluto en cada uno de los líquidos, es decir:

$$\frac{S_A}{S_B} = K \qquad (2.22)$$

No obstante, en la mayoría de los sistemas, las desviaciones del sistema ideal invalidan la ecuación 2.22. Por ejemplo, si el soluto existe en forma de monómeros en el disolvente A y de dímeros en el disolvente B, el coeficiente de distribución viene dado por la ecuación 2.23, en la que se usa la raíz cuadrada de la concentración de la forma dimérica:

$$K = \frac{C_A}{\sqrt{C_B}} \qquad (2.23)$$

Si se produce la disociación en iones en la capa acuosa, B, de una mezcla de líquidos inmiscibles, hay que tener en cuenta el grado de disociación (α), tal como indica la ecuación 2.24:

$$K = \frac{C_A}{C_B(1-\alpha)} \qquad (2.24)$$

Al citar los coeficientes de reparto hay que indicar los disolventes en los que se indican las concentraciones del soluto. Por ejemplo, un coeficiente de reparto de 2 correspondiente a un soluto distribuido entre aceite y agua puede expresarse también como un coeficiente de reparto entre agua y aceite de 0,5. Esto se puede representar como $K^{aceite}{}_{agua} = 2$ y $K^{agua}{}_{aceite} = 0{,}5$. A menudo se usa para el primero la abreviatura $K^{o}{}_{w}$.

Solubilidad de sólidos en sólidos

Si se funden dos sólidos y después se enfrían o se disuelven en un disolvente apropiado, que se elimina a continuación por evaporación, el sólido que se redeposita a partir de la fusión o la solución será una solución sólida de una fase o una mezcla eutéctica de dos fases.

En una solución sólida, como en otros tipos de soluciones, las moléculas de un componente (el soluto) se dispersan molecularmente por el otro componente (el disolvente). Sólo se consigue la miscibilidad completa de los dos componentes sólidos si:

1. El soluto tiene el mismo tamaño molecular que el disolvente, de manera que se pueda sustituir una molécula del primero por otra del segundo en su estructura reticular cristalina.
2. Las moléculas del soluto son mucho más pequeñas que las del disolvente, de manera que el primero pueda acomodarse en los espacios de la estructura reticular del disolvente.

Estos dos tipos de mecanismos de disolvente se conocen como efecto de sustitución y efecto intersticial, respectivamente. Dado que son relativamente pocos los sistemas que cumplen estos requisitos, lo más frecuente es observar una miscibilidad parcial de los sólidos. Por consiguiente, en los sistemas de interés farmacéutico podemos encontrar soluciones diluidas de sólidos en sólidos, por ejemplo, cuando el disolvente es un material polimérico con grandes espacios entre sus moléculas entrelazadas que pueden albergar moléculas de soluto.

A diferencia de una solución, un eutéctico simple consiste en una mezcla íntima de dos componentes microcristalinos con una composición fija. Sin embargo, tanto las soluciones sólidas como las eutécticas representan un medio para dispersar un fármaco relativamente insoluble en una forma muy fina, es decir,

Tabla 2.3 Los efectos de los aditivos sobre la temperatura crítica de solución (TCS)

Tipo de TCS	Solubilidad del aditivo en cada componente	Efecto sobre la TCS	Efecto sobre la miscibilidad
Superior	Aproximadamente igual de soluble en ambos componentes	Reducción	Aumento
Superior	Fácilmente soluble en un componente, pero no en el otro	Aumento	Reducción
Inferior	Aproximadamente igual de soluble en ambos componentes	Aumento	Aumento
Inferior	Fácilmente soluble en un componente, pero no en el otro	Reducción	Reducción

como moléculas o partículas microcristalinas, respectivamente, en un sólido hidrosoluble. Cuando se disuelve el segundo portador sólido, las moléculas o microcristales del fármaco insoluble pueden disolverse más rápidamente que un polvo convencional, debido al aumento de la superficie de contacto entre el polvo y el agua. Por consiguiente, es posible aumentar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles utilizando soluciones sólidas o eutécticos.

REFERENCIAS

Chien, Y. W. (1984) *J. Parenteral Sci. Tech.*, **38**, 32–36.

Noyes, A. A. and Whitney, W.R. (1897). *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930.

Winfield, A. J. and Richards, R. M. E. (1998) *Pharmaceutical Practice*, 2nd edn., Churchill Livingstone, Edinburgh.

BIBLIOGRAFÍA

Barton, A. F. M. (1983) *Handbook of Solubility Parameters and other Cohesion Parameters*. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida.

Beerbower, A., Wu, P. L. and Martin, A. (1984), *J. Pharm. Sci.*, **73**, 179–188.

British Pharmacopoeia (latest edition), HMSO. London.

Florence, A. T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edn, Macmillan, London.

Pharmaceutical Handbook, 3rd edn (1999) (Ed. A. Wade). Pharmaceutical Press, London.

Rowlinson, J. S. and Swinton, F. L. (1982) *Liquids and Liquid Mixtures*, 3rd edn, Butterworths, London.

United States Pharmacopeia and National Formulary (latest edition) United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD.

3
Propiedades de las soluciones

Michael Aulton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 33

Tipos de solución 33
Presiones de vapor de sólidos, líquidos y soluciones 33
Soluciones ideales: ley de Raoult 34
Soluciones reales o no ideales 35

Ionización de solutos 35
Concentración de hidrogeniones y pH 36
Constantes de disociación (o ionización) y pK_a 36
Soluciones tampón y capacidad tamponadora 37

Propiedades coligativas 38
Presión osmótica 38
Osmolalidad y osmolaridad 39
Soluciones isoosmóticas 39
Soluciones isotónicas 39

Difusión en una solución 39

Bibliografía 40

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de este capítulo es informar sobre determinados principios relacionados con la aplicación de las soluciones en la ciencia farmacéutica. En el mismo se analizan fundamentalmente aquellas propiedades fisicoquímicas de las soluciones que son importantes en los sistemas farmacéuticos. Estos aspectos se abordan con suficiente detalle para que el científico farmacéutico empiece a familiarizarse con ellos. En otras publicaciones pueden encontrarse descripciones mucho más detalladas, por lo que remitimos a los lectores que necesiten información adicional a la bibliografía que se incluye al final del capítulo.

TIPOS DE SOLUCIÓN

Podemos clasificar las soluciones según el estado físico (es decir, gas, sólido o líquido) del soluto o los solutos y el disolvente. Aunque pueden existir distintos tipos, prácticamente todas las soluciones de interés farmacéutico poseen disolventes líquidos. Además, los solutos son predominantemente sustancias sólidas. Por consiguiente, la mayoría de los comentarios que incluimos en este capítulo hacen referencia a soluciones de sólidos en líquidos. No obstante, también se incluyen los comentarios pertinentes sobre otros tipos de soluciones, como gases en líquidos, líquidos en líquidos y sólidos en sólidos.

Presiones de vapor de sólidos, líquidos y soluciones

Para poder comprender muchas de las propiedades de las soluciones conviene conocer el concepto de solución ideal y su uso como sistema de referencia, con el que se pueda comparar el comportamiento de las soluciones reales (no ideales). Este concepto se basa a su vez en una consideración sobre la presión de vapor. Por consiguiente, esta sección representa una introducción a los comentarios posteriores sobre soluciones ideales y no ideales.

La teoría cinética de la materia establece que el movimiento térmico de las moléculas de una sustancia en estado gaseoso es más que suficiente para superar las fuerzas de atracción que existen entre dichas moléculas. Por consiguiente, las moléculas desarrollan un movimiento completamente aleatorio dentro de los límites del recipiente. No obstante, la situación se invierte cuando la temperatura desciende lo bastante como para que se forme una fase condensada. Por tanto, los movimientos térmicos de las moléculas resultan ahora insuficientes para superar totalmente las fuerzas de atracción intermoleculares y se produce un cierto orden en la organización relativa de las moléculas. Si las fuerzas intermoleculares son tan intensas que se produce un gran orden, en el que apenas influyen los movimientos térmicos, la sustancia suele encontrarse en estado sólido.

En el estado líquido condensado se observan unas influencias relativas entre el movimiento térmico y las fuerzas de atracción intermoleculares intermedias entre las de los estados gaseoso y sólido. Debido a ello, las interacciones entre los dipolos permanentes e inducidos (es decir, las denominadas fuerzas de atracción de van der Waals) producen una cierta coherencia entre las moléculas de los líquidos. Por consiguiente, a diferencia de los gases, los líquidos ocupan un volumen definido con una superficie, y aunque existen indicios de una estructura en el seno de los líquidos, esa estructura es mucho menos evidente que en los sólidos.

Aunque los sólidos y los líquidos son sistemas condensados con moléculas cohesivas, algunas de las moléculas presentes en la superficie de estos sistemas adquieren a veces suficiente energía para vencer las fuerzas de atracción que ejercen las moléculas vecinas. Por consiguiente, pueden escapar de la superficie y formar una fase de vapor. Si la temperatura permanece constante, se establece finalmente un equilibrio entre el vapor y las fases condensadas y la presión ejercida por el vapor en equilibrio recibe el nombre de ***presión de vapor*** de la sustancia.

Todos los sistemas condensados poseen la capacidad inherente de originar una presión de vapor. No obstante, las presiones de vapor ejercidas por los sólidos suelen ser mucho menores que las ejercidas por los líquidos, ya que las fuerzas intermoleculares de los sólidos son más intensas que las de los líquidos. Por eso, la tendencia de las moléculas a escapar de la superficie es mayor en los líquidos. Por consiguiente, la pérdida superficial de vapor de los líquidos por el proceso de evaporación es más frecuente que la pérdida superficial de vapor de los sólidos por sublimación.

En el caso de un disolvente líquido que contiene un soluto disuelto, las moléculas de ambos tienden a escapar de la superficie y contribuyen a la presión de vapor. Las tendencias relativas a escapar dependerán de las cantidades relativas de las diferentes moléculas en la superficie de la solución. También dependerá de las intensidades relativas de las fuerzas de atracción entre las moléculas de disolvente vecinas, por un lado, y entre las moléculas de soluto y de disolvente, por el otro. Por consiguiente, dado que las fuerzas intermoleculares entre solutos sólidos y disolventes líquidos suelen ser relativamente intensas, esas moléculas de soluto no se escapan generalmente de la superficie de una solución y contribuyen a la presión de vapor. En otras palabras, el soluto no suele ser volátil y la presión de vapor deriva exclusivamente del equilibrio dinámico que se establece entre las velocidades de evaporación y de condensación de las moléculas de disolventes contenidas en la solución. En una mezcla de líquidos miscibles, es decir, un líquido en una solución líquida, es probable que las moléculas de ambos componentes se evaporen y contribuyan a la presión de vapor general ejercida por la solución.

Soluciones ideales: ley de Raoult

Se ha creado el concepto de solución ideal para disponer de un sistema modelo que pueda usarse como una referencia con la que se puedan comparar las soluciones reales no ideales. En ese modelo se asume que todas las fuerzas intermoleculares tienen la misma intensidad. Por consiguiente, las interacciones disolvente-disolvente, soluto-disolvente y soluto-soluto son iguales e idénticas de hecho a las interacciones intermoleculares en el disolvente puro o el soluto puro. Debido a esta igualdad, las tendencias relativas de las moléculas de soluto y disolvente a escapar de la superficie de la solución dependerán únicamente de sus cantidades relativas en la superficie.

Dado que una solución es homogénea por definición, la cantidad relativa de estas moléculas superficiales será igual a la cantidad relativa en toda la solución. Esta última puede expresarse adecuadamente mediante las fracciones molares de los componentes ya que, para una solución binaria (de dos componentes), $x_1 + x_2 = 1$, donde x_1 y x_2 son las fracciones moleculares del soluto y el disolvente, respectivamente. Por consiguiente, la presión de vapor total *(P)* ejercida por esa solución binaria viene dada por la ecuación 3.1:

$$P = p_1 + p_2 = p^0{}_1 x_1 + p^0{}_2 x_2 \qquad (3.1)$$

donde p_1 y p_2 son las presiones de vapor parciales ejercidas sobre la solución por el soluto y el disolvente, respectivamente, y $p^0{}_1$ y $p^0{}_2$ son las presiones de vapor ejercidas por el soluto puro y el disolvente puro, respectivamente.

Si la ecuación 3.1 define la presión de vapor total de la solución, entonces la solución cumple la ley de Raoult. La ley de Raoult establece que la presión de vapor parcial ejercida por un componente volátil en una solución a una temperatura determinada es igual a la presión de vapor del componente puro a esa misma

temperatura, multiplicado por su fracción molar en la solución, es decir:

$$p_1 = p^0{}_1 x_1 \qquad (3.2)$$

Una de las consecuencias de los comentarios precedentes es que podemos definir una solución ideal como aquella que cumple la ley de Raoult. Por otra parte, cabría esperar que sólo los sistemas reales formados por componentes químicamente similares tuvieran un comportamiento ideal, ya que sólo en esos sistemas es probable que se cumpla la condición de igualdad de las fuerzas intermoleculares (tal como se asume en el modelo ideal). Por consiguiente, en la realidad son relativamente pocos los sistemas que cumplen la ley de Raoult dentro de unos márgenes de concentraciones apreciables.

Se suelen citar las mezclas de benceno + tolueno, *n*-hexano + *n*-heptano y bromuro de etilo + yoduro de etilo como sistemas que demuestran un comportamiento ideal, pero un ejemplo más interesante desde el punto de vista farmacéutico es el de las mezclas binarias de hidrocarburos fluorados. Estas últimas mezclas se siguen usando actualmente como propulsantes en aerosoles terapéuticos, aunque se está abandonando su uso. Debido a su aproximación a un comportamiento ideal se puede usar la ecuación 3.1 para calcular la presión total ejercida por una mezcla determinada de propulsantes.

Soluciones reales o no ideales

La mayoría de las soluciones reales no muestran un comportamiento ideal porque las fuerzas de interacción soluto-soluto, soluto-disolvente y disolvente-disolvente son desiguales. Estas desigualdades alteran la concentración eficaz de cada componente de modo que no puede representarse mediante una expresión normal de concentración, como el término x de fracción molecular que se emplea en las ecuaciones 3.1 y 3.2. Por consiguiente, las soluciones reales se desvían a menudo de la ley de Raoult, y en tales casos no se cumplen las ecuaciones precedentes. No obstante, se pueden modificar esas ecuaciones sustituyendo los términos de concentración *(x)* por una medida de la concentración eficaz; para esto se utiliza la denominada ***actividad*** (o actividad termodinámica), a. De este modo, la ecuación 3.2 se convierte en la ecuación 3.3:

$$p_1 = p^0{}_1 a_1 \qquad (3.3)$$

que puede aplicarse a todos los sistemas, sean ideales o no. Conviene señalar que si una solución demuestra un comportamiento ideal, a es igual a x, mientras que a no es igual a x si se producen desviaciones en ese comportamiento. La relación actividad/concentración recibe el nombre de ***coeficiente de actividad (f)*** y representa una medida de la desviación de las condiciones ideales.

Si las fuerzas de atracción entre las moléculas de soluto y de disolvente son más débiles que las que ejercen entre sí las propias moléculas de soluto o de disolvente, los componentes tendrán poca afinidad entre sí. En un sistema de ese tipo, la tendencia a escapar de las moléculas superficiales es mayor que en una solución ideal. En otras palabras, p_1, p_2 y P son mayores de lo que cabría esperar de acuerdo con la ley de Raoult, y las actividades termodinámicas de los componentes son mayores que sus fracciones molares; es decir, $a_1 > x_1$ y $3 > x_2$. Se dice que este tipo de sistema demuestra una ***desviación positiva*** respecto de la ley de Raoult y la desviación aumenta al disminuir la miscibilidad de los componentes. Por ejemplo, una mezcla de alcohol y benceno se desvía menos que la mezcla menos miscible de agua + éter dietílico, mientras que la mezcla prácticamente inmiscible de benceno + agua muestra una gran desviación positiva.

Por el contrario, si el soluto y el disolvente tienen una intensa afinidad mutua que da lugar a la formación de un complejo o compuesto, se produce una desviación negativa respecto de la ley de Raoult. De este modo, p_1, p_2 y P son menores de lo que cabría esperar y $a_1 < x_1$ y $3 < x_2$. Algunos ejemplos de sistemas que demuestran este tipo de comportamiento son cloroformo + acetona, piridina + ácido acético y agua + ácido nítrico.

Aunque la mayoría de los sistemas no son ideales y se desvían positiva o negativamente de la ley de Raoult, esas desviaciones son pequeñas cuando una solución es diluida debido a que los efectos de una cantidad reducida de soluto sobre las interacciones entre las moléculas de disolvente son mínimos. Por consiguiente, las soluciones diluidas tienden a mostrar un comportamiento ideal y las actividades de sus componentes se aproximan a sus fracciones molares, es decir, a_1 es aproximadamente igual a x_1 y 3 es aproximadamente igual a x_2. Por el contrario, se pueden observar desviaciones importantes cuando una solución es muy concentrada.

El conocimiento de las consecuencias de estas desviaciones marcadas tiene una importancia muy especial en la destilación de las mezclas de líquidos. Por ejemplo, puede que sea imposible separar completamente los componentes de una mezcla mediante destilación fraccionada si por unas desviaciones positivas o negativas importantes de la ley de Raoult se forman las denominadas mezclas azeotrópicas con puntos de ebullición mínimos y máximos, respectivamente.

IONIZACIÓN DE SOLUTOS

Muchos solutos se disocian en iones si la constante dieléctrica del disolvente es bastante alta e induce una separación suficiente de las fuerzas de atracción entre los iones de carga contraria. Estos solutos reciben el nombre de ***electrólitos*** y su ionización (o disociación) tiene diversas consecuencias que suelen tener impor-

tancia en la práctica farmacéutica. A continuación analizamos algunas de esas consecuencias.

Concentración de hidrogeniones y pH

La disociación del agua puede representarse mediante la ecuación 3.4:

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH^- \qquad (3.4)$$

Hay que tener en cuenta que ésta es una representación simplificada, ya que los iones hidrógeno e hidroxilo no existen en estado libre sino que se combinan con moléculas de agua sin disociar y forman iones más complejos, como H_3O^+ y $H_7O_4^-$.

En el agua pura, las concentraciones de iones H^+ y OH^- son iguales, y a 25 °C ambas son de 1×10^{-7} mol/l. Dado que la teoría de Lowry-Brönsted de los ácidos y las bases define un ácido como una sustancia que dona un protón (o hidrogenión), se deduce que la adición de un soluto ácido al agua hará que la concentración de hidrogeniones supere ese valor. Por el contrario, la adición de una base, que se define como una sustancia que capta protones, reducirá la concentración de hidrogeniones. El margen de concentraciones de hidrogeniones que se puede obtener oscila entre 1 mol/l para un ácido fuerte hasta 1×10^{-14} mol/l para una base fuerte.

Para evitar el uso frecuente de los valores tan bajos que se derivan de estos márgenes, se ha propuesto el concepto de pH como una forma más cómoda de medir la concentración de hidrogeniones. El pH se define como el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones $[H^+]$, tal como muestra la ecuación 3.5:

$$pH = -\log_{10}[H^+] \qquad (3.5)$$

de manera que una solución neutra como el agua pura tiene un pH de 7, ya que la concentración de iones H^+ (y por consiguiente de OH^-) es 1×10^{-7} mol/l. El pH de las soluciones ácidas y alcalinas será <7 o >7, respectivamente.

El pH tiene algunas implicaciones importantes en la práctica farmacéutica. Además de sus efectos sobre la solubilidad de los fármacos que son ácidos o bases débiles, el pH puede influir considerablemente en la estabilidad de muchos fármacos, ser perjudicial para los tejidos corporales y modificar el grado de absorción de los fármacos del tubo digestivo a la circulación.

Por ejemplo, muchos fármacos (la mayoría, de hecho) son bases débiles o sus sales. Estos fármacos se disuelven con mayor rapidez en el pH reducido del contenido ácido del estómago. Sin embargo, apenas se absorberá el fármaco, ya que estará demasiado ionizado (véase Capítulo 16). Normalmente, la absorción se demorará hasta el intestino, más alcalino, donde disminuirá la ionización de la base disuelta.

Constantes de disociación (o ionización) y pK_a

Muchos fármacos son ácidos o bases débiles. En las soluciones de estos fármacos existe un equilibrio entre las moléculas sin disociar y sus iones. Por consiguiente, en una solución de un fármaco HA débilmente ácido se puede representar el equilibrio mediante la ecuación 3.6:

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^- \qquad (3.6)$$

Igualmente, la protonación de un fármaco B débilmente alcalino puede representarse mediante la ecuación 3.7:

$$B + H^+ \rightleftarrows BH^+ \qquad (3.7)$$

En las soluciones de la mayoría de los ácidos o bases fuertes en agua, ese equilibrio se desplaza intensamente hacia un lado de la ecuación debido a que estos compuestos están totalmente ionizados.

Se puede obtener la ***constante de ionización*** (o ***constante de disociación***) K_a de un ácido débil aplicando la ley de acción de masas a la ecuación 3.6, con lo que se tiene:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \qquad (3.8)$$

Si obtenemos los logaritmos de ambos lados de la ecuación 3.8, tenemos:

$$\log K_a = \log [H^+] + \log [A^-] - \log [HA]$$

Podemos invertir los signos de esta ecuación para obtener así:

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log [A^-] + \log [HA] \qquad (3.9)$$

El símbolo pK_a se usa para representar el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida K_a igual que se usa el pH para representar el logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones, con lo que podemos reelaborar la ecuación 3.9 del siguiente modo:

$$pK_a = pH + \log [HA] - \log [A^-] \qquad (3.10)$$

o

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \qquad (3.11)$$

Se puede elaborar una ecuación general que sea aplicable a cualquier fármaco ácido con un grupo ionizable, en la que c_u y c_i representan las concentraciones de componentes sin ionizar e ionizados, respectivamente. Es lo que se conoce como ***ecuación de Henderson-Hasselbalch*** (ecuación 3.12):

$$pK_a = pH + \log \frac{c_u}{c_i} \qquad (3.12)$$

Normalmente, las constantes de ionización se expresan en términos de pK_a, tanto para los ácidos como para las bases débiles. De la ecuación 3.7 se deduce que la constante de disociación ácida (K_a) de una base débil protonada viene dada por:

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \qquad (3.13)$$

Tomando los logaritmos negativos obtenemos:

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log [B] + \log [BH^+] \qquad (3.14)$$

o

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]} \qquad (3.15)$$

Por consiguiente, podemos escribir la ecuación de Henderson-Hasselbalch para cualquier base débil con un grupo ionizable del siguiente modo:

$$pK_a = pH + \log \frac{c_i}{c_u} \qquad (3.16)$$

donde c_i y c_u son las concentraciones de los componentes protonado y sin ionizar, respectivamente.

Se pueden emplear distintas técnicas analíticas, como la espectrofotometría y la potenciometría, para determinar las constantes de ionización, pero hay que especificar la temperatura a la que se efectúa la determinación, ya que el valor de las constantes varía con la temperatura.

Como se puede ver en la Figura 3.1, existe una relación directa entre el grado de ionización y la solubilidad acuosa de la mayoría de los compuestos iónicos polares.

El grado de ionización de un fármaco en una solución puede calcularse con las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch para ácidos y bases débiles (3.11 y 3.15, respectivamente) si se conocen el pK_a del fármaco y el pH de la solución. Esos cálculos resultan muy útiles cuando se desea determinar el grado de ionización de los fármacos en distintos tramos del tubo digestivo y en el plasma. Los siguientes ejemplos hacen referencia a este tipo de situaciones.

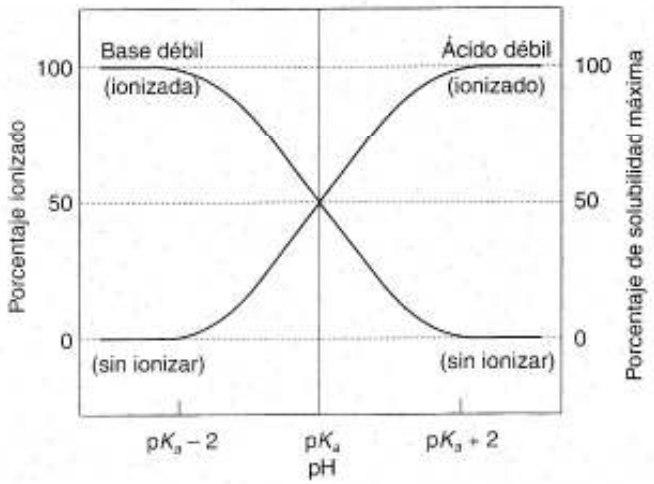


Figura 3.1 Cambio en el grado de ionización y la solubilidad relativa de los fármacos débilmente ácidos y alcalinos en función del pH.

Ejemplo de cálculo

1. El ácido acetilsalicílico, que es ácido débil, tiene un pK_a de 3,5 aproximadamente. Si el pH del contenido gástrico es 2, de la ecuación 3.12 se deduce:

$$\log \frac{c_u}{c_i} = pK_a - pH = 3,5 - 2 = 1,5$$

de modo que la proporción entre la concentración del ácido acetilsalicílico sin ionizar y el anión acetilsalicilato viene dada por:

$$c_u:c_i = \text{antilog } 1,5 = 31,62:1$$

2. El pH del plasma es 7,4, de manera que la proporción entre el ácido acetilsalicílico sin ionizar y el ionizado viene dada por:

$$\log \frac{c_u}{c_i} = pK_a - pH = 3,5 - 7,4 = -3,9$$

y

$$c_u:c_i = \text{antilog } -3,9 = 1,259 \times 10^{-4}:1$$

3. La sulfapiridina es un ácido débil con un $pK_a = 8$, aproximadamente; si el contenido intestinal tiene un pH = 5, la proporción entre el fármaco sin ionizar y el ionizado viene dado por:

$$\log \frac{c_i}{c_u} = pK_a - pH = 8 - 5 = 3$$

y

$$c_u:c_i = \text{antilog } 3 = 10^3:1$$

4. La amidopirina es un fármaco básico que tiene un pK_a de 5. En el estómago, la proporción entre el fármaco sin ionizar y el ionizado se calcula con la ecuación 3.16:

$$\log \frac{c_i}{c_u} = pK_a - pH = 5 - 2 = 3$$

y

$$c_i:c_u = \text{antilog } 3 = 10^3:1$$

mientras que en el intestino la proporción será:

$$\log \frac{c_i}{c_u} = 5 - 5 = 0$$

y

$$c_i:c_u = \text{antilog } 0 = 1:1$$

Soluciones tampón y capacidad tamponadora

Las soluciones tampón mantienen el pH incluso cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o bases a la solución. Los tampones suelen contener mezclas de un ácido débil y una de sus sales, aunque pueden usarse mezclas de una base débil y una de sus sales.

Estas últimas tienen el inconveniente que se deriva de la volatilidad de muchas bases.

Se puede observar el efecto de una solución tampón considerando un sistema sencillo como una solución de ácido acético y acetato sódico en agua. El ácido acético es un ácido débil y se encuentra prácticamente todo sin disociar debido a que su ionización es suprimida por la presencia de iones acetato comunes producidos por la disociación total de la sal sódica. El pH de esta solución puede calcularse con la ecuación 3.17, que es una modificación de la ecuación 3.12:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{p}K_a + \log \frac{c_i}{c_u} \qquad (3.17)$$

De la ecuación 3.17 se deduce que el pH permanecerá constante mientras no varíe el logaritmo del cociente c_i/c_u. Cuando se añade un poco de ácido a la solución, parte de la sal se convierte en ácido acético, pero si las concentraciones de ion acetato y de ácido acético son relativamente elevadas, el cambio tendrá un efecto despreciable y el pH permanecerá constante. Asimismo, la adición de un poco de base convertirá parte del ácido acético en su sal, pero el pH prácticamente no variará si los cambios globales en las concentraciones de ambas formas son relativamente pequeños.

Si se añaden grandes cantidades de ácido o base a un tampón, los cambios en el término $\log c_i/c_u$ son apreciables y el pH cambia. La capacidad de un tampón para soportar los efectos de los ácidos y las bases es una propiedad muy importante desde el punto de vista práctico. Esta capacidad se expresa en términos de ***capacidad tamponadora*** *(β)*, y puede definirse como la cantidad de ácido o base fuerte (expresada en moles de ion H^+ u OH^-) necesaria para que el pH de un litro del tampón cambie en una unidad de pH. De lo expuesto anteriormente debe deducirse que la capacidad tamponadora aumenta con las concentraciones de los componentes del tampón. Además, la capacidad depende también del cociente entre las concentraciones del ácido débil y de su sal, alcanzándose la capacidad máxima ($\beta_{máx}$) cuando la proporción entre ácido y sal = 1. En tales circunstancias, pH = pK_a del ácido y $\beta_{máx}$ = 0,576 (concentración total de tampón).

Los componentes de los distintos sistemas tampón y las concentraciones necesarias para producir diferentes pH pueden encontrarse en diversos libros de consulta, como las farmacopeas. Al elegir un tampón apropiado, el pK_a del ácido debe aproximarse al pH buscado y debe considerarse la compatibilidad de sus componentes con otros ingredientes del sistema. También hay que tener en cuenta la toxicidad de los componentes del tampón si se va a usar la solución para alguna aplicación medicinal.

PROPIEDADES COLIGATIVAS

Cuando se disuelve un soluto no volátil en un disolvente, determinadas propiedades de la solución resultante son independientes en gran medida de las características del soluto y dependen de la concentración de las partículas de soluto. Estas propiedades reciben el nombre de ***propiedades coligativas.*** En el caso de una sustancia que no es electrólito, las partículas de soluto serán moléculas, pero si el soluto es un electrólito, su grado de disociación será el factor que determine si las partículas son sólo iones o una mezcla de iones y partículas sin disociar.

La principal propiedad coligativa desde el punto de vista farmacéutico es la ***presión osmótica.*** Sin embargo, dado que todas las propiedades coligativas están interrelacionadas por su dependencia común de la concentración de las moléculas de soluto, también tienen interés farmacéutico las demás propiedades coligativas (que son la disminución de la presión de vapor del disolvente, la elevación de su punto de ebullición y la disminución de su punto de congelación). Estas otras observaciones ofrecen medios alternativos para determinar la presión osmótica como métodos de comparación de las propiedades coligativas de diferentes soluciones.

Presión osmótica

La presión osmótica de una solución es la presión externa que debe aplicarse a dicha solución para evitar que se diluya por la penetración de un disolvente a través de un proceso conocido como ***ósmosis,*** y que consiste en la difusión espontánea del disolvente de una solución de baja concentración de soluto (o de disolvente puro) hacia otra más concentrada a través de una membrana semipermeable. Esa membrana separa las dos soluciones y sólo es permeable a las moléculas del disolvente.

Dado que el proceso se produce espontáneamente a temperatura y presión constantes, las leyes de la termodinámica indican que se acompañará de una disminución de la denominada ***energía libre (G)*** del sistema. Podemos considerar esta energía libre como la energía disponible en el sistema para la realización de un trabajo útil; cuando se alcanza una posición de equilibrio, no existen diferencias entre los estados que están en equilibrio. Se denomina energía libre molar parcial $(\bar{G})$ o potencial químico (μ) de un componente al aumento porcentual de la energía libre de una solución causado por un incremento del número de moles de dicho componente. Por ejemplo, el potencial químico del disolvente en una solución binaria viene dado por:

$$\left(\frac{\partial G}{\partial n_2}\right)_{T,P,n_1} = \bar{G}_2 = \mu_2 \qquad (3.18)$$

donde los subíndices situados por fuera del paréntesis, a la izquierda, indican que la temperatura, la presión y la cuantía del componente 1 (el soluto en este caso) permanecen constantes.

Dado que sólo el disolvente puede atravesar la membrana semipermeable, la fuerza motriz de la ósmosis deriva de la desigualdad entre los potenciales químicos del disolvente a ambos lados de la membrana. Por consiguiente, el flujo osmótico va de la solución diluida (o el disolvente puro), donde el disolvente alcanza el máximo potencial químico porque contiene más moles del mismo, a la solución concentrada, donde el número de moles (y, por consiguiente, el potencial químico del disolvente) es menor debido a la presencia de más soluto. Se puede aumentar el potencial químico del disolvente en la solución más concentrada juntando más sus moléculas mediante la aplicación de una presión externa. Por consiguiente, de acuerdo con la definición de presión osmótica, es posible prevenir la ósmosis por esos medios.

La relación entre presión osmótica (π) y la concentración de no electrólito en soluciones diluidas, en las que podemos asumir un comportamiento ideal, viene dada por la ecuación de van't Hoff:

$$\pi V = n_2 RT \qquad (3.19)$$

donde V es el volumen de solución, n_2 es el número de moles de soluto, T es la temperatura termodinámica y R es la constante de gases. Esta ecuación, que es parecida a la ecuación de gases ideales, se ha deducido empíricamente, pero no corresponde a una ecuación extraída teóricamente si se tienen en cuenta las aproximaciones basadas en concentraciones reducidas de soluto.

Si el soluto es un electrólito, hay que modificar la ecuación 3.19 para tener en cuenta el efecto de la disociación iónica, ya que ésta aumenta las partículas en la solución. Para esta modificación se introduce el factor de corrección de van't Hoff *(i)*:

$$\pi V = i n_2 RT \qquad (3.20)$$

$$\text{donde } i = \frac{\text{propiedad coligativa observada}}{\text{propiedad coligativa prevista si no se produjera la disociación}}$$

Osmolalidad y osmolaridad

A veces se expresa la cantidad de partículas con actividad osmótica en forma de osmoles o miliosmoles (1 osmol = 1×10^3 miliosmoles). Éstas pueden ser moléculas o iones. Por consiguiente, podemos expresar la concentración de una solución por su ***osmolalidad*** o su ***osmolaridad:*** la osmolalidad es el número de osmoles por kg de agua y la osmolaridad el número de osmoles por litro de solución.

Soluciones isoosmóticas

Si dos soluciones están separadas por una membrana semipermeable perfecta (es decir, una membrana que sólo es permeable a las moléculas del disolvente) y no se observa movimiento neto del disolvente a través de la misma, se dice que las soluciones son ***isoosmóticas*** y poseen la misma presión osmótica.

Soluciones isotónicas

Las membranas biológicas no funcionan siempre como membranas semipermeables perfectas y algunas moléculas de soluto pueden atravesarlas además del agua. Si dos soluciones isoosmóticas permanecen en equilibrio osmótico mientras están separadas por una membrana biológica, se puede decir que son ***isotónicas*** respecto de esa membrana. El ajuste de la isotonicidad tiene una importancia muy especial en las formulaciones que se van a utilizar por vía parenteral.

DIFUSIÓN EN UNA SOLUCIÓN

Por definición, los componentes de una solución forman una sola fase homogénea. Esta homogeneidad se debe al proceso de difusión, que se produce espontáneamente y, por consiguiente, se acompaña de una disminución de la energía libre *(G)* del sistema. Podemos definir la ***difusión*** como la transferencia espontánea de un componente de una región del sistema en la que posee un potencial químico elevado a otra en la que su potencial químico es menor. Aunque ese gradiente en el potencial químico constituye la fuerza motriz de la difusión, las leyes que describen este fenómeno suelen expresarse en términos de gradientes de concentración, como ocurre en la primera ley de Fick, que se explica en el Capítulo 2.

La explicación más frecuente del mecanismo de la difusión en una solución se basa en la teoría de la retícula de la estructura de los líquidos.

Las teorías reticulares establecen que los líquidos poseen estructuras cristalinas o casi cristalinas. Con el concepto de tipo de retícula cristalina sólo se pretende aportar un punto de partida aceptable, y no debe interpretarse como una sugerencia de que los líquidos poseen estructuras rígidas. Estas teorías postulan igualmente que una proporción razonable del volumen que ocupa el líquido está vacía en todo momento, es decir, existen «agujeros» en la retícula del líquido, que forman lo que se conoce como volumen libre del líquido.

Por consiguiente, podemos considerar la difusión como el proceso por el que las moléculas de soluto se desplazan de un agujero a otro de la retícula de un líquido. Para conseguir ese movimiento, una molécula de soluto debe adquirir suficiente energía cinética en el momento adecuado para poder librarse de los enlaces que tienden a anclarla en un agujero y después saltar a un agujero contiguo. Si la distancia media de cada salto es δ cm y la frecuencia con la que se produce el

salto es ϕ/s, el ***coeficiente de difusión (D)*** viene dado por:

$$D = \frac{\delta^2 \phi}{6} \text{ cm}^2/\text{s} \qquad (3.21)$$

Se asume que el coeficiente de difusión tiene un valor constante para un determinado sistema a una temperatura dada. Esta suposición sólo es absolutamente cierta en una dilución infinita y, por consiguiente, D puede demostrar una cierta dependencia de la concentración. En un disolvente determinado, el valor de D disminuye al aumentar el tamaño de la molécula de soluto que difunde. En el agua, por ejemplo, D es del orden de 2×10^{-5} cm^2/s para los solutos con pesos moleculares de 50 Da, aproximadamente, y disminuye a 1×10^{-6} cm^2/s cuando el peso molecular aumenta a algunos miles de Da.

Es poco probable que el valor de δ para un soluto determinado varíe mucho de un líquido a otro. Las diferencias en el coeficiente de difusión de una sustancia en solución en distintos disolventes derivan fundamentalmente de las variaciones en la frecuencia de los saltos *(ϕ)*, que depende a su vez del volumen libre o la laxitud de las moléculas.

Se ha comprobado que cuando las moléculas de soluto no tienen un tamaño apreciablemente mayor que el de las de disolvente, el coeficiente de difusión del primero depende de su peso molecular *(M)* de acuerdo con la relación:

$$DM^{1/2} = \text{constante} \qquad (3.22)$$

Cuando el soluto tiene un tamaño muy superior al del disolvente, la difusión se produce fundamentalmente por el transporte de las moléculas de disolvente en dirección contraria, y la relación pasa a ser:

$$DM^{1/3} = \text{constante} \qquad (3.23)$$

Esta última relación coincide con la ecuación de Stokes-Einstein (ecuación 3.24) para la difusión de partículas esféricas de mayor tamaño que las moléculas de líquido circundantes. Dado que la masa *(m)* de una partícula esférica es proporcional al cubo de su radio *(r)*, es decir, $r \propto m^{1/3}$, se deduce de la ecuación 3.23 que $DM^{1/3}$ y, por consiguiente, D y r, son constantes en cada sistema. Normalmente, la ecuación de Stokes-Einstein se expresa del siguiente modo:

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta} \qquad (3.24)$$

donde k es la constante de Boltzmann, T es la temperatura termodinámica y η es la viscosidad del líquido. No debe sorprendernos la aparición de la viscosidad en este tipo de ecuación ya que su opuesto, que se conoce como ***fluidez*** de un líquido, es proporcional al volumen libre en un líquido. Por consiguiente, la frecuencia de los saltos *(ϕ)* y el coeficiente de difusión *(D)* aumentarán al disminuir la viscosidad de un líquido o al aumentar el número de agujeros en su estructura.

No es fácil determinar experimentalmente los coeficientes de difusión de los solutos en disolventes líquidos debido a que deben eliminarse los efectos de otros factores que pueden influir en el movimiento del soluto en el sistema, como los gradientes de temperatura y de densidad, la agitación mecánica y la vibración.

BIBLIOGRAFÍA

Chang, R. (1981) *Physical Chemistry with Applications to Biological Systems*, 2nd edn. Macmillan.

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edn. MacMillan.

Martin A. (1993) *Physical Pharmacy*, 4th edn. Lea & Febiger.

4
Reología

Chris Marriott

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Viscosidad, reología y flujo de fluidos 41
Fluidos newtonianos 41
Coeficientes de viscosidad de los fluidos newtonianos 41
Viscosidad dinámica 41
Viscosidad cinemática 42
Viscosidades relativa y específica 43
Viscosidad intrínseca 43
Constante de Huggins 44
Capas limítrofes 44
Flujo laminar, de transición y turbulento 44
Determinación de las propiedades de flujo de los fluidos simples 45
Viscosímetros capilares 45
Viscosímetro de tubo en U de Ostwald 45
Viscosímetro de nivel suspendido 47
Cálculo de la viscosidad con viscosímetros capilares 47
Viscosímetro de esfera descendente 47
Fluidos no newtonianos 49
Tipos de comportamiento no newtoniano 49
Flujo plástico (o de Bingham) 49
Flujo seudoplástico 50
Flujo dilatante 50
Comportamiento dependiente del tiempo 51
Determinación de las propiedades de flujo de los fluidos no newtonianos 52
Viscosímetros giratorios 52
Cilindros concéntricos 53
Cono-placa 53
Viscoelasticidad 54
Prueba de escurrimiento 55
Pruebas dinámicas 56
Suspensiones 57
Partículas desfloculadas en vehículos newtonianos 57
Partículas desfloculadas en vehículos no newtonianos 57
Partículas floculadas en vehículos newtonianos 58
Partículas floculadas en vehículos no newtonianos 58
Emulsiones 58
Efecto de las propiedades reológicas sobre la biodisponibilidad 58
Bibliografía 58

VISCOSIDAD, REOLOGÍA Y FLUJO DE FLUIDOS

La viscosidad de un fluido puede describirse simplemente como su resistencia al flujo o el movimiento. Se dice que el agua, que se agita más fácilmente que el jarabe, posee la viscosidad más baja.

Históricamente, la reología (término inventado por Bingham y adoptado formalmente en 1929), que puede definirse como el estudio de las propiedades de flujo y deformación de la materia, sólo se ha utilizado como medio para caracterizar y clasificar líquidos y semisólidos. Por ejemplo, en la *Farmacopea británica* se ha usado durante muchos años un estándar de viscosidad para controlar sustancias como la parafina líquida. Sin embargo, la mayor fiabilidad de las pruebas de disolución de las formas farmacéuticas y el uso de polímeros ha aumentado la importancia del conocimiento de las propiedades de flujo. Por otra parte, de los avances en los métodos para valorar las propiedades viscoelásticas de los semisólidos y los materiales biológicos se han derivado correlaciones muy útiles con la biodisponibilidad y la función.

Es esencial tener un conocimiento adecuado de las propiedades reológicas de los materiales farmacéuticos para poder preparar, desarrollar, valorar y utilizar las formas farmacéuticas. En este capítulo se describe el comportamiento reológico y las técnicas de medición y se establecen las bases para los estudios aplicados que se describen en capítulos sucesivos.

FLUIDOS NEWTONIANOS

Coeficientes de viscosidad de los fluidos newtonianos

Viscosidad dinámica

La definición cuantitativa de viscosidad corresponde a Newton, que fue el primero que comprendió que la

velocidad de flujo (γ) era directamente proporcional a la tensión aplicada (σ): la constante de proporcionalidad es el coeficiente de viscosidad dinámica (η), más conocido como viscosidad, simplemente. Se denomina fluidos newtonianos a los fluidos simples que cumplen la relación y no newtonianos a los que no la cumplen.

Se puede comprender mejor el fenómeno de la viscosidad considerando un tubo hipotético de fluido constituido por una infinidad de delgadas capas (láminas) que pueden deslizarse unas sobre otras como una baraja de cartas [Figura 4.1(a)].

Se asume que cuando se aplica una fuerza tangencial sobre la capa superior, cada una de las capas siguientes se moverá a una velocidad gradualmente menor y la capa del fondo permanecerá estacionaria [Figura 4.1(b)]. Por consiguiente, existe un gradiente de velocidad, que será igual a la velocidad de la capa superior en m/s dividido por la altura del cubo en metros. El gradiente resultante, que es realmente la velocidad de flujo aunque normalmente recibe el nombre de velocidad de deslizamiento, γ, se expresará en unidades de segundos recíprocos (s^{-1}). La tensión aplicada, denominada tensión de deslizamiento, σ, se obtiene dividiendo la fuerza aplicada por la superficie de la capa superior y se expresa en unidades de $N \cdot s/m^2$.

Dado que la ley de Newton puede expresarse del siguiente modo:

$$\sigma = \eta\gamma \tag{4.1}$$

entonces

$$\eta = \frac{\sigma}{\gamma} \tag{4.2}$$

y η se expresa en $N \cdot s/m^2$. Por consiguiente, de la ecuación 4.1 se deduce que un fluido newtoniano de viscosidad $1\ N \cdot s/m^2$ circulará a una velocidad de 1 m/s en un cubo de 1 m de tamaño al que se ha aplicado una fuerza de 1 N. Dado que el nombre de la unidad de fuerza por unidad de superficie en el sistema SI es el pascal (Pa), la viscosidad debería expresarse en Pa · s. Es corriente utilizar el submúltiplo mPa · s; la viscosidad del agua a 20 °C es prácticamente de 1 mPa · s [lo que equivale a 1 centipoise (cP), que es la centésima parte de un Poise ($1\ dina \cdot s/cm^2$), la unidad de viscosidad en el sistema de unidades cgs, que ahora resulta redundante. Aunque ya no es oficial, su uso sigue siendo relativamente frecuente].

Tabla 4.1 Viscosidades de algunos fluidos de interés farmacéutico

Fluido	Viscosidad dinámica a 20 °C (mPa · s)
Cloroformo	0,58
Agua	1,002
Etanol	1,20
Trinitrato de glicerina	36
Aceite de oliva	84
Aceite de ricino	986
Glicerol	1.490

En la Tabla 4.1 se recogen los valores de la viscosidad del agua y algunos otros ejemplos de fluidos de interés farmacéutico.

Viscosidad cinemática

La viscosidad dinámica no es el único coeficiente que se puede emplear para caracterizar un fluido, también se usa la viscosidad cinemática (υ), que puede definirse como la viscosidad dinámica dividida por la densidad del fluido (ρ):

$$\upsilon = \frac{\eta}{\rho} \tag{4.3}$$

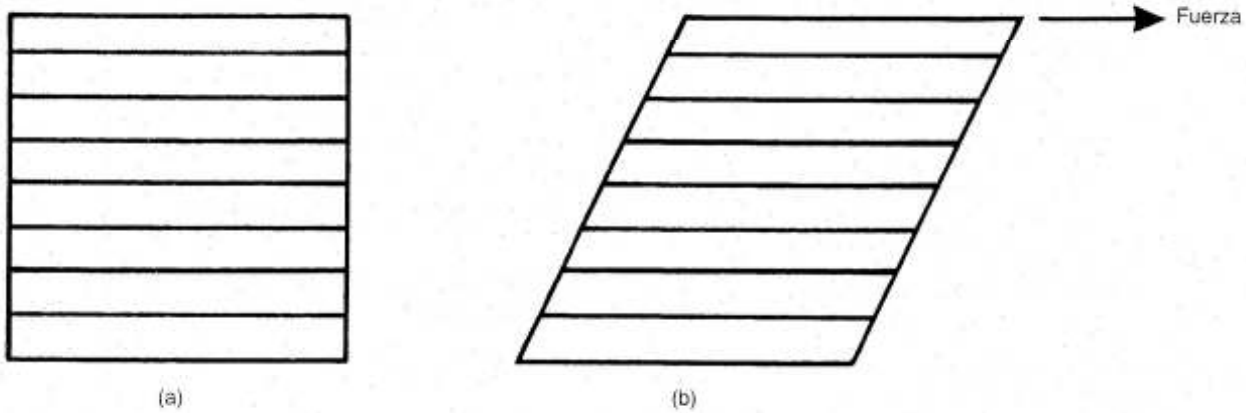


Figura 4.1 Representación del efecto del deslizamiento de un «bloque» de fluido.

y las unidades del SI serán m^2/s o, más práctico, mm^2/s. [La unidad cgs era el Stoke (10^{-4} m^2/s) y todavía puede encontrarse en la bibliografía el centistoke (cS).]

Viscosidades relativa y específica

El cociente de viscosidad o viscosidad relativa (η_r) de una solución es el cociente entre la viscosidad de la solución y la del disolvente (η_o):

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_o} \tag{4.4}$$

y la viscosidad específica (η_{sp}) viene dada por

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \tag{4.5}$$

En estos cálculos, el disolvente puede ser de cualquier tipo, aunque en los productos farmacéuticos suele ser el agua.

Para una dispersión coloidal se puede emplear la ecuación propuesta por Einstein:

$$\eta = \eta_o(1 + 2{,}5\phi) \tag{4.6}$$

donde ϕ es la fracción de volumen de la fase coloidal (el volumen de la fase dispersa dividido por el volumen total de la dispersión). La ecuación de Einstein puede expresarse también como:

$$\frac{\eta}{\eta_o} = 1 + 2{,}5\phi \tag{4.7}$$

cuando de acuerdo con la ecuación 4.4 puede verse que el lado izquierdo de la ecuación 4.7 es igual a la viscosidad relativa. También se puede expresar de este modo:

$$\frac{\eta}{\eta_o} - 1 = \frac{\eta - \eta_o}{\eta_o} = 2{,}5\phi \tag{4.8}$$

cuando el lado izquierdo es igual a la viscosidad específica. Podemos modificar la ecuación 4.8 para obtener:

$$\frac{\eta_{sp}}{\phi} = 2{,}5 \tag{4.9}$$

y como la fracción de volumen será directamente proporcional a la concentración C, podemos reescribir la ecuación 4.9 del siguiente modo:

$$\frac{\eta_{sp}}{C} = k \tag{4.10}$$

Cuando la fase dispersa es un polímero de masa molecular elevada se producirá una solución coloidal y, siempre que se empleen concentraciones moderadas, la ecuación 4.10 puede expresarse como una serie de potencia:

$$\frac{\eta_{sp}}{C} = k_1 + k_2C + k_3C^2 \tag{4.11}$$

Viscosidad intrínseca

Si se determina $\frac{\eta_{sp}}{C}$, el número de viscosidad o la viscosidad reducida, dentro de un intervalo de concentraciones de polímero y se representa gráficamente en función de la concentración (Figura 4.2), se debe obtener una relación lineal, y el cruce entre la línea extrapolada y la ordenada dará la constante k_1, conocida como número limitante de viscosidad o viscosidad intrínseca $[\eta]$, cuando las unidades de concentración son g/dl.

El número limitante de viscosidad puede usarse para determinar la masa molecular aproximada *(M)* de los polímeros mediante la ecuación de Mark-Houwink:

$$[\eta] = KM^{\alpha} \tag{4.12}$$

donde K y α son constantes que deben obtenerse a una temperatura determinada para el sistema polímero-disolvente específico. No obstante, una vez que se conocen esas constantes, las determinaciones de la viscosidad proporcionan un método rápido y exacto para averiguar la masa molecular de polímeros farmacéuti-

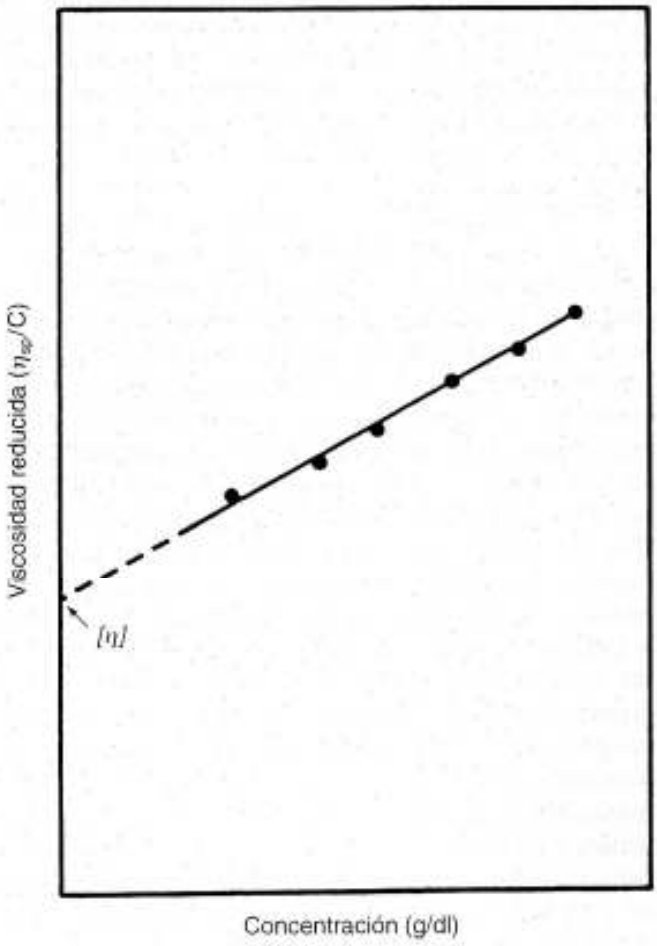


Figura 4.2 Diagrama de la concentración (g/dl) y la disminución de la viscosidad (η_{sp}/C) que, por extrapolación, nos da el número limitante de viscosidad o la viscosidad intrínseca ($[\eta]$).

cos como los dextranos, que se emplean como expansores del plasma. Además, los valores de las dos constantes aportan indicios sobre la forma de la molécula en solución: las moléculas esféricas proporcionan valores de $\alpha = 0$, mientras que los filamentos alargados tienen valores superiores a 1. Una molécula enrollada al azar tendrá un valor intermedio (= 0,5).

La viscosidad específica puede usarse en la siguiente ecuación para determinar el volumen de una molécula en solución:

$$\eta_{sp} = 2{,}5C\frac{NV}{M} \qquad (4.13)$$

donde C es la concentración, N es el número de Avogadro, V es el volumen hidrodinámico de cada molécula y M es la masa molecular. Sin embargo, tiene el inconveniente obvio de que se basa en la suposición de que todas las moléculas poliméricas forman esferas en solución.

Constante de Huggins

Por último, la constante k_2 de la ecuación 4.11 recibe el nombre de constante de Huggins y es igual a la pendiente de la gráfica de la Figura 4.2. Su valor indica la interacción entre el polímero y el disolvente; se obtiene una pendiente positiva cuando un polímero interactúa débilmente con el disolvente, y la pendiente va disminuyendo al aumentar la interacción. Se pueden usar los cambios en la constante de Huggins para valorar la interacción de las moléculas de fármaco con los polímeros.

Capas limítrofes

En la Figura 4.1 se puede ver que la velocidad de flujo de un fluido sobre una superficie regular dependerá de la distancia a la superficie. La velocidad, que será casi nula en la superficie, aumenta con la distancia a la superficie hasta llegar a la masa principal del fluido, donde la velocidad se hace constante. Se conoce como capa limítrofe la región en la que se observan diferencias de velocidad. Su profundidad depende de la viscosidad del fluido y de la velocidad de flujo en la masa del fluido: una viscosidad elevada y una velocidad de flujo reducida formarán una capa limítrofe espesa, que se irá reduciendo al disminuir la viscosidad o aumentar la velocidad de flujo. La capa limítrofe se forma debido a las fuerzas intermoleculares entre las moléculas del líquido y las de la superficie que limitan a cero el movimiento de la capa contigua a la pared y representa una barrera importante contra la transferencia de calor y de masas. En el caso de un tubo capilar, las dos capas limítrofes se juntan en el centro del tubo, de modo que la velocidad muestra una distribución parabólica (Figura 4.3). Al aumentar el diámetro del tubo o la velocidad del fluido, disminuye la proximidad de las dos capas limítrofes y el perfil de velocidad se aplana por la zona central (Figura 4.3).

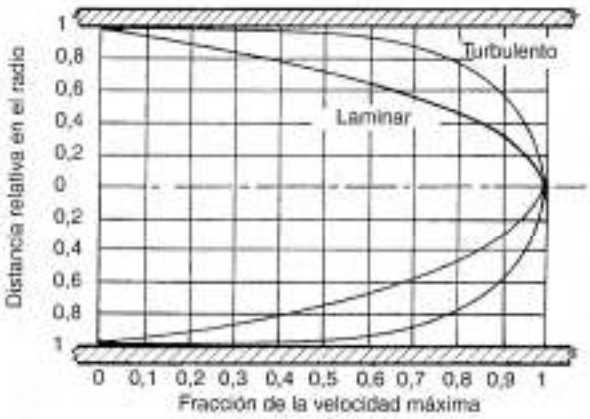


Figura 4.3 Distribución de velocidades a través de un conducto.

Flujo laminar, de transición y turbulento

Las condiciones en las que un fluido circula por un conducto, por ejemplo, pueden influir considerablemente en el tipo de flujo. Para comprender mejor el tipo de flujo conviene revisar los experimentos realizados por Reynolds en 1883. El aparato utilizado (Figura 4.4) consistía en un tubo recto de vidrio por el que el fluido fluía bajo el efecto de una fuerza generada por una masa de agua de altura constante. En el centro de la entrada al tubo se introducía un chorro muy fino de colorante. A velocidades de flujo reducidas, el colorante formaba un hilo coherente que permanecía invariable en el centro del tubo y apenas aumentaba de calibre a lo largo del mismo. Este tipo de flujo recibe el nombre de ***aerodinámico*** o ***laminar*** y se considera que el líquido fluye en una serie de cilindros concéntricos, de modo parecido a un telescopio extensible.

Si la velocidad del fluido aumenta, se alcanza un valor crítico en el que el hilo empieza a vacilar y después se deshace, aunque no llega a mezclarse. Es lo que se conoce como ***flujo de transición.*** Cuando la velocidad alcanza valores elevados, el colorante se mezcla instantáneamente con el fluido del tubo, ya que se pierde todo el orden existente y se imponen los movimientos irregulares sobre el movimiento general del fluido. Es lo que se conoce como ***flujo turbulento.*** En este tipo de flujo, el movimiento de las moléculas es totalmente fortuito, aunque el movimiento medio será en la dirección del flujo.

Los experimentos de Reynolds indicaban que las condiciones de flujo dependían de cuatro factores: el diámetro del conducto y la viscosidad, la densidad y la velocidad del fluido. Además, se comprobó que se podían combinar estos cuatro factores para obtener la siguiente ecuación:

$$Re = \frac{\rho u d}{\eta} \qquad (4.14)$$

donde ρ es la densidad, u es la velocidad y η es la viscosidad dinámica del fluido; d es el diámetro del con-

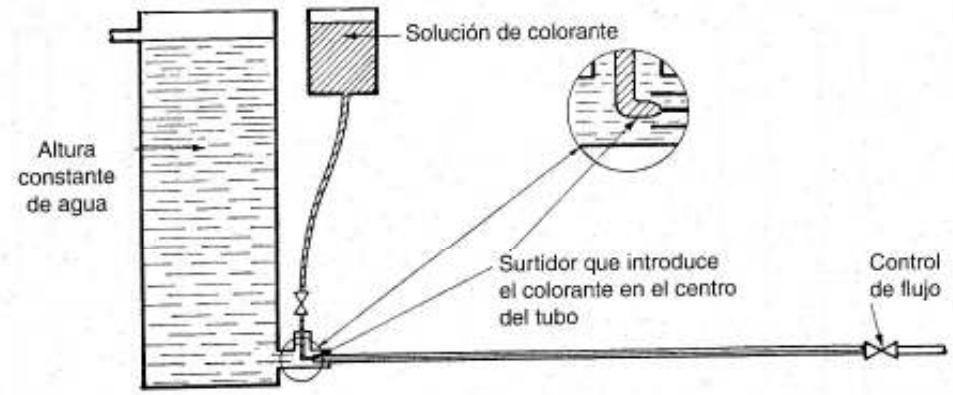


Figura 4.4 Aparato de Reynolds.

ducto. *Re* es el número de Reynolds y, siempre que se usen unidades compatibles, no tiene dimensiones.

Se han determinado unos valores del número de Reynolds que pueden asociarse a un tipo específico de flujo. Si es inferior a 2.000 se producirá un flujo aerodinámico, pero si es superior a 4.000 el flujo será turbulento. Entre esos dos valores, la naturaleza del flujo dependerá de la superficie sobre la que fluye el fluido. Por ejemplo, si la superficie es lisa, el flujo laminar puede continuar y mantenerse a valores del número de Reynolds superiores a 2.000. Sin embargo, si la superficie es irregular o el conducto es tortuoso, el flujo puede ser turbulento por debajo de 4.000 e incluso a 2.000. Por consiguiente, aunque resulta muy tentador afirmar que los valores del número de Reynolds entre 2.000 y 4.000 son indicativos de un flujo de transición, esto sólo sería correcto con una serie específica de condiciones. Esto explica igualmente por qué es tan difícil demostrar el flujo de transición en la práctica. Sin embargo, el número de Reynolds sigue siendo un parámetro importante y puede usarse para predecir el tipo de flujo que se producirá en una situación determinada. La importancia de conocer el tipo de flujo radica en el hecho de que en un flujo laminar no existe ningún componente perpendicular a la dirección del flujo, de modo que el fluido no pueda avanzar por el tubo. Este componente es intenso en el flujo turbulento y el intercambio a través del tubo es muy rápido. De este modo, en el último caso, por ejemplo, la masa se transportará rápidamente, mientras que en el flujo turbulento las capas de fluido actuarán como una barrera contra esa transferencia, que sólo se podrá producir por difusión molecular.

Determinación de las propiedades de flujo de los fluidos simples

Existe una gran variedad de instrumentos que se pueden usar para determinar las propiedades de flujo de los fluidos newtonianos. Sin embargo, sólo algunos pueden aportar datos que se puedan usar para calcular las viscosidades en unidades fundamentales: el diseño de muchos instrumentos impide calcular viscosidades absolutas, ya que sólo proporcionan datos en unidades empíricas.

No podemos describir todos los tipos de instrumentos usados para medir la viscosidad; por consiguiente, en esta sección nos limitaremos a algunos instrumentos sencillos especificados en la *Farmacopea europea* (PhEr) o la *Farmacopea británica* (BP).

Viscosímetros capilares

Un viscosímetro capilar puede usarse para determinar la viscosidad siempre que el fluido sea newtoniano y el flujo laminar. Se mide la velocidad de flujo del fluido a través del capilar por efecto de la gravedad o de una presión aplicada desde el exterior.

Viscosímetro de tubo en U de Ostwald. Estos instrumentos se describen en las farmacopeas y son tema de una especificación de la *International Standards Organization*. Existe una gran variedad de capilares de distintos calibres y se debe seleccionar uno apropiado para conseguir un tiempo de flujo de 200 s, aproximadamente; por consiguiente, para los fluidos más viscosos se emplean los viscosímetros de mayor calibre. Para los fluidos que tienen una especificación de la viscosidad en la BP, se establece el tamaño del instrumento que debe usarse para determinar su viscosidad. En la Figura 4.5 puede verse el instrumento; el flujo a través del capilar se produce por efecto de la gravedad. La velocidad máxima de deslizamiento, γ_m, viene dada por:

$$\gamma_m = \frac{\rho g r_c}{2\,\eta} \qquad (4.15)$$

donde ρ es la densidad del fluido, g es la aceleración debida a la gravedad, r_c es el radio del capilar y η la viscosidad absoluta. Por consiguiente, para un fluido de 1 mPa · s de viscosidad, la velocidad máxima de deslizamiento es aproximadamente $2 \times 10^3 s^{-1}$ si el capilar tiene un diámetro de 0,64 mm, pero será del orden de $10^2 s^{-1}$ para un fluido con una viscosidad de 1.490 mPa · s si el capilar tiene un diámetro de 2,74 mm.

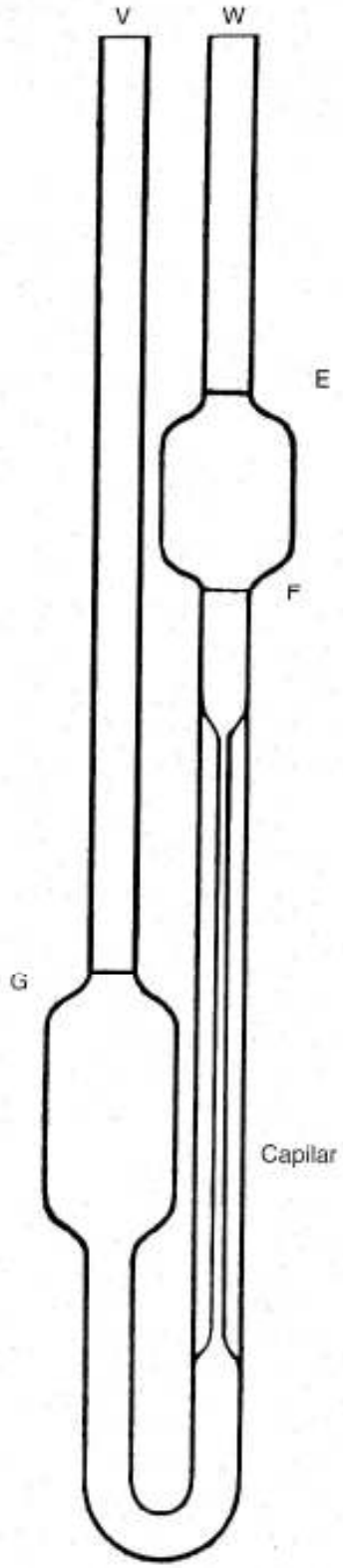


Figura 4.5 Viscosímetro de tubo en U.

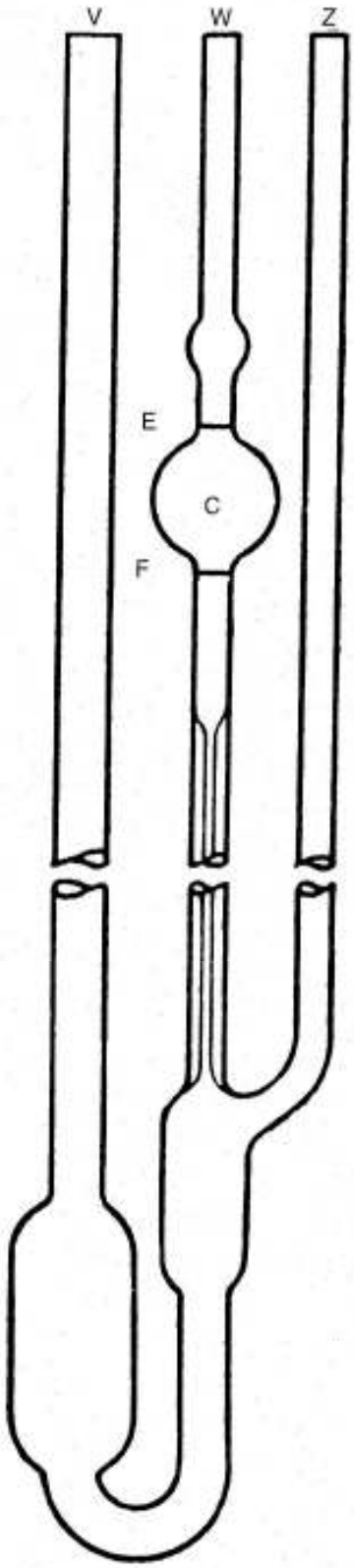


Figura 4.6 Viscosímetro de nivel suspendido.

El líquido se introduce en el viscosímetro hasta la marca G a través del brazo V, utilizando una pipeta bastante larga para evitar que se mojen los lados del tubo.

A continuación se sujeta verticalmente el tubo dentro de un baño de agua a temperatura constante y se permite que alcance la temperatura necesaria. Se ajusta el nivel del líquido y a continuación se sopla o se aspira por el tubo W hasta que el menisco se sitúa justo encima de la marca E. Se mide el tiempo necesario para que el menisco descienda entre las marcas E y F. Se deben repetir las determinaciones hasta obtener tres lecturas con un margen de 0,5 s. Deben extremarse las precau-

ciones para no introducir burbujas de aire y evitar que el capilar quede ocluido parcialmente por partículas de pequeño tamaño.

Viscosímetro de nivel suspendido. Este instrumento es una modificación del viscosímetro de tubo en U con el que no es necesario llenar el instrumento con un volumen determinado de fluido. Además, se evita que la cabeza de presión del tubo en U varíe constantemente al acercarse los dos meniscos entre sí. También se describe en la BP y la PhEr, y se muestra en la Figura 4.6.

Se introduce en el tubo V un volumen de líquido que llene por lo menos el bulbo C. El único límite superior al volumen utilizado debe ser que no bloquee el tubo de ventilación Z. Se fija verticalmente el viscosímetro en un baño de agua a temperatura constante y se permite que alcance la temperatura necesaria. Se cierra el tubo Z y se lleva el fluido hasta el bulbo C aspirando a través del tubo W hasta que el menisco queda justo encima de la marca E. Seguidamente se cierra el tubo W y se abre el tubo Z para poder alejar el líquido del fondo del capilar. Después se abre el tubo W y se mide el tiempo que necesita el fluido para descender entre las marcas E y F. Si en algún momento durante la medición el líquido bloquea el extremo del tubo de ventilación Z, hay que repetir el experimento. Deben aplicarse los mismos criterios de reproducibilidad del cronometraje que se han descrito para el viscosímetro de tubo en U.

Dado que el volumen de fluido introducido en el instrumento puede variar entre los límites descritos anteriormente, las mediciones pueden efectuarse dentro de un intervalo de temperaturas sin necesidad de ajustar el volumen.

Cálculo de la viscosidad con viscosímetros capilares

La ley de Poiseuille establece que para un líquido que fluye por un tubo capilar:

$$\eta = \frac{\pi r^4 tP}{8LV} \tag{4.16}$$

donde r es el radio del capilar, t es el tiempo de flujo, P es la diferencia de presión entre los extremos del tubo, L es la longitud del capilar y V es el volumen de líquido. Como el radio y la longitud del capilar y el volumen del flujo son constantes para un viscosímetro determinado, entonces:

$$\eta = KtP \tag{4.17}$$

donde K es igual a $\frac{\pi r^4}{8LV}$.

La diferencia de presión, P, depende de la densidad, ρ, del líquido, la aceleración debida a la gravedad, g, y la diferencia de altura entre los dos meniscos en los dos brazos del viscosímetro. Dado que el valor de g y el nivel de los líquidos son constantes, pueden incluirse en una constante y expresar la ecuación 4.17 para las viscosidades de un líquido desconocido y otro estándar:

$$\eta_1 = K' t_1 \rho_1 \tag{4.18}$$
$$\eta_2 = K' t_2 \rho_2 \tag{4.19}$$

Por consiguiente, cuando se comparan los tiempos de flujo de dos líquidos usando el mismo viscosímetro, la división de la ecuación 4.18 por la ecuación 4.19 da:

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{K' t_1 \rho_1}{K' t_2 \rho_2} \tag{4.20}$$

y si examinamos la ecuación 4.4 vemos que la ecuación 4.20 nos dará el cociente de viscosidad.

Sin embargo, como la ecuación 4.3 indica que la viscosidad cinemática es igual a la viscosidad dinámica dividida por la densidad, podemos reescribir la ecuación 4.20 del siguiente modo:

$$\frac{\nu_1}{\nu_2} = \frac{t_1}{t_2} \tag{4.21}$$

Para calibrar un viscosímetro determinado se puede usar un fluido estándar, como el agua. En ese caso, se puede reescribir la ecuación 4.21 del siguiente modo:

$$\nu = ct \tag{4.22}$$

donde c es la constante del viscosímetro.

Ésta es la ecuación que aparece en la BP y explica que se siga usando la viscosidad cinemática, ya que se pueden usar como referencias líquidos de viscosidad conocida pero de densidad diferente a la del fluido de prueba. Se comercializan algunos aceites de una viscosidad determinada y se recomiendan para calibrar viscosímetros en los que no se puede usar el agua.

Viscosímetro de esfera descendente

Este viscosímetro se basa en la ley de Stokes (Capítulo 6). Cuando un cuerpo cae a través de un medio viscoso, experimenta una resistencia u oposición viscosa que se resiste al movimiento descendente. Por consiguiente, si un cuerpo cae a través de un líquido por efecto de la gravedad, tras un periodo inicial de aceleración se produce un movimiento a velocidad terminal uniforme cuando la fuerza de gravedad se equilibra con la oposición viscosa. Entonces, a esta velocidad terminal cuando una esfera de densidad ρ_s y diámetro d cae a través de un líquido de viscosidad η y densidad ρ_l se aplicará la ecuación 4.23. La velocidad terminal es u y g es la aceleración producida por la gravedad:

$$3\pi\eta du = \frac{\pi}{6} d^3 g(\rho_s - \rho_l) \tag{4.23}$$

La oposición viscosa viene dada por el lado izquierdo de la ecuación, mientras que el lado derecho representa la fuerza

responsable del movimiento descendente de la esfera por efecto de la gravedad. La ecuación 4.23 puede emplearse para calcular la viscosidad modificándola para obtener:

$$\eta = \frac{d^2 g(\rho_s - \rho_l)}{18u} \qquad (4.24)$$

La ecuación 4.3 establece la relación entre η y la viscosidad cinemática, de forma que la ecuación 4.24 puede expresarse también de este modo:

$$v = \frac{d^2 g(\rho_s - \rho_l)}{18u\rho_l} \qquad (4.25)$$

En estas ecuaciones se asume que la esfera cae a través de un fluido de dimensiones infinitas. Sin embargo, a efectos prácticos el fluido debe estar contenido en un recipiente de dimensiones finitas y, por consiguiente, hay que incluir un factor de corrección para tener en cuenta los efectos del final y de las paredes. La corrección que suele utilizarse fue idea de Faxen y puede expresarse así:

$$F = 1 - 2{,}104\frac{d}{D} + 2{,}09\frac{d^3}{D^3} - 0{,}95\frac{d^5}{D^5} \qquad (4.26)$$

donde D es el diámetro del tubo de medición. El último término de la ecuación 4.26 representa el efecto del final y puede ignorarse si se usa el tercio medio de la profundidad para medir la velocidad de la esfera. De hecho, se puede usar la mitad central del tubo si D es por lo menos 10 veces mayor que d; y el segundo y el tercer términos, que representan los efectos de las paredes, pueden sustituirse por $2{,}1\frac{d}{D}$.

En la Figura 4.7 se muestra el aparato utilizado para determinar el valor de u. Se coloca el líquido en el tubo de caída, que se fija verticalmente en un baño a temperatura constante. Debe dejarse que transcurra el tiempo necesario para que se equilibre la temperatura y las burbujas de aire suban a la superficie. Se introduce una esfera de acero, limpia y calentada a la temperatura del experimento, en el tubo de caída a través de un tubo guía estrecho. El paso de la esfera se controla mediante un telescopio y se mide el tiempo que tarda en caer entre las marcas grabadas A y B. Normalmente, para calcular la viscosidad se toma como tiempo de caída, t, la media de tres lecturas, todas ellas dentro de un margen del 0,5%. Si se usa la misma esfera y el mismo tubo de caída, la ecuación 4.25 se reduce a:

$$v = Kt\left(\frac{\rho_s}{\rho_l} - 1\right) \qquad (4.27)$$

donde K es una constante que se puede determinar utilizando un líquido de viscosidad cinemática conocida.

La BP especifica el uso de un viscosímetro de esfera descendente que cumpla el Estándar británico 188:1977

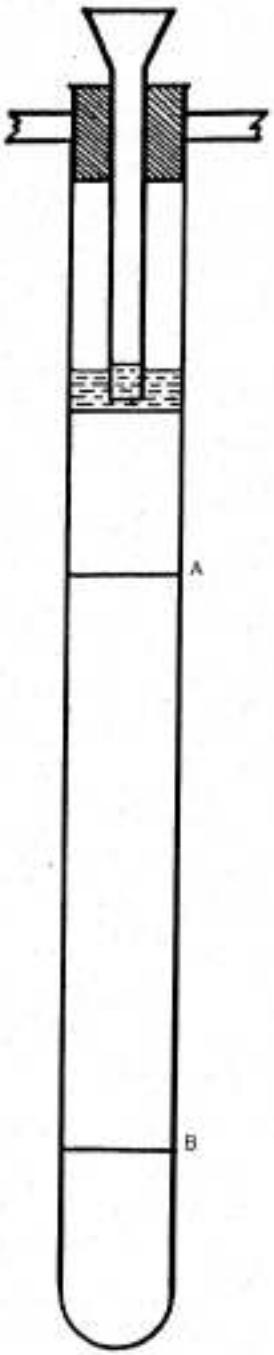


Figura 4.7 Viscosímetro de esfera descendente

para determinar la viscosidad cinemática de una solución de piroxilina en acetona y agua. En realidad, este tipo de viscosímetro sólo se usa con fluidos newtonianos, y existe una variante en la que se mide el tiempo que tarda una esfera en rodar por el fluido contenido en un tubo inclinado. Este instrumento sólo se puede utilizar después de

haberlo calibrado con fluidos estándar, ya que es imposible una derivación fundamental de la viscosidad.

FLUIDOS NO NEWTONIANOS

Las características descritas en las secciones precedentes se aplican únicamente a los fluidos que cumplen la ley de Newton denominados newtonianos. Sin embargo, la mayoría de los fluidos farmacéuticos no cumplen esta ley ya que su viscosidad varía con la velocidad de deslizamiento. Estas desviaciones se deben a que no son fluidos simples, como el agua y el jarabe, sino que constituyen sistemas dispersos o coloidales, como emulsiones, suspensiones y geles. Éstos son materiales no newtonianos y, debido al uso creciente de sistemas de administración a base de polímeros sofisticados, cada vez se encuentran más ejemplos de ese comportamiento en la farmacopea.

Tipos de comportamiento no newtoniano

Se puede observar más de un tipo de desviación de la ley de Newton y se puede usar el tipo de desviación que se produce para clasificar cada material.

Si se somete un líquido newtoniano a una velocidad de deslizamiento creciente, γ, y a la fuerza de deslizamiento correspondiente, σ, y se registra una gráfica de γ en función de σ se obtendrá la relación lineal que se muestra en la Figura 4.8(a). Esa gráfica se conoce normalmente como curva de flujo o reograma. La pendiente de esta gráfica indicará la viscosidad del fluido y su recíproca nos indicará la fluidez. La ecuación 4.1 implica que esta línea tiene que pasar por el origen.

Flujo plástico (o de Bingham)

La Figura 4.8(b) nos muestra un ejemplo de flujo plástico o de Bingham, en el que el reograma no pasa por el punto de origen, sino que se cruza con el eje de la fuerza de deslizamiento en un punto que suele recibir el nombre de valor de rendimiento, σ_y. Esto implica que un material plástico no empieza a fluir hasta que se supera esa fuerza de deslizamiento, y que para fuerzas inferiores la sustancia se comporta como un material sólido (plástico). A menudo, los materiales plásticos reciben el nombre de cuerpos de Bingham en honor al trabajador que realizó muchos de los estudios originales con esos materiales. La ecuación que él obtuvo puede expresarse del siguiente modo:

$$\sigma = \sigma_y + \eta_p \gamma \qquad (4.28)$$

donde η_p es la viscosidad plástica y σ_y es el límite o valor de elasticidad de Bingham [Figura 4.8(b)]. La ecuación implica que el reograma es una línea recta que corta el eje de la fuerza de deslizamiento a nivel del valor de elasticidad σ_y. En la práctica, el flujo se produce a una fuerza del deslizamiento inferior a σ_y, y la curva de flujo se aproxima gradualmente a la extrapolación del segmento lineal de la línea que se muestra en la Figura 4.8(b). Esta extrapolación nos proporcionará además el límite de elasticidad aparente o de Bingham; la pendiente equivale a la viscosidad plástica.

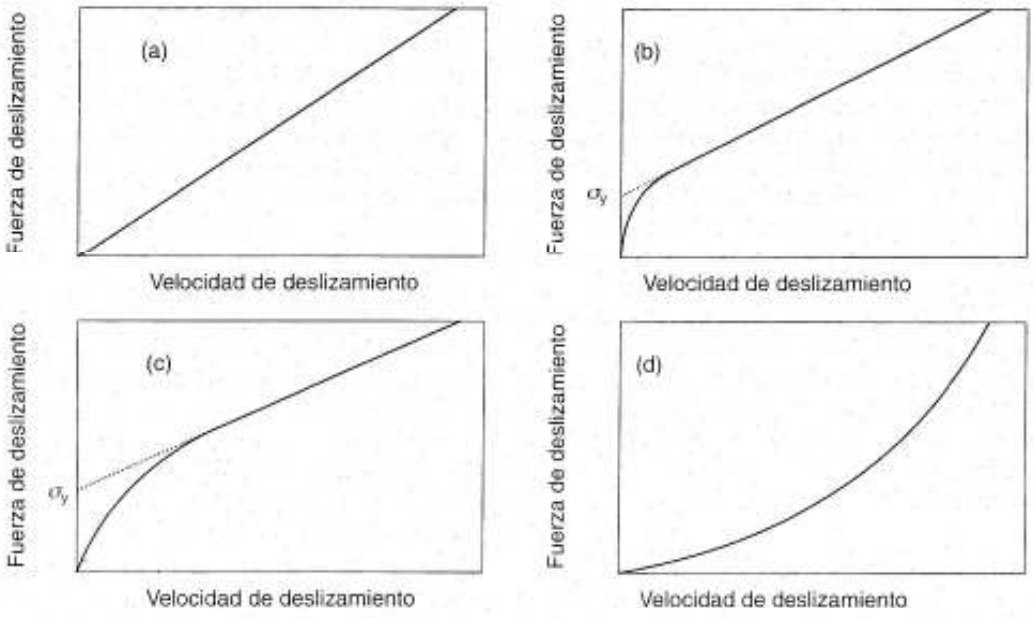


Figura 4.8 Curvas de flujo o reogramas que representan el comportamiento de diversos materiales. *a)* Newtoniano, *b)* plástico, *c)* seudoplástico y *d)* dilatante.

El flujo plástico puede observarse en las suspensiones concentradas, especialmente si la fase continua es muy viscosa o si las partículas están floculadas.

Flujo seudoplástico

El reograma de la Figura 4.8(c) nace del punto de origen y, como no existe límite de elasticidad, el material empezará a fluir tan pronto como se aplique una fuerza de deslizamiento; la pendiente de la curva disminuirá gradualmente al aumentar la velocidad de deslizamiento. La viscosidad se deduce de la pendiente y, por consiguiente, disminuye al aumentar la velocidad de deslizamiento. Se denomina seudoplásticos a los materiales que demuestran este comportamiento y no existe ningún valor de viscosidad que pueda considerarse característico. La viscosidad sólo puede calcularse a partir de la pendiente de una tangente a la curva en un punto determinado. Esos valores reciben el nombre de viscosidades aparentes y sólo tienen utilidad si se citan junto con la velocidad de deslizamiento a la que se efectuó la determinación. Dado que se necesitarían varias viscosidades aparentes para caracterizar un material seudoplástico, la mejor forma de representarlos es mediante la curva de flujo completa. Sin embargo, a menudo se observa que al aumentar las fuerzas de deslizamiento, la curva de flujo tiende a convertirse en una línea recta, lo que indica que se ha alcanzado una viscosidad mínima. En tales casos, esa viscosidad puede constituir un medio de clasificación muy útil.

No existe ninguna explicación cuantitativa totalmente satisfactoria del flujo seudoplástico: probablemente, la más utilizada es la ley de Power:

$$\sigma^n = \eta'\gamma \qquad (4.29)$$

donde η' es un coeficiente de viscosidad y el exponente n es un índice de seudoplasticidad. Cuando $n = 1$, η' se convierte en la viscosidad dinámica y la ecuación 4.29 es igual a la ecuación 4.1; pero cuando un material se vuelve más seudoplástico, disminuye el valor de n. Para obtener los valores de las constantes de la ecuación 4.29, se debe representar gráficamente el logaritmo de σ frente al logaritmo de γ, y a partir de la pendiente obtenida se calcula n y la intersección η'. La ecuación sólo puede aplicarse dentro de un intervalo limitado de velocidades de deslizamiento (aproximadamente una decena), razón por la cual no se aplica a todos los materiales farmacéuticos y puede que haya que considerar otros modelos para encajar los datos. Por ejemplo, el modelo conocido como de Herschel-Bulkley, que puede expresarse del siguiente modo:

$$\sigma = \sigma_y + K\gamma^n - 1 \qquad (4.30)$$

y donde K es un coeficiente de viscosidad, combina adecuadamente las ecuaciones 4.27 y 4.28 y puede aplicarse a las curvas de flujo que son curvilíneas y que se cruzan con el eje de la fuerza.

Entre los materiales que demuestran este tipo de flujo cabe citar las dispersiones acuosas de hidrocoloides naturales y modificados químicamente, como el tragacanto, la metilcelulosa y la carmelosa, y polímeros sintéticos, como la polivinilpirrolidona y el ácido poliacrílico. La presencia de moléculas alargadas y de peso molecular elevado en una solución permite que se unan entre ellas y atrapen el disolvente. Bajo el efecto del deslizamiento, las moléculas tienden a separarse y a alinearse en la dirección del flujo. De ese modo, ofrecen menos resistencia al flujo y esto, unido a la liberación de parte del agua atrapada, es la causa de la disminución de la viscosidad. A una velocidad de deslizamiento determinada, se establecerá un equilibrio entre la fuerza de deslizamiento y la unión provocada nuevamente por el movimiento browniano.

Flujo dilatante

La curva de la Figura 4.8(d) representa el tipo de flujo opuesto a la seudoplasticidad, en el que la viscosidad aumenta al hacerlo la velocidad de deslizamiento. Dado que esos materiales aumentan de volumen durante el deslizamiento, reciben el nombre de dilatantes y se espesan al deslizarse. Se puede usar una ecuación similar a la del flujo seudoplástico (ecuación 4.29) para describir el comportamiento dilatante, pero el valor del exponente n será superior a la unidad y aumentará con la dilatancia.

Este tipo de comportamiento es menos frecuente que el flujo plástico o seudoplástico, pero puede observarse en las dispersiones que contienen una concentración elevada (≈50%) de partículas pequeñas desfloculadas. En condiciones de deslizamiento nulo, las partículas están estrechamente condensadas y los espacios entre las partículas son mínimos (Figura 4.9), y se pueden llenar exclusivamente con el vehículo. Por consiguiente, a velocidades de deslizamiento reducidas, como las que se producen durante el vertido, este fluido pueden lubricar adecuadamente el movimiento relativo de las partículas. Al aumentar la velocidad de deslizamiento, las partículas se desplazan y pierden su distribución regular y los grupos que se forman dan lugar a epacios de mayor tamaño, hacia los que drena el vehículo, de modo que aumentan la resistencia al flujo y la viscosidad. Este efecto es progresivo conforme va aumentando la velocidad de deslizamiento, hasta que finalmente el material puede adquirir un aspecto pastoso al cesar el flujo. Afortunadamente, el efecto es reversible y la supresión de la tensión de deslizamiento permite que se restablezca la fluidez.

La dilatancia puede constituir un problema durante el procesado de las dispersiones y la granulación de masas de comprimidos cuando se usan mezcladoras y molinos de alta velocidad. Si el material procesado se vuelve dilatante, la solidificación resultante podría sobrecargar y dañar el motor. Si se cambia de lote o de distribuidor del material, pueden surgir problemas durante el procesado, que sólo podrán evitarse me-

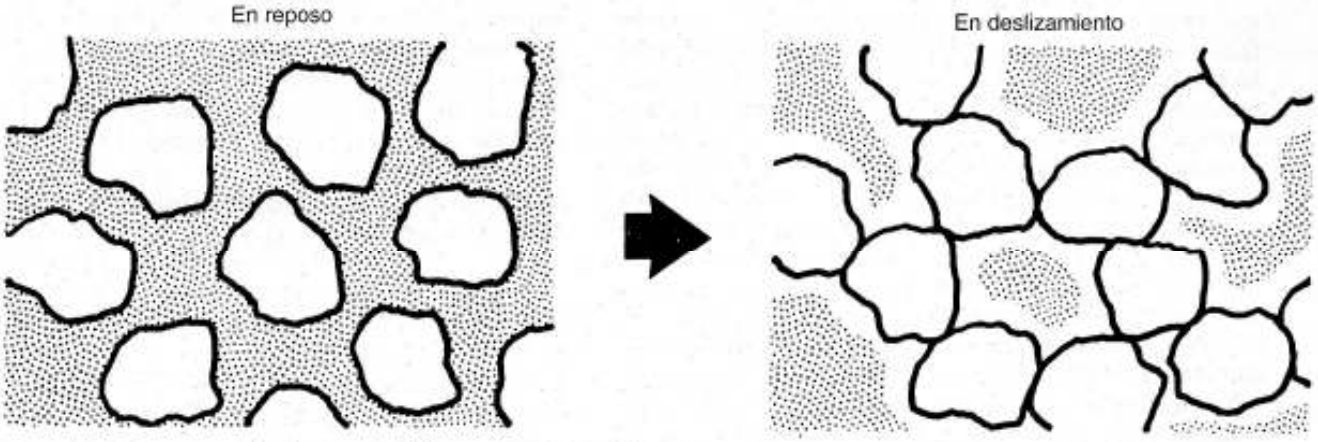


Figura 4.9 Representación de la causa del comportamiento dilatante.

diante un estudio reológico de las dispersiones antes de su introducción en el proceso de producción.

Comportamiento dependiente del tiempo

Al describir los diferentes tipos de comportamiento no newtoniano se daba por hecho que, aunque la viscosidad de un fluido podía variar con la velocidad de deslizamiento, no dependía del tiempo durante el que se aplicaba la velocidad de deslizamiento, y también que si se repetían las mediciones a la misma velocidad de deslizamiento se obtendría siempre la misma viscosidad. Esto debe considerarse como la situación ideal, ya que la mayoría de los materiales no newtonianos son de naturaleza coloidal y, por tanto, los elementos en flujo (ya sean partículas o macromoléculas) pueden no adaptarse inmediatamente a las nuevas condiciones de deslizamiento. Por consiguiente, cuando un material de ese tipo se somete a una determinada velocidad de deslizamiento, la tensión de deslizamiento (y por consiguiente, la viscosidad) disminuirá con el tiempo. Por otra parte, una vez que se suprime la tensión de deslizamiento, incluso si la estructura deshecha es reversible, puede que no recupere su estructura original (estado pulverizado reológico) instantáneamente. El rasgo característico de todos estos materiales es que si se les somete a una velocidad de deslizamiento gradualmente creciente, e inmediatamente después a una velocidad que disminuye a cero, la curva inferior se desplazará respecto de la curva superior y el reograma mostrará un bucle de histéresis (Figura 4.10). En el caso de los materiales plásticos y seudoplásticos, la curva inferior se desplazará a la derecha de la curva superior (Figura 4.10), mientras que en las sustancias dilatantes se producirá lo contrario (Figura 4.11). La presencia del bucle de histéresis indica que se ha deshecho la estructura y el área dentro del bucle puede usarse como índice del grado de degradación.

Para describir este comportamiento se emplea el término tixotropía, que significa «cambiar por contacto», aunque estrictamente este término sólo debería aplicarse a una transformación sol-gel isotérmica. Sin embargo, se ha convertido en costumbre definir como tixotrópico a cualquier material que demuestre una disminución de la viscosidad aparente reversible con el tiempo. Los sistemas tixotrópicos suelen estar compuestos por partículas o macromoléculas asimétricas que pueden interactuar mediante numerosos enlaces secundarios para producir una estructura tridimensional laxa, de manera que el material es como un gel cuando no se

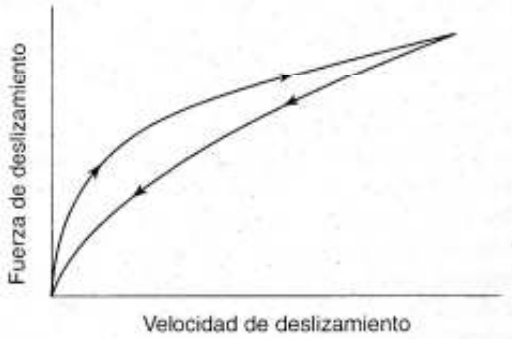


Figura 4.10 Reograma producido por un material seudoplástico tixotrópico.

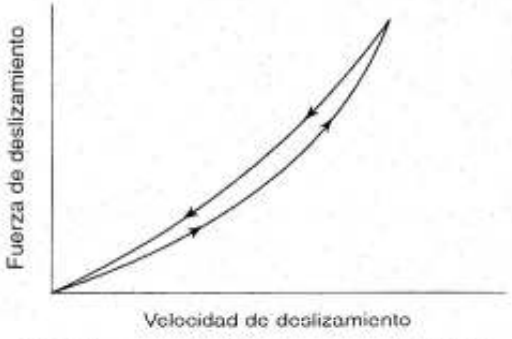


Figura 4.11 Reograma producido por un material dilatante tixotrópico.

desliza. La energía transmitida durante el deslizamiento interrumpe esos enlaces, de manera que los elementos fluyentes se alinean y la viscosidad disminuye, ya que se ha producido una transformación gel-sol. Cuando finalmente desaparece la tensión de deslizamiento, la estructura tiende a recuperarse, aunque el proceso no es inmediato y aumenta con el paso del tiempo conforme las moléculas vuelven al estado original por la influencia del movimiento browniano. Por otra parte, el tiempo necesario para la recuperación (que puede variar desde algunos minutos a varios días, dependiendo del sistema) será directamente proporcional al tiempo durante el cual el material soportó la tensión de deslizamiento, ya que este parámetro influye en el grado de degradación.

En algunos casos, nunca se recupera la estructura que se ha destruido, independientemente del tiempo que permanezca el sistema sin deslizarse. En tal caso, las determinaciones repetidas de la curva de flujo sólo darán la curva inferior que se obtuvo en el experimento que provocó la destrucción. Se recomienda referirse a ese comportamiento como «destrucción por deslizamiento» y no como tixotropía, que, como ya hemos señalado anteriormente, es una denominación incorrecta en este caso.

Un ejemplo de este comportamiento es el de los geles fabricados con polisacáridos de peso molecular elevado que se estabilizan mediante numerosos enlaces secundarios. Esos sistemas experimentan una intensa reorganización durante el deslizamiento, de modo que la estructura tridimensional se reduce a una bidimensional: en tal caso, nunca se recupera la naturaleza similar al gel del original.

Este comportamiento tan complejo crea problemas para la clasificación cuantitativa, ya que no sólo la viscosidad aparente cambia con la velocidad de deslizamiento, sino que además se podrán calcular dos viscosidades para una velocidad de deslizamiento determinada (es decir, a partir de las curvas superior e inferior). Normalmente, se intenta calcular una viscosidad para la curva superior y otra para la inferior. Por supuesto, debe asumirse que cada una de las curvas alcanza la linealidad en parte de su longitud; en caso contrario, habrá que usar una velocidad de deslizamiento definida; sólo el primer caso resulta verdaderamente satisfactorio. Cada una de las líneas que se usan para calcular la viscosidad puede extrapolarse al eje de la fuerza de deslizamiento para obtener un valor de elasticidad asociado. Sin embargo, sólo el que se obtiene a partir de la curva superior tiene alguna significación, ya que el obtenido de la curva inferior guardará relación con el sistema degradado. Por consiguiente, el mejor índice de la tixotropía se obtiene integrando el área contenida dentro del bucle. Por supuesto, aquí no se tiene en cuenta la forma de las dos curvas y, por consiguiente, dos materiales pueden producir bucles de área parecida pero de formas completamente diferentes que representan comportamientos de flujo totalmente distintos. Para evitar confusiones, lo mejor es adoptar un método que permita calcular el área y los valores de elasticidad. Esto es especialmente importante cuando se obtienen curvas superiores complejas con protuberancias, aunque actualmente se acepta que los casos publicados en la bibliografía pueden haberse debido al diseño del instrumento, más que a la información sobre la estructura tridimensional. Esto se basa en las curvas de flujo obtenidas al utilizar aparatos más modernos, con los que no se registran las mismas protuberancias, o no se registra ninguna.

Determinación de las propiedades de flujo de los fluidos no newtonianos

Con unos márgenes tan amplios de comportamientos reológicos, es muy importante efectuar mediciones que proporcionen resultados significativos. Por consiguiente, resulta crucial no usar una determinación de la viscosidad a una velocidad de deslizamiento (como sería aceptable para un fluido newtoniano), ya que podría proporcionarnos resultados comparativos totalmente erróneos. En la Figura 4.12 se muestran unos reogramas que sirven de ejemplo de los cuatro tipos diferentes de flujo; todos ellos se cruzan en el punto A, que corresponde a una velocidad de deslizamiento de 100 s^{-1}. Por consiguiente, si se efectuara una medición a esta velocidad de deslizamiento, los cuatro materiales demostrarían la misma viscosidad aun cuando poseen diferentes propiedades y comportamientos. Probablemente, las determinaciones puntuales son un ejemplo extremo, pero se usan para destacar la importancia de unos experimentos correctamente diseñados.

Viscosímetros giratorios

Estos instrumentos se basan en la resistencia viscosa que se ejerce sobre un cuerpo cuando se hace girar en el fluido para determinar la viscosidad del mismo. La principal ventaja de estos instrumentos es que permiten con-

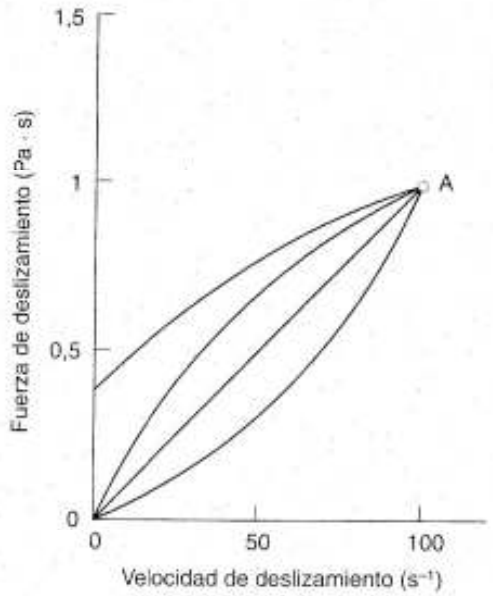


Figura 4.12 Explicación del efecto de la determinación de la viscosidad en un solo punto y los errores resultantes.

seguir márgenes muy amplios de velocidades de deslizamiento, y a menudo es posible producir automáticamente un programa de velocidades de deslizamiento. De este modo, se puede obtener directamente la curva de flujo de un material. Existen distintos instrumentos comerciales, pero todos ellos tienen en común la posibilidad de usar diferentes geometrías de medición: a menudo se utiliza un cilindro concéntrico (o rangua) y un cono-placa, aunque a veces se prefiere una geometría de placas paralelas.

Cilindros concéntricos. En esta geometría existen dos cilindros coaxiales de diámetros diferentes; el externo forma el recipiente que contiene el fluido en cuyo centro se coloca el cilindro o volante interno (Figura 4.13). En los primeros modelos del instrumento se hacía girar el cilindro interno y la resistencia viscosa ejercida por el fluido se transmitía a un transductor, por ejemplo, un alambre fino de torsión. La tensión soportada por este cilindro interno viene indicada por la deflexión angular, θ, una vez que se alcanza el equilibrio (es decir, el flujo constante). El momento de torsión, T, puede calcularse mediante la ecuación:

$$C\theta = T \tag{4.31}$$

donde C es la constante de torsión del alambre. La viscosidad viene dada por:

$$\eta = \frac{\left(\frac{1}{r_1^2} - \frac{1}{r_2^2}\right) T}{4\pi h\omega} \tag{4.32}$$

donde r_1 y r_2 son los radios de los cilindros interno y externo, respectivamente, h es la altura del cilindro interno y ω es la velocidad angular del cilindro externo.

En la BP se describe un reómetro de este tipo, aunque se puede usar cualquier instrumento que tenga una exactitud y una precisión equiparables.

Cono-placa. Esta geometría está formada por una placa circular plana con un cono de ángulo muy abierto colocado en el centro sobre aquélla (Figura 4.14). La punta del cono apenas toca la placa y la muestra se carga en el hueco que se incorpora. Si se hace girar la placa, el cono tendrá que girar contra la resistencia de un alambre de torsión igual que el cilindro interno descrito anteriormente. Siempre que el ángulo sea pequeño (del orden de 1°), la viscosidad será:

$$\eta = \frac{3\omega T}{2\pi r^3 \alpha} \tag{4.33}$$

donde ω es la velocidad angular de la placa, T es el momento de torsión, r es el radio del cono y α es el ángulo entre el cono y la placa.

Independientemente de que se use la geometría de cono-placa o de cilindros concéntricos, los instrumentos, especialmente los más modernos, han sido modificados para facilitar y mejorar las mediciones. La modificación habitual consiste en inmovilizar una parte de la geometría, habitualmente la placa o el cilindro externo, y hacer girar el otro componente a una velocidad constante. En esas condiciones, un sensor de torsión puede medir la tensión de deslizamiento desarrollada. También se puede hacer girar el miembro superior bajo

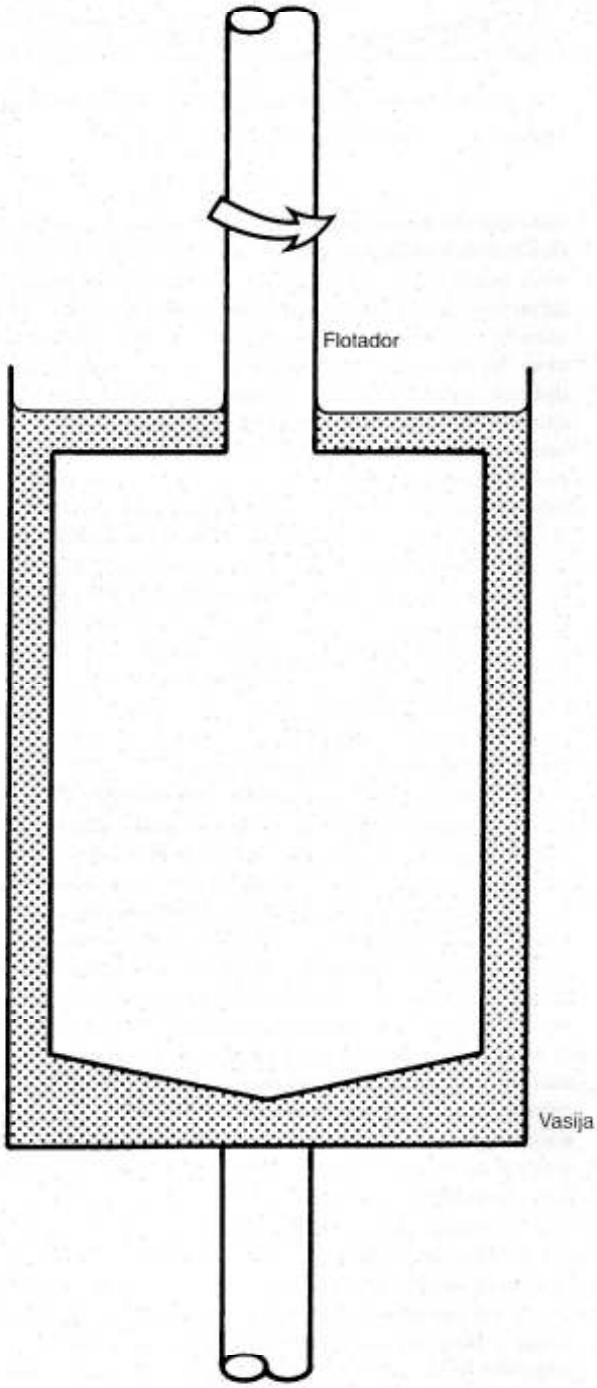


Figura 4.13 Geometría de cilindros concéntricos.

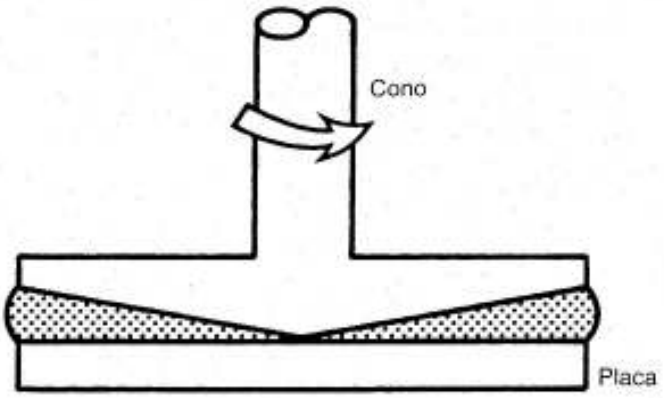


Figura 4.14 Geometría de cono-placa

una tensión constante, mientras se mide la velocidad de deslizamiento desarrollada. Estos instrumentos de tensión controlada constan de un motor de inducción desarrollado especialmente que genera un momento de torsión independiente del grado o la velocidad de rotación. El momento de torsión no se mide, ya que viene definido por la forma de suministrar la energía al motor, que se conecta a la geometría de medición a través de una cadena de transmisión rígida, de manera que no se pierde movimiento en la deflexión de un sensor del momento de torsión. A continuación, sólo hay que detectar el movimiento del sistema de transmisión y su geometría de medición asociada con un codificador óptico, por ejemplo, para obtener la velocidad o deformación de deslizamiento. Ambos diseños han experimentado importantes mejoras, incluyendo el uso de microordenadores para la programación y el análisis de datos. Además, inmovilizando una parte de la geometría se puede hacer circular agua u otro fluido a una temperatura apropiada para la medición.

Los viscosímetros de cilindros concéntricos son muy útiles para los fluidos newtonianos y no newtonianos, siempre que estos últimos no tengan una naturaleza demasiado sólida. Se pueden lograr unos intervalos muy amplios de velocidades de deslizamiento modificando el diámetro de los cilindros. No obstante, esta geometría tiene también sus inconvenientes, el mayor de los cuales es que la velocidad de deslizamiento a través del agujero no es constante, especialmente cuando el agujero es muy grande. Además, los efectos de los extremos pueden ser significativos, ya que en la ecuación 4.32 sólo se tienen en cuenta las superficies de las paredes de los cilindros, y no las de los extremos. Estos efectos de los extremos suelen tenerse en cuenta a la hora de calibrar el instrumento con un fluido de viscosidad conocida. El calentamiento por la fricción puede dar problemas a velocidades de deslizamiento elevadas, razón por la que es muy importante controlar la temperatura en estos instrumentos. A menudo resulta difícil llenar y limpiar los instrumentos cuando el agujero es pequeño, pero si es grande, el volumen de la muestra necesaria puede ser prohibitivo.

Viscoelasticidad

En los instrumentos descritos para los viscosímetros giratorios suelen producirse dos observaciones en relación con los materiales farmacéuticos:

1. Con la geometría de cono-placa, la muestra se «encoge» y a velocidades de deslizamiento elevadas es expulsada por el agujero.
2. Con la geometría de cilindros concéntricos, la muestra asciende por el eje del cilindro interno giratorio (efecto Weissenberg).

Estos dos fenómenos obedecen a una misma razón: los líquidos no demuestran un comportamiento viscoso puro, sino que son viscoelásticos. Estos materiales poseen simultáneamente propiedades de sólidos y de líquidos y el tiempo es el factor que regula su verdadero comportamiento. Existe una gama muy amplia de comportamientos viscoelásticos, desde los materiales que son predominantemente líquidos hasta aquellos que se comportan predominantemente como sólidos. Bajo una tensión constante, todos estos materiales disipan parte de la energía en el flujo viscoso y almacenan el resto, recuperándola una vez que deja de actuar la tensión. Este tipo de respuesta puede verse en la Figura 4.15(a), en la que se ha aplicado una tensión pequeña y constante a un gel de gelatina al 2% y después se ha medido el cambio producido en la forma (deformación). En la región A-B se observa un salto elástico inicial, seguido de una zona B-C curva cuando el material intenta fluir como un fluido viscoso, pero se ve retardado por sus características sólidas. Con el paso del tiempo se alcanza un equilibrio, de manera que en un sistema como éste, ostensiblemente líquido, predomina finalmente el flujo viscoso y la curva se vuelve lineal (C-D). Si se

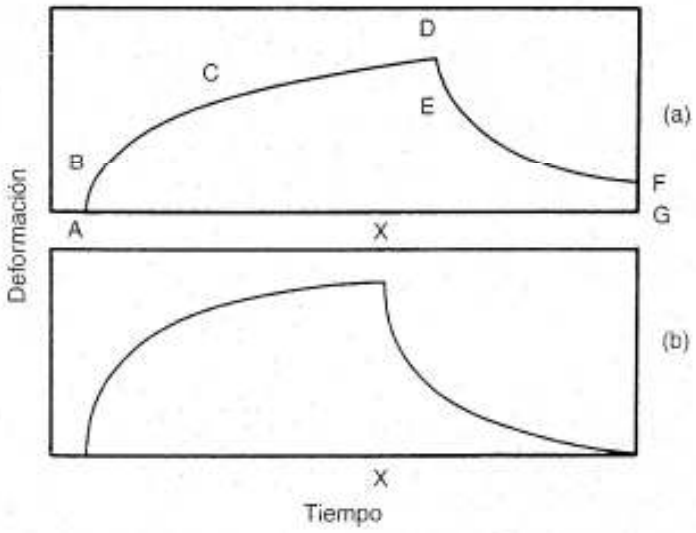


Figura 4.15 Curvas de escurrimiento (o distensibilidad) para *a)* un sistema sin enlaces cruzados y *b)* un sistema con enlaces cruzados.

aumentara al 30% la concentración de gelatina en el gel, el material resultante sería más parecido a un sólido y no se observaría ningún tipo de flujo con el paso del tiempo, y la curva se estabilizaría como se puede ver en la Figura 4.15(b). En el caso del sistema líquido, al eliminar la tensión sólo se recuperará la energía almacenada, lo que se traduce en un retroceso elástico inicial [D-E, Figura 4.15(a)] equivalente a la región A-B, y en una respuesta retardada E-F equivalente a B-C. Se producirá un desplazamiento desde la posición de partida (F-G) en función de la cantidad de energía perdida en el flujo viscoso. En el gel más concentrado se recupera toda la energía y sólo se observan las regiones D-E y E-F.

Podemos comprobar la importancia del tiempo transcurrido fijándonos en el punto X del eje del tiempo. Aunque ambos sistemas son viscoelásticos, y de hecho corresponden a diferentes concentraciones del mismo biopolímero, en la Figura 4.15(a) la muestra fluye como un fluido muy viscoso, mientras que en la Figura 4.15(b) se comporta como un sólido.

Prueba de escurrimiento

Las curvas experimentales de la Figura 4.15 son ejemplos de un fenómeno conocido como escurrimiento. Si se divide la deformación medida por la fuerza (que, como recordaremos, es constante), obtendremos la distensibilidad. La curva resultante, que tendrá la misma forma que la curva de deformación original, recibe el nombre de curva de distensibilidad y, dado que la distensibilidad es la propiedad inversa a la elasticidad, se medirá en m^2/N o Pa^{-1}. Si la tensión aplicada no supera un límite determinado (denominado límite viscoelástico lineal), será directamente proporcional a la deformación y la curva de distensibilidad por escurrimiento tendrá la misma forma y magnitud independientemente de la fuerza utilizada para obtenerla. Por consiguiente, esta curva representa una propiedad fundamental del sistema y los parámetros que se derivan de la misma son característicos e independientes del método experimental empleado. Por ejemplo, aunque con los preparados farmacéuticos viscoelásticos suele emplearse el cono-placa o los cilindros concéntricos, se puede emplear prácticamente cualquier geometría siempre que se pueda definir la morfología de la muestra.

Lo más frecuente es analizar la curva de distensibilidad por escurrimiento en términos de un modelo mecánico. En la Figura 4.16 se muestra un ejemplo de ese tipo de modelo. Esta figura muestra además las regiones de la curva representada en la Figura 4.15(a) en relación con los componentes del modelo. De este modo, se puede describir el salto instantáneo mediante un resorte perfectamente elástico y la región del flujo viscoso mediante un pistón adaptado a un cilindro que contiene un fluido newtoniano ideal (esta configuración se conoce como amortiguador). Para describir el comportamiento en la región intermedia hay que combinar en paralelo estos dos elementos, de manera que el pistón

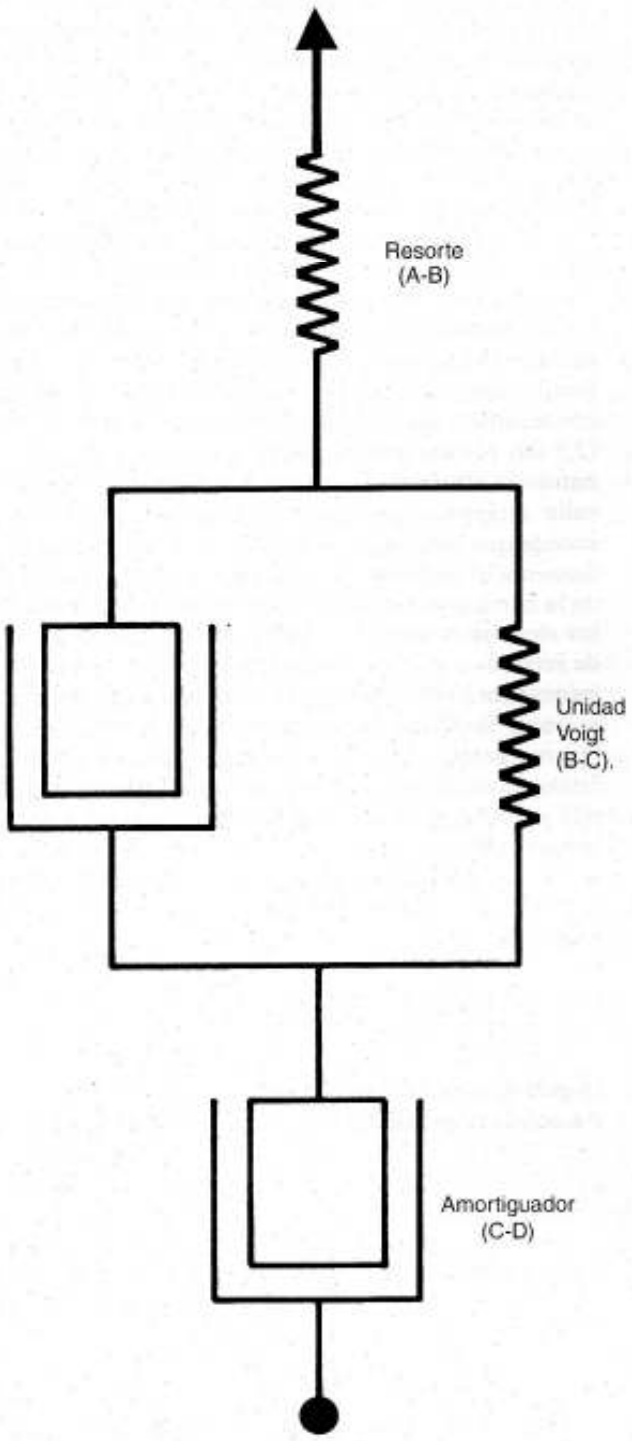


Figura 4.16 Representación de un modelo mecánico de una curva de escurrimiento-distensibilidad.

retarde el movimiento del resorte; esta combinación se conoce como unidad Voigt. Se asume que los elementos del modelo no se mueven hasta que el precedente está totalmente extendido y, aunque no se puede correlacionar los elementos del modelo con la configuración molecular del material, si es posible atribuir viscosidades a los fluidos de los cilindros y elasticidades (o dis-

tensibilidades) a los resortes. De este modo, se puede calcular una viscosidad para el amortiguador único (Figura 4.16) a partir del valor recíproco de la pendiente de la parte lineal de la curva de escurrimiento-distensibilidad. Esta viscosidad será varias veces mayor que la obtenida con las técnicas giratorias convencionales, y se puede considerar que corresponde al estado molido reológico (η_0), ya que la prueba de escurrimiento no es destructiva y debe dar la misma viscosidad independientemente del número de veces que se repita con la misma muestra. Esto contrasta claramente con las mediciones de velocidad continua, que destruyen la estructura que se está midiendo y con las que apenas se puede obtener el mismo resultado en experimentos consecutivos con la misma muestra. La distensibilidad (J_0) del resorte puede medirse directamente determinando la altura de la región A-B [Figura 4.15(a)], y el valor recíproco nos dará la elasticidad, E_0. A menudo sucede que este valor, junto con η_0, caracteriza adecuadamente el material. No obstante, se puede usar el resto de la curva para deducir la viscosidad y la elasticidad de los elementos de la unidad Voigt. Se denomina tiempo de retraso, τ, al cociente entre viscosidad y elasticidad, y representa el tiempo que necesita la unidad para deformarse a 1/e de su deformación total. Por consiguiente, los materiales más rígidos poseerán un tiempo de retraso más largo, y cuanto más complejo sea el material, más unidades de Voigt se necesitarán para describir la curva de escurrimiento.

También se puede usar una expresión matemática para describir la curva de distensibilidad-escurrimiento:

$$J(t) = J_0 - \sum_{i=1}^{n} J_i\left(1 - e^{t/\tau_i}\right) + t/\eta_0 \qquad (4.34)$$

Donde $J(t)$ es la distensibilidad en el momento t, y J_i y τ_i son la distensibilidad y el tiempo de retraso, respectivamente, de la unidad Voigt «inésima»). Tanto en el modelo como en el enfoque matemático se interpreta la curva como si fuera un espectro lineal. También se puede producir un espectro continuo en términos de distribución de los tiempos de retraso.

La prueba de relajación de la tensión es exactamente la opuesta a la prueba de escurrimiento-distensibilidad; en ella se somete la muestra a una deformación predeterminada y se mide la tensión necesaria para mantener esa deformación en función del tiempo. En este caso, se puede emplear un resorte y un amortiguador en serie (unidad Maxwell) para describir el comportamiento. Inicialmente, el resorte se distiende y posteriormente se contrae conforme el pistón se desliza en el amortiguador. Finalmente, el resorte se relaja completamente pero el amortiguador se desplaza, y en este caso se denomina tiempo de relajación al cociente entre viscosidad y elasticidad.

Pruebas dinámicas

Se considera que los experimentos de escurrimiento y relajación son pruebas estáticas. Para estudiar los materiales viscoelásticos pueden emplearse también experimentos dinámicos, en los que se expone la muestra a una oscilación sinusoidal forzada y se mide la tensión transmitida. También en este caso, si no se supera el límite viscoelástico lineal, la tensión fluctuará de forma sinusoidal (Figura 4.17). Sin embargo, dada la naturaleza del material se perderá energía, de modo que la onda de tensión tendrá menos amplitud que la onda de deformación y quedará también por detrás de esta última. Si se puede medir el cociente entre las amplitudes y el retraso entre las fases, la elasticidad, o módulo de almacenamiento G', puede calcularse del siguiente modo:

$$G' = \left(\frac{\sigma}{\gamma}\right)\cos\delta \qquad (4.35)$$

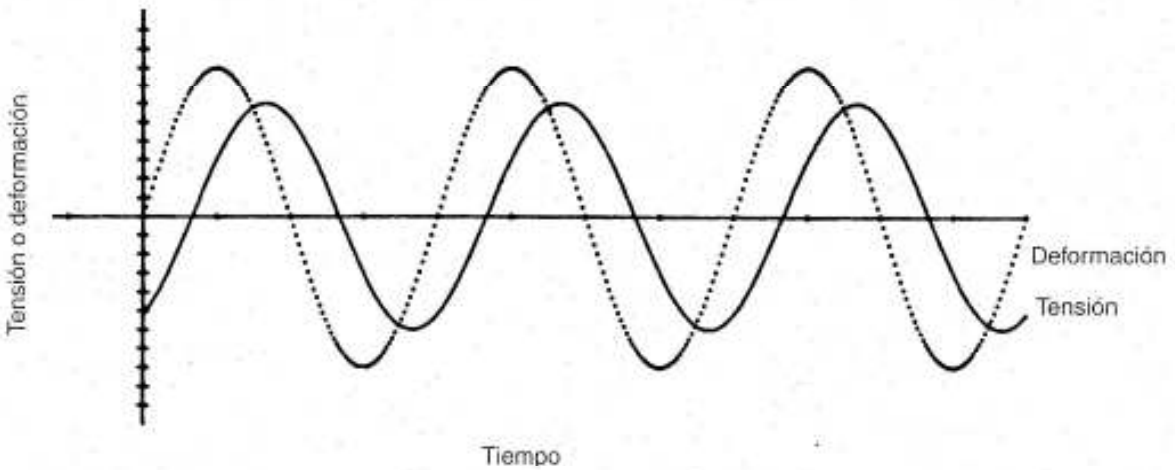


Figura 4.17 Ondas sinusales que muestran un retraso de 60° entre la onda de tensión y la de deformación durante una prueba de viscosidad dinámica.

donde σ es la tensión, γ es la deformación y δ es el desfase. Existe otro módulo, G'', denominado módulo de pérdida, que viene dado por:

$$G'' = \left(\frac{\sigma}{\gamma}\right) \text{sen}\delta \qquad (4.36)$$

Se puede establecer una relación con la viscosidad, η', mediante la ecuación:

$$\eta' = \frac{G''}{\omega} \qquad (4.37)$$

donde ω es la frecuencia de oscilación en rads (s^{-1}). De las ecuaciones 4.35 y 4.36 podemos deducir que:

$$\frac{G''}{G'} = \tan\delta \qquad (4.38)$$

donde tan δ se conoce como tangente de pérdida. De este modo, un material perfectamente elástico producirá un desfase de 0°, mientras que en un fluido perfecto será de 90°.

Por último, podemos explicar los conceptos de comportamiento como un líquido y como un sólido mediante el número de Deborah (De), que no tiene dimensión y se expresa del siguiente modo:

$$De = \frac{\tau}{T} \qquad (4.39)$$

donde τ es un tiempo característico del material y T es un tiempo característico del proceso de deformación. En un material perfectamente elástico τ será infinito, mientras que en un fluido newtoniano será igual a cero. Se puede obtener números de Deborah muy altos con valores de τ elevados o valores de T reducidos. Esto último es lo que sucede en las situaciones de velocidades de deformación elevadas, por ejemplo, al dar una palmada con la mano en el agua. Además, incluso los materiales sólidos llegarían a fluir si se aplicase una fuerza suficientemente intensa durante un período de tiempo suficientemente largo.

Suspensiones

Las propiedades reológicas de las suspensiones dependen en gran medida del grado de floculación (véase Capítulo 6). Esto se debe a que poseen una fase continua libre muy reducida, ya que queda atrapada en los flóculos difusos. Por consiguiente, la viscosidad aparente de una suspensión floculada suele ser mayor que la de una suspensión similar en todos los aspectos, pero desfloculada. Además, cuando un sistema disperso está muy floculado, existe la posibilidad de una interacción entre los flóculos y los sistemas estructurados. Si las fuerzas que mantienen unidos los flóculos pueden soportar tensiones débiles, se producirá un límite elástico, y por debajo de ese valor la suspensión se comportará como un sólido. Una vez que se supera el límite de elasticidad, la descomposición estructural aumenta con la tensión de deslizamiento. Por consiguiente, las suspensiones floculadas demostrarán un comportamiento plástico o, con mayor frecuencia, seudoplástico. Obviamente, si la descomposición y el restablecimiento de los enlaces entre los flóculos depende del tiempo transcurrido, se observará también un comportamiento tixotrópico.

En las suspensiones desfloculadas no se forman estructuras, razón por la que su comportamiento reológico depende del comportamiento de la fase continua y del efecto de la distorsión de las líneas de flujo alrededor de las partículas; en estas condiciones, se puede aplicar la ecuación de Einstein (ecuación 4.6). Al aumentar la concentración de la suspensión y el contacto entre las partículas, se produce una dilatancia.

Muchos productos farmacéuticos, especialmente los pediátricos, se presentan en forma de suspensiones y sus propiedades reológicas tienen una gran importancia. En general, hay que ajustar esas propiedades para que:

1. El producto pueda administrarse fácilmente (es decir, se pueda verter fácilmente de un frasco o pueda pasar a través de la aguja de una jeringa).
2. Evitar o retrasar su sedimentación; y si se produce, sea fácil volver a dispersar el producto.
3. El producto tenga un aspecto elegante.

Partículas desfloculadas en vehículos newtonianos

Cuando esos sistemas sedimentan, se forma un sedimento compacto o pasta que es difícil de volver a dispersar. Se puede reducir la velocidad de sedimentación aumentando la viscosidad del medio continuo, que seguirá siendo newtoniano. Sin embargo, existe un límite para el aumento de la viscosidad ya que surgirán problemas, por ejemplo, a la hora de verter la suspensión desde un frasco. Por otra parte, si se produce la sedimentación, la redispersión posterior puede ser aún más difícil.

Partículas desfloculadas en vehículos no newtonianos

En la preparación de las suspensiones sólo pueden utilizarse medios de dispersión seudoplásticos o plásticos, ya que ambos retrasan la sedimentación de las partículas de pequeño tamaño, dado que sus viscosidades aparentes serán elevadas frente a las tensiones reducidas que conlleva la sedimentación. Además, como el medio sufrirá una descomposición estructural bajo el efecto de las tensiones elevadas que se generan al agitar y verter el producto, estas dos maniobras resultan más sencillas.

Los hidrocoloides usados como agentes de suspensión, como la acacia, el tragacanto, la metilcelulosa, la gelatina y la carboximetilcelulosa sódica, confieren propiedades no newtonianas (normalmente seudoplasticidad) a las suspensiones. Se puede producir tixotropía, especialmente en el caso de las arcillas minerales, como la bentonita (que sólo debe utilizarse en suspensiones de uso externo). La malla tridimensional del gel atrapa las partículas desflocu-

ladas en reposo y retrasa su sedimentación, pudiendo llegar incluso a evitarla. La malla del gel se destruye al agitar el producto, lo que facilita su administración. Es deseable que la malla del gel se reconstruya inmediatamente para mantener la dispersión de las partículas.

Partículas floculadas en vehículos newtonianos

Estas partículas se sedimentarán también, pero como los agregados son difusos se produce un sedimento de gran volumen y, como tal, es más fácil de dispersar. Estos sistemas no suelen mejorar al aumentar la viscosidad de la fase continua, ya que esto sólo influirá en la velocidad de sedimentación. El principal problema es de falta de elegancia farmacéutica, ya que el sedimento no llena todo el volumen de fluido. En los Capítulos 6 y 23 se explican métodos para mejorar estos productos.

Partículas floculadas en vehículos no newtonianos

Estos sistemas combinan las ventajas de ambos métodos. Además, es poco probable que las variaciones en las propiedades de las materias primas que van a ir en suspensión influyan en el rendimiento de un producto fabricado a gran escala. Por consiguiente, se observarán menos diferencias entre los lotes fabricados por el mismo método y en la misma planta.

Emulsiones

Dado que casi todas las emulsiones medicinales, menos las más diluidas, demuestran un comportamiento no newtoniano, sus características reológicas influyen considerablemente en su utilidad. Las emulsiones de fluidos suelen ser seudoplásticas y las que se aproximan al estado semisólido tienen un comportamiento plástico y demuestran unos límites de elasticidad marcados. Las cremas semisólidas suelen ser viscoelásticas. Se puede formular una gran variedad de productos farmacéuticos alterando la concentración de la fase dispersa y la naturaleza y concentración del agente emulsionante. Este último puede utilizarse para conferir propiedades viscoelásticas a una crema tópica modificando simplemente la proporción entre el agente tensoactivo y el alcohol de cadena larga. En los Capítulos 23 y 33 se analizan más detalladamente estos aspectos.

EFECTO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD

La presencia de un coeficiente de difusión que es inversamente proporcional a la viscosidad, en la constante *k* de la ecuación de Noyes-Whitney (Capítulo 2) significa que la velocidad de disolución de una partícula de fármaco disminuirá al aumentar la viscosidad del medio de disolución. Esto se aplica a las condiciones *in vitro* e *in vivo* y normalmente el medio en el que se disuelve el fármaco muestra un comportamiento newtoniano. Sin embargo, las glucoproteínas de alto peso molecular en solución ácida presentes en el moco gástrico sólo demostrarán un comportamiento newtoniano hasta una concentración aproximada del 2%, por encima de la cual tendrán un comportamiento no newtoniano. Además, el uso de hidrocoloides contribuirá a este efecto y se ha comprobado que su inclusión en los preparados puede alterar la biodisponibilidad. Sin embargo, se han observado tanto aumentos como disminuciones de la biodisponibilidad y no está muy claro si el efecto se debe simplemente a la modificación de las propiedades reológicas o si se ha producido un efecto sobre el tránsito digestivo.

Se ha intentado predecir esta disminución de la absorción incluyendo polímeros naturales o sintéticos en el medio de disolución empleado en los estudios *in vitro*. En algunos estudios se ha observado que lo importante no es la viscosidad general del medio de disolución, sino más bien la «viscosidad eficaz». Además, no es cierto ni mucho menos que estos polímeros se comporten igual que las macromoléculas que se encontrarán en el tubo digestivo. Por otra parte, es imposible efectuar una prueba de disolución en unas condiciones similares a las que existen en la zona de la pared intestinal.

Este efecto de la viscosidad se manifestará también en otras vías de administración de los fármacos. Por ejemplo, la absorción de los fármacos a través de la piel o en inyecciones disminuirá al aumentar la viscosidad del vehículo. De hecho, en el caso de las inyecciones, la creación de un depósito muy viscoelástico debería prolongar la liberación del fármaco.

Para poder valorar la biodisponibilidad es esencial conocer bien el comportamiento reológico, tanto en la formulación como, si es posible, en el lugar de absorción.

BIBLIOGRAFÍA

Barnes, H.A., Hutton, J.F. and Walters, K. (1989) *An Introduction to Rheology*, Elsevier Science, Amsterdam.

Barry, B.W. (1974) *Advances in Pharmaceutical Sciences*, (Eds H.S. Bean, A.W. Beckett and J.E. Carless), Vol 4, Chapter 1, Academic Press, London.

Ferry, J.D. (1980) *Viscoelastic Properties of Polymers*, John Wiley & Sons, New York.

Lapasin, R. and Pricl, S. (1999) *Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Applications*, Aspen Publishers, Gaithersburg.

Ross-Murphy, S.B. (1994) In: *Physical Techniques for the Study of Food Biopolymers*, (Ed. S.B. Ross-Murphy), Chapter 7, Blackie Academic & Professional, Glasgow.

Schott, H. (1990) In: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edn (Ed. R. Gennaro), Chapter 20, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

5

Fenómenos superficiales y de superficie de contacto

John Fell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Tensión superficial y energía libre superficial 59
Sistemas de líquido/vapor 60
Superficies curvas 60
Influencia de la temperatura 61
Sistemas de líquido/líquido 61
Dispersión 61
Medición de las tensiones superficial y de superficie de contacto 62
Métodos de la placa de Wilhelmy 62
Método del anillo (tensiómetro de du Nuoy) 62
Métodos del peso y el volumen de una gota 62
Método de ascenso capilar 63
Sistemas de sólido/vapor y de sólido/líquido 63
Ángulo de contacto 64
Aplicaciones farmacéuticas 65

Adsorción 65
Sistemas de líquido/vapor y de líquido/líquido 65
Agentes tensioactivos 65
Concentración superficial excesiva 66
Películas monomoleculares (monocapas) 67
Sistemas de sólido/vapor 67
Isoterma de adsorción de Langmuir 68
Isoterma de adsorción de Freundlich 68
Ecuación de Brunauer, Emmett y Teller (BET) 68
Sistemas de sólido/líquido 68
Adsorción de una solución 68
Concentración de soluto 68
Temperatura 68
pH 68
Superficie de adsorbente 68
Aplicaciones farmacéuticas de la adsorción de una solución 68

Referencias 69

Bibliografía 69

Generalmente se define el límite entre dos fases como superficie de contacto. Cuando una de las fases es un gas o un vapor, suele utilizarse el término superficie. En las superficies de contacto, la materia suele presentar unas características diferentes a las de la mayor parte del medio; por eso, el estudio de las superficies se ha convertido en una especialidad independiente dentro de la química: la química superficial. En la ciencia farmacéutica los fenómenos de la superficie de contacto influyen considerablemente en el procesado de una gran variedad de preparados farmacéuticos. El comportamiento posterior *in vivo* de esos preparados suele depender de algún proceso en estas superficies.

Las superficies de contacto se clasifican en función de las fases que separan: líquido/líquido (L/L), líquido/vapor (L/V), sólido/vapor (S/V) y sólido/líquido (S/L). Conviene abordar cada una por separado.

TENSIÓN SUPERFICIAL Y ENERGÍA LIBRE SUPERFICIAL

Consideremos el caso de un único componente líquido. Las moléculas del líquido están sometidas a las fuerzas de atracción de las moléculas vecinas. En la Figura 5.1 se han representado las fuerzas de atracción que experimenta una molécula de la superficie del líquido. En el resto del líquido, las moléculas soportan la misma atracción en todas las direcciones. Sin embargo, en la superficie la fuerza atractiva neta es hacia la masa principal

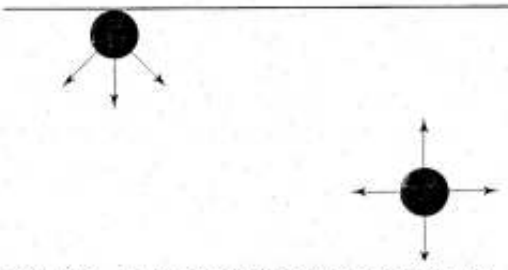


Figura 5.1 Fuerzas de atracción en la superficie y en el seno de un material.

del líquido. Esta atracción neta hacia el interior reduce el número de moléculas presentes en la superficie y aumenta la distancia intermolecular. Es este fenómeno lo que confiere a la superficie unas características diferentes a las del resto de líquido y genera la tensión superficial y la energía libre superficial.

Para comprender mejor estos términos podemos examinar la Figura 5.2, en la que se ven unos alambres paralelos, unidos por arriba y por los que se desliza libremente una corredera de longitud l y masa m_1. Si se forma una película de solución jabonosa entre el alambre superior y la corredera, la película se contraerá rápidamente debido a las fuerzas de la tensión superficial (minimización de la energía libre). Se puede mantener la corredera en la posición original acoplándole un peso (m_2), que nos dará una medida de la tensión superficial. El mismo peso mantendrá la película en equilibrio, aunque ésta se expanda o se contraiga. Esto se debe a que la tensión superficial no se distiende ni se contrae como tal, sino que permanece invariable, con moléculas entrando o saliendo de la masa principal del líquido para compensar el cambio de superficie.

Por consiguiente, la tensión superficial no depende del área de la película, sino de la naturaleza química y la longitud de las superficies de contacto. En el ejemplo de la Figura 5.2 hay dos, en el anverso y el reverso de la película; la longitud total de la superficie de contacto película/aire es $2l$. La tensión superficial es la fuerza que actúa paralela a la superficie y perpendicular a una línea de 1 m de longitud en cualquier lugar de la superficie. Sus unidades suelen ser mN/m. En el ejemplo anterior, la tensión superficial (γ) es la fuerza que actúa perpendicular a la superficie, dividida por la longitud de la superficie:

$$\gamma = \frac{(m_1 + m_2)g}{2l} = \frac{F}{2l} \qquad (5.1)$$

donde g es la aceleración producida por la gravedad.

Como ya hemos explicado anteriormente, no necesitamos ninguna fuerza para expandir la película de la Figura 5.2. No obstante, se produce un trabajo, ya que el área ha aumentado. Si se desplaza la corredera una distancia x, la superficie total aumenta $2lx$, ya que existen dos superficies, el anverso y el reverso de la película. El trabajo efectuado es Fx. La energía libre superficial se define como el trabajo necesario para aumentar el área 1 m^2. Sus unidades suelen ser mJ/m^2. El trabajo realizado por unidad de superficie en la película expandida es:

$$\frac{Fx}{2lx} = \frac{F}{2l} = \gamma \qquad (5.2)$$

Por consiguiente, la tensión superficial y la energía libre superficial tienen las mismas dimensiones (J = N m) y magnitudes.

Los conceptos precedentes se aplican a los sistemas líquido/vapor. Se pueden emplear los mismos argumentos en los sistemas de líquido/líquido, cambiando los términos por energía libre de superficie de contacto y tensión de superficie de contacto. En principio, el argumento precedente se aplica igualmente a los sólidos, aunque resulta más fácil visualizar la existencia de la energía libre superficial de los sólidos como las fuerzas desequilibradas que se proyectan desde la superficie de contacto, en vez de hacerlo como la atracción neta hacia el interior ejercida sobre las moléculas presentes en la misma.

En este capítulo usaremos el símbolo γ para referirnos a la tensión superficial o de superficie de contacto. Cuando haya que distinguir entre tensiones superficiales o de superficie de contacto diferentes utilizaremos subíndices. Por ejemplo, $\gamma_{L/L}$ es la tensión de superficie de contacto entre dos líquidos y $\gamma_{L/V}$ es la tensión superficial entre un líquido y su vapor. En casos más específicos, γ_A representará la tensión superficial de un líquido A y $\gamma_{A/B}$ la tensión de superficie de contacto entre los líquidos A y B.

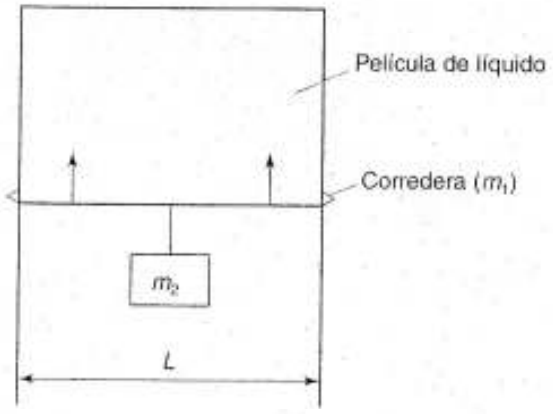


Figura 5.2 Película de líquido unida a una corredera que se mueve libremente.

Sistemas de líquido/vapor

Superficies curvas

En las superficies curvas existe una diferencia de presión para compensar la influencia de la tensión superficial. Es importante conocer este fenómeno para poder usar algunos métodos de medición de la tensión superficial.

Consideremos una burbuja de vapor dentro de un líquido. Si no existe ninguna fuerza externa, la burbuja tendrá forma esférica y mantendrá el mismo tamaño porque las fuerzas de la tensión superficial se equilibran con una presión interna excesiva. Este exceso de presión viene dado por la ecuación:

$$\Delta p = \frac{2\gamma}{r} \qquad (5.3)$$

donde p es el exceso de presión y r el radio de la burbuja. Para las superficies no esféricas que pueden definirse por dos radios de curvatura, la ecuación es:

$$\Delta p = \gamma\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right) \qquad (5.4)$$

Es la ecuación de Laplace; γ es siempre positivo. Para que p sea positivo, r debe serlo también, lo que significa que la presión es siempre mayor en el lado cóncavo.

Estas ecuaciones (5.3 y 5.4) se aplican a cualquier superficie de contacto líquida curva, como el sistema descrito antes, una película de líquido alrededor de una burbuja de aire, o el menisco de una masa de líquido.

Influencia de la temperatura

En la mayoría de los líquidos un aumento de la temperatura conlleva una disminución de la tensión superficial. Algunos metales fundidos constituyen la excepción a esta regla. Esta disminución de la tensión superficial con la temperatura es aproximadamente lineal. Al aproximarse a la temperatura crítica de un líquido (es decir, la temperatura a la que se pierde su estructura), las fuerzas de cohesión intermoleculares se acercan a cero y la tensión superficial disminuye considerablemente.

Sistemas de líquido/líquido

La tensión de superficie de contacto entre dos líquidos inmiscibles es el resultado de un desequilibrio de fuerzas, igual que la tensión superficial entre un líquido y su vapor. Generalmente, las tensiones de superficie de contacto se sitúan entre las tensiones superficiales de los dos líquidos considerados. En la Tabla 5.1 se enumeran las tensiones superficiales de varios líquidos y sus tensiones de superficie de contacto con el agua.

Dispersión

Si se coloca una pequeña cantidad de un líquido inmiscible sobre la superficie limpia de un segundo líquido, el primero puede dispersarse y cubrir la superficie con una película o permanecer como una gota o lente (Fig. 5.3). Lo que suceda dependerá de que se alcance un estado de energía libre mínima. Para valorar la capacidad de un líquido para extenderse sobre otro puede utilizarse el coeficiente de dispersión *(S)*:



Figura 5.3 Dispersión de un líquido sobre otro.

$$S = \gamma_A - (\gamma_B + \gamma_{A/B}) \tag{5.5}$$

S debe ser positivo o nulo para que se produzca la dispersión. También se puede considerar la dispersión en función del trabajo de cohesión y de adhesión. El trabajo de cohesión se aplica a un solo líquido y se define como el trabajo necesario para separar una columna de líquido de una sola superficie transversal y crear dos superficies de contacto líquido/aire.

$$W_{A/A} = 2\gamma_A \tag{5.6}$$

El trabajo de adhesión es el trabajo necesario para separar una única superficie transversal de una superficie de contacto líquido/líquido y formar dos líquido/aire diferentes y viene dado por la ecuación de Dupre:

$$W_{A/B} = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{A/B} \tag{5.7}$$

Por consiguiente, si sustituimos en la ecuación 5.5:

$$S = W_{A/B} - W_{A/A} \tag{5.8}$$

Por tanto, la dispersión se produce cuando el líquido colocado sobre una superficie de agua, por ejemplo, demuestra una adhesión con el agua superior a su propia cohesión.

En la práctica, cuando se ponen en contacto dos líquidos inmiscibles, ambos acaban saturándose mutuamente. Esto altera los valores de las distintas tensiones superficiales y de superficie de contacto. Por tanto, existe un coeficiente de dispersión inicial que constituye un valor intermedio y otro final que se alcanza una vez que se produce la saturación mutua. En el caso del benceno o el hexanol con el agua, los coeficientes de dispersión iniciales son positivos. Una vez que se ha producido la saturación mutua, las tensiones superficial y de superficie de contacto disminuyen, de modo que los coeficientes de dispersión finales son negativos. Por consiguiente, el benceno y el hexanol se dispersan inmediatamente sobre el agua y después cesa su dispersión, dejando una capa monomolecular de benceno o hexanol y quedando el resto del líquido en forma de lentes planas.

Tabla 5.1 Las tensiones superficiales de algunos líquidos corrientes y sus tensiones de superficie de contacto con el agua (mN/m), a 20°C

Líquido	Tensión superficial	Tensión de superficie de contacto con el agua
Agua	72	–
n-Octanol	27	8,5
Tetracloruro de carbono	27	45
Cloroformo	27	33
Aceite de oliva	36	33
n-Hexano	18	51

Medición de las tensiones superficial y de superficie de contacto

Existen varios métodos para medir las tensiones superficial y de superficie de contacto. Aquí describiremos cuatro de ellos. Consultando la bibliografía se pueden obtener más detalles y las descripciones de otros métodos.

Métodos de la placa de Wilhelmy

El aparato consiste en una delgada placa de mica, vidrio o platino unida a una balanza apropiada (Fig. 5.4). Cuando se usa como método de separación, se sumerge la placa en el líquido y se hace descender gradualmente el recipiente del líquido. Se registra la lectura que da la balanza inmediatamente antes de la separación. La fuerza de separación es igual a la tensión superficial por el perímetro de la superficie desprendida:

$$W_L - W = 2(L + T)\gamma \qquad (5.9)$$

Donde W_L es la lectura de la balanza antes de la separación, W es el peso de la placa en el aire y L y T son la longitud y el grosor de la placa, respectivamente. La inmersión de la placa en el más bajo de dos líquidos contenidos en un recipiente y su posterior separación nos dará la tensión de superficie de contacto.

También es posible usar la placa de forma estática y medir la variación de fuerza necesaria para mantener la placa a una profundidad constante. Esto sirve para valorar los cambios en la tensión superficial a lo largo del tiempo.

Para este método, el ángulo de contacto que forma el líquido con la placa debe ser igual a cero, lo que puede conseguirse limpiando escrupulosamente y aumentando la aspereza de la superficie de la placa. Además, hay que asegurarse de que el borde de la placa queda horizontal.

Método del anillo (tensiómetro de du Nuoy)

Con este método se mide la fuerza necesaria para separar un anillo de platino de una superficie o superficie de contacto. En la Figura 5.5 se muestra la configuración utilizada para una superficie de contacto. También en este caso, la fuerza de separación es igual a la tensión superficial por el perímetro de líquido separado:

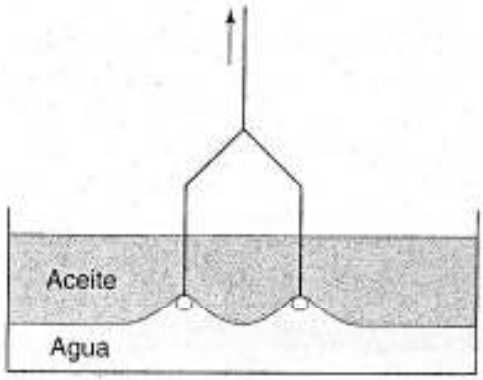


Figura 5.5 Uso del tensiómetro de du Nuoy para medir la tensión de superficie de contacto.

$$F = 2\pi(R_1 + R_2)\gamma \qquad (5.10)$$

donde F es la fuerza de separación y R_1 y R_2 los radios interior y exterior del anillo. También aquí hay que asegurarse de que el líquido y el anillo forman un ángulo de contacto igual a cero, o la ecuación no tendrá validez. Esto puede conseguirse limpiando escrupulosamente y flameando el asa de platino, o usando un anillo tratado con silicona para aceites. El anillo debe quedar también horizontal en la superficie.

Dado que el líquido soportado por el anillo durante la separación adopta una forma compleja y, por consiguiente, la tensión superficial no actúa verticalmente, la ecuación simple anterior es errónea y deben introducirse factores de corrección para conseguir mediciones exactas.

Métodos del peso y el volumen de una gota

Si se determina el volumen o el peso de una gota en el momento de desprenderse de un extremo de radio conocido, se puede calcular la tensión superficial o de superficie de contacto mediante la ecuación:

$$\gamma = \frac{\phi mg}{2\pi r} = \frac{\phi V \rho g}{2\pi r} \qquad (5.11)$$

donde m es la masa de la gota, V es el volumen de la gota, ρ la densidad del líquido, r el radio del extremo, g la aceleración producida por la gravedad y ϕ un factor de corrección. En la Figura 5.6 se muestra un aparato típico. El método puede adaptarse fácilmente a las tensiones superficial y de superficie de contacto y, debido a ello, es muy utilizado. Se requiere ese factor de corrección ya que no todas las gotas se desprenden del extremo al separarse del mismo. En la Figura 5.7 se muestran los factores de corrección, que dependen del radio del extremo y del volumen de la gota. Es importante que el líquido moje completamente el extremo y que la gota no «trepe» por el exterior del tubo. Además, la gota debe formarse lentamente, especialmente en la fase inmediatamente anterior a su separación.

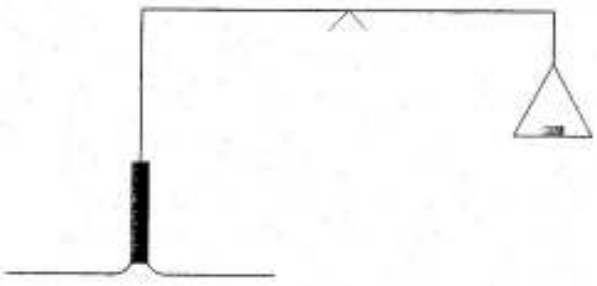


Figura 5.4 El método de la placa de Wilhelmy.

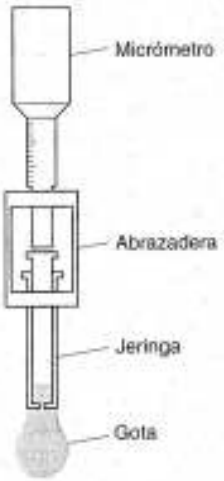


Figura 5.6 Método del volumen o el peso de una gota.

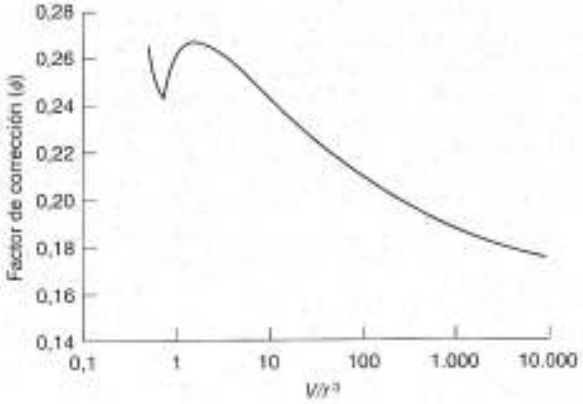


Figura 5.7 Factores de corrección para el método del volumen o el peso de una gota.

Método de ascenso capilar

Aunque este método se usa poco en la investigación farmacéutica, se considera que es el más exacto para medir la tensión superficial y se ha empleado para determinar los valores de muchos líquidos. Dado que la superficie del líquido no se altera durante la medición, se pueden estudiar los efectos del tiempo transcurrido.

Si se coloca un tubo capilar en un líquido, éste ascenderá por el tubo hasta una altura determinada, siempre que el ángulo de contacto que forma el líquido con el tubo capilar sea inferior a 90°. En la Figura 5.8 se muestra una representación esquemática de este fenómeno.

Si el tubo tiene poco diámetro se puede considerar que el menisco es hemisférico, y el radio de la curvatura será:

$$r_i = r_m \cos\theta \qquad (5.12)$$

donde r_i es el radio del tubo capilar, r_m es el radio de la curvatura del menisco y θ es el ángulo de contacto. De

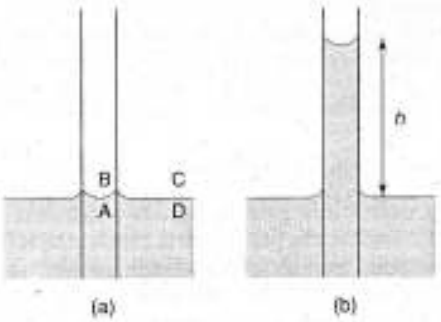


Figura 5.8 Fases del ascenso de un líquido por un tubo capilar.

la ecuación de Laplace (ecuación 5.3) se deduce para este sistema:

$$\Delta p = \frac{2\gamma \cos\theta}{r_i} \qquad (5.13)$$

que es la diferencia entre la presión atmosférica y la presión existente inmediatamente por debajo del menisco. Si observamos la Figura 5.8, la presión en el punto B es la atmosférica, mientras que en el punto A hay que restar la cantidad que se obtiene de la ecuación 5.4. En el punto C la presión es la atmosférica, igual que en el punto D, ya que el líquido aquí es plano, es decir, la curvatura del menisco tiene un radio considerable. La diferencia de presión entre A y D hace que el líquido ascienda por el tubo capilar hasta que la diferencia se equilibre debido a la presión hidrostática de la columna de líquido. En este punto de equilibrio:

$$\frac{2\gamma \cos\theta}{r_i} = h(\rho_L - \rho_V)g \qquad (5.14)$$

donde $\rho_L - \rho_V$ es la diferencia de densidades entre el líquido y su vapor, g es la aceleración producida por la gravedad y h es la altura del líquido en el tubo capilar.

Como es difícil reproducir los ángulos de contacto, los experimentos se realizan siempre a $\theta = 0$ ($\cos\theta = 1$), lo que se consigue con una limpieza escrupulosa. De este modo, la ecuación se reduce a:

$$\gamma = \frac{r_i h(\rho_L - \rho_V)}{2} g \qquad (5.15)$$

Los capilares utilizados deben tener sección circular y una luz uniforme. Al igual que con cualquier otro método para medir las tensiones superficial y de superficie de contacto, es vital mantener una buena limpieza durante todas las fases del experimento y garantizar un control adecuado de la temperatura.

Sistemas de sólido/vapor y de sólido/líquido

Las superficies y superficies de contacto de líquido permiten realizar experimentos directos y sencillos para de-

terminar las tensiones superficial y de superficie de contacto. Para determinar los mismos parámetros en los sólidos hay que utilizar métodos indirectos y de difícil ejecución. El sistema de mayor interés farmacéutico es el comportamiento de un líquido en contacto con un sólido.

Ángulo de contacto

Si se coloca una gota de líquido sobre una superficie sólida, horizontal, lisa y plana, puede extenderse completamente, pero es más probable que forme una gota. Dicha gota formará un ángulo definido con el sólido, denominado ángulo de contacto (Figura 5.9). Comparando los componentes horizontales de las distintas tensiones de superficie de contacto se obtiene la siguiente ecuación (de Young):

$$\gamma_{S/V} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/V} \cos\theta \qquad (5.16)$$

El trabajo de adhesión entre el sólido y el líquido viene dado por la correspondiente variante de la ecuación de Dupre (ecuación 5.7):

$$W_{S/L} = \gamma_{S/V} + \gamma_{L/V} - \gamma_{S/L} \qquad (5.17)$$

Combinándola con la ecuación 5.16 se obtiene lo siguiente:

$$W_{S/L} = \gamma_{L/V} (1 - \cos\theta) \qquad (5.18)$$

Esto significa que se puede determinar el trabajo de adhesión entre el sólido y el líquido en cantidades medibles.

Igual que para los líquidos, se puede definir un coeficiente de dispersión *(S)* de un líquido sobre un sólido:

$$S = \gamma_{L/V} (\cos\theta - 1) \qquad (5.19)$$

que nos indicará cómo se extiende un líquido sobre un sólido. Si el líquido penetra en un capilar, como los poros de un lecho de polvo o un comprimido, el valor que nos interesa es la tensión de adhesión *(TA)*:

$$TA = \gamma_{L/V} \cos\theta \qquad (5.20)$$

Como $\gamma_{L/V}$ es siempre positivo, la espontaneidad de estos procesos dependerá de cos θ. Por ejemplo, para la penetración en los capilares sin que se aplique ninguna presión adicional, la tensión de adhesión debe ser positiva; por consiguiente, cosθ debe ser positivo, es decir, el ángulo de contacto θ debe ser inferior a 90°.

Resulta relativamente sencillo medir los ángulos de contacto para los materiales que presentan superficies sólidas, lisas y planas. Se coloca una gota de líquido sobre la superficie y se mide directamente el ángulo que forman ampliando la gota de alguna manera. Por desgracia, la mayoría de los materiales de interés farmacéutico son polvos y normalmente no se pueden efectuar mediciones directas sobre las partículas individuales. Para medir directamente se puede comprimir el polvo hasta formar una masa compacta. El problema que surge en este caso es que la aplicación de una presión elevada puede modificar las características de las partículas y alterar el ángulo de contacto. En la Figura 5.10 se puede ver que esto sucede con el amilobarbital: el ángulo de contacto medido ha variado al aumentar la presión. Para el método *h-ε* se emplea también una masa compacta, pero preparada a menor presión y saturada con el líquido experimental. A continuación, se forma una gota de líquido sobre la superficie de esta masa compacta saturada y se compara la altura máxima de esta gota con el ángulo de contacto.

También se utiliza una masa compacta en el análisis dinámico del ángulo de contacto. En este caso, el polvo se comprime en una delgada placa rectangular y se emplea el método de la placa de Wilhelmy para medir la tensión superficial. El líquido forma un ángulo de contacto con la placa, como se puede ver en la Figura 5.11. El ángulo de contacto viene dado por la ecuación:

$$\cos\theta = \frac{F}{\gamma 2(L+T)} \qquad (5.21)$$

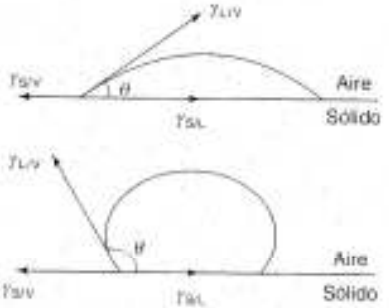


Figura 5.9 Ángulos de contacto de los líquidos sobre los sólidos.

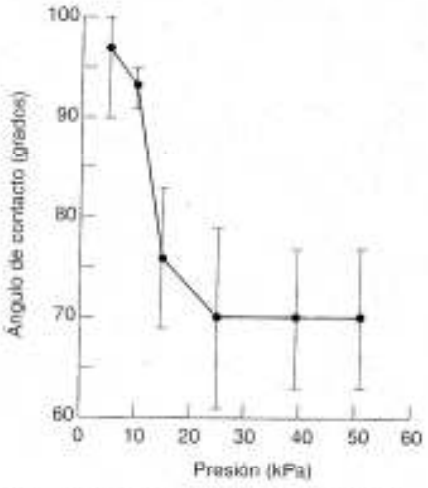


Figura 5.10 Variaciones en el ángulo de contacto del amilobarbital en función de la presión empleada para formar la masa compacta (de Buckton y cols. Powder Technology 1986;46:201-208, con permiso de Elsevier Science).

Compárese este método con la determinación de la tensión superficial mediante la placa de Wilhelmy.

Para medir el ángulo de contacto de un polvo sin compactar se puede usar el método de Washburn. Para este método se forma un lecho de polvo en un tubo dotado con un filtro de vidrio sinterizado en la base. Se sumerge la base del tubo en el líquido, que penetrará en los capilares entre las partículas de polvo tal como hemos explicado anteriormente en la Figura 5.8. Se mide la velocidad de penetración y, si consideramos que los capilares del lecho de polvo forman un haz de tubos capilares, podemos calcular la velocidad de penetración del siguiente modo:

$$\frac{L^2}{t} = \gamma \frac{\cos\theta\, r}{2\,\eta} \qquad (5.22)$$

donde L es la distancia penetrada en el tiempo t, r es el radio de los capilares, η es la viscosidad del líquido y γ y θ son la tensión superficial y el ángulo de contacto del líquido, respectivamente.

L^2/t se calcula durante el experimento, η y γ son características del líquido conocidas o fáciles de medir; el problema consiste en determinar r. Esto puede resolverse midiendo la velocidad de penetración, L^2/t, en el polvo en unas condiciones idénticas de compactación, usando un líquido que forme un ángulo de contacto 0 con el polvo. Introduciendo este valor en la ecuación 5.22 se obtiene un valor de r que puede usarse en la ecuación para determinar el valor buscado de θ.

En la Tabla 5.2 se dan algunos ejemplos que ilustran el amplio margen de los valores de los ángulos de contacto para diferentes polvos farmacéuticos.

Tabla 5.2 Los ángulos de contacto de algunos sólidos farmacéuticos con sus soluciones acuosas saturadas

Material	Ángulo de contacto (°)
Ácido acetilsalicílico	74
Amilobarbital	102
Diacepam	83
Lactosa	30
Estearato de magnesio	121
Paracetamol	59
Digoxina	49
Ampicilina	35
Indometacina	90
Sulfanilamida	64

Aplicaciones farmacéuticas

En muchos procesos farmacéuticos se producen interacciones en las superficies de contacto descritas. La preparación de emulsiones y suspensiones, que se describe en los Capítulos 6 y 23, implica una serie de interacciones en las superficies de contacto líquido/líquido y líquido/sólido, respectivamente. Las interacciones entre un líquido y un sólido son especialmente frecuentes. La granulación previa a la fabricación de un comprimido implica la mezcla de un polvo con un líquido aglutinante; el éxito del proceso depende, en parte, de la extensión del líquido sobre el sólido. Rowe (1989) ha descrito un método racional para la selección de un agente granulante, basado en la medición de los coeficientes de dispersión y otras propiedades superficiales. Igualmente, las películas protectoras requieren la dispersión de un líquido sobre la superficie de un comprimido. Para que un comprimido o una cápsula se disuelvan adecuadamente, el líquido debe penetrar en los poros del preparado. En todos estos ejemplos son importantes el ángulo de contacto y la tensión superficial del líquido. En la preparación suelen emplearse agentes tensoactivos para reducir el ángulo de contacto y, por consiguiente, facilitar la humidificación de un sólido mediante la reducción de $\gamma_{L/V}$ y también la absorción en la superficie de contacto sólido/líquido y reducir $\gamma_{S/V}$.

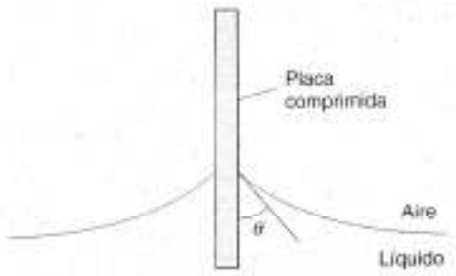


Figura 5.11 Medición de los ángulos de contacto mediante el análisis dinámico de los mismos.

ADSORCIÓN

Sistemas de líquido/vapor y de líquido/líquido

Agentes tensioactivos

Muchos compuestos poseen estructuras que contienen dos regiones independientes, una hidrófila (con afinidad por el agua), que confiere al compuesto solubilidad en el agua, y otra hidrófoba (que repele el agua), que hace que el material sea soluble en los hidrocarburos. Gracias a esta doble estructura, estos materiales gozan al disolverse de unas condiciones energéticamente favorables para adsorberse a las superficies de contacto, orientándose de

modo que cada una de las regiones se asocia al disolvente apropiado o el aire. Estos materiales se conocen como agentes tensioactivos (o surfactantes). En los Capítulos 6 y 23 se detallan sus estructuras y propiedades.

Las superficies líquidas puras tienden a contraerse como consecuencia de las fuerzas de tensión superficial. Si se ocupa la superficie con moléculas tensioactivas, se favorecerá su expansión. Las moléculas tensioactivas reducen la tensión superficial del líquido en una magnitud equivalente a la presión de expansión (o superficial). Los surfactantes reducen la tensión superficial en grado variable. Una aproximación, la regla de Traube, afirma que para una serie concreta de surfactantes homólogos diluidos, la concentración necesaria para conseguir una reducción equivalente de la tensión superficial es tres veces mayor por cada grupo CHZ adicional. La formación de una capa absorbida sobre la superficie no es instantánea, pero dependerá de la difusión del surfactante hacia la superficie de contacto. El tiempo que se tardó en alcanzar el equilibrio dependerá de algunos factores, como el tamaño molecular, la forma y la presencia de impurezas. En el caso de los líquidos inmiscibles, la reducción de la tensión de superficie de contacto puede ser tan importante que se producirá una emulsificación inmediata. Estos temas se comentan en profundidad en el Capítulo 6.

En algunos casos puede producirse una «adsorción negativa», es decir, las moléculas de soluto se alejan de la superficie. En tales casos se observan pequeños aumentos de la tensión superficial, como se observa en las soluciones de azúcares y electrólitos.

Concentración superficial excesiva

Generalmente, la distribución de un soluto entre una superficie de contacto y la fase principal se expresa en términos de exceso superficial, n. Éste es la cantidad de material presente en la superficie de contacto en exceso respecto de la que habría estado allí si la fase principal se extendiese hasta la superficie de contacto sin cambiar de composición.

La concentración superficial en exceso, Γ, equivale a n/A, donde A es el área de la superficie de contacto.

La adsorción del material a una superficie de contacto viene dada por la ecuación de adsorción de Gibbs, cuya fórmula general es:

$$d\gamma = -\Sigma \Gamma_i da_i \qquad (5.23)$$

donde d es el cambio en la tensión de superficie de contacto, Γ es la concentración superficial en exceso del «i-ésimo» componente y a_i es el potencial químico del «i-ésimo» componente.

En el caso concreto de un soluto que se reparte entre la superficie y la masa principal de un líquido, la ecuación se convierte en:

$$\Gamma = \frac{C}{RT}\frac{d\gamma_{L,V}}{dC} \qquad (5.24)$$

donde C es la concentración general de soluto, R es la constante de gases, T es la temperatura absoluta y $d\gamma_{L,V}/dC$ es la variación de la tensión superficial en función de la concentración. La ecuación anterior se aplica a las soluciones diluidas. Para las soluciones concentradas hay que sustituir la actividad por la concentración. Se ha podido verificar experimentalmente la ecuación 5.24 midiendo directamente las concentraciones superficiales después de suprimir la capa superficial con una cuchilla de microtomo. La ecuación permite calcular el exceso superficial a partir de los datos de la tensión superficial.

Al aumentar la concentración de un agente tensioactivo en solución acuosa, la capa superficial acaba saturándose finalmente. En la Figura 5.12 se reproduce una gráfica típica de la tensión superficial en función de la concentración. Una vez que se satura la capa superficial, los aumentos posteriores de la concentración ya no pueden modificar la tensión superficial y las moléculas de surfactante forman micelas (pequeños agregados de moléculas) como medio alternativo para «proteger» las regiones hidrófobas. En el Capítulo 6 se incluyen más detalles sobre este fenómeno.

El punto de inflexión de la gráfica de la Figura 5.12 es lo que se conoce como concentración micelar crítica. Inmediatamente antes de alcanzar esa concentración, las moléculas de surfactante están estrechamente condensadas en la superficie, lo que permite determinar el área que ocupa cada molécula, A, mediante la ecuación:

$$A = \frac{1}{N_A \Gamma} \qquad (5.25)$$

Donde N_A es el número de Avogadro y Γ es la concentración superficial excesiva, que se calcula a partir de la pendiente de la gráfica $d\gamma_{L,V}/d \log C$ inmediatamente antes de alcanzar la concentración micelar crítica (recordemos que Γ es una concentración expresada en términos de área superficial).

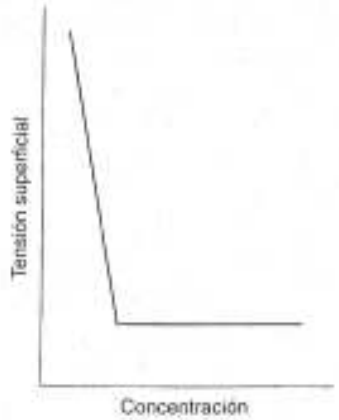


Figura 5.12 Relación entre la tensión superficial y la concentración para un surfactante típico.

Muchos fármacos tienen propiedades tensioactivas por su estructura y esta actividad puede influir en sus efectos farmacológicos. Podemos citar los ejemplos de algunos antihistamínicos, fenotiacinas (tranquilizantes) y antidepresivos.

Películas monomoleculares (monocapas)

Cuando se disuelven en un disolvente volátil adecuado, algunos materiales insolubles pueden extenderse sobre la superficie del agua formando una película de una molécula de espesor. Podemos considerar este fenómeno como un caso extremo de adsorción, ya que todas las moléculas están en la superficie. Es posible calcular directamente las concentraciones superficiales excesivas conociendo la cantidad de material y el área superficial. La monocapa reducirá la tensión superficial del agua en una cantidad equivalente a la presión superficial. La presión superficial, que es la presión de expansión que genera la monocapa al oponerse a la tensión de contracción del agua, puede medirse directamente encerrando la película entre barreras móviles.

$$\pi = \gamma_o - \gamma_m \qquad (5.26)$$

donde π es la presión superficial, γ_o es la tensión superficial del líquido «limpio» y γ_m es la tensión superficial del líquido cubierto por una monocapa.

Las monocapas pueden existir en distintos estados físicos, que son de algún modo análogos a los tres estados de la materia: sólido, líquido y gas. En la ciencia farmacéutica se han utilizado las monocapas para estudiar polímeros usados para recubrimientos y comprimidos y como modelos de membranas celulares.

Sistemas de sólido/vapor

Aunque la adsorción en sistemas de sólido/líquido tiene mayor interés farmacéutico, para interpretar los resultados se recurre a menudo a ecuaciones desarrolladas para sistemas de sólido/vapor. Por eso, describiremos primero estos sistemas.

Si se pone en contacto un gas o un vapor con un sólido, una parte de aquél se unirá a la superficie. Esto reduce el desequilibrio de las fuerzas de atracción y, por consiguiente, la energía libre superficial. En este caso, se debe distinguir entre adsorción y absorción, en la que puede producirse una penetración en el sólido. En algunos casos, puede resultar imposible distinguir entre ambas. Aquí emplearemos el término general de sorción. La adsorsión puede estar causada por fuerzas inespecíficas relativamente débiles (fuerzas de van der Waals) y en tal caso se denomina adsorción física. Pero también puede deberse a fuerzas de valencia específica más fuertes, en cuyo caso se denomina sorción química. La absorción física es rápida y reversible, pudiendo producirse una adsorción de varias capas. La sorción química es específica, puede necesitar una energía de activación y, por consiguiente, es lenta y no tan fácilmente reversible. Sólo se pueden formar capas monomoleculares por adsorción química.

Generalmente, en los estudios de adsorción con gases o vapores suele determinarse la cantidad de gas o vapor adsorbida, x, por una masa dada, m, del adsorbente a una temperatura constante. Las mediciones se llevan a cabo a diferentes presiones de equilibrio p (la presión alcanzada una vez que se ha producido la adsorción) para obtener una isoterma de adsorción. Cuando se emplean vapores, los resultados suelen expresarse en términos de presión de vapor relativa p/p_o, donde p_o es la presión de vapor saturada. Antes de iniciar las pruebas hay que eliminar del adsorbente sólido cualquier material adsorbido, ya sea aplicando el vacío o calentando.

Generalmente, las isotermas obtenidas pueden clasificarse en cinco tipos, que se muestran en la Figura 5.13. Las isotermas de tipo I muestran un rápido ascenso de la adsorción hasta un valor límite. Se denominan isotermas de tipo Langmuir y se deben a que la adsorción se limita a una monocapa. Por consiguiente, la sorción química producirá este tipo de curva. Las isotermas de tipo II corresponden a la adsorción física multicapa sobre materiales no porosos. Los tipos III y V se obtienen cuando la adsorción es muy débil en la primera capa y son poco frecuentes. El tipo IV se debe a la condensación del vapor en capilares muy finos en un sólido poroso. Han sido muchos los intentos para desarrollar ecuaciones que describan las isotermas observadas experimentalmente. Entre las expresiones más utilizadas podemos destacar las siguientes.

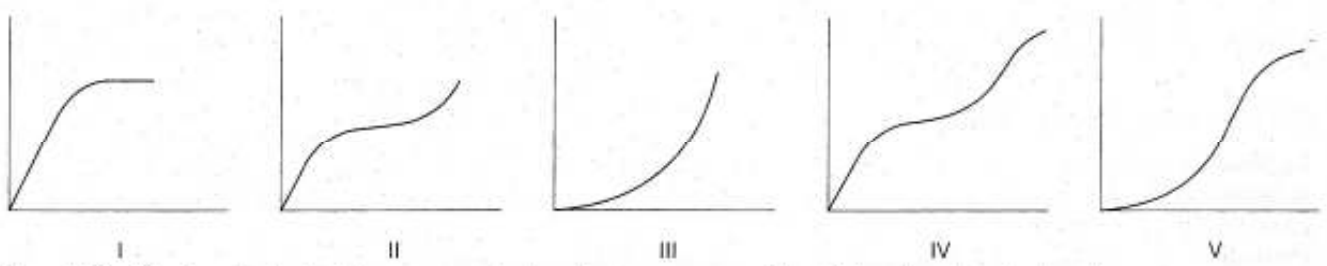


Figura 5.13 Clasificación de las isotermas para la adsorción de vapores a sólidos. Ordenadas x/m, abscisas p/p_o.

Isoterma de adsorción de Langmuir

Para obtener esta ecuación se asumió que sólo era posible una cubierta monocapa, de manera que únicamente puede aplicarse a las isotermas de tipo I. Por conveniencia, la ecuación se expresa del siguiente modo:

$$p\frac{m}{x} = \frac{1}{b}p + \frac{1}{ab} \qquad (5.27)$$

donde p, m y x se han definido previamente y b y a son constantes; b es la cantidad de gas necesaria para producir una monocapa sobre toda la superficie del absorbente. Por consiguiente, si representamos pm/x en función de p debemos obtener una línea recta con una pendiente $1/b$ y una intersección en $1/ab$.

Isoterma de adsorción de Freundlich

Se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{x}{m} = kp^{(1/n)} \qquad (5.28)$$

donde n y k son constantes para un sistema determinado. Por consiguiente, las representaciones gráficas de log x/m en función de log p deben producir líneas rectas. La ecuación no establece un valor limitante, como ocurre en la ecuación de Langmuir.

Ecuación de Brunauer, Emmett y Teller (BET)

Esta ecuación se aplica a la adsorción multicapa y, por consiguiente, describe las isotermas de tipo II. Normalmente se expresa de esta forma:

$$\frac{p}{V(p_o - p)} = \frac{1}{V_m c} + \frac{c-1}{V_m c} x \frac{p}{p_o} \qquad (5.29)$$

donde p_o es la presión de saturación del vapor, V es el volumen de equilibrio de gas adsorbido por unidad de masa de adsorbente, V_m es el volumen de gas necesario para cubrir una unidad de masa de adsorbente con una monocapa y c es una constante. La ecuación se reduce a la de Langmuir si la adsorción se limita a la formación de una monocapa.

Una aplicación práctica directa de interés farmacéutico de la adsorción de gases es la determinación del área superficial de los polvos. Si se determina la isoterma y se identifica el punto de formación de la monocapa, el área superficial del material adsorbente nos dará el área superficial del polvo.

Sistemas de sólido/líquido

La adsorción de mayor interés es la de un soluto en solución a un sólido. Las ecuaciones más utilizadas para interpretar los datos son las de Langmuir y de Freundlich. Las presiones son sustituidas por las concentraciones, de manera que la ecuación de Langmuir queda así:

$$\frac{x}{m} = \frac{abC}{1 + bC} \qquad (5.30)$$

donde x es la cantidad de soluto adsorbida por un peso m de adsorbente, C es la concentración de la solución en equilibrio y b y a son constantes.

Adsorción de una solución

El grado de adsorción de una solución depende de varios factores:

Concentración de soluto. Si aumenta la concentración de soluto, aumentará el grado de adsorción que se produce en equilibrio hasta que se alcance un valor limitante. Conviene señalar que en la mayoría de los casos de adsorción de una solución, la cantidad relativa de soluto que se elimina es mayor en las soluciones diluidas.

Temperatura. La adsorción suele ser exotérmica; por consiguiente, al aumentar la temperatura disminuye la adsorción.

pH. El pH suele modificar la ionización del soluto y su influencia dependerá de los materiales que sean más adsorbidos.

Superficie de adsorbente. Si aumentamos el área superficial reduciendo el tamaño de las partículas o usando un material poroso, aumentará el grado de adsorción.

Aplicaciones farmacéuticas de la adsorción de una solución

El fenómeno de la adsorción de una solución tiene su aplicación farmacéutica en las técnicas cromatográficas y en la supresión de materiales no deseados. Además, la adsorción puede provocar algunos problemas de formulación.

No corresponde a este libro explicar la aplicación de la adsorción a la cromatografía. Se pueden administrar materiales como el carbón activado en casos de envenenamiento oral para adsorber los materiales tóxicos. Además, se pueden usar adsorbentes en la hemodiálisis para eliminar los productos de diálisis de la solución dializante, y así poder reciclarla. La adsorción puede provocar problemas en la formulación cuando los fármacos u otros materiales como los conservantes son adsorbidos por los envases, lo que reduce la concentración eficaz. Además, algunos aditivos, como los parabenos, pueden adsorberse al material sólido presente en una suspensión, mermando la actividad antibacteriana (Allwood, 1982). El trinitrato de glicerina es un sólido volátil que se administra en forma de comprimidos. El vapor puede ser sorbido por el envase, aumentando la volatilización y mermando la potencia. Se ha observado que los equipos de administración intravenosa adsorben la insulina, y que los envases de polietileno adsorben el acetato fenilmercúrico, usado como conservante en colirios (Aspinall y cols., 1980).

REFERENCIAS

Allwood, M.C. (1982) The adsorption of esters of *p*-hydroxybenzoic acid by magnesium trisilicate. *Int. J. Pharm.*, **11**, 101–107.

Aspinall, J.D., Duffy, T.D., Saunders, M.B. and Taylor, C.G. (1980) The effect of low density polyethylene containers on some hospital manufactured eye-drop formulations: sorption of phenyl mercuric acetate. *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **5**, 21–30.

Rowe, R.C. (1989) Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity. *Int. J. Pharm.*, **52**, 149–154.

BIBLIOGRAFÍA

Adamson, A.W. (1980) *Physical Chemistry of Surfaces*, 4th edn. John Wiley, New York.

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edn. Macmillan, London.

Shaw, D.J. (1992) *Introduction to Colloid and Surface Chemistry*, 4th edn. Butterworths, London.

6
Sistemas dispersos

David Attwood

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Coloides 71
Preparación y purificación de sistemas coloidales 71
Coloides liofílicos 71
Coloides liófobos 71
Métodos de dispersión 71
Molinillos coloidales 72
Ultrasonidos 72
Métodos de condensación 72
Diálisis 72
Ultrafiltración 72
Electrodiálisis 72
Aplicaciones farmacéuticas de la diálisis 72
Propiedades de los coloides 72
Tamaño y forma de las partículas coloidales 72
Distribución por tamaños 72
Forma 72
Propiedades cinéticas 73
Movimiento browniano 73
Difusión 73
Sedimentación 73
Velocidad de sedimentación 74
Equilibrio de sedimentación 74
Presión osmótica 74
Viscosidad 75
Propiedades ópticas 75
Dispersión de la luz 75
Ultramicroscopio 76
Microscopio electrónico 76
Propiedades eléctricas 76
Propiedades eléctricas de las superficies de contacto 76
Disolución iónica 76
Ionización 76
Absorción iónica 77
La doble capa eléctrica 77
Fenómenos electrocinéticos 78
Electroforesis 79
Otros fenómenos electrocinéticos 79
Estabilidad física de los sistemas coloidales 79
Estabilidad de los sistemas liófobos 79
Estabilidad de los sistemas liofílicos 81
Coacervación y microencapsulación 82
Efecto de la adición de material macromolecular a soles coloidales liófobos 82
Estabilización estérica (efecto protector de los coloides) 83
Geles 85
Tipos de gel 85
Gelación de soles liófobos 85
Gelación de soles liofílicos 85
Agentes tensioactivos 86
Actividad superficial 86
Formación de micelas 88
Solubilización 89
Aplicaciones farmacéuticas de la solubilización 90
Solubilización y estabilidad de los fármacos 90
Detergencia 91
Sistemas dispersos gruesos 91
Suspensiones 91
Floculación controlada 91
Estabilización estérica de las suspensiones 92
Problemas de humectación 93
Propiedades reológicas de las suspensiones 93
Emulsiones 93
Microemulsiones 94
Teoría de la estabilización de emulsiones 94
Películas de superficie de contacto 94
Coloides hidrófilos como estabilizadores de emulsiones 95
Partículas sólidas en la estabilización de emulsiones 95
Tipo de emulsiones 95
Equilibrio hidrófilo-lipófilo 96
Viscosidad de las fases 97
Estabilidad de las emulsiones 97
Floculación 97
Inversión de fases 98
Formación de nata 98
Valoración de la estabilidad de las emulsiones 98
Espumas 99
Aerosoles 99
Preparación de aerosoles 99
Aplicación de los aerosoles en farmacia 100
Bibliografía 100

Un sistema disperso consta esencialmente de un componente, la ***fase dispersa,*** distribuida en forma de partículas o gotitas en el seno de otro componente, la ***fase continua.*** Por definición, se denominan coloidales las dispersiones en las que las partículas dispersas tienen un tamaño que oscila entre 10^{-9} m (1 nm) y aproximadamente 10^{-6} m (1μm). Sin embargo, se suele ampliar el límite superior de tamaño para incluir las emulsiones y las suspensiones, que son sistemas muy polidispersos en los que las gotitas suelen medir más de 1μm pero que manifiestan muchas de las propiedades de los sistemas coloidales. En la Tabla 6.1 se muestran algunos ejemplos de sistemas coloidales de interés farmacéutico. También son dispersiones coloidales muchos sistemas naturales, como las suspensiones de microorganismos, la sangre y las células aisladas en cultivo. En este capítulo examinaremos las propiedades de las dispersiones gruesas, como las emulsiones, las suspensiones y los aerosoles, y las dispersiones finas, como los sistemas micelares, que entran dentro de los límites de tamaño establecidos para las dispersiones coloidales verdaderas.

Los coloides pueden clasificarse en un sentido muy amplio en ***liófobos*** (que huyen de los disolventes) y ***liofílicos*** (que muestran afinidad por los disolventes). Cuando el disolvente es el agua, se emplean los términos ***hidrófobo*** e ***hidrófilo.*** Las moléculas surfactantes tienden a asociarse en el agua en agregados denominados micelas, formando dispersiones coloidales hidrófilas. Las proteínas y las resinas forman también sistemas coloidales hidrófilos debido a que existe una afinidad parecida entre las partículas dispersas y la fase continua. Por otra parte, la dispersión de gotitas de aceite en agua o de gotitas de agua en aceite son buenos ejemplos de dispersiones liófobas.

Debido a la subdivisión de la materia en sistemas coloidales, éstos poseen propiedades especiales. Estos sistemas tienen en común un cociente superficie-volumen de las partículas dispersas muy elevado. Por eso, las partículas tienden a asociarse para reducir su superficie. La gotitas en emulsión, por ejemplo, acaban uniéndose para formar una macrofase y conseguir de ese modo una superficie mínima y, por consiguiente, un estado de equilibrio. En este capítulo explicaremos la estabilidad de las dispersiones coloidales analizando las fuerzas que actúan entre las partículas dispersas. Describiremos métodos para la preparación de emulsiones, suspensiones y aerosoles y analizaremos la inestabilidad de estas dispersiones gruesas a partir de la teoría de la estabilidad de los coloides. También consideraremos la asociación de agentes tensioactivos en micelas y las aplicaciones de estas dispersiones coloidales en la solubilización de fármacos poco hidrosolubles.

Tabla 6.1 Tipos de sistemas dispersos

Fase dispersa	Medio de dispersión	Nombre	Ejemplos
Líquido	Gas	Aerosol líquido	Nebulizador, aerosoles
Sólido	Gas	Aerosol sólido	Humo, aerosoles en polvo
Gas	Líquido	Espuma	Espuma en soluciones surfactantes
Líquido	Líquido	Emulsión	Leche, emulsiones farmacéuticas
Sólido	Líquido	Sol, suspensión	Sol de yoduro de plata, suspensión de hidróxido de aluminio
Gas	Sólido	Espuma sólida	Poliestireno expandido
Líquido	Sólido	Emulsión sólida	Líquidos dispersos en parafina blanda, ópalos, perlas
Sólido	Sólido	Suspensión sólida	Plásticos pigmentados, oro coloidal sobre vidrio, cristal de rubí

COLOIDES

Preparación y purificación de sistemas coloidales

Coloides liofílicos

La afinidad de los coloides liofílicos por el medio de dispersión da lugar a la formación espontánea de dispersiones coloidales. Por ejemplo, la acacia, el tragacanto, la metilcelulosa y algunos otros derivados de la celulosa se dispersan rápidamente en el agua. Este método de dispersión tan simple es un método general para la formación de coloides liofílicos.

Coloides liófobos

Los métodos de preparación de coloides liófobos pueden dividirse en aquellos que implican la degradación de partículas de mayor tamaño en partículas de dimensiones coloidales (métodos de dispersión) y aquellos en los que las partículas coloidales se forman por agregación de partículas más pequeñas, como moléculas (métodos de condensación).

Métodos de dispersión. Para deshacer el material grueso se pueden usar molinillos coloidales o los ultrasonidos.

Molinillos coloidales. Dispersan el material grueso desmenuzándolo en un hueco muy estrecho existente entre un cono estático (el estator) y un cono que gira a gran velocidad (el rotor).

Ultrasonidos. Haciendo pasar ondas de ultrasonidos a través de un medio de dispersión se producen regiones alternas de cavitación y compresión. Las cavidades se colapsan con mucha fuerza y deshacen las partículas gruesas dispersas en el líquido.

Con estos dos métodos, las partículas tienden a unirse nuevamente a menos que se añada un agente estabilizador, como un surfactante.

Métodos de condensación. Se basan en la producción muy rápida de soluciones sobresaturadas del material coloidal en unas condiciones en las que se deposita en el medio de dispersión en forma de partículas coloidales y no como un precipitado. La sobresaturación se obtiene a menudo mediante una reacción química que da lugar a la formación del material coloidal. Por ejemplo, el yoduro de plata coloidal puede obtenerse haciendo reaccionar soluciones diluidas de nitrato de plata y yoduro potásico; el azufre coloidal se obtiene a partir de soluciones de tiosulfato sódico y ácido clorhídrico, y el cloruro férrico hervido en agua abundante produce óxido férrico hidratado coloidal.

También se pueden producir partículas coloidales por métodos de condensación cambiando de disolvente. Si se vierte lentamente una solución saturada de azufre en acetona sobre agua caliente, la acetona se vaporiza, dejando una suspensión coloidal de azufre. Se puede obtener una solución parecida vertiendo en agua una solución de una resina (como benzoína en alcohol).

Diálisis

Los filtros de papel convencionales no retienen las partículas coloidales, pero éstas son demasiado grandes para pasar por los poros de membranas como las que se fabrican con productos celulósicos reciclados, como el colodión (nitrato de celulosa evaporado a partir de una solución de alcohol y éter) y el celofán. Las partículas más pequeñas en solución pueden atravesar estas membranas. Esta diferencia en la capacidad de difusión se aprovecha para separar las impurezas micromoleculares de las dispersiones coloidales. Este proceso se denomina diálisis. La diálisis puede acelerarse agitando el líquido para mantener un gradiente de concentración elevado de moléculas difundibles a través de la membrana, y renovando el líquido exterior cada cierto tiempo.

Ultrafiltración. Aplicando una presión (o aspiración) se puede obligar al disolvente y a las partículas pequeñas a atravesar una membrana, pero las partículas coloidales de mayor tamaño quedan retenidas. Este proceso se denomina ultrafiltración. Se pueden preparar filtros de membrana con poros de tamaño conocido, con los que se puede determinar el tamaño de las partículas de un coloide. No obstante, no es posible correlacionar adecuadamente el tamaño de las partículas y de los poros debido a que la permeabilidad de la membrana depende de factores como la repulsión eléctrica, cuando la membrana y la partícula tienen la misma carga, y la adsorción de las partículas, que puede llegar a bloquear los poros.

Electrodiálisis. Se puede usar un potencial eléctrico para acelerar el movimiento de las impurezas iónicas a través de una membrana de diálisis y conseguir una purificación más rápida. Se denomina electrodecantación a la concentración de partículas coloidales cargadas a un lado y en la base de la membrana.

Aplicaciones farmacéuticas de la diálisis. La diálisis representa la base de un método (hemodiálisis) que se emplea para eliminar del organismo impurezas de pequeño peso molecular haciéndolas pasar por una membrana. Otras aplicaciones de la diálisis son el uso de membranas para filtrar y como modelos de la difusión de los fármacos a través de membranas naturales.

Propiedades de los coloides

Tamaño y forma de las partículas coloidales

Distribución por tamaños. Dentro del intervalo de tamaño de las dimensiones coloidales que hemos especificado anteriormente, se observa a menudo una amplia distribución de tamaños de las partículas coloidales dispersas. Por consiguiente, el peso molecular o el tamaño de las partículas representa un valor medio, cuya magnitud depende de la técnica experimental usada para la medición. Cuando se determina mediante el análisis de propiedades coligativas como la presión osmótica, se obtiene un valor numérico medio, M_n, que en una mezcla formada por n_1, n_2, n_3 ... moles de partícula de masa M_1, M_2, M_3 ..., respectivamente, se define mediante la ecuación:

$$M_n = \frac{n_1M_1 + n_2M_2 + n_3M_3 + \ldots}{n_1 + n_2 + n_3 + \ldots} = \frac{\Sigma n_i M_i}{\Sigma n_i} \qquad (6.1)$$

Con el método de dispersión de la luz que se emplea para medir el tamaño de las partículas, las de mayor tamaño dispersan más la luz, por lo que es mejor usar el peso que el número de partículas, partiendo de un peso medio M_w definido por la ecuación:

$$M_w = \frac{m_1M_1 + m_2M_2 + m_3M_3 + \ldots}{m_1 + m_2 + m_3 + \ldots} = \frac{\Sigma n_i M_i^2}{\Sigma n_i M_i} \qquad (6.2)$$

En la ecuación 6.2 m_1, m_2, m_3 ... son las masas de cada producto, y m_i se obtiene multiplicando la masa de cada producto por el número de partículas del mismo, es decir, $m_i = n_iM_i$. De aquí se deduce que $M_w > M_n$, y ambos valores medios sólo coinciden cuando el sistema es monodisperso. El cociente M_w/M_n expresa el grado de polidispersión del sistema.

Forma. Muchos sistemas coloidales, incluidas las emulsiones, los aerosoles líquidos y la mayoría de las so-

luciones micelares diluidas, contienen partículas esféricas. A menudo se utilizan modelos elipsoidales para tratar las pequeñas desviaciones en la esfericidad. Los elipsoides de revolución se caracterizan por su cociente axial, que es la relación entre el semieje a y el radio de revolución b (Figura 6.1). Cuando este cociente es mayor que la unidad, se dice que es un elipsoide prolato (con forma de balón de rugby), y cuando es menor que la unidad, un elipsoide oblato (con forma de disco).

Los polímeros de peso molecular elevado y algunas macromoléculas naturales forman a veces espirales aleatorias en solución acuosa. Las suspensiones de arcilla son un buen ejemplo de sistemas que contienen partículas similares a placas.

Propiedades cinéticas

En esta sección analizaremos varias propiedades de los sistemas coloidales que pueden modificar el movimiento de las partículas en relación con el medio de dispersión. El movimiento térmico se manifiesta en forma de movimiento browniano, difusión y ósmosis. La gravedad (o un campo centrífugo) da lugar a la sedimentación. El flujo viscoso es el resultado de una fuerza externa. La medición de estas propiedades permite determinar el peso molecular o el tamaño de las partículas.

Movimiento browniano. Las partículas coloidales sufren colisiones aleatorias con las moléculas del medio de dispersión, de modo que cada partícula sigue una trayectoria zigzagueante irregular y compleja. Si observamos las partículas (hasta unos 2 μm de diámetro) al microscopio o examinamos con un ultramicroscopio la luz dispersada por las partículas coloidales, visualizaremos un movimiento errático. Este movimiento recibe el nombre de browniano, en honor de Robert Brown, quien fue el primero que observó en 1827 este fenómeno con granos de polen suspendidos en agua.

Difusión. Debido al movimiento browniano, las partículas coloidales difunden espontáneamente de una región de concentración elevada a otra de menor concentración. La velocidad de difusión viene expresada por la primera ley de Fick:

$$\frac{dm}{dt} = -DA\frac{dC}{dx} \tag{6.3}$$

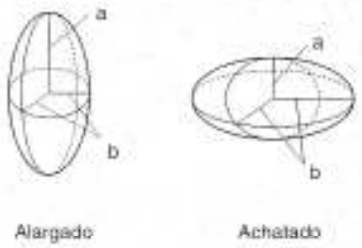


Figura 6.1 Representación de modelos de elipsoides de revolución.

donde dm es la masa de sustancia que difunde en el tiempo dt a través de un área A por efecto de un gradiente de concentración dC/dx (el signo negativo indica que la difusión se produce en la dirección de la concentración decreciente). D es el coeficiente de difusión y tiene unas dimensiones de área por unidad de tiempo. El coeficiente de difusión de un material disperso es proporcional al coeficiente de fricción, f, de las partículas de acuerdo con la ley de difusión de Einstein:

$$Df = k_B T \tag{6.4}$$

donde k_B es la constante de Bolzmann y T es la temperatura.

Por consiguiente, y dado que el coeficiente de fricción viene dado por la ecuación de Stokes:

$$f = 6\pi\eta a \tag{6.5}$$

donde η es la viscosidad del medio y a es el radio de la partícula (asumiendo su esfericidad), entonces

$$D = kT/6\pi\eta a = RT/6\pi\eta a N_A \tag{6.6}$$

donde N_A es el número de Avogadro y R es la constante universal de los gases. El coeficiente de difusión puede obtenerse con un experimento en el que se mide la variación en la concentración, mediante gradientes de índice refractario, depositando el disolvente cuidadosamente sobre la solución para formar un límite marcado y permitiendo que se produzca la difusión. Un método más utilizado consiste en la dispersión dinámica de la luz, que se basa en el cambio de frecuencia de una luz de láser dispersada por una partícula en movimiento, o cambio Doppler. Se puede usar el coeficiente de difusión para obtener el peso molecular de una partícula aproximadamente esférica, como la albúmina del huevo o la hemoglobina, utilizando la ecuación 6.6 en la siguiente fórmula:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta N_A}\sqrt[3]{\frac{4\pi N_A}{3M\bar{v}}} \tag{6.7}$$

donde M es el peso molecular y $\bar{v}$ es el volumen específico parcial del material coloidal.

Sedimentación. Consideremos una partícula esférica de radio a y densidad σ que cae en un líquido de densidad ρ y viscosidad η. La velocidad de sedimentación v viene dada por la ley de Stokes:

$$v = 2a^2 g(\sigma - \rho)/9\eta \tag{6.8}$$

donde g es la aceleración de la gravedad.

Si las partículas están sometidas sólo a la fuerza de la gravedad, debido al movimiento browniano el límite inferior del tamaño de las partículas que cumplen la ecuación 6.8 será de 0,5 μm, aproximadamente. Por consiguiente, se necesita una fuerza más intensa que la gravedad para que sedimenten las partículas coloidales

y se usa una centrífuga de alta velocidad (normalmente conocida como ultracentrífuga), que pueda producir una fuerza de 10^6 g, aproximadamente. En una centrífuga se sustituye g por $\omega^2 x$, donde ω es la velocidad angular y x la distancia de la partícula al centro de rotación; la ecuación 6.8 se convierte en:

$$v = \frac{2a^2 g(\sigma - \rho)\,\omega^2 x}{9\eta} \qquad (6.9)$$

La ultracentrífuga se puede usar de dos maneras diferentes para estudiar los materiales coloidales. En el método de la ***velocidad de sedimentación*** se aplica un campo centrífugo intenso (de hasta 4×10^5 g) y se mide el movimiento de las partículas, controlado mediante los cambios en la concentración, a intervalos de tiempo específicos. En el método del ***equilibrio de la sedimentación*** se somete el material coloidal a un campo centrífugo mucho menos intenso hasta que las tendencias a la difusión y la sedimentación se equilibran entre sí y se alcanza una distribución equilibrada de las partículas en toda la muestra.

Velocidad de sedimentación. La velocidad dx/dt de una partícula en una centrífuga puede expresarse mediante el coeficiente de Svedberg s:

$$s = (dx/dt)/\omega^2 x \qquad (6.10)$$

Bajo el efecto de la fuerza centrífuga, las partículas pasan de la posición x_1 en el momento t_1 a la posición x_2 en el momento t_2: se pueden medir las diferencias en la concentración a lo largo del tiempo utilizando los cambios en el índice de refracción y aplicando la disposición óptica schlieren, con la que se pueden obtener fotografías en las que estas concentraciones aparecen como picos. Si integramos la ecuación 6.10 utilizando los límites anteriores obtenemos:

$$s = \frac{\ln x_2 / x_1}{\omega^2 (t_2 - t_1)} \qquad (6.11)$$

Manipulando adecuadamente las ecuaciones 6.9, 6.10 y 6.11 se puede obtener una expresión que nos da el peso molecular:

$$M = \frac{RTs}{D(1 - \bar{v}\rho)} = \frac{RT \ln x_2 / x_1}{D(1 - \bar{v}\rho)(t_2 - t_1)\omega^2} \qquad (6.12)$$

donde $\bar{v}$ es el volumen específico de la partícula.

Equilibrio de sedimentación. Se alcanza cuando se equilibran las fuerzas de sedimentación y de difusión. En el análisis se combinan las ecuaciones de sedimentación y de difusión, y se obtiene:

$$M = \frac{2RT \ln C_2 / C_1}{\omega^2 (1 - \bar{v}\rho)(x_2^2 - x_1^2)} \qquad (6.13)$$

donde C_1 y C_2 son las concentraciones de sedimentación en equilibrio a las distancias x_1 y x_2 del eje de rotación. El método del equilibrio de sedimentación tiene el inconveniente del tiempo que se necesita para alcanzar el equilibrio y que a menudo puede ser varios días. Se puede reducir significativamente el tiempo necesario modificando el método y realizando las mediciones en las fases previas a la obtención del equilibrio.

Presión osmótica. La determinación de los pesos moleculares de sustancias disueltas a partir de sus propiedades coligativas, como el descenso del punto de congelación o la elevación del punto de ebullición, es una técnica estándar. Sin embargo, de los métodos disponibles, únicamente la presión osmótica tiene aplicación práctica en el estudio de las partículas coloidales debido a la magnitud de los cambios que experimentan las propiedades. Por ejemplo, el descenso del punto de congelación de una solución al 1% peso/vol de una macromolécula de peso molecular 70 kDa es sólo de 0,0026 K, demasiado pequeña para poder medirla con la precisión adecuada mediante los métodos convencionales, y muy sensible además a la presencia de impurezas de bajo peso molecular. Por el contrario, la presión osmótica de esta solución a 20 °C sería de 350 N/m^2, o 35 mm H_2O, aproximadamente. La presión osmótica produce un efecto que se puede medir, y además se suprime prácticamente el efecto de cualquier material de bajo peso molecular que pueda atravesar la membrana.

No obstante, la utilidad de la medición de la presión osmótica se limita a un intervalo de pesos moleculares de 10^4-10^6; por debajo de 10^4 la membrana puede ser permeable a las moléculas consideradas y por encima de 10^6 la presión osmótica será demasiado pequeña para poder efectuar mediciones exactas.

Si se separan una solución y un disolvente mediante una membrana semipermeable, la tendencia a igualar los potenciales químicos (y, por consiguiente, las concentraciones) da lugar a una difusión neta del disolvente a través de la membrana. Se denomina presión osmótica a la presión necesaria para equilibrar el flujo osmótico.

La presión osmótica π de una solución coloidal puede expresarse mediante la ecuación.

$$\pi/C = RT/M + BC \qquad (6.14)$$

donde C es la concentración de la solución, M es el peso molecular del soluto y B una constante que depende del grado de interacción entre las moléculas de disolvente y soluto.

Por consiguiente, la gráfica de π/C en función de C será lineal, con un valor de intersección correspondiente a RT/M cuando $C \to 0$, lo que permite calcular el peso molecular del coloide. El peso molecular obtenido a partir de las mediciones de la presión osmótica es un valor promedio.

Una posible fuente de error al determinar el peso molecular a partir de las mediciones de la presión osmótica es el ***efecto de membrana de Donnan.*** La difusión de iones de pequeño tamaño se verá afectada por la presencia de una macromolécula cargada que no puede atra-

vesar la membrana debido a su tamaño. En equilibrio, la distribución de los iones difusibles es desigual, siendo mayor en el lado de la membrana que contiene los iones no difusibles. Por consiguiente, a menos que se tomen precauciones para corregir o eliminar este efecto, no tendrán validez los resultados de las mediciones de la presión osmótica sobre las partículas coloidales cargadas.

Viscosidad. La viscosidad representa la resistencia al flujo de un sistema bajo una determinada fuerza aplicada. Einstein desarrolló una ecuación de flujo aplicable a las dispersiones coloidales de partículas esféricas:

$$\eta = \eta_0 (1 + 2{,}5\ \phi) \qquad (6.15)$$

donde η_0 es la viscosidad del medio de dispersión y η la viscosidad de la dispersión cuando la fracción volumétrica de las partículas coloidales es ϕ.

A partir de la ecuación 6.15 puede definirse una serie de coeficientes de viscosidad, como la ***viscosidad relativa:***

$$\eta_{rel} = \eta/\eta_0 = 1 + 2{,}5\ \phi \qquad (6.16)$$

y la ***viscosidad específica:***

$$\eta_{sp} = \eta/\eta_0 - 1 = (\eta - \eta_0)/\eta_0 = 2{,}5\ \phi$$

o

$$\eta_{sp}/\phi = 2{,}5 \qquad (6.17)$$

Dado que la fracción volumétrica es directamente proporcional a la concentración, la ecuación 6.17 puede expresarse como:

$$\eta_{sp}/C = K \qquad (6.18)$$

donde C es la concentración en gramos de partículas coloidales por 100 ml de dispersión total. Si se determina η para una serie de concentraciones de material coloidal en solución y se traza una gráfica de η_{sp}/C en función de C, se denomina ***viscosidad intrínseca*** $[\eta]$ a la intersección obtenida al extrapolar la gráfica lineal a una dilución infinita.

Esta constante puede emplearse para calcular el peso molecular del material macromolecular mediante la ecuación de Mark-Houwink:

$$[\eta] = KM^{\alpha} \qquad (6.19)$$

donde K y α son constantes características de ese sistema polímero-disolvente. Estas constantes se obtienen inicialmente determinando $[\eta]$ para una fracción polimérica cuyo peso molecular se ha calculado con otro método, como la sedimentación, la presión osmótica o la dispersión de la luz. A continuación se puede calcular el peso molecular de la fracción de polímero desconocida. Este método es válido para polímeros como los dextranos usados como sustitutos plasmáticos.

Propiedades ópticas

Dispersión de la luz. Cuando se hace pasar un rayo de luz a través de un sol coloidal, puede absorberse parte de la luz (cuando se absorbe selectivamente luz de determinadas longitudes de onda se produce un color), otra parte se dispersa y el resto se transmite sin cambios a través de la muestra. Debido a la dispersión de la luz, el sol presenta un aspecto turbio: es lo que se conoce como efecto Tyndall. La turbidez de un sol viene dada por la ecuación:

$$I = I_0 \exp^{-\tau l} \qquad (6.20)$$

Donde I_0 es la intensidad de la luz incidente, I la de la luz transmitida, l la longitud de la muestra y τ la turbidez.

La medición de la dispersión de la luz resulta muy útil para calcular el tamaño, la forma y las interacciones de las partículas, especialmente de los materiales macromoleculares disueltos, ya que la turbidez depende del tamaño (peso molecular) del material coloidal implicado. En principio, las mediciones son sencillas, pero plantean dificultades experimentales debido a la necesidad de mantener la muestra limpia de polvo, cuyas partículas dispersarían considerablemente la luz y producirían errores importantes.

Dado que la mayoría de los coloides presenta una turbidez considerable, en lugar de medir la luz transmitida (que puede diferir sólo ligeramente del rayo incidente), resulta más conveniente y exacto medir la luz dispersada a un ángulo (normalmente de 90°) en relación con el rayo incidente. La turbidez puede calcularse a partir de la intensidad de la luz dispersada, siempre que la partícula tenga unas dimensiones reducidas en comparación con la longitud de onda de la luz incidente, mediante la ecuación:

$$\tau = \frac{16\pi}{3} R_{90} \qquad (6.21)$$

R_{90} equivale a $I_\theta r^2/I_0$, conocido como cociente de Rayleigh en honor a Lord Rayleigh, que estableció las bases de la teoría de la dispersión de la luz en 1871. I_θ es la intensidad de la luz dispersa e I_0 la de la luz incidente; r es la distancia de la partícula dispersante al punto de observación. La teoría de la dispersión de la luz fue modificada por Debye en 1947 para poder determinar el peso molecular de las partículas coloidales, obteniendo la siguiente relación entre la turbidez y el peso molecular:

$$HC/\tau = 1/M + 2BC \qquad (6.22)$$

donde C es la concentración del soluto y B una constante de interacción que deja un margen para las condiciones no ideales. H es una constante óptica para un sistema determinado, que depende del cambio del índice de refracción en función de la concentración y la longi-

tud de onda utilizadas. Al representar gráficamente HC/τ en función de la concentración se obtiene una línea recta de pendiente $2B$. La intersección con el eje HC/τ es $1/M$, lo que permite calcular el peso molecular. El peso molecular obtenido con la técnica de dispersión de la luz es un valor promedio.

Las mediciones de la dispersión de la luz resultan especialmente útiles para averiguar el tamaño de las micelas de agentes tensioactivos y para estudiar las proteínas y los polímeros naturales y sintéticos.

Para las partículas esféricas, el límite superior de la ecuación de Debye corresponde a un diámetro aproximado de una vigésima parte de la longitud de onda λ de la luz incidente, que es aproximadamente 20-25 nm. La teoría de la dispersión de la luz se complica cuando una o varias dimensiones superan $\lambda/20$, ya que no se puede seguir considerando que las partículas son fuentes puntuales de dispersión lumínica. Midiendo la dispersión de la luz a partir de esas partículas en función del ángulo de dispersión θ y la concentración C, y extrapolando los datos a un ángulo cero y una concentración cero, es posible obtener información sobre el peso molecular y también sobre el tamaño de las partículas.

Como la intensidad de la luz dispersada es inversamente proporcional a la longitud de onda de la luz utilizada, la luz azul ($\lambda \approx 450$ nm) se dispersa mucho más que la luz roja ($\lambda \approx 650$ nm). Por consiguiente, con una luz incidente blanca un material dispersante tiende al color azul al observarlo perpendicularmente al rayo incidente; ésta es la razón por la que el cielo parece azul, debiéndose la dispersión a las partículas de polvo presentes en la atmósfera.

Ultramicroscopio. Las partículas coloidales son muy pequeñas y no se ven al microscopio óptico. En el ultramicroscopio, desarrollado inicialmente por Zsigmondy, se aprovecha el fenómeno de la dispersión de la luz: en una celdilla que contiene el coloide se observa contra un fondo oscuro en dirección perpendicular a un haz intenso de luz incidente. Las partículas, que muestran un movimiento browniano, se visualizan como puntos luminosos sobre el fondo oscuro. El ultramicroscopio se usa en la técnica de la microelectroforesis para medir la carga de las partículas.

Microscopio electrónico. El microscopio es capaz de ofrecer imágenes reales de las partículas, y se usa para observar el tamaño, la forma y la estructura de las partículas coloidales. El microscopio electrónico debe su éxito a su enorme resolución, definida como d, que es la distancia más pequeña a la que se pueden colocar dos objetos y todavía ser distinguibles. Cuanto menor es la longitud de onda de la radiación, menor es d y mayor es la resolución. Un microscopio óptico emplea la luz visible como fuente de radiación, y d es 0,2 μm, aproximadamente. La fuente de radiación del microscopio electrónico es un haz de electrones de gran energía que tienen unas longitudes de onda del orden de 0,01 nm, siendo la resolución de 0,5 nm, aproximadamente. Para enfocar los haces de electrones se emplean electroimanes y el sistema está sometido a un vacío intenso de 10^{-3}-10^{-5} Pa para que los electrones tengan vía libre. Con unas longitudes de onda de este orden no se puede ver la imagen directamente y se usa una pantalla fluorescente.

A la hora de visualizar las partículas coloidales, el microscopio electrónico tiene un gran inconveniente: normalmente sólo se pueden examinar muestras desecadas. Debido a ello, no suele aportar información sobre la solvatación o la configuración en solución y, además, la preparación de la muestra puede alterar las partículas. Para solventar estos problemas se ha desarrollado recientemente el microscopio electrónico de barrido ambiental (ESSEM), que permite observar el material en estado húmedo.

Propiedades eléctricas

Propiedades eléctricas de las superficies de contacto. La mayoría de las superficies adquieren una carga eléctrica cuando entran en contacto con un medio acuoso; los principales mecanismos de carga son:

Disolución iónica. Las sustancias iónicas pueden adquirir una carga superficial merced a una disolución desigual de los iones de carga contraria que las componen. Por ejemplo, las partículas de yoduro de plata en una solución con exceso de $[I^-]$ tendrán carga negativa, pero la carga será positiva si existe un exceso de $[Ag^+]$. Dado que el potencial eléctrico en la superficie de las partículas depende de la concentración de Ag^+ e I^-, éstos reciben el nombre de iones determinantes del potencial. Del mismo modo, H^+ y OH^- son los iones determinantes del potencial de óxidos e hidróxidos metálicos, como los hidróxidos de magnesio y aluminio.

Ionización. En este caso, la carga depende de la ionización de grupos superficiales; como ejemplo podemos citar el sistema modelo del látex poliestireno, que suele tener grupos de ácido carboxílico en la superficie y que se ionizan formando partículas de carga negativa. De forma parecida, los grupos ácidos, como el ibuprofeno y el ácido nalidíxico, adquieren también carga negativa.

Los aminoácidos y las proteínas adquieren su carga fundamentalmente mediante la ionización de los grupos carboxilo y amino, dando lugar a iones $-COO^-$ y NH_3^+. La ionización de estos grupos y, por consiguiente, la carga molecular neta, depende del pH del sistema. A un pH inferior al pK_a del grupo COO^- la proteína se cargará positivamente debido a la protonización de este grupo, $-COO^- \rightarrow COOH$, y la ionización del grupo amino $-NH_2 \rightarrow -NH_3^+$, que tiene un pK_a muy superior; mientras que a un pH más alto, en el que el grupo amino ya no está ionizado, la carga neta de la molécula es negativa debido a la ionización del grupo carboxilo. A un determinado pH, específico de cada proteína, el número total de cargas positivas será igual al número total de cargas negativas y la carga neta será nula. Este pH es el punto isoeléctrico de la proteína, y la proteína

existe en forma de su zwitterion (ion bipolar). Esto puede representarse del siguiente modo:

$R—NH_2—COO^-$	Solución alcalina
↓↑	
$R—NH_3^+—COO^-$	Punto isoeléctrico (zwitterion)
↓↑	
$R—NH_3^+—COOH$	Solución ácida

Las proteínas son muy poco solubles (el sol coloidal es poco estable) en su punto isoeléctrico y las sales muy hidrosolubles, como el sulfato amónico, las desolvatan fácilmente. Así, por ejemplo, la insulina puede precipitar en solución acuosa a pH 5,2.

Los eritrocitos y las bacterias suelen adquirir su carga por ionización de los grupos químicos superficiales, como el ácido siálico.

Adsorción iónica. Se puede adquirir una carga superficial neta por la adsorción desigual de iones de carga contraria. En el agua, las superficies se cargan negativamente con mayor frecuencia que positivamente, ya que los cationes suelen estar más hidratados que los aniones. Por consiguiente, los primeros muestran mayor tendencia a alojarse en el seno del medio acuoso, mientras que los aniones (más pequeños, menos hidratados y más polarizantes) tienen mayor tendencia a alojarse en las partículas superficiales. Los agentes tensioactivos son adsorbidos fuertemente e influyen considerablemente en la carga superficial, confiriendo carga positiva o negativa según su carácter iónico.

La doble capa eléctrica. Consideremos una superficie sólida cargada en contacto con una solución acuosa que contiene iones positivos y negativos. La carga superficial influye en la distribución de iones en el medio acuoso; los iones de carga contraria a la de la superficie, denominados contraiones, son atraídos hacia la superficie. Por el contrario, los iones de carga similar, denominados co-iones, serán repelidos por la superficie. Sin embargo, en la distribución de los iones influirá también la agitación térmica, que tenderá a redispersar los iones en solución. El resultado es la formación de una doble capa eléctrica, constituida por la superficie cargada y por un exceso neutralizador de contraiones sobre coiones (el sistema debe ser eléctricamente neutro) distribuidos difusamente en el medio acuoso.

La teoría de la doble capa eléctrica hace referencia a la distribución de los iones y, por consiguiente, a la magnitud de los potenciales eléctricos que se encuentran en las proximidades de la superficie cargada. Para tener una explicación más completa de lo que constituye un enfoque matemático bastante complicado, remitimos al lector a algún tratado de ciencia de los coloides (p. ej., Shaw, 1992). A continuación exponemos una explicación algo simplificada de las teorías de Gouy, Chapman y Stern.

La capa doble se divide en dos partes [Figura 6.2(a)]: la parte interna, que puede incluir iones adsorbidos, y la difusa, en la que los iones se distribuyen por efecto de las fuerzas eléctricas y el movimiento térmico aleatorio. Las dos partes de la capa doble están separadas por un plano, el plano de Stern, aproximadamente a una distancia de un radio de ion hidratado de la superficie: de este modo, los contraiones pueden mantenerse en la superficie gracias a la atracción electrostática y el centro de estos iones hidratados forma el plano de Stern.

El potencial cambia linealmente entre ψ_0 (el potencial superficial) y ψ_δ (el potencial de Stern) en la capa de Stern y decae exponencialmente entre ψ_δ y cero en la doble capa difusa [Figura 6.2(b)]. En la Figura 6.2(a) y (b) se representa también un plano de deslizamiento. Además de los iones presentes en la capa de Stern, una determinada cantidad de disolvente se unirá a los iones y la superficie cargada. Esta capa solvatante, conocida como superficie o plano de deslizamiento, se mantiene junto a la superficie y el borde de la capa y representa el límite del movimiento relativo entre el sólido (y el material adherido) y el líquido. El potencial existente en el plano de deslizamiento recibe el nombre de potencial zeta, ζ, o electrocinético, y se puede medir su magnitud mediante la microelectroforesis o cualquier otro de los fenómenos electrocinéticos. La capa solvatante tiene un espesor poco definido y, por consiguiente, el potencial zeta representa un potencial a una distancia desconocida de la superficie de la partícula; no obstante, se le suele otorgar un valor ligeramente inferior al del potencial de Stern.

En el comentario anterior explicábamos que el plano de Stern se encontraba a una distancia de un radio de ion hidratado de la superficie de la partícula; los iones hidratados son atraídos electrostáticamente hacia la superficie de la partícula. Es posible que los iones/moléculas experimenten una adsorción más intensa en la superficie (denominada adsorción específica) que la que podría explicarse por la simple atracción electrostática. De hecho, el ion/molécula adsorbido específicamente puede carecer de carga, como sucede con los agentes tensioactivos no iónicos. Los iones tensioactivos son adsorbidos específicamente por el efecto hidrófobo y pueden influir significativamente en el potencial de Stern, haciendo que ψ_0 y ψ_δ tengan signos contrarios, como sucede en la Figura 6.3(a), o que ψ_δ tenga el mismo signo que ψ_0 pero sea de mayor magnitud, como en la Figura 6.3(b).

En la Figura 6.2(b) se muestra un descenso exponencial del potencial a cero con la distancia al plano de Stern. La distancia en la que se produce este fenómeno es $1/\kappa$, denominada longitud de Debye-Huckel o espesor de la doble capa eléctrica. El parámetro κ depende de la concentración electrolítica del medio acuoso. Al aumentar la concentración de electrólito aumenta también el valor de κ y, por consiguiente, disminuye el

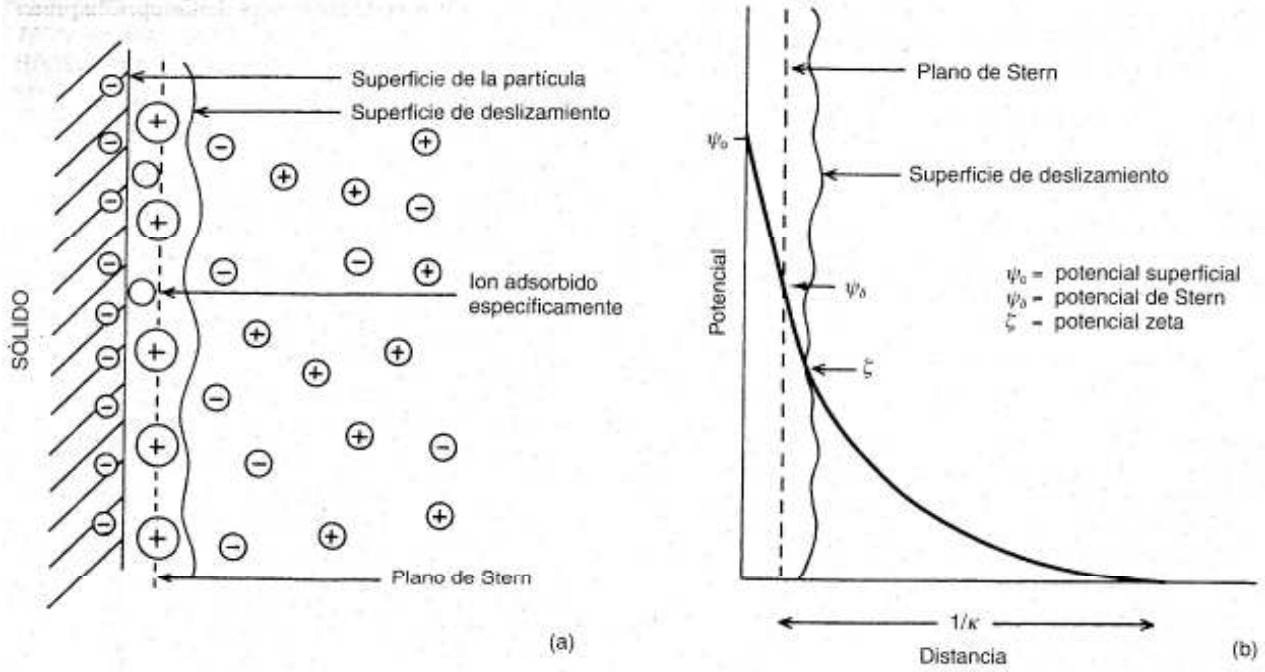


Figura 6.2 La doble capa eléctrica. *a)* Representación esquemática; *b)* variaciones en el potencial con la distancia a la superficie de la partícula.

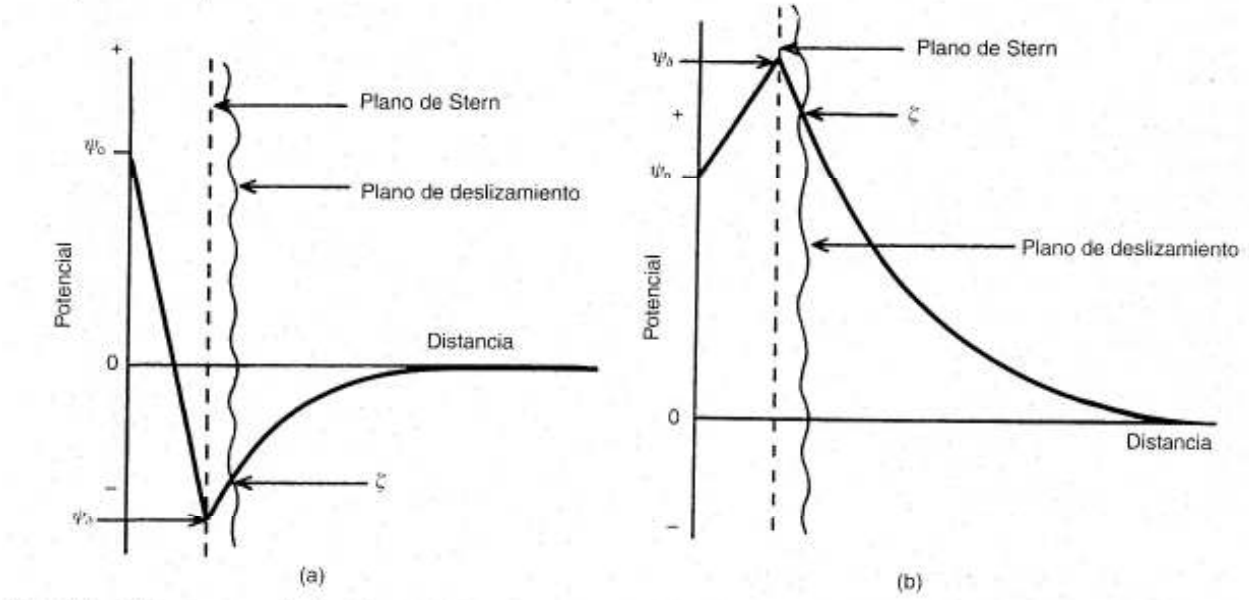


Figura 6.3 Variaciones en el potencial con la distancia a la superficie de un sólido. *a)* Inversión del signo de carga del potencial de Stern ψ_δ, debido a la adsorción de un contraión polivalente o tensioactivo. *b)* Aumento de la magnitud del potencial de Stern ψ_δ, debido a la adsorción de co-iones tensioactivos.

valor de $1/\kappa$, es decir, se comprime la capa doble. Dado que ψ_δ no varía, el potencial zeta disminuye.

Como hemos indicado anteriormente, los iones adsorbidos específicamente pueden reducir el potencial de Stern y, por tanto, el potencial zeta sin comprimir la capa doble. De este modo, es posible reducir el potencial zeta añadiendo aditivos al sistema acuoso de dos maneras diferentes (o de ambas maneras).

Fenómenos electrocinéticos. Ésta es la descripción general que se aplica a los fenómenos que se producen cuando se intenta separar la parte móvil de la doble capa eléctrica de una superficie cargada. Esos fenóme-

nos son cuatro: electroforesis, potencial de sedimentación, potencial de corriente y electroósmosis, todos los cuales pueden utilizarse para medir el potencial zeta, aunque la electroforesis es el más sencillo y el que tiene más aplicaciones farmacéuticas.

Electroforesis. Se denomina electroforesis al movimiento de una partícula cargada (más los iones unidos a la misma) en relación con un líquido estacionario por efecto de la aplicación de un campo eléctrico. Si se observa al microscopio el movimiento de las partículas, o se observa al ultramicroscopio el movimiento de los puntos de luz dispersados por partículas demasiado pequeñas para observarlas al microscopio, se habla de microelectroforesis.

Se usa un microscopio equipado con un ocular de retícula y se mide la velocidad a la que se mueve la partícula bajo el efecto de un campo eléctrico conocido. Ésta es la velocidad electroforética, v, y la movilidad electroforética, u, viene dada por:

$$u = v/E \qquad (6.23)$$

donde v se mide en m/s, y E, la fuerza del campo aplicado, en V/m; por consiguiente, u se mide en $m^2/s/V$. Típicamente, una partícula coloidal liófoba estable puede tener una movilidad electroforética de 4×10^{-8} $m^2/s/V$. La ecuación empleada para convertir la movilidad electroforética, u, en el potencial zeta depende del valor de κa (κ es la longitud recíproca de Debye-Huckel, descrita previamente, y a es el radio de la partícula). Con valores de $\kappa a > 100$ (como en el caso de las partículas de radio 1 μm dispersas en una solución de cloruro sódico de 10^{-3} mol/dm^3), se puede usar la ecuación de Smoluchowski:

$$u = \varepsilon\zeta/\eta \qquad (6.24)$$

donde ε es la permisividad y η la viscosidad del líquido usado. Para las partículas en agua a 25 °C, $\zeta = 12{,}85 \times \times 10^{-5}\ u$ voltios, de modo que para la movilidad dada anteriormente se obtiene un potencial zeta de 0,0514 V o 51,4 mV. Para valores de $\kappa a < 100$ se usa una relación más compleja que es función de κa y del potencial zeta.

La técnica de la microelectroforesis se utiliza para medir potenciales zeta, en modelos de sistemas (como las dispersiones de látex de poliestireno) para comprobar la teoría de la estabilidad coloidal, en dispersiones gruesas (como suspensiones y emulsiones) para valorar su estabilidad y para identificar los grupos de carga y otras características superficiales de fármacos no hidrosolubles y células como los de la sangre y las bacterias.

Otros fenómenos electrocinéticos. Los otros fenómenos electrocinéticos son: el ***potencial de sedimentación,*** lo contrario a la electroforesis, es el campo eléctrico que se crea cuando las partículas sedimentan; el ***potencial de corriente,*** es el campo eléctrico que se crea cuando se hace fluir un líquido por una superficie cargada inmóvil (p. ej., un tubo de vidrio o un lecho de polvo compactado), y la ***electroósmosis,*** lo contrario al potencial de corriente, es el movimiento de un líquido sobre una superficie cargada inmóvil (p. ej., un tubo de vidrio) por la aplicación de un campo eléctrico.

Estabilidad física de los sistemas coloidales

En las dispersiones coloidales se producen encuentros frecuentes entre partículas debido al movimiento browniano. Dependiendo de las fuerzas de interacción entre las partículas, estas colisiones pueden producir contactos permanentes entre las partículas (coagulación), con la destrucción final del sistema coloidal al sedimentar los grandes agregados que se forman, contactos temporales (floculación) o rebote de las partículas, que permanecen dispersas libremente (sistema coloidal estable).

Estas fuerzas pueden dividirse en tres grupos: fuerzas eléctricas de repulsión, fuerzas de atracción y fuerzas derivadas de la solvatación. Las dos primeras permiten explicar la estabilidad de los sistemas liófobos y las tres intervienen en la estabilidad de las dispersiones liofílicas. Antes de pasar a considerar la interacción de estas fuerzas hay que definir los términos ***agregación, coagulación*** y ***floculación,*** tal como se usan en la ciencia de los coloides.

Agregación es un término genérico que significa reunión de partículas en grupos. La coagulación significa que las partículas se agregan íntimamente y cuesta mucho volver a dispersarlas: un fenómeno mínimo primario de la teoría DLVO de estabilidad coloidal (véase la sección siguiente). En la floculación, los agregados tienen una estructura abierta en la que las partículas se mantienen a una pequeña distancia unas de otras. Esto puede constituir un fenómeno mínimo secundario (véase la teoría DLVO) o ser una consecuencia de la formación de puentes por un polímero o un polielectrólito, como explicaremos más adelante en este capítulo.

A modo de introducción al comentario sobre la estabilidad de las dispersiones coloidales, incluimos en la Tabla 6.2 una comparación de las propiedades generales de los soles liofílicos y liófobos.

Estabilidad de los sistemas liófobos

La teoría DLVO. Al estudiar las interacciones entre dos partículas coloidales, Derjaguin y Landau y, por otro lado, Verwey y Overbeek idearon en la década de 1940 un método cuantitativo para valorar la estabilidad de los soles hidrófobos. En lo que se conoce como la ***teoría DLVO de la estabilidad de los coloides,*** estos autores asumían que las únicas interacciones que intervienen son la repulsión eléctrica, V_R, y la atracción de van der Waals, V_A, y que estos parámetros son aditivos. Por consiguiente, la energía potencial total de interacción V_T (expresada esquemáticamente en la curva de la Figura 6.4) es:

$$V_T = V_A + V_R \qquad (6.25)$$

Tabla 6.2 Comparación de las propiedades de los soles liófobos y liofílicos

Propiedad	Liófobos	Liofílicos
Efecto de los electrólitos	Muy sensibles al electrólito añadido, dando lugar a una agregación irreversible. Depende de: a) el tipo y la valencia del contraión del electrólito, por ejemplo, con un sol de carga negativa, $La^{3+} > Ba^{2+} > Na^{+}$ b) concentración del electrólito. A una determinada concentración, el sol pasa del estado disperso al agregado. Para los tipos de electrólito de a) las concentraciones aproximadas son 10^{-4}, 10^{-3} y 10^{-1} mol/dm^3, respectivamente. Estas generalizaciones, a) y b), forman lo que se conoce como regla de Schulze-Hardy	Generalmente, las dispersiones son estables en presencia de los electrólitos. Pueden precipitar con concentraciones elevadas de electrólitos muy solubles. El efecto se debe a la desolvatación de las moléculas liofílicas y depende de la tendencia a hidratarse de los iones electrolíticos. Las proteínas son más sensibles a los electrólitos en sus puntos isoeléctricos. Al precipitar, los coloides liofílicos pueden formar gotitas amorfas denominadas coacervado
Estabilidad	Controlada por la carga de las partículas	Controlada por la carga y la solvatación de las partículas
Formación de dispersiones	Habitualmente dispersiones de metales, cristales inorgánicos, etc., con una gran energía libre superficial de superficie de contacto debido a un aumento considerable de la superficie con la formación. Un ΔG de formación positivo, la dispersión no se forma nunca espontáneamente y es termodinámicamente inestable. Las partículas de sol permanecen dispersas por la repulsión eléctrica	Generalmente proteínas, macromoléculas, etc., que se dispersan espontáneamente en un disolvente. La energía de superficie de contacto es pequeña. La entropía aumenta considerablemente cuando un polímero tiene cadenas fuertemente sujetas en estado seco, que se despliegan en solución. La energía libre de formación es negativa, es un sistema termodinámicamente estable
Viscosidad	Soles de viscosidad reducida, partículas sin solvatar y generalmente asimétricas	Normalmente elevada, se puede formar un gel con una concentración suficientemente alta de fase dispersa. Partículas solvatadas y habitualmente asimétricas

Fuerzas de repulsión entre las partículas. La repulsión entre las partículas se debe al efecto osmótico que produce el aumento del número de materiales cargados sobre el solapamiento de las partes difusas de la doble capa eléctrica. No existe ninguna ecuación simple para expresar las interacciones de repulsión; no obstante, se puede demostrar que la energía de repulsión que existe entre dos esferas de potencial superficial idéntico, pero reducido, es:

$$V_R = 2\pi\varepsilon a\omega_0^2 \exp[-\kappa H] \qquad (6.26)$$

donde ε es la permisividad del líquido polar, a el radio de la partícula esférica de potencial superficial ψ_0, κ la longitud recíproca de Debye-Huckel y H la distancia entre partículas. Se puede calcular aproximadamente el potencial superficial a partir de las mediciones del potencial zeta. Como puede verse, la energía potencial es una función exponencial de la distancia entre las partículas y tiene una magnitud similar al espesor de la capa doble.

Fuerzas de atracción entre las partículas. La energía de atracción, V_A, deriva de las fuerzas de atracción universal de van der Waals, conocidas como fuerzas de dispersión, cuya principal contribución son las atracciones electromagnéticas, descritas por London en 1930. En un conjunto de moléculas, las fuerzas de atracción tienen un efecto aditivo y su suma da lugar a la atracción a larga distancia entre partículas coloidales. Gracias a los trabajos de De Boer y Hamaker en 1936, sabemos que las interacciones de atracción entre esferas del mismo radio, a, son aproximadamente:

$$V_A = -Aa/12\,H \qquad (6.27)$$

donde A es la constante de Hamaker para ese material, obtenida a partir de las fuerzas de dispersión de London. La ecuación 6.27 demuestra que la energía de atracción es inversamente proporcional a la distancia entre las partículas.

Energía potencial total de interacción. Si consideramos la curva de la energía potencial total de interacción V_T en función de la distancia entre partículas H (Figura 6.4), observamos que a distancias cortas predomina la atracción, de ahí el mínimo primario tan profundo. La atracción a grandes distancias entre las partículas que produce el mínimo secundario se debe a que la energía de repulsión disminuye con la distancia más rápida-

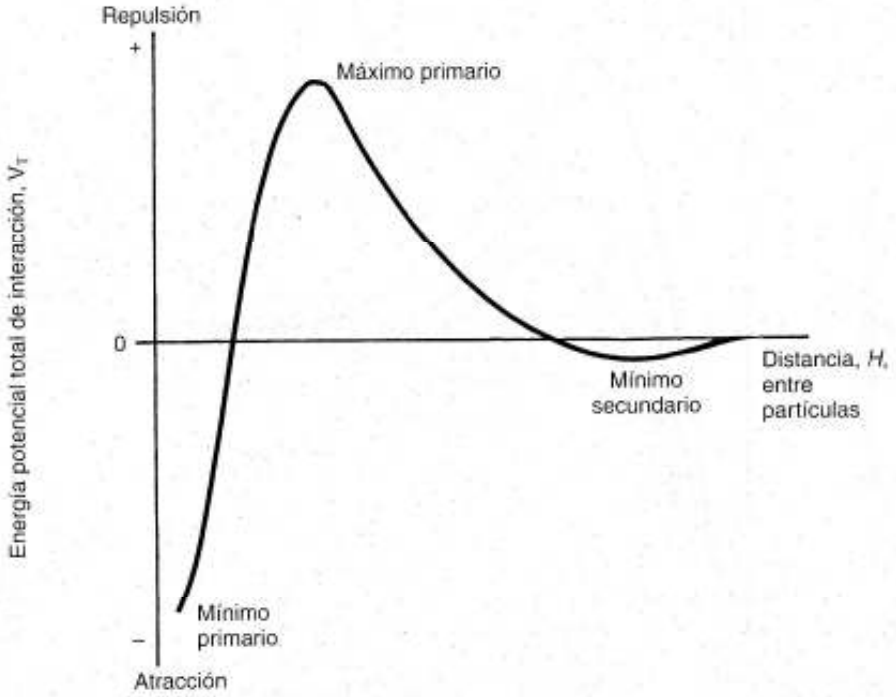


Figura 6.4 Curva esquemática de la energía potencial total de interacción, V_T, en función de la distancia de separación, H, para dos partículas. $V_T = V_R + V_A$.

mente que la energía de atracción. A distancias intermedias puede predominar la repulsión de la capa doble, produciendo un máximo primario en la curva. Si este máximo es mayor que la energía térmica k_BT de las partículas, el sistema coloidal debería ser estable, es decir, las partículas deberían permanecer dispersadas. En caso contrario, las partículas interactivas alcanzarán la profundidad de energía del mínimo primario y se producirá una agregación irreversible, es decir, la coagulación. Si el mínimo secundario es menor que k_BT, las partículas no se agregarán sino que se repelerán siempre; pero si es significativamente mayor que k_BT se formará una unión laxa de las partículas que se podrá deshacer fácilmente mediante la agitación; es decir, se producirá una floculación.

La profundidad del mínimo secundario depende del tamaño de las partículas y puede que éstas necesiten un radio de 1 μm o más para que las fuerzas de atracción sean suficientemente intensas y se produzca la floculación.

La altura de la barrera de energía máxima primaria contra la coagulación depende de la magnitud de V_R, que a su vez depende de ω_0 y, por consiguiente, del potencial zeta. También depende de la concentración electrolítica a través de κ, la longitud recíproca de Debye-Huckel. La adición de un electrólito comprime la capa doble y reduce el potencial zeta: esto reduce el máximo primario y aumenta la profundidad del mínimo secundario (Figura 6.5). Esto último significa que las partículas tenderán más a flocular en el mínimo secundario y constituye el principio del método de la ***floculación controlada*** usado para preparar suspensiones farmacéuticas, que describiremos más adelante. También se puede reducir el máximo primario (y aumentar la profundidad del mínimo secundario) añadiendo sustancias, como agentes tensioactivos iónicos, que son adsorbidas específicamente por la capa de Stern. En este caso, disminuye ω_0 y, por consiguiente, el potencial zeta; normalmente, la capa doble no se comprime.

Estabilidad de los sistemas liofílicos. Las soluciones de macromoléculas, o soles coloidales liofílicos, se estabilizan por una combinación de la solvatación y la interacción de la doble capa eléctrica, y hay que debilitar convenientemente estos dos factores para conseguir que predomine la atracción y se coagulen las partículas coloidales. Por ejemplo, la gelatina posee suficiente afinidad por el agua y es soluble en la misma incluso a su pH isoeléctrico, en el que no existe ninguna interacción con la capa doble.

Los coloides hidrófilos no se ven afectados por las pequeñas cantidades de electrólitos añadidos que hacen que se coagulen los soles hidrófobos; sin embargo, cuando aumenta la concentración de electrólito, especialmente si sus iones se hidratan intensamente, el material coloidal cede su agua de solvatación a esos iones y se coagula; es decir, se produce un efecto de «precipitación».

Las variaciones en el grado de solvatación de diferentes coloides hidrófilos modifican la concentración de electrólito soluble que se necesita para conseguir su

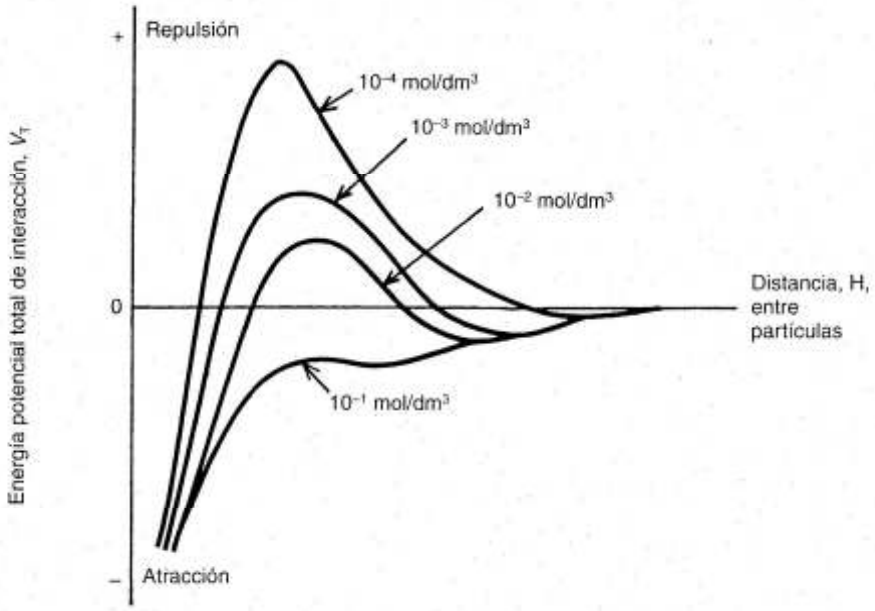


Figura 6.5 Curvas esquemáticas de la energía potencial total de interacción, V_T, en función de la distancia de separación, H, en las que se ve el efecto de la adición de un electrólito a un potencial superficial constante.

coagulación y precipitación. Por consiguiente, es posible separar los componentes de una mezcla de coloides hidrófilos mediante un proceso de precipitación fraccionada, que implica la «precipitación» de los distintos componentes a diferentes concentraciones de electrólito. Esta técnica se emplea para purificar antitoxinas.

Los coloides liofílicos se vuelven hidrófobos al añadirles disolventes como acetona y alcohol. Las partículas se desolvatan y se vuelven muy sensibles a la precipitación tras la adición de un electrólito.

Coacervación y microencapsulación. La coacervación consiste en la separación de una capa rica en coloides a partir de un sol liofílico mediante la adición de otra sustancia. Esta capa, presente en forma de líquido amorfo, constituye el coacervado. La coacervación simple puede conseguirse mediante el efecto de «precipitación» añadiendo un electrólito o una sustancia no disolvente. La coacervación compleja se produce cuando se mezclan dos coloides liofílicos de carga contraria, como gelatina y acacia. La gelatina tiene carga positiva a un pH inferior a su punto isoeléctrico y la acacia posee carga negativa a un pH superior a 3; al combinar soluciones de ambos productos a un pH de 4 se produce la coacervación. También pueden reaccionar de modo parecido los iones de gran tamaño y carga contraria, como los agentes tensioactivos catiónicos (de carga positiva) y los colorantes usados para colorear mezclas acuosas (de carga negativa).

Si el coacervado se forma es una suspensión agitada de un sólido insoluble, el material macromolecular rodeará las partículas sólidas. Es posible separar y desecar las partículas recubiertas; esta técnica constituye la base de un método de microencapsulación. Con este método se han recubierto diferentes fármacos, como el ácido acetilsalicílico. La cubierta protege al fármaco de las agresiones químicas y las microcápsulas pueden administrarse por vía oral para prolongar el efecto del medicamento.

Efecto de la adición de material macromolecular a soles coloidales liófobos. Añadidos en pequeñas cantidades, muchos polielectrólitos y moléculas de polímeros (coloides liofílicos) pueden adsorberse simultáneamente a dos partículas y, debido a su gran tamaño, pueden formar puentes a través de la barrera de energía entre las partículas. Esto puede observarse incluso con polímeros neutros cuando las partículas liófobas poseen un potencial zeta elevado (y, por consiguiente, se considera que forman un sol estable). El resultado es un flóculo estructurado [Figura 6.6(a)].

En el caso de los polielectrólitos, en el que las partículas y el polielectrólito tienen el mismo signo, a menudo se puede conseguir la floculación añadiendo iones divalentes y trivalentes al sistema [Figura 6.6(b)]. Estos iones completan el «puente» y sólo se necesitan concentraciones muy pequeñas de los mismos. Esta propiedad se aprovecha en la purificación del agua, añadiendo pequeñas cantidades de polielectrólitos y polímeros para eliminar el material coloidal resultante de la depuración de las aguas residuales.

Por otra parte, si se añade más polímero, lo suficiente para cubrir la superficie de las partículas, un sol liófobo puede estabilizarse hasta la coagulación debido al elec-

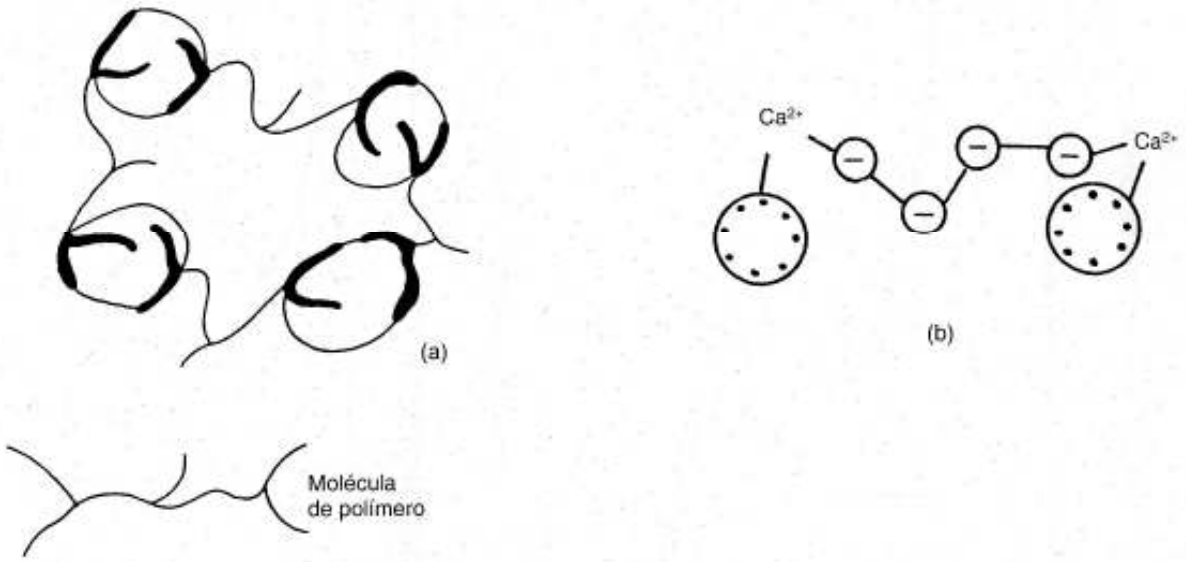


Figura 6.6 Diagrama de flóculos formados por *a)* puentes poliméricos y *b)* puentes polielectrolíticos en presencia de iones divalentes de carga contraria.

trólito añadido: es lo que se conoce como estabilización estérica o efecto protector coloidal.

Estabilización estérica (efecto protector de los coloides). Desde hace mucho se sabe que los polímeros no iónicos, como las resinas, los agentes tensioactivos no iónicos y la metilcelulosa adsorbida a la superficie de las partículas, pueden estabilizar un sol liófobo hasta la coagulación, aun cuando no exista un potencial zeta significativo. El acercamiento de dos partículas con capas de polímeros adsorbidos da lugar a una interacción estérica cuando las capas se solapan, provocando su repulsión. En general, las partículas no se aproximan entre sí a menos del doble del espesor de la capa adsorbida; por consiguiente, no se alcanza el mínimo primario. Por eso, hay que incluir un término adicional en la energía potencial de interacción de lo que se conoce como estabilización estérica, V_S:

$$V_T = V_A + V_R + V_S \qquad (6.28)$$

En la Figura 6.7 se puede ver el efecto de V_S sobre la energía potencial en función de la distancia entre las partículas; generalmente, la repulsión se observa a cualquier distancia corta, siempre que el material polimérico adsorbido no se mueva de la superficie de la partícula.

La repulsión estérica puede explicarse por los cambios en la energía libre que se producen cuando interactúan dos partículas cubiertas por un polímero. Los cambios en la energía libre ΔG, la entalpía ΔH y la entropía ΔH se relacionan entre sí de acuerdo con la ecuación:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (6.29)$$

La segunda ley de la termodinámica establece que ΔG debe tener un valor positivo para conseguir la estabilidad de la dispersión; un valor negativo indica que las partículas se han agregado.

Se pueden emplear distintos medios para conseguir que ΔG tenga un valor positivo; por ejemplo, cuando ΔH y ΔS son negativos y $T\Delta S > \Delta H$. En este caso, el efecto del cambio en la entropía se opone a la agregación y compensa la entalpía; es lo que se denomina ***estabilización entrópica.*** La interpenetración y la compresión de las cadenas poliméricas reducen la entropía al aumentar el orden de esas cadenas. Éste no es un proceso espontáneo: hay que realizar un trabajo para interpenetrar y comprimir las cadenas poliméricas existentes entre las partículas coloidales y ese trabajo es un reflejo de la energía potencial de repulsión. También será negativa la entalpía de la mezcla de esas cadenas poliméricas. La estabilización producida por estos efectos tiene lugar en dispersiones no acuosas.

También en este caso se produce un ΔG positivo si ΔH y ΔS son positivos y $T\Delta S > \Delta H$. Aquí, la entalpía favorece la estabilización y la entropía favorece la agregación. Debido a ello, este efecto se conoce como ***estabilización entálpica*** y es habitual en las dispersiones acuosas, especialmente cuando el polímero estabilizador posee cadenas polioxietilénicas. Esas cadenas se hidratan en solución acuosa debido a los enlaces H entre las moléculas de agua y los «oxígenos etéricos» de los grupos oxietileno. Debido a ello, las moléculas de agua se vuelven más estructuradas y pierden parte de su libertad. Cuando se produce una interpenetración y compresión de cadenas oxietilénicas, aumentan las probabilidades de contacto entre los grupos oxietilénicos, lo que conlleva la liberación de algunas de las moléculas de agua ligadas (Figura 6.8). Las moléculas de agua liberadas tienen más libertad que las que están ligadas. Para que suceda esto

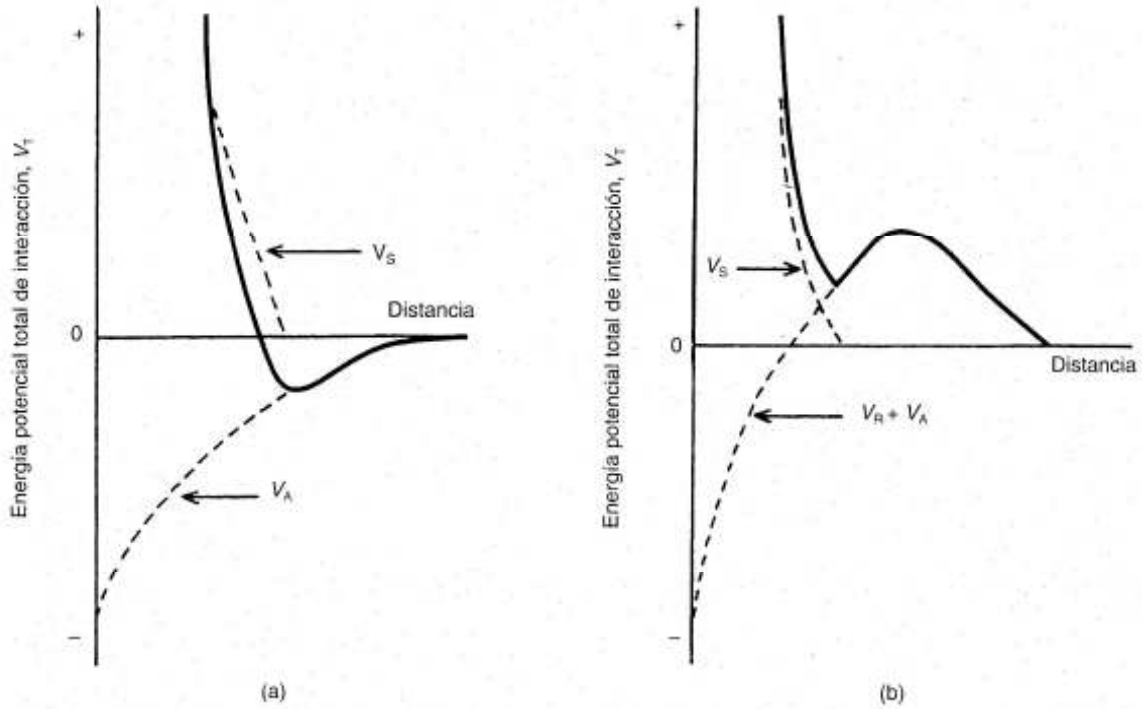


Figura 6.7 Curvas esquemáticas de la energía potencial total de interacción en función de la distancia para dos partículas, en las que se puede ver el efecto de la estabilización estérica V_S *a)* en ausencia de repulsión electrostática, siendo la línea continua $V_T = V_A + V_S$; *b)* en presencia de repulsión electrostática, siendo la línea continua $V_T = V_R + V_A + V_S$.

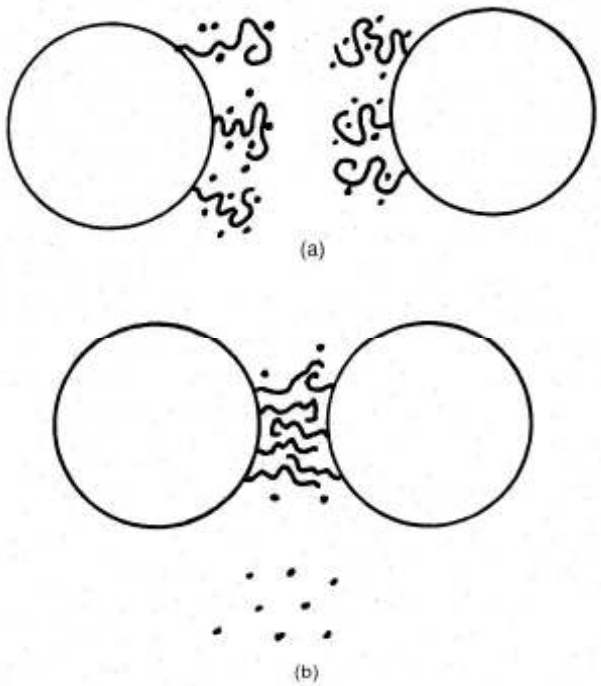


Figura 6.8 Estabilización entálpica. *a)* Partículas con cadenas estabilizadoras de polioxietileno y moléculas de agua unidas por enlaces H. *b)* Solapamiento de las cadenas estabilizadoras, liberación de moléculas de agua $\rightarrow + \Delta H$.

hay que aportarles energía, obtenida mediante la absorción de calor; es decir, se produce un cambio positivo en la entalpía. Aunque disminuye la entropía en la zona de interacción, como durante la estabilización entrópica, se compensa con el aumento en la entropía de la configuración de las moléculas de agua liberadas.

GELES

La mayoría de los geles se forma por agregación de partículas soles coloidales; los sistemas sólidos o semisólidos así formados están interpenetrados por un líquido. Las partículas se unen formando una malla entrelazada que confiere rigidez a la estructura; las mallas mantienen en su interior la fase continua. A menudo se requiere sólo un pequeño porcentaje de fase dispersa para conferir la rigidez; por ejemplo, un 1% de agar en agua produce un gel muy firme. Un gel rico en líquido suele recibir el nombre de gelatina; si se elimina el líquido y sólo se conserva la estructura del gel, se denomina xerogel. Son ejemplos de xerogeles la gelatina en láminas, las lágrimas de acacia y las escamas de tragacanto.

Tipos de gel

Gelación de soles liófobos. Los geles pueden ser soles liófobos floculados en los que puede considerarse que el gel forma un flóculo continuo [Figura 6.9(a)]. Como ejemplos podemos citar los geles de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Las arcillas, como la bentonita, el silicato de aluminio magnesio (Veegum) y hasta cierto punto el caolín, forman geles por floculación de una manera especial. Son silicatos de aluminio (aluminio/magnesio) hidratados que poseen una estructura cristalina que les permite existir en forma de placas planas; la parte plana o «cara» de la partícula posee carga negativa debido a los átomos de O^- y el borde de la placa tiene carga positiva debido a los átomos de Al^{3+}/Mg^{2+}. Debido a la atracción electrostática entre la cara y el borde de diferentes partículas se genera una estructura de gel que forma lo que suele conocerse como «flóculo en castillo de naipes» [Figura 6.9(b)].

Las fuerzas que mantienen unidas las partículas en este tipo de gel son relativamente débiles: fuerzas de van der Waals en la floculación mínima secundaria del hidróxido de aluminio, atracción electrostática en el caso de las arcillas; y como estos geles experimentan el fenómeno de la ***tixotropía,*** una transformación gel-sol-gel isotérmica no química. Si se deshace un gel tixotrópico (p. ej., mediante agitación simple), se rompen estos enlaces y se forma un sol liófobo. Si se deja reposar, las partículas colisionan, se produce la floculación y se restablece el gel. Los geles deben sus propiedades reológicas anormales a la floculación (Capítulo 4). Este fenómeno de la tixotropía se aprovecha para preparar suspensiones farmacéuticas, como la bentonita en la loción de calamina, y en la industria de las pinturas.

Gelación de soles liofílicos. Los geles formados por soles liofílicos pueden dividirse en dos grupos, dependiendo de la naturaleza de los enlaces entre las cadenas de la retícula. Los geles de ***tipo I*** son sistemas irreversibles con una retícula tridimensional formada por enlaces covalentes entre las macromoléculas. Como ejemplos típicos podemos citar las retículas hinchadas que se forman por la polimerización de monómeros de polímeros hidrosolubles en presencia de un agente polimerizante. Por ejemplo, el poli (2-hidroxietilmetacrilato) [poli (HEMA)], forma enlaces cruzados con el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA) y genera una estructura tridimensional (véase a continuación) que se hincha en el agua pero no puede disolverse porque los enlaces cruzados son estables. Esos polímeros se han empleado para fabricar implantes expansivos que absorben los líquidos corporales y se hinchan alcanzando un volumen predeterminado. Implan-

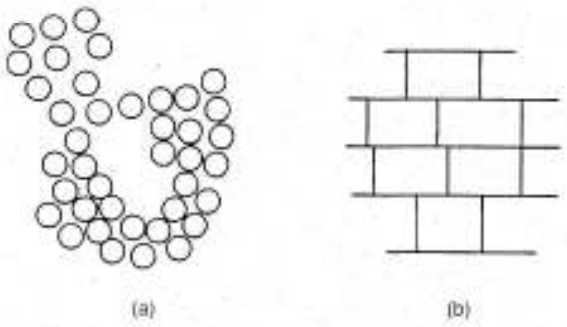
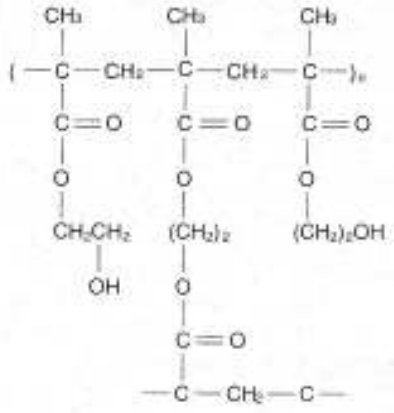
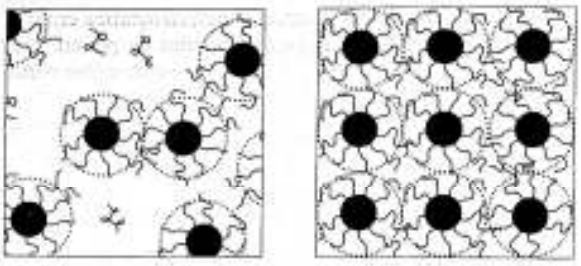


Figura 6.9 Estructura de un gel. *a)* sol liófobo floculado, por ejemplo, hidróxido de aluminio. *b)* flóculo de arcillas en «castillo de naipes», por ejemplo, la bentonita.



Enlaces cruzados del poli (HEMA): poli (2-hidroxietilmetacrilato) con el etilenglicol dimetacrilato (EGDMA)



(a) (b)

Figura 6.10 Copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno). *a)* Formación de micelas. *b)* Formación de una fase de gel cúbica por condensación de las micelas.

tados en estado deshidratado, estos polímeros se hinchan y llenan una cavidad corporal o dan forma a los tejidos circundantes. También se usan para fabricar implantes que liberan fármacos, como antibióticos, de forma prolongada a las zonas próximas al implante.

Los geles de ***tipo II*** se mantienen unidos por enlaces intermoleculares mucho más débiles, como los enlaces de hidrógeno. Estos geles son termorreversibles y pasan de sol a gel al calentarlos o enfriarlos. Las soluciones de poli (alcohol vinílico), por ejemplo, se gelifican al enfriarlos por debajo de una determinada temperatura, conocida como punto de gel. Debido a sus propiedades gelificantes, los poli (alcoholes vinílicos) se utilizan como gelatinas para aplicar fármacos sobre la piel. Tras la aplicación, el gel se seca rápidamente, dejando una película plástica de fármaco en íntimo contacto con la piel. Las soluciones acuosas concentradas de copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) de peso molecular elevado, comercializados con el nombre de surfactantes Pluronic® o Synperonic®, forman geles al calentarlos. Estos compuestos son anfifílicos y muchos de ellos forman micelas con un núcleo hidrófobo constituido por los bloques de poli(oxipropileno) rodeados por una cubierta de cadenas de poli(oxietileno) hidrófilas. A veces, el agua disuelve peor estos compuestos a temperaturas superiores y si se calienta una solución con una concentración superior a la concentración micelar crítica, se forman más micelas. Si la solución está suficientemente concentrada, puede producirse la gelificación debido a que las micelas se condensan tanto que no pueden moverse (Figura 6.10). La gelificación es un proceso reversible y los geles vuelven al estado de sol al enfriarse.

AGENTES TENSIOACTIVOS

Debido a su estructura química, algunos compuestos tienden a acumularse en la separación entre las dos fases. Esos compuestos se denominan anfifilos, agentes tensioactivos o surfactantes. Su adsorción a las diferentes superficies de contacto entre sólidos, líquidos y gases provoca algunos cambios en las características de dicha superficie, que tienen una gran importancia en farmacia. Así, por ejemplo, la reducción de la tensión de superficie de contacto entre el aceite y el agua facilita la formación de emulsiones, la adsorción de surfactantes sobre partículas insolubles permite dispersar esas partículas en forma de suspensión, su adsorción sobre superficies sólidas facilita la humidificación de esas superficies y la incorporación de compuestos insolubles con micelas de surfactante puede dar lugar a soluciones claras.

Los compuestos tensioactivos se caracterizan por poseer dos regiones diferentes en su estructura química, denominadas hidrófila (con afinidad por el agua) e hidrófoba (que repele el agua). Se conoce como anfipatía la existencia de esas dos regiones en una molécula y, por consiguiente, las moléculas suelen recibir el nombre de anfipáticas. Las partes hidrófobas suelen ser cadenas de hidrocarburos saturados o insaturados o, con menos frecuencia, anillos aromáticos o heterocíclicos. Las regiones hidrófilas pueden ser aniónicas, catiónicas o no iónicas. Generalmente, los surfactantes se clasifican atendiendo a la naturaleza del grupo hidrófilo. En la Tabla 6.3 se recogen algunos ejemplos típicos.

También se conocen muchos fármacos que son tensioactivos, debido a su carácter anfipático. Las partes hidrófobas de estos fármacos suelen ser más complejas que las de los agentes tensioactivos típicos y están compuestas por anillos aromáticos o heterocíclicos. Como ejemplos podemos citar los tranquilizantes, como la clorpromacina, que se basan en el sistema de anillos fenotiacínicos tricíclicos de gran tamaño; los antidepresivos, como la imipramina, que poseen también sistemas de anillos tricíclicos, y los antihistamínicos, como la difenhidramina, que se basan en un grupo difenilmetano. Se pueden encontrar más ejemplos de fármacos tensioactivos en la obra de Attwood y Florence (1983).

Actividad superficial

Estos compuestos deben su actividad superficial a la doble estructura de las moléculas anfipáticas, una característica exclusiva de los mismos, consecuencia de su adsorción a la superficie de contacto solución-aire y mediante la cual la región hidrófoba de la molécula «escapa» del entorno acuoso hostil protruyendo hacia la fase de vapor situada por encima. Asimismo, cuando se produce la adsorción en la superficie de contacto entre soluciones no acuosas, el grupo hidrófobo queda en solución en la fase no acuosa y el grupo hidrófilo permanece en contacto con la solución acuosa.

Las moléculas presentes en la superficie de un líquido no están rodeadas completamente por otras moléculas similares, como sucede en el seno del líquido. Debido a ello, las moléculas del resto de la solución ejercen sobre

Tabla 6.3 Clasificación de los agentes tensioactivos

	Hidrófobos	Hidrófilos
Aniónicos		
Dodecanoato sódico	$CH_3(CH_2)_{10}$	COO^-Na^+
Dodecil (lauril) sulfato sódico	$CH_3(CH_2)_{11}$	$OSO_3^-Na^+$
Dioctil sulfosuccinato sódico	$CH_3(CH_2)_7.OOC.CH$	$SO_3^-Na^+$
	$CH_3(CH_2)_7.OOC.CH_2$	
Catiónicos		
Bromuro hexadecil trimetil amónico (Cetrimida)	$CH_3(CH_2)_{15}$	$N^+(CH_3)_3Br^-$
Yoduro de dodecil piridinio	$CH_3(CH_2)_{11}$	$N^+H\ I^-$
No iónicos		
Éter hexaoxietileno monohexadecil	$CH_3(CH_2)_{15}$	$(OCH_2CH_2)_6OH$
Monooleato polioxietileno sorbitán (polisorbato 80)	$C_{17}H_{33}$	$COOCH_2 \cdot CH_2(CH_2CH_2O)_nOCH_2$ $HO(CH_2CH_2O)_nCH$ $HO(OCH_2CH_2)_n$ $(CH_2CH_2O)_nOH$ $HO(OCH_2CH_2)_n$ $(CH_2CH_2O)_nOH$ $(CH_3CH_2O)_nOH$
Monooleato de sorbitán	$C_{17}H_{33}$	$COOCH_2CH$ OH HO OH
Anfolíticos *N*-dodecil alanina	$CH_3(CH_2)_{11}$	$NH_2^+.CH_2.CH_2.COO^-$
Lecitina	$C_{17}H_{35}$ $C_{17}H_{35}$	$COO.CH_2$ $COO.CH$ $CH_2-O-P(O^-)=O-O(CH_2)_2.N^+(CH_3)_3$

las moléculas de la superficie una fuerza neta de atracción hacia el interior, que induce a la superficie a contraerse. La contracción de la superficie es espontánea, es decir, se acompaña de una disminución de la energía libre. Por consiguiente, la superficie contraída representa un estado de mínima energía libre y cualquier intento de expandir la superficie implica un aumento de la misma. La tensión superficial mide la fuerza de contracción de la superficie. Las moléculas tensioactivas en solución acuosa se orientan en la superficie alejando el grupo hidrófobo de la fase acuosa y consiguiendo de ese modo un estado de mínima energía libre. Debido a ello, algunas de las moléculas acuosas de la superficie son sustituidas por grupos no polares. Las fuerzas de atracción entre estos grupos y las moléculas de agua, o entre los propios grupos, es menor que las que existen entre las moléculas de agua. De este modo, se reduce la fuerza de contracción de la superficie y, por consiguiente, la tensión superficial.

En la superficie de contacto entre dos líquidos inmiscibles existe un desequilibrio parecido de las fuerzas de atracción. Generalmente, el valor de la tensión de

superficie de contacto se sitúa entre los de las tensiones superficiales de los dos líquidos implicados, excepto cuando existe una interacción entre ambos. La intrusión de moléculas tensioactivas en la superficie de contacto entre dos líquidos inmiscibles reduce la tensión de superficie de contacto, en algunos casos hasta un valor tan bajo que se produce una emulsificación espontánea de los dos líquidos.

Formación de micelas

La tensión superficial de una solución surfactante disminuye gradualmente al aumentar la concentración, debido a que penetran más moléculas de surfactante en la capa superficial o de superficie de contacto. Sin embargo, a una concentración determinada esta capa se satura y se produce otra forma de protección del grupo hidrófobo del surfactante frente al medio acuoso, que consiste en la formación de agregados (habitualmente esféricos) de dimensiones coloidales, denominados ***micelas.*** Las cadenas hidrófobas forman un núcleo de la micela y quedan protegidas del entorno acuoso por la cubierta circundante constituida por los grupos hidrófilos, que mantienen la solubilidad en el agua.

Se denomina ***concentración micelar crítica*** o CMC a la concentración a la que empiezan a formarse las micelas en una solución. Este comienzo puede detectarse mediante distintas técnicas experimentales. Se observa un cambio en la pendiente cuando se representan gráficamente algunas propiedades físicas como la tensión superficial, la conductividad, la presión osmótica, la solubilidad y la intensidad de la dispersión de la luz en función de la concentración (Figura 6.11), y se

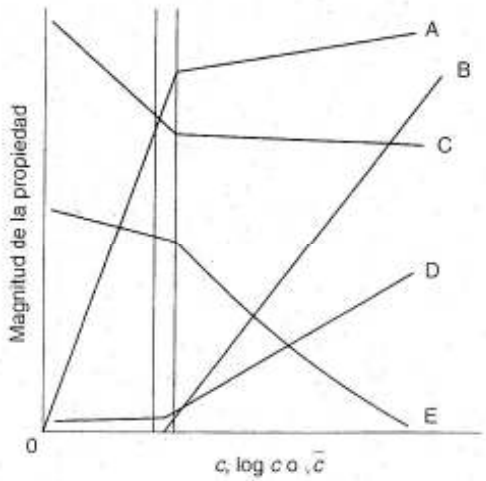


Figura 6.11 Propiedades en solución de un surfactante iónico en función de la concentración, *c*. *A)* Presión osmótica (en función de *c*); *B)* solubilidad de un solubilizado no hidrosoluble (en función de *c*); *C)* intensidad de la dispersión de la luz producida por la solución (en función de *c*); *D)* tensión superficial (en función de log *c*); *E)* conductividad molar (en función de $\sqrt{c}$).

pueden usar esas técnicas para medir la CMC. La CMC disminuye al aumentar la longitud de las cadenas hidrófobas. En los surfactantes no iónicos, que suelen estar formados por una cadena hidrocarbonada y otra oxietilénica (véase Tabla 6.3), al aumentar la longitud de las cadenas oxietilénicas hidrófilas aumenta también la CMC. La adición de electrólitos a los surfactantes iónicos reduce la CMC e incrementa el tamaño de las micelas. Este efecto se explica simplemente por una reducción de las fuerzas de repulsión entre los grupos de cabeza cargada de la micela, que permite que las micelas crezcan y reduce además el trabajo necesario para su formación.

La razón principal para la formación de las micelas es la consecución de un estado de mínima energía libre. La variación de la energía libre de un sistema, ΔG, depende de las variaciones en la entropía, S, y la entalpía, H, de acuerdo con la expresión $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. En un sistema micelar a temperaturas normales, la entropía es con diferencia el término más importante a la hora de determinar las variaciones en la energía libre ($T\Delta S$ representa aproximadamente el 90-95% de ΔG). La explicación más aceptada para la variación de la entropía se basa en la estructura del agua. El agua posee un grado de organización relativamente elevado debido a los enlaces de hidrógeno entre moléculas vecinas. Si se añade al agua un soluto iónico o muy polar, romperá esta estructura, pero las moléculas de soluto pueden formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua que compensan con creces la ruptura o distorsión de los enlaces existentes en el agua pura. De este modo, los materiales iónicos y polares suelen ser muy solubles en agua. No se observa esa compensación con los grupos no polares y, por consiguiente, son menos solubles en agua, ya que las moléculas de agua forman grupos estructurados adicionales alrededor de la región no polar. Este incremento de la organización de las moléculas del agua alrededor de los grupos hidrófobos produce un importante cambio negativo en la entropía. Para contrarrestar este cambio y conseguir un estado de mínima energía libre, los grupos hidrófobos tienden a alejarse de la fase acuosa, ya sea orientándose en la superficie de contacto con la cadena hidrocarbonada lejos de la fase acuosa o asociándose en micelas. Esta tendencia de las sustancias hidrófobas a apartarse del agua debido a la intensa atracción entre las moléculas de agua y no por el soluto hidrófobo se ha denominado ***enlace hidrófobo.*** Sin embargo, como de hecho no existe ninguna unión real entre los grupos hidrófobos, es mejor denominar efecto hidrófobo a este fenómeno. Cuando los grupos no polares se aproximan hasta tocarse, disminuye el número total de moléculas de agua en contacto con dichos grupos. La formación de este enlace hidrófobo equivale a la retirada parcial del hidrocarburo de un medio acuoso y a la consiguiente pérdida de la organización similar a la del hielo que siempre rodea las moléculas hidrófobas. El aumento de la entropía y la disminución de la energía libre que acompañan a esta pérdida de estructura favorecen energéticamente la formación del enlace hidrófobo. Otra hipótesis sobre la reducción de la energía libre des-

taca el aumento de la libertad interna de las cadenas hidrocarbonadas que se observa cuando dichas cadenas pasan de un medio acuoso, en el que su movimiento está limitado por las moléculas de agua unidas por el hidrógeno, al interior de la micela. Se ha sugerido que el principal factor hidrófobo en la micelización es el aumento de la movilidad de las cadenas hidrocarbonadas y, por supuesto, su atracción mutua.

Conviene destacar que las micelas están en equilibrio dinámico con moléculas de monómero en solución, disgregándose y volviendo a formarse continuamente. Éste es el factor que distingue las micelas de otras partículas coloidales y la razón por la que reciben el nombre de ***coloides de asociación***. La concentración de monómeros surfactantes en equilibrio con las micelas se mantiene aproximadamente constante en el valor de la CMC, cuando la concentración de la solución aumenta por encima de la CMC; es decir, todo el surfactante añadido pasa a formar micelas.

Una micela típica es una estructura esférica o casi esférica constituida por unas 50-100 moléculas de surfactante. La micela tiene un radio ligeramente inferior al de la cadena hidrocarbonada extendida (aproximadamente 2,5 nm), y su núcleo interior posee las propiedades de un hidrocarburo líquido. En las micelas iónicas, aproximadamente el 70-80% de los contraiones son atraídos a las proximidades de la micela, lo que reduce la carga general. La capa compacta que envuelve el núcleo de una micela iónica, que contiene los grupos de cabeza y los contraiones unidos, se denomina ***capa de Stern*** [Figura 6.12(a)]. La superficie externa de la capa de Stern es la superficie de deslizamiento de la micela. El núcleo y la capa de Stern forman en conjunto lo que se conoce como «micela cinética». La capa de Stern está rodeada por una capa difusa denominada ***doble capa eléctrica de Gouy-Chapman,*** que contiene los demás contraiones necesarios para neutralizar la carga de la micela cinética. El espesor de la capa doble depende de la fuerza iónica de la solución y se comprime considerablemente en presencia de un electrólito. Las micelas no iónicas poseen un núcleo hidrófobo rodeado por una cubierta de cadenas oxietilénicas, que a menudo recibe el nombre de ***capa en empalizada*** [Figura 6.12(b)]. Además de las moléculas acuosas que están unidas por el hidrógeno a las cadenas oxietilénicas, esta capa también puede atrapar mecánicamente un número considerable de moléculas de agua. Debido a ello, las micelas de surfactantes no iónicos suelen estar muy hidratadas. La superficie exterior de la capa en empalizada forma la superficie de deslizamiento; es decir, las moléculas hidratantes forman parte de la micela cinética.

Solubilización

Como ya hemos mencionado previamente, podemos considerar que el núcleo interno de una micela posee las propiedades de un hidrocarburo líquido y, por consiguiente, es capaz de disolver materiales solubles en esos líquidos. Se denomina solubilización a este proceso por el cual sustancias insolubles o parcialmente solubles en agua pasan a una solución acuosa incorporándose a micelas. El lugar de la solubilización dentro de la micela depende fundamentalmente de la naturaleza química del solubilizado. Generalmente se acepta que los solubilizados no polares (p. ej., hidrocarburos alifáticos) se disuelven en el núcleo hidrocarbonado [Figura 6.13(a)]. Los compuestos insolubles en agua que contienen grupos polares se orientan con el grupo polar en la superficie de la micela iónica entre los grupos micelares de cabeza cargada y los grupos hidrófobos incrustados en el núcleo hidrocarbonado de la micela [Figura 6.13(b)]. Los solubilizados ligeramente polares sin una estructura anfifílica diferenciada se reparten entre la superficie y el núcleo de la micela [Figura 6.13(c)]. Los surfactantes polioxietilados no iónicos también pueden solubilizarse en la cubierta polioxietilénica (capa en empalizada) que rodea el

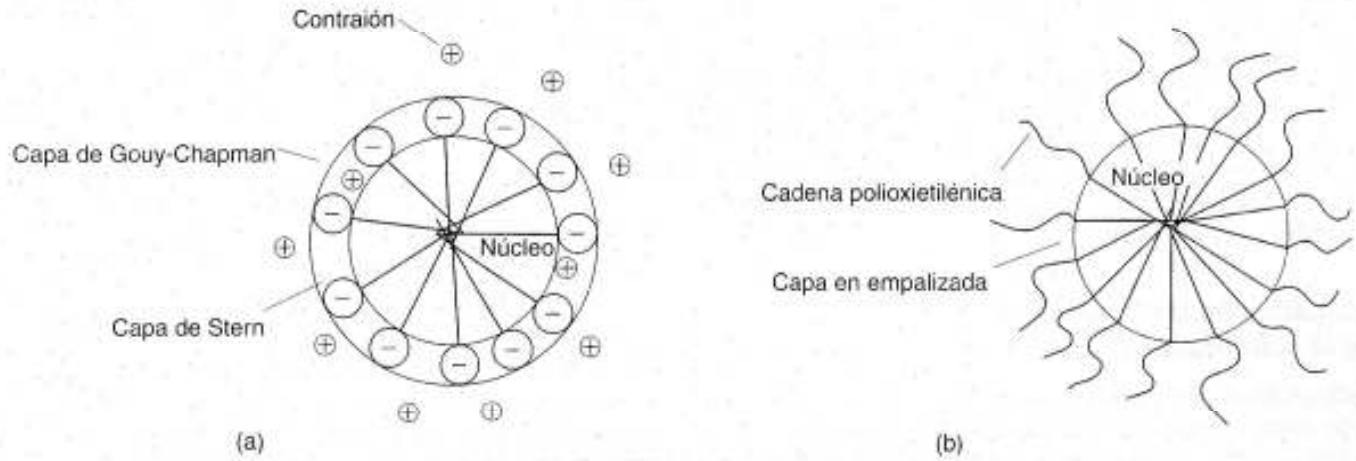


Figura 6.12 Representación esquemática de las micelas de *a)* un surfactante iónico y *b)* un surfactante no iónico.

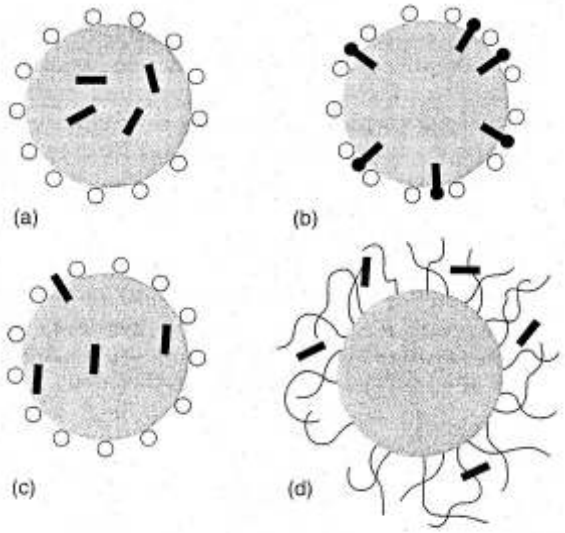


Figura 6.13 Representación esquemática de las zonas de solubilización en las micelas iónicas y no iónicas. *a)* Solubilizado no polar; *b)* solubilizado anfipático; *c)* solubilizado ligeramente polar; *d)* solubilizado polar en una cubierta polioxietilénica de una micela no iónica.

núcleo [Figura 6.13(d)]; así, por ejemplo, el ácido *p*-hidroxibenzoico se sitúa totalmente en esta región, unido por enlaces de hidrógeno a los grupos oxietileno, mientras que los ésteres, como los parabenos, se ubican en la unión entre la cubierta y el núcleo.

Se denomina ***concentración aditiva máxima*** (CAM) a la cantidad máxima de solubilizado que se puede incorporar a un sistema determinado a una concentración fija. El método más sencillo para determinar la CAM consiste en preparar una serie de viales que contienen solución de surfactante con una concentración conocida. Se van añadiendo concentraciones crecientes de solubilizado y se sellan y agitan los viales hasta que se alcanzan las condiciones de equilibrio. Se puede determinar la máxima concentración de solubilizado que forma una solución transparente mediante la inspección visual, o mediante mediciones de extinción o de turbidez de las soluciones. Los datos de solubilidad se expresan mediante una curva de solubilidad/concentración o en forma de diagramas de fases. Es preferible usar el segundo método, ya que un diagrama de fases de tres componentes describe perfectamente el efecto que se produce al modificar los tres componentes del sistema: el solubilizado, el solubilizador y el disolvente.

Aplicaciones farmacéuticas de la solubilización

Aplicando el principio de la solubilización se ha preparado una gama muy amplia de fármacos insolubles, algunos de los cuales consideraremos a continuación.

Algunos compuestos fenólicos, como el cresol, el clorocresol, el cloroxilenol y el timol, se solubilizan a menudo con jabón para formar soluciones transparentes que se utilizan mucho para la desinfección. La solución de Cloroxilenol BP, por ejemplo, contiene un 5% v/v de cloroxilenol con terpineol en una solución jabonosa alcohólica.

Para solubilizar yodo pueden usarse surfactantes no iónicos; los sistemas yodo-surfactante (denominados yodóforos) son más estables que los sistemas yodo-yoduro. Son preferibles para la esterilización del instrumental, ya que producen menos problemas de corrosión. La pérdida de yodo por sublimación en las soluciones de yodóforos es significativamente menor que en las soluciones yodadas simples, como la solución de yodo NF. Se ha comprobado además que las soluciones de yodóforos pueden penetrar en los folículos pilosos de la piel, potenciando su actividad.

La baja solubilidad de los corticoesteroides en agua representa un problema en la preparación de fármacos de uso oftálmico. Esos preparados deben ser ópticamente transparentes y no pueden usarse soluciones ni suspensiones oleosas; existen muchos ejemplos del uso de surfactantes no iónicos para conseguir soluciones transparentes que resistan la esterilización. En la mayoría de los preparados se consigue la solubilización usando polisorbatos o polioxietilén sorbitán ésteres de ácidos grasos.

También se han empleado los polisorbatos no iónicos para preparar inyecciones acuosas de las vitaminas no hidrosolubles A, D, E y K.

Aunque la solubilización representa un medio excelente para obtener una solución acuosa de un fármaco insoluble en agua, conviene saber que puede alterar la actividad y las características de absorción del fármaco. En términos generales, podemos decir que en concentraciones reducidas los agentes tensioactivos incrementan la absorción, debido posiblemente a que aumentan el contacto del fármaco con la membrana absorbente, mientras que en concentraciones superiores a la CMC no tienen ningún efecto o reducen la absorción. En este último caso, el fármaco puede permanecer dentro de las micelas, de manera que disminuye la concentración disponible para la absorción. Para obtener información más detallada a este respecto conviene consultar la revisión de Attwood y Florence (1983).

Solubilización y estabilidad de los fármacos

Se ha comprobado que la solubilización modifica la velocidad de hidrólisis de los fármacos. Es probable que los compuestos no polares solubilizados dentro del núcleo hidrocarbonado de una micela estén más protegidos frente al ataque de las sustancias hidrolizantes que los compuestos más polares que se localizan más cerca de la superficie micelar. Por ejemplo, la hidrólisis alcalina de la benzocaína y la homatropina es

más lenta en presencia de distintos surfactantes no iónicos; la benzocaína, menos polar, alcanza más estabilidad que la homatropina debido a que penetra más profundamente en la micela. Un factor importante a la hora de considerar la degradación de un fármaco localizado cerca de la superficie micelar es la naturaleza iónica del agente tensioactivo. Frente a la hidrólisis catalizada por álcalis, las micelas aniónicas deben recibir mayor protección debido a la repulsión del grupo atacante OH^-. En el caso de las micelas catiónicas sucede lo contrario. Aunque se ha podido confirmar este patrón, también se observa una mayor protección de las micelas catiónicas, lo que parece indicar que en estos casos los grupos de cabezas polares de carga positiva retienen los grupos OH^- y bloquean de ese modo su penetración en la micela.

También se ha observado la protección frente a la degradación oxidativa con los sistemas solubilizantes.

Como hemos señalado anteriormente, algunos fármacos pueden ser tensioactivos. Esos fármacos forman micelas y se ha comprobado que esta autoasociación incrementa la estabilidad de los fármacos en algunos casos. Así, por ejemplo, se ha comprobado que las soluciones micelares de penicilina G son 2,5 veces más estables que las soluciones monoméricas en condiciones de pH y fuerza iónica constantes.

Detergencia

La detergencia es un proceso complejo por el cual se utilizan surfactantes para eliminar materiales extraños de las superficies de los sólidos, ya sea para suprimir la suciedad de las ropas o para limpiar las superficies corporales. El proceso incluye muchas de las acciones características de los surfactantes específicos. Así, por ejemplo, el surfactante debe poseer una buena capacidad humectante, para que el detergente pueda entrar en íntimo contacto con la superficie a limpiar. El detergente debe tener la capacidad de eliminar la suciedad en el seno del líquido; reduce las tensiones de superficie de contacto suciedad/agua y sólido/agua y, por consiguiente, la fuerza de adhesión entre la suciedad y el sólido. Una vez eliminada, el surfactante puede adsorberse a la superficie de la partícula, creando barreras de carga y de hidratación que impiden que vuelva a depositarse. Si la suciedad es grasa, puede emulsificarse o solubilizarse.

SISTEMAS DISPERSOS GRUESOS

Suspensiones

Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa en la que partículas insolubles, generalmente de más de 1 μm de diámetro, están dispersas en un medio líquido, normalmente acuoso.

Una suspensión acuosa es una forma farmacéutica muy útil para administrar un fármaco insoluble o poco soluble. La enorme superficie del fármaco dispersado asegura una gran disponibilidad para la disolución y, por consiguiente, para la absorción. Las suspensiones acuosas pueden usarse también para la administración parenteral y oftálmica y representan una forma apropiada para la aplicación de sustancias dermatológicas sobre la piel. Las suspensiones se emplean también en veterinaria, siendo uno de los mejores aliados en el control de los insectos. Los pesticidas se presentan a menudo en forma de suspensiones para su uso como fungicidas, insecticidas, ascaricidas y herbicidas.

Una suspensión aceptable debe poseer algunas cualidades deseables, entre otras el material suspendido no debe sedimentar demasiado rápido; las partículas que se posan en el fondo del recipiente no deben formar una masa dura, sino que deben dispersarse fácilmente formando una mezcla uniforme al agitar el recipiente; y la suspensión no debe ser demasiado viscosa y tiene que salir libremente del frasco o fluir por una aguja de jeringuilla.

Podemos definir la estabilidad física de una suspensión farmacéutica como la situación en la que las partículas no se agregan y permanecen distribuidas uniformemente por toda la dispersión. Dado que raras veces se logra esta situación ideal, conviene añadir que si las partículas sedimentan deben volver fácilmente a la suspensión mediante una agitación moderada.

La principal diferencia entre una suspensión farmacéutica y una dispersión coloidal radica en el tamaño de las partículas dispersas: las partículas relativamente grandes de una suspensión son propensas a sedimentar debido a la fuerza de la gravedad. Aparte de esto, las suspensiones comparten la mayoría de las propiedades de los sistemas coloidales. Remitimos al lector al Capítulo 23 si desea obtener información detallada sobre la preparación de las suspensiones.

Floculación controlada

De acuerdo con la teoría DLVO, se considera estable una suspensión en la que todas las partículas permanecen diferenciadas. Sin embargo, en las suspensiones farmacéuticas, en las que las partículas sólidas son mucho más gruesas, ese sistema sedimentaría debido al tamaño de las partículas. Las fuerzas de repulsión eléctrica entre las partículas permiten que se deslicen unas sobre otras y se condensen ordenadamente en el fondo del recipiente, de tal modo que las partículas pequeñas llenan los resquicios existentes entre las de mayor tamaño. El líquido sobrenadante puede parecer turbio tras la sedimentación a causa de la presencia de partículas coloidales que siguen dispersas. Las partículas de la parte inferior del sedimento van siendo comprimidas gradualmente por el peso de las que se sitúan por encima. De este modo, las partículas vencen las barreras de repulsión y se condensan estrechamente. Seguidamente puede producirse

una unión física, que da lugar a la formación de «pastas» o «barros» debido a la constitución de puentes entre las partículas por el desarrollo de cristales y los efectos de la hidratación y se necesitan fuerzas más intensas que la mera agitación para dispersar el sedimento. La coagulación en el mínimo primario, a causa de la reducción del potencial zeta hasta un punto en el que predominan las fuerzas de atracción, produce así masas compactas de aspecto «cuajado» que pueden ser difíciles de dispersar.

Por otra parte, las partículas floculadas en el mínimo secundario forman una estructura unida laxamente, denominada ***floculado*** o ***floc***. Se dice que una suspensión formada por partículas en ese estado está floculada. Aunque las suspensiones floculadas sedimentan con bastante rapidez, se obtiene un sedimento voluminoso y suelto en el que los floculados conservan su estructura y las partículas vuelven fácilmente al estado de suspensión. El líquido sobrenadante es transparente debido a que las partículas coloidales están atrapadas en los floculados y sedimentan con ellos. Por consiguiente, la floculación mínima secundaria es un estado deseable para una suspensión farmacéutica.

A menos que estén muy cargadas, las partículas de más de 1 μm de radio deben demostrar un mínimo secundario suficientemente profundo para que se produzca la floculación, ya que la fuerza de atracción entre partículas, V_A, depende del tamaño de las mismas. Otros factores que contribuyen a la floculación mínima secundaria son la forma (las partículas asimétricas, especialmente las alargadas, se comportan mejor que las esféricas) y la concentración. La velocidad de floculación depende del número de partículas presentes: a mayor número de partículas se producen más colisiones y aumentan las probabilidades de floculación. Sin embargo, igual que sucede con las partículas muy cargadas, puede que haya que controlar la profundidad del mínimo secundario para inducir un estado de floculación satisfactorio. Esto puede conseguirse añadiendo electrólitos o agentes tensioactivos iónicos que reduzcan el potencial zeta y, por consiguiente, V_R, desplazando toda la gráfica DLVO para obtener un mínimo secundario satisfactorio, tal como se indica en la Figura 6.5. Se denomina ***floculación controlada*** a la obtención de un mínimo secundario satisfactorio que conduzca a la formación del floculado de este modo.

Un parámetro adecuado para valorar una suspensión es el cociente de volumen de sedimentación, F, que se define como el cociente entre el volumen sedimentado final V_u y el volumen original V_o.

$$F = V_u/V_o \qquad (6.30)$$

El cociente F informa del estado de agregación-desfloculación de una suspensión y puede representarse gráficamente, junto con el potencial zeta medido, en función de la concentración de aditivo, lo que permite valorar el estado de la dispersión a obtener de acuerdo con la teoría DLVO. Conviene examinar el aspecto del líquido sobrenadante y valorar la redispersibilidad de la suspensión.

Conviene señalar que cuando se usa el método de la floculación controlada para preparar una suspensión es importante trabajar con un pH constante o dentro de unos márgenes muy estrechos, ya que la magnitud de la carga de las partículas del fármaco puede variar considerablemente con el pH.

Otros aditivos, como los agentes utilizados para dar sabor, pueden alterar también la carga de las partículas.

Estabilización estérica de las suspensiones

Como hemos explicado anteriormente, se puede estabilizar las partículas coloidales para evitar su coagulación cuando no poseen carga utilizando un polímero no iónico: es el concepto de la estabilización estérica o de la acción protectora de los coloides. Este concepto puede aplicarse a suspensiones farmacéuticas, en las que se pueden usar resinas naturales, como el tragacanto y materiales sintéticos como los surfactantes no iónicos y los polímeros de celulosa para obtener suspensiones satisfactorias. Estos materiales pueden incrementar la viscosidad del vehículo acuoso y reducir así la velocidad de sedimentación de las partículas, pero además forman capas adsorbidas alrededor de las partículas que dificultan el acercamiento de sus superficies y la agregación para pasar al estado coagulado.

La interpenetración de las capas adsorbidas genera fuerzas de repulsión y, como hemos explicado anteriormente, las capas tienen un componente entálpico, debido a la liberación de agua de solvatación de las cadenas poliméricas y un componente entrópico, debido a la restricción del movimiento. A causa de todo esto, las partículas no suelen aproximarse entre sí a menos del doble del espesor de la capa adsorbida.

Sin embargo, como ya hemos señalado en el comentario sobre la floculación controlada, desde el punto de vista farmacéutico es mejor obtener un sistema agregado que se disperse fácilmente. Para producir este estado hay que alcanzar un equilibrio entre las fuerzas de atracción y de repulsión. Esto no es posible con todos los polímeros y puede obtenerse el equivalente a los sistemas desfloculados y apelmazados. Parece que el equilibrio de fuerzas depende del espesor y la concentración de polímero en la capa adsorbida. Estos parámetros determinan la constante de Hamaker y, por consiguiente, la fuerza de atracción, que debe ser bastante intensa para inducir una agregación de las partículas comparable a la floculación. La fuerza de repulsión estérica, que depende de la concentración y el grado de solvatación de las cadenas poliméricas, debe tener suficiente intensidad como para evitar el acercamiento de las partículas sin recubrir, pero no tanto como para evitar el dominio de la fuerza de atracción, permitiendo la agregación aproximadamente con el doble del espesor de la capa adsorbida.

Se ha observado, por ejemplo, que las capas adsorbidas de determinados copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno producen sistemas floculados satisfactorios, mientras que muchos nonil fenil etoxilatos no lo consiguen. En ambos tipos de surfantante, las fracciones moleculares que producen la repulsión estérica son cadenas oxietilénicas hidratadas, pero la concentración de las mismas en las capas adsorbidas varía, produciendo el resultado indicado anteriormente.

Problemas de humectación

Uno de los problemas que se observan al dispersar materiales sólidos en agua es que el polvo puede no humedecerse fácilmente (véase Capítulo 5). Esto puede deberse al aire atrapado o a que la superficie del sólido sea hidrófoba. La humectabilidad de un polvo puede definirse por el ángulo de contacto, θ, que forma el polvo con la superficie del líquido. Esto puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$\gamma_{S/V} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/V} \cos\theta$$

o

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{S/V} - \gamma_{S/L}}{\gamma_{L/V}} \qquad (6.31)$$

donde $\gamma_{S/V}$, $\gamma_{S/L}$ y $\gamma_{L/V}$ son las tensiones de superficie de contacto respectivas.

Para que un líquido humedezca totalmente un polvo debe disminuir la energía libre superficial a causa del proceso de inmersión. Una vez que la partícula se sumerge en el líquido, adquiere gran importancia el proceso de humectación por extensión. En la mayoría de los casos en los que interviene el agua, sólo puede reducirse el ángulo de contacto reduciendo la magnitud de $\gamma_{S/L}$ y $\gamma_{L/V}$ mediante un agente humectante. Los agentes humectantes son surfactantes que reducen $\gamma_{L/V}$ y además se adsorben a la superficie del polvo, reduciendo $\gamma_{S/V}$ de ese modo. Estos efectos reducen el ángulo de contacto y aumentan la dispersabilidad del polvo.

Pueden surgir problemas a causa de la formación de una capa adherente de partículas en suspensión sobre las paredes del recipiente, justo por encima de la línea del líquido, cuando la suspensión moja repetidamente esas paredes. Posteriormente, esta capa se seca y forma una costra dura y gruesa. Los surfactantes limitan esta adsorción recubriendo la superficie del vidrio y de las partículas, de modo que se repelen entre sí.

Propiedades reológicas de las suspensiones

Las suspensiones floculadas tienden a mostrar un flujo plástico o seudoplástico, dependiendo de la concentración, mientras que las dispersiones desfloculadas concentradas tienden a ser dilatantes. Esto significa que las suspensiones floculadas tienen una viscosidad aparente relativamente elevada cuando la fuerza de deslizamiento que se aplica es baja, pero aquélla disminuye al aumentar la tensión aplicada y vencer las fuerzas de atracción que producen la floculación. Por el contrario, las suspensiones desfloculadas concentradas tienen una viscosidad aparente reducida cuando la fuerza de deslizamiento es baja, pero aumenta al incrementar la tensión aplicada. Este efecto se debe a la repulsión eléctrica que se observa cuando las partículas cargadas se acercan a la fuerza (véase la gráfica DLVO de la energía potencial de interacción entre partículas; Figura 6.4), haciendo que éstas reboten y formen vacíos en los que penetra el líquido, dejando secas otras regiones de la dispersión. Además de los problemas reológicos que conlleva la carga de las partículas, es evidente que las propiedades reológicas de la fase continua líquida influyen también en la sedimentación.

Emulsiones

Una emulsión es un sistema constituido por dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales se dispersa a través de la otra en forma de gotas muy pequeñas. Para estabilizar la emulsión se requiere un tercer componente, el agente emulsificante.

Se denomina fase dispersa a la fase en forma de gotitas pequeñas y fase continua a aquella en la que se encuentran suspendidas las gotitas. La mayoría de las emulsiones incluyen gotitas de 0,1-100 μm de diámetro y constituyen sistemas inherentemente inestables; los glóbulos de menor tamaño demuestran un comportamiento coloidal y la estabilidad de una dispersión coloidal hidrófoba.

Las emulsiones farmacéuticas suelen estar formadas por agua y un aceite. Existen dos tipos fundamentales: de aceite en agua (o/w) y de agua en aceite (w/o), dependiendo de que la fase continua sea acuosa u oleosa. Pueden existir sistemas de emulsiones más complicados: por ejemplo, se puede suspender en agua una gotita de agua incluida en una gotita de aceite y formar una emulsión de agua en aceite en agua (w/o/w). Estos sistemas, o su contrapartida o/w/o, se denominan ***emulsiones múltiples*** y tienen interés como sistemas de administración de fármacos de acción retardada. Tradicionalmente, las emulsiones se han utilizado para presentar sustancias oleosas como el aceite de ricino y la parafina líquida, en una forma más agradable al gusto. Es posible presentar en una misma emulsión medicamentos liposolubles e hidrosolubles y los fármacos pueden absorberse mejor debido a que las sustancias emulsificadas están finamente divididas.

Un gran número de bases usadas para preparados tópicos son emulsiones, miscibles con agua, de tipo o/w y bases oleosas w/o. Se ha podido conseguir la administración de aceites y grasas por infusión intravenosa, como parte de un programa de nutrición parenteral total, utilizando agentes emulsificantes inocuos, como

la lecitina. En estos casos es importantísimo controlar el tamaño de las gotitas de la emulsión para prevenir la formación de embolias.

Microemulsiones. A diferencia de las emulsiones gruesas descritas anteriormente, las microemulsiones son sistemas homogéneos, transparentes y termodinámicamente estables. Además, se forman espontáneamente al mezclar los componentes en las proporciones apropiadas. Pueden ser dispersiones de aceite en agua o de agua en aceite, pero las gotitas son mucho más pequeñas (5-140 nm) que las de las emulsiones gruesas. En esencia son sistemas micelares hinchados, pero obviamente es difícil distinguir entre una micela que contiene aceite solubilizado y una gotita de aceite rodeada por una capa interfacial compuesta fundamentalmente de surfactante.

Un requisito esencial para su formación y estabilidad es la obtención de una tensión de superficie de contacto muy baja. Generalmente no es posible reducir adecuadamente la tensión de superficie de contacto con un solo surfactante y es necesario añadir al preparado un segundo anfifílico, habitualmente un alcohol de cadena media. El segundo anfifílico recibe el nombre de ***cosurfactante.***

Aunque las microemulsiones presentan muchas ventajas sobre las emulsiones gruesas, especialmente su transparencia y estabilidad, su preparación requiere cantidades muy superiores de surfactante, lo que restringe la elección de los componentes aceptables.

Teoría de la estabilización de emulsiones

Películas de superficie de contacto. Cuando se agitan juntos dos líquidos inmiscibles, como parafina líquida y agua, se forma una emulsión pasajera. La subdivisión de una de las fases en pequeños glóbulos incrementa considerablemente la superficie y, por consiguiente, la energía libre interfacial del sistema. Por tanto, el sistema es termodinámicamente inestable, lo que hace que la fase dispersa adopte primero la forma de gotitas esféricas (la forma de menos superficie para un volumen determinado) y que esas gotitas se junten después, con la consiguiente separación de las fases, el estado de menor energía libre superficial.

La adsorción de un agente tensioactivo a la superficie de contacto de los glóbulos reduce la tensión de la superficie de contacto o/w, lo que facilita el proceso de emulsificación y puede aumentar la estabilidad. Sin embargo, si se usa un agente tensioactivo, como el dodecil sulfato sódico, después de dejarlo reposar durante algún tiempo, seguirá separándose en las fases que lo componen. Por otra parte, sustancias como la acacia, que sólo son ligeramente tensioactivas, producen emulsiones estables. La acacia forma una película interfacial viscosa y resistente alrededor de los glóbulos y se cree que las características de la película interfacial son muy importantes para la estabilidad de las emulsiones.

Los trabajos pioneros sobre la estabilidad de las emulsiones publicados por Schulman y Cockbain en 1940 demostraban que una mezcla de un alcohol hidrosoluble, como el colesterol, y un agente tensioactivo, como el cetil (hexadecil) sulfato sódico, podía formar una película condensada de complejos estables en la superficie de contacto aceite/agua. Esta película era muy viscosa, bastante flexible para permitir la distorsión de las gotitas, resistente a la rotura y con una tensión de superficie de contacto inferior a la producida por cualquiera de los componentes por separado. La emulsión producida era estable; la carga generada por el cetil sulfato sódico contribuía a esa estabilidad, tal como se ha descrito en el caso de las dispersiones coloidales liófobas. Para que se forme un complejo estable en la superficie de contacto, la molécula debe tener la «forma» correcta y Schulman y Cockbain comprobaron que el cetil sulfato sódico estabilizaba una emulsión de parafina líquida cuando el componente liposoluble era el alcohol elaidílico (el isómero *trans*), pero no cuando se usaba el alcohol oleico, el isómero *cis*.

En la práctica, los componentes liposoluble e hidrosoluble se disuelven en las fases apropiadas y cuando se mezclan las dos fases se forma el complejo en la superficie de contacto. También puede usarse una cera emulsificante constituida por una mezcla de los dos componentes. La cera se dispersa en la fase oleosa y después se añade la fase acuosa a la misma temperatura. En la Tabla 6.4 se incluyen algunos ejemplos de esas mezclas.

Este principio se aplica igualmente a los agentes emulsificantes no iónicos. Por ejemplo, las mezclas de ésteres de sorbitán monooleato y de sorbitán polioxietileno (p. ej., polisorbato 80) poseen buenas propiedades emulsificantes. Los surfactantes no iónicos se usan mucho para fabricar emulsiones estables y tienen la ventaja sobre los surfactantes iónicos de que son menos tóxicos y menos sensibles a los electrólitos y las variaciones del pH. Estos emulsificantes no poseen carga, por lo que ninguna fuerza de repulsión eléctrica contribuye a la estabilidad. No obstante, es probable que estas sustancias, así como la cera emulsificante cetomacrogol incluida en la Tabla 6.4, estabilicen esté-

Tabla 6.4 Ceras emulsificantes

Producto	Componente liposoluble	Componente hidrosoluble
Cera emulsificante (aniónica)	Alcohol cetostearílico	Lauril (dodecil) sulfato sódico
Cera emulsificante cetrimida (catiónica)	Alcohol cetostearílico	Cetrimida (hexadecil trimetil bromuro amónico)
Cera emulsificante cetomacrogol (no iónica)	Alcohol cetostearílico	Cetomacrogol (monohexadecil éter polioxietilénico)

ricamente las emulsiones, tal como hemos explicado previamente.

Coloides hidrófilos como estabilizadores de emulsiones. Algunos coloides hidrófilos se emplean en farmacia como agentes emulsificantes: proteínas (gelatina, caseína) y polisacáridos (acacia, derivados de la celulosa y alginatos). Estos materiales, que demuestran generalmente poca actividad superficial, se adsorben a la superficie de contacto aceite/agua y forman múltiples capas. Esas multicapas poseen propiedades viscoelásticas, son resistentes a la ruptura y presumiblemente forman barreras mecánicas contra la fusión. No obstante, algunas de esas sustancias tienen grupos químicos que se ionizan; por ejemplo, la acacia está formada por sales de ácido arábico, y las proteínas contienen grupos amino y carboxílico y producen una repulsión electrostática que constituye una barrera adicional contra la fusión. La mayoría de los derivados de la celulosa carecen de carga. No obstante, en estudios con suspensiones de sólidos se ha observado que estas sustancias se estabilizan estéricamente y es probable que exista un efecto parecido con las emulsiones.

Partículas sólidas en la estabilización de emulsiones. Las emulsiones pueden estabilizarse con partículas sólidas finamente divididas si son humedecidas preferentemente por una de las fases y poseen suficiente adhesión mutua para formar una película alrededor de las gotitas dispersas.

Las partículas sólidas permanecen en la superficie de contacto siempre que se forme un ángulo de contacto θ estable entre la superficie de contacto líquido/líquido y la superficie del sólido. Las partículas deben tener además una masa reducida para que la fuerza de gravitación no altere el equilibrio. Si el sólido es humedecido preferentemente por una de las fases, son más las partículas que pueden acomodarse en la superficie de contacto si ésta es de forma convexa hacia dicha fase. En otras palabras, el líquido cuyo ángulo de contacto (medido a través del líquido) sea inferior a 90° formará la fase continua (Figura 6.14). Los hidróxidos de aluminio y de magnesio y arcillas, como la bentonita, son humedecidos preferentemente por el agua y estabilizan las emulsiones o/w, como la emulsión de parafina líquida e hidróxido de magnesio. El negro carbón y el talco son más humedecidos por los aceites y estabilizan las emulsiones w/o.

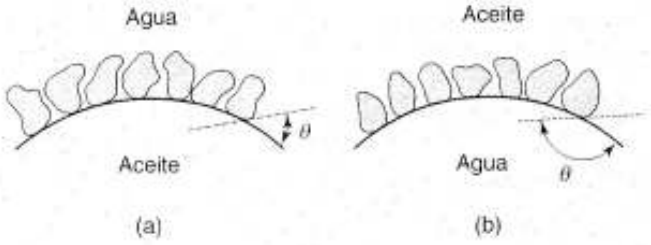


Figura 6.14 Estabilización de emulsiones con partículas sólidas. *a)* El sólido es humidificado preferentemente por el agua, dando lugar a una emulsión o/w; *b)* el sólido es humidificado preferentemente por el aceite, dando lugar a una emulsión w/o.

Tipo de emulsiones

Cuando se agitan juntos agua, un aceite y un agente emulsificante, ¿de qué depende que se forme una emulsión o/w o w/o? Hay que considerar una serie de procesos simultáneos, como la formación de gotitas, la agregación y fusión de las gotitas y la formación de una película de superficie de contacto. Cuando se agitan juntos aceite y agua, ambas fases forman inicialmente gotitas. La fase que persiste durante más tiempo en forma de gotitas constituirá la fase dispersa y quedará rodeada por la fase continua, formada por las gotitas que se fusionan más rápidamente. El número relativo de gotitas y, por consiguiente, las probabilidades de colisión, dependerán de los volúmenes de las fases y de las tensiones de las superficie de contactos; cuanto mayor sea el número de gotitas, mayores serán las posibilidades de colisión, de manera que la fase presente en mayor cantidad deberá convertirse finalmente en la fase continua. No obstante, son frecuentes las emulsiones que contienen bastante más del 50% de fase dispersa.

Un factor más importante es la tensión de superficie de contacto producida por la adsorción del emulsificador a la superficie de contacto o/w. Esas películas alteran significativamente la velocidad de fusión, ya que actúan como barreras físicas y químicas contra la coalescencia. Como hemos explicado en la sección anterior, la barrera presente en la superficie de una gotita de aceite puede formarse a causa de los grupos con carga eléctrica que producen repulsión entre las gotitas que se acercan entre sí, o a causa de la repulsión estérica, de origen entálpico, que generan las cadenas poliméricas hidratadas. Cuanto mayor sea el número de moléculas cargadas presentes, o de cadenas poliméricas hidratadas en la superficie de contacto, mayor será la tendencia a reducir la fusión de las gotitas de aceite. Por otra parte, la barrera interfacial que impide el acercamiento de las gotitas de agua se debe fundamentalmente a la parte no polar o hidrocarbonada de la película interfacial. Cuanto más largas sean las cadenas hidrocarbonadas y más moléculas haya por unidad de superficie de la película, mayor será la tendencia a evitar la fusión de las gotitas de agua. Así podemos decir en términos generales que es el predominio de las características polares o no polares del agente emulsificante lo que más contribuye al tipo de emulsión que se forma.

Teniendo en cuenta la influencia de las características polares/no polares del agente emulsificante, podría parecer que el tipo de emulsión formada dependería de la solubilidad relativa del agente emulsificante, siendo la fase continua aquella en la que es más soluble. Ésta es la expresión de la ley de Bancroft, una observación empírica efectuada en 1913.

Todo lo anterior nos ayuda a explicar por qué los agentes tensioactivos cargados, como los oleatos de sodio y de potasio, que están muy ionizados y poseen grupos polares muy fuertes, favorecen las emulsiones o/w, mientras que los jabones de calcio y de magnesio, que están poco disociados, tienden a producir emulsiones w/o. Asimismo, los ésteres no iónicos de sorbitán favorecen las emulsiones w/o, mientras que los ésteres polioxietilénicos de sorbitán, más hidrófilos, producen emulsiones o/w.

Debido al mecanismo de estabilización implicado, los grupos polares constituyen barreras contra la coalescencia mucho mejores que sus equivalentes no polares. Así se explica que se puedan preparar emulsiones o/w con más del 50% de fase dispersa y que las emulsiones w/o estén limitadas a este respecto y se inviertan (cambian de tipo) si existe una cantidad significativa de agua.

Equilibrio hidrófilo-lipófilo. El sistema de equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) aprovecha la circunstancia de que una barrera interfacial más hidrófila favorece las emulsiones o/w, mientras que una barrera menos polar favorece las emulsiones w/o para valorar los surfactantes y los agentes emulsificantes. El sistema EHL fue ideado por Griffin en 1949. A un agente emulsificante se le asigna un número EHL, que es característico de su polaridad relativa. Aunque originalmente fue concebido para agentes emulsificantes no iónicos con grupos hidrófilos polioxietilénicos, posteriormente se ha aplicado con resultados variables a otros grupos surfactantes, tanto iónicos como no iónicos.

Mediante este sistema de números se establece un intervalo EHL de eficacia óptima para cada clase de surfactante, tal como se puede ver en la Figura 6.15. Éste es un método empírico, pero permite comparar diferentes tipos químicos de agentes emulsificantes.

Existen varias fórmulas para calcular los valores EHL de los surfactantes no iónicos. Podemos calcular los valores para los polisorbatos (Tweens) y los ésteres de sorbitán (Spans) con la fórmula:

$$\text{EHL} = (E + P)/5 \qquad (6.32)$$

donde E es el porcentaje de peso de cadenas oxietilénicas y P es el porcentaje de peso de grupos alcoholes polihídricos (glicerol o sorbitol) de la molécula. Si el surfactante contiene sólo polioxietileno como grupo hidrófilo, podemos usar una forma simplificada de la ecuación:

$$\text{EHL} = E/5 \qquad (6.33)$$

También es posible calcular los valores EHL directamente a partir de la fórmula química empleando números de grupos determinados empíricamente. En ese caso, la fórmula queda así:

$$\text{EHL} = 7 + \Sigma(\text{número de grupos hidrófilos}) - \Sigma(\text{número de grupos lipófilos}) \qquad (6.34)$$

En la Tabla 6.5 se indican los números de grupos de algunos grupos muy usados. Finalmente, se puede obte-

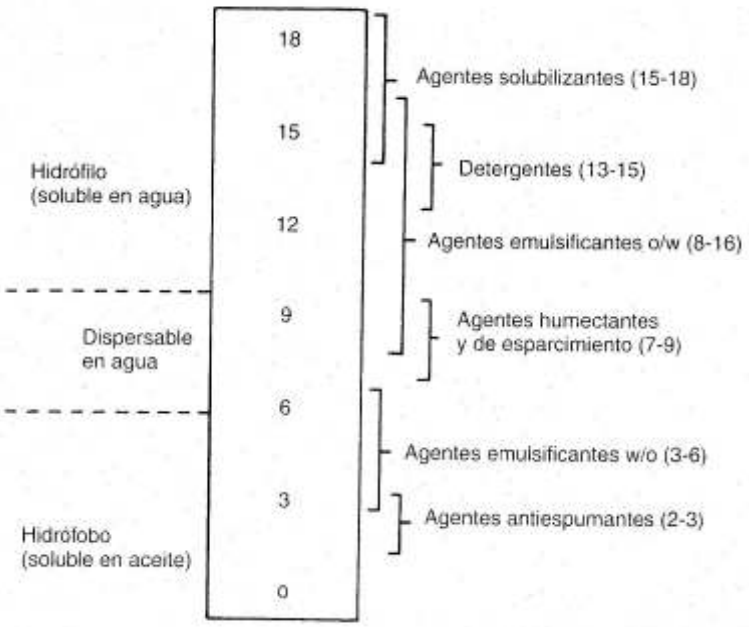


Figura 6.15 Escala EHL para la clasificación de la función surfactante.

Tabla 6.5 Contribuciones de los grupos a los valores EHL

Grupo	Contribución	Grupo	Contribución
SO_4Na	+38,7	COOK	+21,1
COONa	+19,1	SO_3Na	+11
N (amina terciaria)	+9,4	Éster (anillo sorbitán)	+6,8
Éster (libre)	+2,4	COOH	+2,1
OH (libre)	+1,9	–O–(éter)	+1,3
OH (sorbitán)	+0,5	CH, CH_2, etc.	
CF_2, CF_3	–0,870	(alquil)	–0,475
OCH_2CH_2	+0,33	$OCH(CH_3)CH_2$	–0,15

ner el EHL de ésteres de ácidos grasos y alcoholes polihídricos, como el gliceril monoestearato, a partir del valor de saponificación, S, del éster, y el número de ácido, A, del ácido graso, mediante la fórmula:

$$\text{EHL} = 20\,[1 - S/A] \qquad (6.35)$$

Se ha sugerido además que determinados agentes emulsificantes de un valor EHL dado funcionan mejor con una fase oleosa específica y esto ha dado origen al concepto de ***valor EHL necesario*** para cualquier aceite o combinación de aceites. Sin embargo, esto no significa necesariamente que todo surfactante que tenga el valor EHL necesario produzca una buena emulsión, ya que determinados surfactantes pueden interactuar con el aceite, con otro componente de la emulsión o incluso entre sí.

Por las razones mencionadas anteriormente, las mezclas de agentes tensioactivos producen emulsiones más estables que cuando se utilizan por separado. Se asume que el EHL de una mezcla de surfactantes compuesta por una fracción x de A y $(1 - x)$ de B, equivale a la mezcla algebraica de los dos números EHL:

$$\text{EHL}_{\text{mezcla}} = x\,\text{EHL}_A + (1 - x)\,\text{EHL}_B \qquad (6.36)$$

Se ha comprobado que a un EHL óptimo para una emulsión concreta, el tamaño medio de las partículas es mínimo, y que este factor contribuye a la estabilidad del sistema de emulsión. En el Capítulo 23 se comenta el uso de los valores EHL en la preparación de emulsiones.

Viscosidad de las fases. La viscosidad de las dos fases influye hasta cierto punto en el proceso de emulsificación y en el tipo de emulsión que se forma. Cabe esperar que la viscosidad influya en la formación de la película interfacial, ya que la migración de las moléculas del agente emulsificante a la superficie de contacto aceite/agua está controlada por la difusión. En el movimiento de las gotitas previo a su fusión influye también la viscosidad del medio en el que están dispersas las gotitas.

Estabilidad de las emulsiones

Podemos definir una emulsión estable como un sistema en el que los glóbulos conservan su carácter inicial y permanecen distribuidas uniformemente por toda la fase continua. El agente emulsificante tiene la función de formar una película interfacial alrededor de las gotitas dispersas; dependiendo de las características físicas de esta barrera, las gotitas se fusionan o no al acercarse entre sí. Si la película posee carga eléctrica, las fuerzas de repulsión contribuirán a la estabilidad.

Se denomina ***craqueo*** o ***rotura*** a la separación de una emulsión en sus fases constituyentes. Se deduce que cualquier agente que destruya la película de superficie de contacto romperá la emulsión. Algunos de los factores que pueden romper una emulsión son:

- La adición de una sustancia química incompatible con el agente emulsificante y que, por consiguiente, destruye su capacidad emulsificante. Como ejemplos podemos citar los agentes tensioactivos de carga iónica contraria, como la adición de cetrimida (catiónica) a una emulsión estabilizada con oleato sodio (aniónico); la adición de iones de gran tamaño y carga contraria, como sulfato de neomicina (catiónico) a una crema acuosa (aniónica), y la adición de electrólitos, como sales de calcio y de magnesio, a emulsiones estabilizadas con agentes tensioactivos aniónicos.
- El crecimiento bacteriano: las sustancias proteicas y los agentes tensioactivos no iónicos son medios excelentes para el crecimiento bacteriano.
- Los cambios de temperatura: un aumento de la temperatura puede desnaturalizar los agentes emulsificantes proteicos y alterar las características de solubilidad de los agentes emulsificantes no iónicos: el calentamiento a más de 70 °C destruye la mayoría de las emulsiones. También la congelación rompe una emulsión; esto puede deberse a que el hielo formado destruye la película de superficie de contacto que rodea a las gotitas.

Una emulsión puede demostrar también inestabilidad de las siguientes maneras.

Floculación. Aun cuando exista una película de superficie de contacto satisfactoria alrededor de las gotitas de aceite, la mayoría de las emulsiones farmacéuticas pueden experimentar una floculación mínima secundaria, tal como hemos explicado anteriormente al hablar de la teoría DLVO de la estabilidad coloidal. Los glóbulos no se fusionan y pueden no redispersarse con la agitación. Sin embargo, debido a la cercanía de las gotitas en el

flóculo, éstas se fusionarán si se produce algún debilitamiento en las películas interfaciales. No debe confundirse la floculación con la formación de nata (véase más adelante). La primera se debe a la interacción entre las fuerzas de atracción y de repulsión y la segunda a las diferencias de densidad entre las dos fases; pueden producirse ambos fenómenos.

Inversión de fases. Como ya hemos señalado en la sección sobre los tipos de emulsiones, uno de los factores que contribuyen al tipo de emulsión que se forma es el cociente entre los volúmenes de las fases. Aunque afirmábamos allí que son habituales las emulsiones estables que contienen más del 50% de fase dispersa, si se intenta incorporar una cantidad excesiva de fases dispersa se puede romper la emulsión o invertir las fases (conversión de una emulsión o/w en w/o o viceversa). Unas esferas uniformes comprimidas al máximo ocuparán el 74,02% del volumen total, independientemente de su tamaño. Debido a ello, Ostwald propuso que una emulsión que se aproximase a esa forma de organización de las esferas alcanzaría una concentración máxima de la fase dispersa del mismo orden. Aunque es posible obtener emulsiones más concentradas, debido a la irregularidad en el tamaño de los glóbulos y a la posibilidad de deformar las partículas, las emulsiones que contienen más del 70% de fase dispersa tienden a la rotura o la inversión.

Por otra parte, cualquier aditivo que modifique el equilibrio hidrófilo-lipófilo de un agente emulsificante puede alterar el tipo de emulsión; así, por ejemplo, la adición de una sal magnésica a una emulsión estabilizada con oleato sódico romperá o invertirá dicha emulsión.

La adición de un electrólito a surfactantes aniónicos y catiónicos puede anular su ionización debido al efecto de ion común y así puede formarse una emulsión w/o, aun cuando normalmente se produciría una emulsión o/w. Por ejemplo, White Liniment BP se fabrica con aceite de trementina, oleato amónico, cloruro amónico y agua. Con un agente emulsificante como el oleato amónico cabría esperar que se formase una emulsión o/w, pero el cloruro amónico anula la ionización del oleato amónico (el efecto del ion común) y se forma una emulsión w/o debido a un volumen relativamente grande de aceite de trementina.

Las emulsiones estabilizadas con agentes emulsificantes no iónicos como los polisorbatos pueden invertirse al calentarlas, debido a la rotura de los enlaces H responsables de las características hidrófilas del polisorbato; de ese modo, se altera su valor EHL y se invierte la emulsión.

Formación de nata. Muchas emulsiones forman una capa de nata al dejarlas reposar. Debido a la densidad relativa de la fase dispersa respecto de la fase continua, la primera asciende hasta la superficie o se hunde al fondo de la emulsión, formando una capa de emulsión más concentrada. Un ejemplo muy corriente es el de la leche, una emulsión o/w, que forma nata en la parte superior de la emulsión.

Como hemos mencionado anteriormente, una emulsión puede flocular o formar nata, pero esto no es obligatorio. Las gotitas de la capa de nata no se fusionan, como puede comprobarse agitando suavemente: las gotitas se redistribuyen por la fase continua. Aunque no constituye un factor de inestabilidad tan grave como la rotura, la formación de la nata es un fenómeno indeseable desde el punto de vista farmacéutico, ya que una emulsión con nata presenta un aspecto poco elegante, puede causar una dosificación inexacta e incrementa el riesgo de coalescencia, ya que los glóbulos están muy próximos en la nata.

Los factores que influyen en la velocidad de formación de la nata son parecidos a los que intervienen en la velocidad de sedimentación de las partículas en suspensión, y se expresan en la ley de Stokes del siguiente modo:

$$v = \frac{2a^2 g(\sigma - \rho)}{9\eta} \qquad (6.37)$$

donde v es la velocidad de formación de la nata, a es el radio de los glóbulos, σ y ρ las densidades de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente, y η la viscosidad del medio de dispersión. Si analizamos esta ecuación, observamos que la velocidad de formación de la nata disminuye cuando:

1. Se reduce el tamaño de los glóbulos.
2. Disminuye la diferencia entre las densidades de ambas fases.
3. Aumenta la viscosidad de la fase continua.

Por consiguiente, se puede reducir la velocidad de formación de la nata homogeneizando la emulsión para limitar el tamaño de los glóbulos y aumentando la viscosidad η de la fase continua mediante agentes espesantes, como el tragacanto o la metilcelulosa. Raras veces se pueden ajustar satisfactoriamente las densidades de las dos fases.

Valoración de la estabilidad de las emulsiones. Se puede efectuar una valoración aproximada de las estabilidades relativas de una serie de emulsiones calculando el grado de separación de la fase dispersa como una capa diferenciada, o el grado de formación de nata. Mientras que la separación de una emulsión en dos capas (es decir, su rotura) indica una considerable inestabilidad, una emulsión estable puede formar nata debido simplemente a la diferencia de densidades y es posible invertir fácilmente el proceso agitándola. No obstante, puede producirse alguna coalescencia a causa de la proximidad de los glóbulos en la nata, observándose problemas similares con la floculación.

Sin embargo, una emulsión puede inestabilizarse con cualquier proceso que conlleve un aumento progresivo del tamaño de las partículas y una ampliación de la dis-

tribución del tamaño de las partículas, de tal modo que finalmente las partículas dispersas alcanzan tal tamaño que se separan formando un líquido libre. Por consiguiente, es posible valorar la estabilidad de una emulsión con más exactitud analizando la distribución del tamaño de los glóbulos a lo largo del tiempo. Una emulsión que se acerca al estado inestable se caracteriza por la aparición de glóbulos de gran tamaño a causa de la fusión de otros.

Espumas

Una espuma es una dispersión grosera de un gas en un líquido que forma laminillas o películas muy finas de dimensiones coloidales entre las burbujas del gas.

Las espumas se utilizan en farmacia como aerosoles acuosos y no acuosos para uso tópico, rectal y vaginal y para vendajes de quemaduras. No obstante, también tiene importancia la destrucción de espumas y el uso de agentes antiespumantes. Estos agentes se utilizan en los procesos de fabricación para evitar que se forme espuma en los preparados líquidos, por ejemplo. Además, se emplean inhibidores de las espumas, como las siliconas, para combatir la flatulencia, para eliminar gases, aire o espuma del tubo digestivo antes de un estudio radiológico y para aliviar la distensión abdominal y la dispepsia.

Debido a la gran extensión de su superficie de contacto (y a la enorme energía libre superficial), todas las espumas son termodinámicamente inestables. Su estabilidad depende de dos factores fundamentales: la tendencia de las películas de líquido a drenar y perder espesor y su tendencia a romperse a causa de alteraciones aleatorias como la vibración, el calor y la difusión del gas de las burbujas pequeñas a las de mayor tamaño. El gas difunde de las burbujas pequeñas a las grandes porque la presión es mayor en las primeras. Este es un fenómeno de las superficies de contacto curvas; la diferencia de presión Δp depende de la tensión de superficie de contacto, γ, y del radio, r, de la gotita, de acuerdo con la ecuación $\Delta p = 2\gamma/r$.

Los líquidos puros no forman espuma. Se pueden obtener espumas pasajeras o inestables con solutos, como los alcoholes y los ácidos de cadenas cortas, que son ligeramente tensioactivos. Sin embargo, las espumas persistentes se forman con soluciones de surfactantes. En esas espumas, la película está formada por dos monocapas de moléculas tensioactivas adsorbidas separadas por un núcleo acuoso. Los surfactantes estabilizan la película gracias a la repulsión de la doble capa eléctrica o a la estabilización estérica, tal como hemos explicado para las dispersiones coloidales.

Las espumas suelen causar problemas y conviene conocer bien el efecto de aquellas sustancias que las destruyen. Existen dos tipos de agentes antiespumantes:

1. ***Destructores de espumas,*** como el éter y el *n*-octanol. Estas sustancias son muy tensioactivas y se cree que actúan reduciendo la tensión superficial en zonas limitadas de la película líquida. Las regiones vecinas de mayor tensión distienden rápidamente estas zonas, que pierden espesor y la capacidad para oponerse a la rotura.

2. ***Inhibidores de espumas,*** como las poliamidas y las siliconas. Se cree que se adsorben a la superficie de contacto aire/agua con preferencia sobre el agente espumante, pero no poseen la capacidad necesaria para formar una espuma estable. Tienen una tensión de superficie de contacto reducida en estado puro y pueden resultar eficaces si se adsorben rápidamente.

Aerosoles

Los aerosoles son dispersiones coloidales de líquidos o sólidos en gases. En general, las nieblas y los vapores poseen fases dispersas líquidas, mientras que el humo es una dispersión de partículas sólidas en gases. Sin embargo, no se puede establecer un límite definido entre ambos tipos, ya que las partículas sólidas se asocian a menudo a un líquido. Un vapor está constituido por pequeñas gotitas de líquido que pueden contener o no material disuelto o suspendido. Si la concentración de gotitas aumenta mucho, puede recibir el nombre de ***niebla.***

Aunque todos los sistemas dispersos citados anteriormente son menos estables que los coloides cuyo medio de suspensión es un líquido, comparten muchas propiedades con estos últimos y se pueden usar los mismos métodos para investigarlos. Las partículas suelen tener un tamaño similar al de las coloidales, pero si miden más de 1 μm, el aerosol tiene una vida muy corta ya que las partículas se asientan muy rápidamente.

Preparación de aerosoles. Al igual que otras dispersiones coloidales, para preparar los aerosoles pueden utilizarse métodos de dispersión o de condensación. En el segundo caso, se empieza produciendo un vapor sobresaturado del material que se desea dispersar. Para ello se puede sobreenfriar el valor. En última instancia, la sobresaturación genera núcleos que crecen hasta formar partículas de dimensiones coloidales. La preparación de aerosoles por métodos de dispersión tiene mayor interés en farmacia, y puede conseguirse usando recipientes presurizados, por ejemplo, con gases licuados a modo de propulsores. Si se incluye una solución o suspensión de ingredientes activos en el líquido propulsor, o en una mezcla de este líquido y otro disolvente, al abrir la válvula del recipiente la presión de vapor del propulsor expulsa la mezcla fuera del recipiente. La gran expansión del propulsor a la temperatura ambiente y la presión atmosférica dispersa los ingredientes activos por el aire. Aunque las partículas de esas dispersiones suelen ser mayores que las de los

sistemas coloidales, generalmente reciben también el nombre de aerosoles.

Aplicación de los aerosoles en farmacia. El empleo de aerosoles como forma de dosificación tiene una gran importancia en la administración de fármacos a través del apartato respiratorio. Además de los efectos locales, pueden conseguirse efectos sistémicos si el fármaco pasa de los pulmones a la circulación. También pueden administrarse con aerosoles los preparados tópicos. En el Capítulo 31 se analizan más detalladamente los aerosoles terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

Attwood, D. and Florence, A.T. (1983) *Surfactant Systems, their Chemistry, Pharmacy and Biology*. Chapman & Hall, London.

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd Edn. Palgrave, London.

Rosen, M.J. (1989) *Surfactants and Interfacial Phenomena*, 2nd Edn. John Wiley and Sons, New York.

Shaw, D.J. (1992) *Colloid and Surface Chemistry*, 4th Edn. Butterworth-Heinemann, Oxford.

7
Cinética y estabilidad del producto

John Pugh

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Cinética 101
Introducción 101
Reacciones homogéneas y heterogéneas 101
Molecularidad 102
Orden 102
De primer orden 102
De seudoprimer orden 102
De segundo orden 103
Orden cero 104
Semivida ($t_{\frac{1}{2}}$) 104
Determinación del orden y la constante de velocidad a partir de datos experimentales 105
Método de la representación gráfica de los datos 105
Método de la semivida 105
Reacciones complejas 106
Reacciones en paralelo 106
Reacciones en serie (consecutivas) 106
Reacciones reversibles 106
Ecuación de Michaelis-Menten 106
Efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción 108
La teoría de Arrhenius 108

Pruebas aceleradas de estabilidad 109
Protocolos de pruebas de estabilidad 110
Análisis factorial 110
Un enfoque estructurado 110
Predicción del período de caducidad a partir de los datos de las pruebas aceleradas de estabilidad 111
Grandes tensiones o exposiciones habituales 111
Exposición a la temperatura 111
Exposición a la humedad 112
Exposición a la luz 112
Comentarios finales 113

Referencias 113

CINÉTICA

Introducción

La cinética estudia la velocidad a la que se producen los procesos. Los cambios pueden ser químicos (descomposición de un fármaco, desintegración radioquímica) o físicos (transferencia a través de una barrera, como la mucosa intestinal o la piel). Los estudios cinéticos aportan información que:

1. Nos da una idea aproximada de los mecanismos de los cambios producidos.
2. Nos permite predecir la magnitud de los cambios que se producirán cuando haya transcurrido un período de tiempo determinado.

En general, las teorías y leyes de la cinética química tienen unas bases muy sólidas y proporcionan además una base firme para la aplicación de esos estudios a los problemas farmacéuticos relacionados con las reacciones químicas, como la descomposición de los compuestos médicos. En este capítulo abordaremos las reacciones químicas: no pretendemos analizar en detalle los principios químicos de la inestabilidad ni los métodos para prolongar la vida eficaz de un fármaco; en el Capítulo 8 revisaremos brevemente las consideraciones previas a la preparación de los fármacos.

Reacciones homogéneas y heterogéneas

Las **reacciones homogéneas** tienen lugar en una única fase, es decir, en soluciones verdaderas o gases, y afectan uniformemente a todo el sistema. Las **reacciones heterogéneas** se desarrollan en más de una fase, a menudo se limitan a la separación entre fases, y su velocidad depende de la disponibilidad de reactivos frescos en esa barrera. Como ejemplos podemos citar la descomposición de los fármacos en suspensión y las reacciones catalizadas por enzimas.

Molecularidad

Es el número de moléculas que intervienen en la formación del producto. Se deduce a partir de la ecuación equilibrada (estequiométrica) que describe la reacción. Por ejemplo, $N_2O_5 \rightarrow 2NO_2 + \frac{1}{2} O_2$ es una reacción unimolecular lenta y $\frac{1}{2} O_2 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow O_2$ es una reacción bimolecular rápida.

Orden

Es el número de términos de concentración de los que depende la velocidad. En un proceso unimolecular, una molécula reaccionará si posee una energía suficientemente elevada. El número de moléculas de alta energía depende de la cantidad de moléculas presentes, es decir, de su concentración en una solución (o de la presión en un gas). En un proceso bimolecular, dos moléculas deben colisionar para reaccionar y las probabilidades de que colisionen depende de la concentración de cada una de ellas. La ley de acción de masas establece que la velocidad depende del producto de las concentraciones de los reactivos.

Por consiguiente, en el primer paso en la reacción de nuestro ejemplo,

$$N_2O_5 = 2NO_2 + \tfrac{1}{2} O_2$$

la velocidad de reacción = k_1 $[N_2O_5]$, es decir, sólo existe un término de concentración y se dice que la reacción es de ***primer orden***.

En el segundo paso,

$$\tfrac{1}{2} O_2 + \tfrac{1}{2} O_2$$

la velocidad de reacción = k_2 $[\frac{1}{2} O_2]$ $[\frac{1}{2} O_2]$ = k_2 $[\frac{1}{2} O_2]^2$, donde k_1 y k_2 son las constantes de velocidad de reacción. Por consiguiente, existen dos términos de concentración y se dice que la reacción es de ***segundo orden.***

Cada una de estas clases de reacción se comentan luego.

De primer orden

La velocidad depende de un término de concentración. Las reacciones de primer orden son, con diferencia, los procesos más importantes en la ciencia farmacéutica. Muchos de los procesos de descomposición de fármacos almacenados y el paso de los fármacos de un compartimiento del organismo a otro (p. ej., de la luz intestinal a la sangre) siguen una cinética de primer orden. La velocidad de reacción se define en su forma más sencilla como el cambio de concentración dividido por el correspondiente cambio de tiempo:

$$\frac{dc}{dt} = -kc \qquad (7.1)$$

El signo negativo se debe a que la concentración decrece conforme aumenta el tiempo. Por consiguiente, la constante de velocidad, k, es positiva.

La ecuación diferencial precedente describe cambios infinitamente pequeños. Para valorar los cambios reales se suman (se integran) estos cambios pequeños, normalmente desde el comienzo del proceso (tiempo = 0, concentración = c_0) hasta la concentración, c, que queda en cualquier otro momento, t.

$$\int_{c_0}^{c} \frac{dc}{c} = -k \int_{0}^{t} dt$$

$$[\ln c]_{c_0}^{c} = -k[t]_0^t$$

$$\ln c_0 - \ln c = -k\{(0) - (t)\}$$

$$\ln c = \ln c_0 - kt \qquad (7.2)$$

$$(y) \quad a \quad +b(x)$$

Por consiguiente, la gráfica de ln c en función de t es una línea recta con intersección c_0 y pendiente $-k$.

Para obtener las unidades de k se reordena la ecuación 7.1:

$$\frac{dc}{c\,dt} = k$$

es decir, la constante de velocidad tiene las dimensiones de t^{-1} y las unidades típicas de s^{-1}.

Dado que k no incluye ningún término de concentración, no es necesario convertir los datos experimentales en valores de concentración para poder calcularla. Se puede usar cualquier propiedad conveniente del sistema que sea directamente proporcional a la concentración, como la absorbencia de UV, la conductividad, la presión o la radiactividad. Por ejemplo, la absorbencia *(A)* depende de la concentración, c, de acuerdo con la ley de Beer; es decir, $c = \alpha A$, donde α es una constante de proporcionalidad.

Sustituyendo en la ecuación 7.2 se obtiene: ln αA = ln $\alpha A_0 - kt$; por tanto, ln A = ln $A_0 - kt$. Por consiguiente, aunque varíe la intersección de la gráfica, la pendiente permanece igual.

Ejemplo 7.1

Consideremos el siguiente caso: se administra un estimulante cardiaco ajustado por inyección i.v. Las muestras de sangre presentan los siguientes recuentos de radiactividad por segundo (cps):

t (min)	0	30	60	90	120	150
cps	59,7	24,3	9,87	4,01	1,63	0,67
ln (cps)	4,09	3,19	2,29	1,39	0,49	−0,41

De acuerdo con la Figura 7.1, la constante de velocidad para la absorción a partir de la sangre es de 0,03/min.

De seudoprimer orden

Consideremos el caso de la hidrólisis del acetato de etilo:

$$CH_3COOEt + H_2O \rightarrow CH_3COOH + EtOH$$

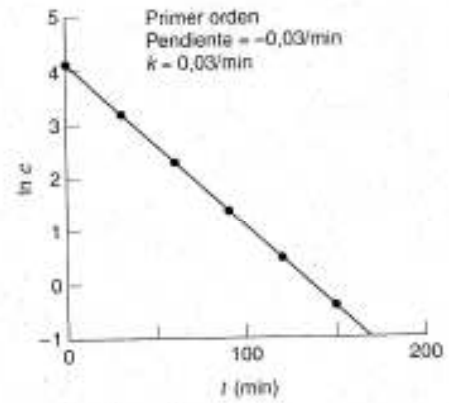


Figura 7.1 De primer orden.

En sentido estricto, la reacción es de segundo orden y la velocidad de la misma se expresa del siguiente modo:

$$\text{Velocidad} = k\,[CH_3COOEt]\,[H_2O]$$

Sin embargo, en una solución acuosa diluida de acetato de etilo, $[H_2O]$ es muy grande en comparación con $[CH_3COOEt]$ y apenas varía durante la reacción. Podemos considerar $[H_2O]$ como una constante e incorporarla a la constante de velocidad de segundo orden, k':

$$\text{Velocidad} = k'\,[CH_3COOEt]$$

donde $k' = k[H_2O]$.

Por consiguiente, la reacción es efectivamente de primer orden, con una constante de velocidad k'. Esto se aplica a muchas descomposiciones de fármacos por hidrólisis en solución acuosa.

De segundo orden

La velocidad depende del producto de dos términos de concentración. En el caso más sencillo corresponden a una misma sustancia. Por ejemplo:

$$2HI \rightarrow H_2 + I_2$$

En este caso, la reacción no consiste únicamente en la escisión de una molécula de HI, sino que depende de la colisión de dos moléculas de HI. De acuerdo con la ley de acción de masas, la velocidad de la reacción es:

$$\text{Velocidad} = k[HI]\,[HI] = k[HI]^2 \qquad (7.3)$$

$$\frac{dc}{dt} = -kc^2$$

$$\int_{c_0}^{c} \frac{c^{-2}}{dc} = -k\int_{0}^{t} dt$$

$$\left[-c^{-1}\right]_{c_0}^{c} = -k\left[t\right]_0^t$$

$$\frac{1}{c} = \frac{1}{c_0} + kt$$

$$(y) \quad a \quad + b(x)$$

Por consiguiente, el pendiente de una representación gráfica de $1/c$ en función de t nos da la constante de velocidad, k.

De acuerdo con la ecuación 7.3, las unidades de k son:

$$\frac{dc}{c^2 dt} = -k$$

es decir, concentración^{-1} tiempo^{-1}, siendo las unidades típicas l/mol · s o similares.

Ejemplo 7.2

Consideremos los siguientes datos de descomposición:

t (días)	0	30	60	90	120	150
c (mmol/l)	100	2,17	1,10	0,74	0,56	0,44

De la Figura 7.2 se deduce que la constante de velocidad es 0,015 l/mmol/día.

Si en la reacción intervienen dos sustancias diferentes, A y B, es muy poco probable que sus concentraciones iniciales sean iguales. Consideremos que sus concentraciones iniciales a_0 y b_0 (siendo $a_0 > b_0$) descienden a a y b en un periodo de tiempo t. Dado que en la descomposición se pierde el mismo número de moléculas de A y B, podemos definir la velocidad como da/dt (o db/dt). Por consiguiente:

$$\frac{da}{dt} = -kab \qquad (7.4)$$

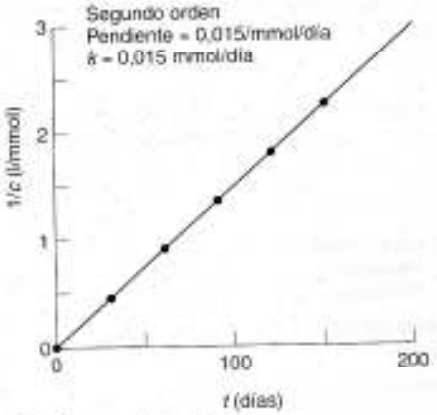


Figura 7.2 De segundo orden.

Integrando en fracciones parciales obtenemos lo siguiente:

$$\ln (a/b) = \ln (a_o/b_o) + k(a_o - b_o)t$$
$$(y) \quad = \quad a \quad + \quad b(x)$$

Por consiguiente, la representación gráfica de ln (a/b) en función de t da una línea recta con una pendiente $k(a_o - b_o)$.

Orden cero

En una reacción de orden cero, la velocidad de reacción (descomposición, disolución, liberación de un fármaco) no depende de la concentración de los reactivos; es decir, la velocidad es constante. Resulta muy deseable que una forma farmacéutica libere el fármaco a una velocidad constante. A menudo se aplica una cinética de orden cero a procesos que se producen en la separación entre fases, en los que la concentración superficial se mantiene constante debido a que las zonas de reacción están saturadas (cinética enzimática, interacción con el receptor del fármaco) y se están reponiendo constantemente por la difusión de material nuevo desde el seno de una fase. Este criterio de difusión se aplica a la hidrólisis de fármacos en suspensiones o a la liberación a partir de formas farmacéuticas de liberación controlada, como los parches transdérmicos.

$$\frac{dc}{dt} = -k \qquad (7.5)$$

$$\int_{c_o}^{c} c\, dc = k\int_{t_o}^{t} dt$$
$$\left[c\right]_{c_o}^{c} = -k\left[t\right]_{t_o}^{t}$$
$$c_o - c = -k\left\{(0) - (t)\right\} \qquad (7.6)$$
$$c = c_o - kt$$
$$(y)a + b(x)$$

Por consiguiente, la representación gráfica de c en función de t nos da una línea recta con una pendiente k.

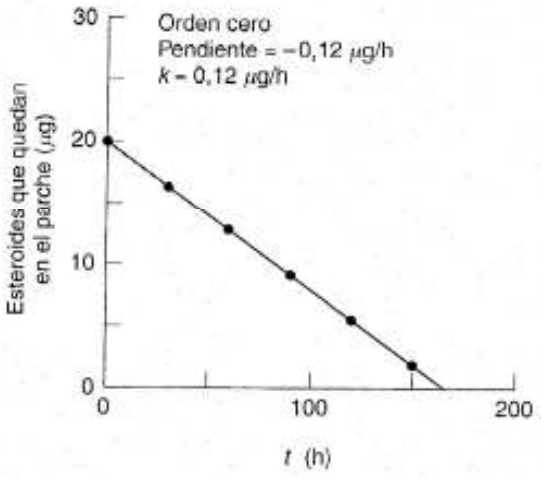


Figura 7.3 De orden cero.

De acuerdo con la ecuación 7.5, las unidades de k son de concentración/tiempo, siendo las unidades típicas mol/l/s o similares.

Ejemplo 7.3

La concentración de corticoesteroides que queda en un parche transdérmico es la siguiente:

Tiempo (h)	0	30	60	90	120	150
Cantidad (μg)	20	16,4	12,8	9,2	5,6	2

Nota: en un sentido estricto, «cantidad» no equivale a «concentración». En este caso, la concentración es μg/parche.

De acuerdo con la Figura 7.3, la constante de velocidad es 0,12 μg/h/(parche).

Semivida ($t_{\frac{1}{2}}$)

Es el tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración (p. ej., de un fármaco en una solución) se

Tabla 7.1 Resumen de los parámetros

	Orden cero	Primer orden	Segundo orden ($a = b$)
Ecuación lineal	$c = c_o - kt$	$\ln c = \ln c_o - kt$	$1/c = 1/c_o + kt$
Intersección	c_o	$\ln c_o$	$1/c_o$
Pendiente	$-k$	$-k$	k
Unidades de k, p. ej.,	concentración/tiempo mol/l/s	1/tiempo 1/s	1/concentración/tiempo l/mol/s
Semivida ($t_{\frac{1}{2}}$)	$c_o/2k$	$0{,}693/k$	$1/c_o k$

reduzca a la mitad. Reordenando las ecuaciones integradas para t (ecuaciones 7.2, 7.4 y 7.6) obtenemos:

	Orden cero	Primer orden	Segundo orden
$t =$	$(c - c_0)/k$	$\ln (c_0/c)/k$	$(1/c - 1/c_0)/k$

y sustituyendo $c = c_0/2$ en $t_{\frac{1}{2}}$

$t_{\frac{1}{2}}$	$c_0/2k$	$0{,}693/k$	$1/c_0k$

Se puede observar que en las reacciones de primer orden la semivida, $t_{\frac{1}{2}}$, no depende de la concentración.

En la Tabla 7.1 se resumen los parámetros para los procesos de orden cero, de primer orden y de segundo orden.

Determinación del orden y la constante de velocidad a partir de datos experimentales

Se puede conseguir de dos maneras:

1. Sustituyendo los datos en las ecuaciones integradas y comprobando qué gráfica forma una línea recta.
2. Determinando los valores de $t_{\frac{1}{2}}$ en diferentes momentos de la reacción y comprobando si varían y cómo varían con la concentración «inicial».

Ejemplo 7.4

Los siguientes datos corresponden a la descomposición de un fármaco:

t (h)	0	10	20	30	40	50	60
c (mg/l)	10	6,2	3,6	2,2	1,3	0,8	0,6
$\ln c$	2,30	1,83	1,28	0,79	0,26	−0,22	−0,51
$1/c$	0,10	0,161	0,278	0,455	0,769	1,250	1,667

Método de la representación gráfica de los datos

Los datos se han representado en la gráfica de la Figura 7.4. Es evidente que la gráfica de c en función de t [Figura 7.4(a)] no es lineal; por consiguiente, la reacción no es de orden cero. La gráfica de $1/c$ en función del tiempo [Figura 7.4(b)] tampoco es lineal; por consiguiente, la reacción no es de segundo orden.

La gráfica de $\ln c$ en función de t [Figura 7.4(c)] es lineal y, por tanto, la reacción es de primer orden. A partir de la gráfica se deduce que la pendiente (es decir, $-k$) es −0,048/h y la constante de velocidad de primer orden es 0,048/h.

Método de la semivida

Este método se basa en la selección de un grupo de concentraciones «iniciales» de conveniencia y en la medición posterior de los tiempos necesarios para que esos valores desciendan a la mitad.



Figura 7.4 *a)* Gráfica de la concentración en función del tiempo. *b)* Gráfica de 1/concentración en función del tiempo. *c)* Gráfica de ln (concentración) en función del tiempo.

Ejemplo 7.5

Los valores «c_0» se obtienen interpolando la representación gráfica de los datos de concentración/tiempo del Ejemplo 7.4.

«c_0»	10	8	6	4	2
t para «c_0»	0	5	11	18	32
t para «c_0»/2	12	18	24	32	45
$t_{\frac{1}{2}}$	12	13	13	14	13

Dentro del margen de error experimental, $t_{\frac{1}{2}}$ es aparentemente independiente de «c_0», lo que indica que la reacción es de primer orden. Para confirmarlo hay que comprobar si los valores de $t_{\frac{1}{2}}$ corresponden a las cinéticas de orden cero o de segundo orden.

Si la reacción fuera de orden cero, entonces $c_0/2t_{\frac{1}{2}}$ sería un valor constante *(k)*. Asimismo, en una reacción de segundo orden $k = 1/c_0t_{\frac{1}{2}}$ sería constante. Calculando estos valores obtenemos:

«c_0»	10	8	6	4	2
«c_0»/$2t_{\frac{1}{2}}$	0,42	0,31	0,23	0,14	0,08
$1/$«c_0»$t_{\frac{1}{2}}$	0,008	0,009	0,013	0,018	0,038

Ninguno de estos grupos de valores es constante, lo que confirma que esta reacción no es de orden cero ni de segundo orden.

La constante de velocidad de primer orden se calcula a partir del valor medio $t_{\frac{1}{2}}$ de 13 horas; es decir, $k = 0{,}693/t_{\frac{1}{2}} = 0{,}053$/h.

Reacciones complejas

En las teorías expuestas anteriormente se asumía que sólo existía una vía para la reacción y que el producto no alteraba la cinética. Puede ocurrir que no se cumpla ninguno de estos supuestos y que, en orden general, la reacción no sea de orden cero, primer orden o segundo orden, sino que sea una fracción como resultado de la existencia de varias reacciones.

Existen tres tipos elementales de reacciones complejas:

Reacciones en paralelo

En este caso, los reactivos A forman una mezcla de productos:

$$B \overset{k_1}{\leftarrow} A \overset{k_2}{\rightarrow} C$$

Normalmente, sólo resulta útil uno de los productos, siendo los demás subproductos.

$$(\text{producto de B/producto de C}) = k_1/k_2$$

Reacciones en serie (consecutivas)

$$B \overset{k_1}{\rightarrow} A \overset{k_2}{\rightarrow} C$$

Si $k_2 << k_1$, se acumula B. En tal caso, el segundo paso es el que determina la velocidad de la reacción, y el orden global es aproximadamente el del paso regulador. Así, por ejemplo, la reacción:

$$2N_2O_5 \rightarrow 4NO_2 + O_2$$

comprende dos reacciones consecutivas:

$$N_2O_5 \rightarrow 2NO_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \qquad \text{(lenta – de primer orden)}$$
$$\tfrac{1}{2}O_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow O_2 \qquad \text{(rápida – de segundo orden)}$$

y la reacción global es de primer orden, condicionada por el primer paso, más lento.

Reacciones reversibles

En este caso, el producto modifica los reactivos:

$$A \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\Leftrightarrow}} B + C$$

Aquí las dos reacciones se desarrollan simultáneamente: descomposición de primer orden de A, constante de velocidad k_1 y formación de segundo orden de A y B. A menudo, la constante de velocidad se expresa en forma de k_{-1}. Esto puede causar alguna confusión. El signo negativo indica simplemente que se refiere a la inversa de una reacción denominada 1 ($A \rightarrow B + C$): *no* significa que si k_1 es 0,5/h, la constante de velocidad para la reacción inversa es –0,5/h.

Ecuación de Michaelis-Menten

Estos tres tipos básicos de reacciones pueden combinarse de diferentes maneras. Una de las combinaciones más importantes es la que se observa en las superficies de contacto, y que se repiten constantemente en las ciencias de la naturaleza; por ejemplo, unión enzima-sustrato, transmisor-receptor o fármaco-receptor. Para describir su cinética se emplea la ecuación de Michaelis-Menten, en la que se asume que la enzima *E* y el sustrato *S* forman un complejo inestable *ES*, que puede volver a formar el sustrato *S* o formar un nuevo producto *P*:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\Leftrightarrow}} ES \overset{k_3}{\rightarrow} P + E$$

La velocidad global de la reacción equivale a la velocidad a la que se forma *P*. Es una reacción de primer orden que depende de [*ES*]. (Los corchetes indican la concentración de *ES*); por consiguiente, $dP/dt = k_3[ES]$ (no se incluye un signo negativo ya que *P* aumenta con *t*).

Por desgracia, normalmente no podemos medir [*ES*]. No obstante, la velocidad a la que varía [*ES*] es la misma a la que se forma a partir de *E* y *S* ($k_1[E][S]$) menos las

velocidades a las que se descompone para volver a formar E y S ($k_2[ES]$), o para formar P ($k_3[ES]$). Por tanto:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_2[ES] - k_3[ES]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES]$$

En la práctica, $[ES]$ es pequeña y el complejo se descompone rápidamente. Al poco tiempo, las variaciones de $[ES]$ son despreciables en comparación con otros cambios de concentración medidos en el sistema. Por consiguiente, $[ES]$ es casi una constante, $d[ES]/dt = 0$, y se dice que el sistema ha alcanzado un ***estado estable***.

En estado estable:

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES]$$

y reordenando la ecuación obtenemos:

$$[ES] = \frac{k_1[E][S]}{(k_2 + k_3)}$$

Expresando $(k_2 + k_3)/k_1$ en forma de K obtenemos:

$$[ES] = \frac{[E][S]}{K}$$

o

$$[ES] = \frac{[E]}{K/[S]} \qquad (7.7)$$

Para seguir adelante necesitamos conocer $[ES]$, es decir, la concentración del producto intermedio inestable. En la práctica, sólo conocemos la concentración total de enzima que hemos añadido a la mezcla, $[E_o]$. Como ésta se encuentra ahora en forma libre y también formando complejos, tenemos que:

$$[E_o] = [E] + [ES]$$

Si sustituimos $[E]$ por $[E_o] - [ES]$ en la ecuación 7.7 y expresamos $K/[S]$ en forma de J obtenemos:

$$[ES] = \frac{[E_o] - [ES]}{K/[S]} = \frac{[E_o]}{J} - \frac{[ES]}{J}$$

$$[ES] + \frac{[ES]}{J} = \frac{[E_o]}{J}$$

$$[ES]\left(1 + \frac{1}{J}\right) = \frac{[E_o]}{J}$$

$$[ES]\left(\frac{J+1}{J}\right) = \frac{[E_o]}{J}$$

$$[ES] = \frac{[E_o]}{(J+1)} = \frac{[E_o]}{\left((K/[S]) + 1\right)}$$

La velocidad global de la reacción, V, viene dada por la ecuación de Michaelis-Menten:

$$V = \frac{dP}{dt} = k_3[ES]$$

$$V = \frac{k_3[E_o]}{\frac{K}{[S]} + 1} \qquad (7.8)$$

Por consiguiente, la velocidad V no es constante, sino que disminuye desde su valor inicial V_o conforme desciende $[S]$, es decir, a medida que se va consumiendo el sustrato. V_o se obtiene a partir de la pendiente inicial de la gráfica de $[P]$ en función de t (Figura 7.5).

Si se obtienen estos valores V_o para un intervalo de concentraciones de sustrato, $[S]$, manteniendo la misma concentración de enzima, $[E_o]$, se consigue la conocida curva en meseta (Figura 7.6).

La forma en meseta se debe a las propiedades matemáticas de la ecuación de Michaelis-Menten.

a) Con valores reducidos de $[S]$, $K/[S]$ es grande, de manera que:

$$\left(\frac{K}{[S]} + 1\right) \approx \frac{K}{[S]}$$

Si sustituimos en la ecuación 7.8 obtenemos:

$$V_o = \frac{k_3[E_o]}{K}[S] \qquad (7.9)$$

es decir, la reacción es de primer orden en relación con $[S]$ y la gráfica tiene una pendiente = $\frac{k_3[E_o]}{K}$.

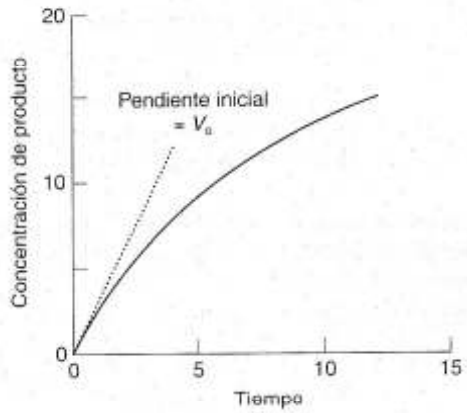


Figura 7.5 Estimación de la velocidad inicial de una reacción catalizada por una enzima.

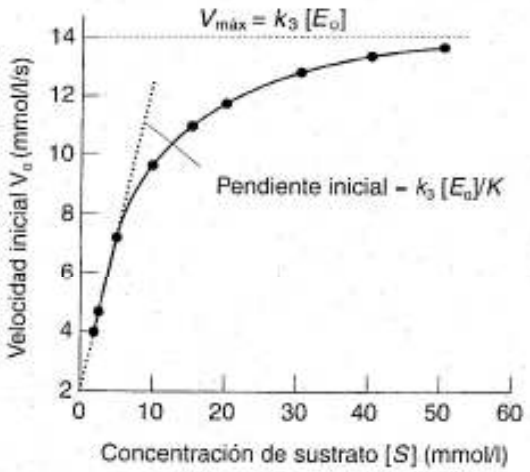


Figura 7.6 Gráfica de Michaelis-Menten para una reacción catalizada por una enzima.

b) Con valores elevados de $[S]$, $K/[S]$ es pequeño y

$$\left(\frac{K}{[S]} + 1\right) \approx 1$$

Si sustituimos en la ecuación 7.8 obtenemos:

$$V_0 = k_3[E_0] \qquad (7.10)$$

k_3 y $[E_0]$ son constantes y, por consiguiente, este proceso es de orden cero. $k_3[E_0]$ es la velocidad máxima, $V_{máx}$, para una concentración enzimática determinada.

Para simplificar se puede afirmar que los lugares reactivos de la enzima están saturados por moléculas de sustrato.

Esta curva en forma de meseta es muy corriente y a menudo indica que el proceso tiene lugar en una superficie de contacto saturada, es decir, es un proceso heterogéneo.

A menudo se invierte la ecuación 7.8 para obtener una relación lineal entre $1/V_0$ y $1/[S]$:

$$\frac{1}{V_0} = \frac{1}{k_3 E_0} + \frac{K}{k_3 E_0}\left(\frac{1}{[S]}\right)$$

$$\frac{1}{V_0} = \frac{1}{V_{máx}} + \frac{K}{V_{máx}}\left(\frac{1}{[S]}\right) \qquad (7.11)$$

$V_{máx}$, K y k_3 se obtienen a partir de la pendiente y la intersección de esta gráfica de Lineweaver-Burke (Figura 7.7). Las personas que investigan la inhibición enzimática o la interacción fármaco-receptor suelen calcular el valor de K a partir de la intersección con la abscisa (eje x) de la gráfica. Éste es el valor de $1/[S]$ para el que $1/V_0 = 0$. Si sustituimos en la ecuación 7.11 obtenemos:

$$1/[S] = -1/K$$

Por consiguiente, de la Figura 7.7 podemos deducir que $V_{máx} = 15{,}1$ mmol/l/s y $K = 5{,}7$. El modo en que los inhibidores alteran estos parámetros nos permite determinar si la inhibición es reversible o irreversible y competitiva o no competitiva (véanse más detalles en York, 1992).

Efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción

Generalmente, cuando aumenta la temperatura lo hace también la velocidad de reacción, y suele estimarse que la constante de velocidad se duplica cuando la temperatura asciende 10 °C, aproximadamente. La teoría de Arrhenius y la teoría más rigurosa del estado de transición ofrecen datos más exactos (véase, p. ej., Martin, 1993).

La teoría de Arrhenius

Puede desarrollarse a partir de algunas ideas elementales muy sencillas y da lugar a una ecuación que es idéntica formalmente a la de la teoría del estado de transición.

Consideremos la siguiente reacción bimolecular sencilla:

$$2HI \rightarrow H_2 + I_2$$

Originalmente se postulaba que si dos moléculas colisionan, reaccionan entre sí. Es posible calcular el número de colisión, Z, a partir de la teoría cinética de los gases, y se ha comprobado que el número de moléculas que reaccionan por segundo, μ, era muy inferior a Z. Debido a ello, se modificó la teoría para proponer que las moléculas que colisionan deben poseer energía suficiente para formar un intermediario inestable, que se descompone para formar el producto.

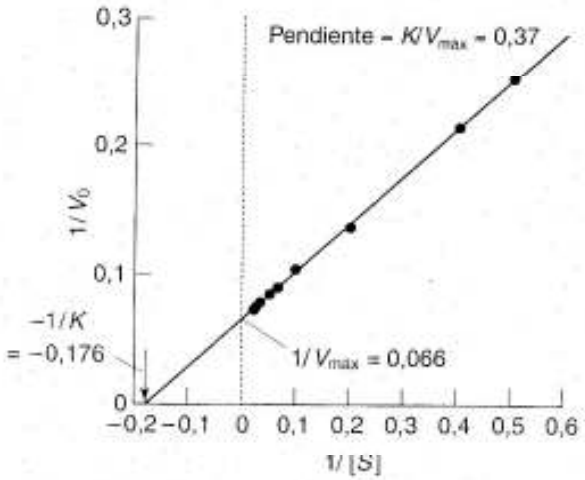


Figura 7.7 Gráfica de Lineweaver-Burke correspondiente a los datos de la Figura 7.6.

Boltzmann calculó la fracción de moléculas que poseen esta energía mínima de activación, E, como $e^{-E/RT}$, de manera que $\mu = Ze^{-E/RT}$.

Esta ecuación describe adecuadamente las reacciones simples como la descomposición de HI, pero en reacciones un poco más complejas como:

$$N(CH_3)_3 + CH_3I = N(CH_3)_4I$$

μ es miles de veces menor que $Ze^{-E/RT}$.

Esto se debe a que el átomo de nitrógeno está resguardado por una masa de átomos de C y H, de modo que sólo se producen algunas colisiones entre el nitrógeno y el carbono de las moléculas de CH_3I que se acercan. Por consiguiente, debe incluirse además un factor de orientación, P, que a menudo tiene un valor muy bajo:

$$\mu = PZe^{-E/RT}$$

La constante de velocidad k es proporcional a μ. Por consiguiente, sustituyendo k por $\alpha\mu$ tenemos:

$$k = \alpha PZe^{-E/RT}$$

Dentro de unos márgenes de temperatura reducidos, la variación de Z con T es despreciable en comparación con la de $e^{-E/RT}$, de modo que αPZ es una constante, A, denominada «factor de frecuencia», ya que guarda relación con la frecuencia de colisiones alineadas correctamente.

$$k = Ae^{-E/RT} \qquad (7.12)$$

Ésta es la ecuación de Arrhenius, que puede expresarse también del siguiente modo:

$$\underset{(y)}{\ln k} = \underset{a}{\ln A} - \underset{+b(x)}{\frac{E}{R}\left(\frac{1}{T}\right)} \qquad (7.13)$$

o en forma de $\log_{10}$:

$$\log k = \log A - \frac{E}{2{,}303R}\left(\frac{1}{T}\right)$$

de manera que la gráfica de $\ln k$ (o $\log k$) en función de $1/T$ es una línea recta, lo que permite calcular E y A a partir de la pendiente y la intersección (recuérdese que T debe expresarse en Kelvin, no en °C). Esta misma ecuación se aplica a las reacciones de orden cero y de primer orden. En este caso, la molécula reaccionará si tiene una energía $\geq E$. Aquí no se aplican los factores de colisión y de orientación y A se convierte en la constante de proporcionalidad α, aunque se sigue denominando factor de frecuencia.

PRUEBAS ACELERADAS DE ESTABILIDAD

Todos los productos médicos se descomponen con el paso del tiempo. Paradójicamente, al estudiar esta descomposición el químico más experto es víctima de su propia pericia, ya que un buen preparado necesita mucho tiempo para descomponerse. A menudo, en los preparados modernos sólo se detectan las inestabilidades después de periodos considerables de conservación en condiciones normales. Para valorar la estabilidad de una forma farmacéutica se la suele someter a una «gran tensión», es decir, a unas condiciones de temperatura, humedad e intensidad lumínica que se sabe por la experiencia que pueden degradar el producto. Las condiciones de gran tensión aceleran el deterioro del producto y, por consiguiente, reducen el tiempo necesario para las pruebas. De este modo, se pueden obtener más datos en menos tiempo, lo que permite a su vez eliminar los preparados defectuosos en las fases iniciales de un estudio y reducir además el tiempo necesario para comercializar un producto satisfactorio. Conviene señalar que deben extremarse las precauciones al extrapolar a las condiciones de conservación «normales» y que el químico debe cerciorarse de que esas extrapolaciones son válidas. Por consiguiente, es aconsejable someter simultáneamente un lote del producto a las condiciones normales previsibles para poder confirmar posteriormente que nuestras suposiciones son válidas.

Estas pruebas aceleradas tienen los siguientes objetivos:

1. La detección inmediata de deterioro en diferentes preparados iniciales del mismo producto. Esto nos permite seleccionar el mejor preparado entre una serie de opciones posibles.
2. La predicción del periodo de caducidad, que es el tiempo que un producto se mantiene en buenas condiciones al conservarlo en las condiciones normales previsibles o forzadas.
3. La posibilidad de disponer de un medio muy rápido para controlar la calidad, que nos garantice que no se han producido cambios imprevistos en el producto conservado.

Las formulaciones satisfactorias se descomponen siempre más lentamente que las defectuosas. Aun cuando no se pueden extraer conclusiones definitivas acerca de la estabilidad predecible en condiciones de conservación normales a partir de los datos obtenidos en condiciones forzadas, estas pruebas permiten mejorar los preparados con relativa rapidez.

Una vez que se ha escogido el preparado aparentemente óptimo, se puede intentar predecir su estabilidad probable en las condiciones de conservación propuestas, que pueden ser de 25 °C para la temperatura ambiente (o 30 °C para su uso en climas cálidos) o de 0-4 °C para un refrigerador. El grado de descomposición aceptable a la

hora de determinar la fecha de caducidad depende de cada fármaco. Será reducido si el índice terapéutico (relación entre la dosis tóxica y la dosis eficaz) es bajo, por ejemplo, la digoxina, o si los subproductos de la descomposición son tóxicos. Se puede optar por establecer un período de caducidad equivalente al tiempo necesario para que se descomponga el 10% del fármaco a 25 °C.

Protocolos de pruebas de estabilidad

Los protocolos de las pruebas de estabilidad aceleradas requieren un diseño muy cuidadoso, que debe establecer claramente los siguientes parámetros:

1. La temperatura y la humedad de conservación.
2. El tiempo de conservación antes del análisis de las muestras.
3. El número de lotes que se van a analizar.
4. El número de repeticiones en cada lote.
5. Una prueba de exposición lumínica apropiada.
6. Los detalles del ensayo.

Aunque todos los productos farmacéuticos tienen que cumplir unas normas reguladoras gubernamentales, sorprendentemente no existen unas condiciones de conservación estandarizadas nacionales o internacionales. Las condiciones de conservación durante las pruebas de estabilidad varían de unas compañías a otras, e incluso dentro de una misma compañía. A menudo, se utilizan diferentes condiciones para valorar productos distintos. A continuación analizamos dos protocolos de estabilidad alternativos.

Análisis factorial

El análisis factorial representa un método muy simple para calibrar los posibles efectos de algunos factores adicionales para los que no existe una fórmula descriptiva simple como la ecuación de Arrhenius. Por ejemplo, podemos suponer razonablemente que la luz y la humedad degradan un polvo antibiótico liofilizado. Por consiguiente, el polvo se conserva en condiciones poco forzadas y muy forzadas en recipientes sellados sobre agua o un desecante en alféizares de ventanas y en armarios. Tras un periodo de tiempo adecuado, se mide el grado de descomposición y se obtienen los siguientes resultados característicos:

hl = 8%; *Hl* = 39%; *hL* = 16%; *HL* = 47%
(donde, p. ej., hL = humedad reducida, intensidad lumínica alta).

Descomposición media con humedad elevada,
$H = (39 + 47)/2 = 42\%$.

Descomposición media con humedad reducida,
$h = 12\%$.

Por consiguiente, el efecto acumulado de la humedad es (42–12) = 30%.

Igualmente, el efecto de la luz es del 8%.

Por tanto, aunque tanto la humedad como la luz descomponen el producto, la humedad altera mucho más la estabilidad.

Un enfoque estructurado

En la Tabla 7.2 se muestra un protocolo típico. Como mínimo se almacenan dos lotes, posiblemente tres, en las

Tabla 7.2 Un protocolo típico de conservación y prueba para la valoración acelerada de la estabilidad de productos farmacéuticos

	Temperatura (°C) y humedad (%RH) de conservación						
Momento de análisis de la muestra	4	TA	30	37	37/75%	50	75
6 semanas	M	M		P	P	P	P
3 meses	M	M	P	P	P	P	P
6 meses	M	M	P	P	P	P	
12 meses	M	M	P	P			
18 meses	M	M	P	P			
2 años	M	M	P	P			
3 años	M	M	P				
4 años	M	M	P				
5 años	P	P	P				

Notas

Aparte de una, o muy pocas veces dos, pruebas de humedad, las demás temperaturas de conservación corresponden a las humedades ambiente.

TA: (temperatura ambiente): a menudo un armario sin control en el que la temperatura puede oscilar entre 15 y 25 °C.

M: las muestras a 4 °C y 25 °C se mantienen a veces como reservas por si hubiera problemas con el análisis de cualquiera de las otras muestras.

P: para las pruebas se emplean estas muestras. Por poner un ejemplo; en el caso de los comprimidos estas pruebas pueden consistir en:
- ensayo de ingrediente o ingredientes activos mediante HPLC;
- ensayo de degradación del producto o los productos mediante TLC;
- un análisis del aspecto;
- peso del comprimido;
- grosor del comprimido;
- friabilidad;
- resistencia al aplastamiento;
- contenido de humedad;
- desintegración;
- disolución.

condiciones indicadas y posteriormente se examinan por duplicado. Normalmente, los productos se conservan en su envase definitivo. Si en ese momento no se ha confirmado todavía la presentación definitiva, deben examinarse diferentes recipientes y materiales para recipientes. Por ejemplo, los comprimidos pueden conservarse en frascos de vidrio, en recipientes de HDPE o en «blisters» de aluminio y PVC o de PVC/PVDC (véase Capítulo 36). Algunos lotes de productos líquidos pueden conservarse en posición invertida para estudiar la interacción entre los ingredientes y el revestimiento del tapón.

Es muy importante realizar estudios de estabilidad en todas las fases de desarrollo del producto. Las pruebas de estabilidad durante la preformulación se analizan en el Capítulo 8 de este libro y en el trabajo de Monkhouse (1984). Dukes (1984) y Lantz (1984) en sus ensayos clínicos y de escalada de dosis han revisado los programas de estabilidad. Kaminski (1984) y Thompson (1984) han descrito programas de estabilidad para lotes comercializados. Los productos pueden exponerse también a una prueba lumínica adicional, para la que se utiliza un armario con un tubo fluorescente estándar o simplemente una ventana orientada al sur.

Predicción del período de caducidad a partir de los datos de las pruebas aceleradas de estabilidad

La predicción matemática del periodo de caducidad se basa en la aplicación de la ecuación de Arrhenius, ecuación 7.12, que indica el efecto que tiene la temperatura sobre la constante de velocidad, k, de una reacción química. En la Figura 7.8 se puede comprobar que una gráfica de ln k en función de la inversa de la temperatura termodinámica, $1/T$, es una línea recta. Si se determina la pendiente de esa línea a partir de los resultados de las pruebas aceleradas a temperaturas elevadas se puede conocer el valor de la constante de velocidad a otras temperaturas (p. ej., a la temperatura ambiente normal) por extrapolación. Si sustituimos este valor de k en el orden de reacción apropiado (es decir, la ecuación de velocidad que se aplica a la reacción implicada en esa descomposición en particular) podemos calcular el grado de descomposición después de un período de tiempo determinado. Como ya hemos señalado, en este método necesitamos conocer el orden de la reacción implicada; por consiguiente, se precisan algunos experimentos preliminares para determinar ese orden.

Esta parte de las pruebas aceleradas de estabilidad conlleva algunas dificultades y limitaciones. En primer lugar, como en todas las pruebas aceleradas, existe la posibilidad de que al aplicar unas tensiones muy elevadas se produzcan reacciones que no tendrían lugar en las condiciones de tensiones reducidas asociadas a las condiciones de conservación normales. En segundo lugar, la incertidumbre en relación con las «condiciones de conservación normales» plantea un problema al intentar predecir el período de caducidad de un producto. A menos que se definan con exactitud las condiciones de conservación en el envase, deberá dejarse algún margen para las posibles variaciones en las condiciones que es probable encontrar en la conservación normal. Cuando se intenta dejar un margen para esa contingencia, a menudo se acepta el período de caducidad más corto para el intervalo de condiciones que es probable encontrar. A la hora de definir este intervalo resulta especialmente importante el clima del país en el que se va a comercializar el producto.

La descomposición de los productos farmacéuticos depende a menudo de una serie de reacciones complejas y puede incluir reacciones simultáneas, consecutivas o en cadena, ya que los propios productos farmacéuticos constituyen sistemas complejos. Por otra parte, el orden de una reacción puede cambiar después de algún tiempo. En tales casos, es imposible predecir el grado de descomposición en el futuro y hay que realizar pruebas prolongadas en las condiciones de conservación normales.

A pesar de estas dificultades, las pruebas aceleradas suelen tener una gran aplicación en los productos farmacéuticos y los períodos de caducidad calculados suelen ser bastante exactos. Debido a ello, se ha propuesto la aplicación de métodos estadísticos al diseño de esas pruebas para poder seleccionar adecuadamente el número de muestras repetidas, los momentos para la obtención de las muestras y otros factores que influyen en las pruebas para conseguir el grado de precisión necesario sin malgastar el tiempo en experimentos innecesarios.

Grandes tensiones o exposiciones habituales

Exposición a la temperatura

Al aumentar la temperatura aumenta también la velocidad de las reacciones químicas. Debido a ello, los productos se guardan a temperaturas por encima de la temperatura ambiente. El intervalo de temperaturas que se utiliza en las pruebas aceleradas suele depender de la naturaleza del producto estudiado. Las muestras se extraen a diferentes intervalos de tiempo para analizar el grado de descomposición. En todas las pruebas de estabilidad de este tipo deben emplearse métodos analíticos muy sensibles, ya que pueden detectarse pequeños cambios después de períodos de conservación muy cortos.

No deben confundirse los efectos causados por las temperaturas elevadas con los que se derivan de la humedad reducida. Puede darse esta confusión debido a que la humedad relativa en un armario de conservación a temperatura elevada es menor que la existente en la sala. Esta humedad reducida provoca una pérdida de agua, que puede inducir un aumento aparente en la concentración de los ingredientes. Si no se tienen en cuenta estos cambios de concentración en análisis posteriores, puede resultar imposible calcular el grado de descomposición.

La principal aplicación de la teoría de Arrhenius en farmacia es la predicción de las velocidades de reacción a las temperaturas de conservación propuestas a partir

de los datos obtenidos a temperaturas elevadas. Los preparados se conservan a temperaturas muy altas para ahorrar tiempo en los estudios de desarrollo de las formas farmacéuticas. Sin embargo, la extrapolación de los resultados conlleva siempre algún riesgo, incluso desde un punto de vista exclusivamente estadístico, si se asume que la gráfica mantiene la linealidad en todo el intervalo extrapolado. A esto hay que añadir la variación (pequeña) de A con la temperatura y la posibilidad de que el mecanismo de la reacción cambie con la temperatura, es decir, que varíe E.

Ejemplo 7.6

A partir de los siguientes datos vamos a calcular la constante de velocidad a 25 °C:

Temperatura (°C)	k (/día)	T (K)	$1/T$	ln k
70	0,0196	343	$2,92 \times 10^{-3}$	−3,93
60	0,0082	333	3×10^{-3}	−4,80
50	0,0028	323	$3,10 \times 10^{-3}$	−5,88
40	0,0011	313	$3,20 \times 10^{-3}$	−6,81
25		298	$3,36 \times 10^{-3}$	

La gráfica de ln k en función de $1/T$ es una línea recta (Figura 7.8).

En la gráfica, ln k a $1/T = 3,36 \times 10^{-3}$ (que corresponde a 25 °C) es −8,5, lo que nos da $k_{25} = 2,03 \times 10^{-4}$/día.

El análisis de regresión (véase, p. ej., Bolton, 1984) nos indica que la ecuación para la línea mejor recta es:

ln k = 26,4 − 10408 $1/T$; el coeficiente de correlación, r, es 0,999. Por consiguiente, $k_{25} = 1,98 \times 10^{-4}$/día.

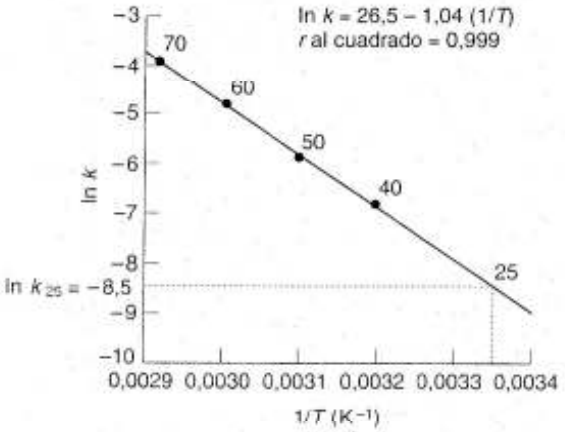


Figura 7.8 Variación de ln k en función de $1/T$ (gráfica de Arrhenius).

El intervalo de confianza al 95% es $(1,35 - 2,95) \times 10^{-4}$/día, lo que demuestra que incluso los datos experimentales de mejor calidad proporcionan unos resultados decepcionantemente imprecisos al extrapolarlos.

La descomposición es de primer orden y cumple la ecuación:

$$\ln c = \ln c_0 - kt$$

Para una semivida, $t_{10\%}$, $c = 0,9c_0$; por consiguiente,

$$t_{10\%} = \frac{\ln(c_0 / 0,9c_0}{k} = \frac{\ln 1,11}{1,98 \times 10^{-4}}$$

Por tanto, $t_{10\%}$ = 527 días (intervalo de confianza del 95% = 354-773 días).

A veces se emplea un método que consiste en aumentar de forma continuada la temperatura de conservación. La curvatura de la gráfica final indica una variación en el mecanismo de la reacción y para la valoración se usan los datos obtenidos a temperaturas bajas, lo que reduce los errores en la extrapolación.

La ecuación de Arrhenius incluye sólo una constante de velocidad y, por consiguiente, se aplica a un mecanismo de descomposición sencillo (en un solo paso). No se puede utilizar para reacciones complejas (consecutivas, en paralelo, etc.) ni para procesos heterogéneos que incluyen separaciones entre fases. En estos casos existen otros factores como la velocidad de difusión, la difusión desde el seno de una matriz y la fusión, que influyen considerablemente en la descomposición. Son muchos los posibles factores de confusión que pueden invalidar el procedimiento. Por ejemplo, las temperaturas elevadas pueden reducir el contenido de agua del producto, ralentizar la hidrólisis, reblandecer o fundir la gelatina y agrietar la cubierta de los comprimidos; la temperatura tiene efectos impredecibles sobre la degradación fotoquímica y microbiológica.

Exposición a la humedad

La conservación del producto en una atmósfera de humedad elevada acelera la descomposición producida por hidrólisis. Se observa una aceleración muy marcada cuando se somete a esta prueba el producto «desnudo» (es decir, desprovisto de un envase); esto nos suele indicar el grado mínimo que tolera el producto sin descomponerse excesivamente y, por consiguiente, nos ayuda a determinar el grado de protección que debe conferir el envase.

Exposición a la luz

Se usa una fuente de luz artificial para acelerar los efectos de la luz solar o la luz reflejada por el cielo. Dicha fuente debe emitir una energía radiante de distribución parecida a la de la luz solar, ya que las reacciones fotoquímicas absorben luz de unas longitudes de onda muy determi-

nadas. Los fluorescentes de luz diurna proporcionan una luz satisfactoria, y se pueden usar grupos de fluorescentes para acelerar los efectos de la luz. Sin embargo, aunque estas lámparas no tienen un efecto calórico muy marcado, conviene usar placas de vidrio para reducir ese efecto; en caso contrario, no será fácil diferenciar entre la descomposición acelerada causada por la luz y la producida por el aumento de la temperatura.

Comentarios finales

Aunque la ecuación de Arrhenius permite predecir adecuadamente el efecto de la temperatura y actualmente podemos predecir con bastante certeza la influencia de otros factores, como la luz y la humedad, también hay que considerar otros factores que escapan al control del investigador. El usuario puede guardar los frascos boca abajo, de modo que el contenido puede reaccionar con los materiales del tapón; si el preparado se utiliza a granel (p. ej., 2 litros de jarabe para la tos), puede permanecer medio lleno y en contacto con el aire durante mucho tiempo tras su apertura, y puede llegar a oxidarse; los envases grandes de comprimidos se abren y cierran continuamente, admitiendo humedad de la atmósfera.

Conviene recordar que, aunque las pruebas aceleradas de conservación son muy útiles para los estudios de formulación, los resultados son meramente orientativos y pueden no aplicarse a las condiciones reales (muy importante conservar los preparados fina envases definitivos y en las condiciones que ter afrontar en la práctica, para poder ofrecer u aceptables a las autoridades encargadas de a comercialización.

REFERENCIAS

Bolton, S. (1984) *Pharmaceutical Statistics*. Marcel D New York, pp. 198–200

Dukes, G.R. (1984) Stability programs for formulat studies. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**(8&9), 1413–14

Kaminski, E.E. (1984) Stability program for marke batches. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**(8&9), 1433–1

Lanz, R.J. (1984) Stability aspects of clinical suppli scale-up studies. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**(8&9), 1425–1432.

Martin, A. (1993) *Physical Pharmacy*, 4th edn. Lea Febiger, Philadelphia, pp. 297–298

Monkhouse, D.C. (1984) Stability aspects of prefor and formulation of solid pharmaceutical. *Drug De Pharm.*, **10**(8&9), 1373–1412.

Thompson, K. (1984) Stability programs for marke batches. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**(8&9), 1449–1

York, J.L. (1992) Enzymes: classification, kinetics a control. Chapter 4 in *Textbook of Biochemistry*, 3rd (ed.) T.M. Devlin. Wiley, New York, pp. 157–162.

8

Preformulación farmacéutica: propiedades fisicoquímicas de las sustancias farmacológicas

James Wells

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Concepto de preformulación 115

Espectroscopia 115

Solubilidad 116
Solubilidad acuosa 116
Solubilidad intrínseca (C_o) 116
Obtención del pK_a a partir de los datos de solubilidad 117
Sales 117
Disolventes 119
Coeficiente de partición (K_{oa}^{o}) 120
Solubilidad del disolvente 120
Metodología y predicción de la actividad de una estructura 120
Elección de un disolvente no acuoso (aceite) 120
Relaciones entre estructura y actividad 121
Disolución 123
Velocidad intrínseca de disolución 124
Medición de la velocidad intrínseca de disolución 124
Efecto del ion común 124

Punto de fusión 125
Técnicas 125
Fusión capilar 125
Microscopia de etapa calefactora 125
Calorimetría diferencial de barrido y análisis térmico diferencial 125
Polimorfismo 126
Seudopolimorfismo (solvatos) 127
Polimorfismo verdadero 127
Pureza de cristales 128
Solubilidad 128

Desarrollo del ensayo 128
Espectroscopia UV 128
Peso molecular 128
pK_a 128
Cromatografía en capa fina 129
Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) 130
HPLC de fase normal 130
HPLC de fase inversa 130

Estabilidad del fármaco y del producto 131
Temperatura 131
Orden de reacción 131
Hidrólisis 132
Influencia del pH 132
Solvólisis 132
Oxidación 132
Agentes quelantes 132
Fotólisis 133
Estabilidad en estado sólido 133
Higroscopicidad 133
Valoración de la estabilidad 134

Microscopia 134
Morfología de los cristales 134
Análisis del tamaño de las partículas 134

Propiedades de flujo del polvo 135
Densidad de masa 135
Ángulo de reposo 135

Propiedades de compresión 136
Materiales plásticos 136
Fragmentación 137
Materiales elásticos 137
Película protectora (adhesión) 137

Compatibilidad con los excipientes 137
Método 137
Interpretación 138

Conclusiones 139

Referencias 139

Bibliografía 140

CONCEPTO DE PREFORMULACIÓN

Casi todos los fármacos nuevos se comercializan en forma de comprimidos, cápsulas o ambos (Tabla 8.1). Aunque sólo unos pocos se comercializan en forma de inyecciones (25% de los comercializados como comprimidos), casi siempre hay que recurrir a la vía intravenosa durante los estudios preliminares de toxicidad, metabolismo, biodisponibilidad y uso clínico para poder valorar con exactitud el fármaco y el reparto de las dosis. Pueden necesitarse otras formas farmacéuticas (Tabla 8.1), pero son específicas de cada fármaco y dependen en gran medida de que se puedan desarrollar satisfactoriamente comprimidos, cápsulas e inyecciones.

Antes de proceder a desarrollar estas tres presentaciones, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas ***fundamentales*** de la molécula del fármaco y otras propiedades ***derivadas*** del polvo del fármaco. De esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del preparado. Esta fase inicial de la investigación se conoce como ***preformulación.***

En la Tabla 8.2 se recoge una lista de la información recomendada que se necesita para la preformulación. Para su elaboración se ha tenido en cuenta la importancia relativa y la probable existencia de cantidades limitadas del nuevo fármaco (miligramos en lugar de gramos). Los investigadores deben ser pragmáticos y obtener datos de relevancia inmediata, especialmente si ya se conocen las formas farmacéuticas probables.

Un compuesto nuevo presenta dos propiedades fundamentales:

1. Solubilidad intrínseca (C_o).
2. Constante de disociación (pK_a).

Tabla 8.1 Distribución de frecuencias de las formas farmacéuticas que se fabrican en Gran Bretaña

Forma farmacéutica	Frecuencia (%)
Comprimidos	46
Líquido oral	16
Cápsulas	15
Inyecciones	13
Supositorios y pesarios	3
Productos tópicos	3
Preparados oftálmicos	2
Aerosoles (inhalación)	1
Otros	1

Con independencia de este perfil farmacéutico (Tabla 8.2), los analistas generarán datos (Tabla 8.3) que confirmen la estructura y la pureza, y que deben usarse para complementar y confirmar los datos farmacéuticos. Su mayor preparación y conocimiento de los análisis les ayudarán a identificar las pruebas de estabilidad mediante la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

ESPECTROSCOPIA

El primer paso en el proceso de la preformulación consiste en establecer un método analítico sencillo. La mayoría de los fármacos absorben la luz de la banda ultravioleta (190-390 nm), ya que suelen ser sustancias

Tabla 8.2 Caracterización de un fármaco mediante la preformulación

Prueba	Método/función/caracterización
Espectroscopia	Ensayo simple con UV
Solubilidad	Solubilidad de fases, pureza
Acuosa	Solubilidad intrínseca, efectos del pH
pK_a	Control de solubilidad, formación de sales
Sales	Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad
Disolventes	Vehículos, extracción
Coeficiente de partición K_w^o	Lipofilia, actividad de la estructura
Disolución	Biofarmacia
Punto de fusión	CDB: polimorfismo, hidratos, solvatos
Desarrollo del ensayo	UV, TLC, HPLC
Estabilidad (en solución y en estado sólido)	Térmica, hidrólisis, oxidación, fotólisis, iones metálicos, pH
Microscopia	Morfología, tamaño de las partículas
Flujo del polvo	Presentación en comprimidos y cápsulas
Densidad interna	
Ángulo de reposo	
Propiedades de compresión	Formación de comprimidos y cápsulas
Compatibilidad con el excipiente	Elección del excipiente

Tabla 8.3 Preformulación analítica

Atributo	Prueba
Identidad	Resonancia magnética (RM) Espectroscopia de infrarrojos (IR) Espectroscopia de ultravioletas (UV) Cromatografía en capa fina (TLC) Calorimetría diferencial de barrido (CDB) Rotación óptica, cuando corresponda
Pureza	Humedad (agua y disolventes) Elementos inorgánicos Metales pesados Impurezas orgánicas Calorimetría diferencial de barrido (CDB)
Ensayo	Titulación Espectroscopia de ultravioletas (UV) Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC)
Calidad	Aspecto Olor Color de la solución pH en lechada (solución saturada) Punto de fusión

aromáticas y contienen enlaces dobles. Se puede predecir el carácter ácido o alcalino de la molécula a partir de sus grupos funcionales (Perrin y cols., 1981). Utilizando el espectro UV del fármaco se puede seleccionar una longitud de onda analítica (normalmente $\lambda_{máx}$) adecuada para medir la cantidad de fármaco en una solución determinada. Al excitar la molécula en solución pierde energía luminica y es posible medir el cambio neto entre la intensidad de la luz incidente *(I_o)* y de la luz transmitida *(I)*. La cantidad de luz que absorbe una solución es proporcional a la concentración *(C)* y a la longitud del trayecto que recorre la luz en la solución *(l)*. La ecuación 8.1 representa la ley de Beer-Lambert, donde e es el coeficiente de extinción molar.

$$\text{Absorbencia } (A) = \log_{10} (I_o/I) = eCl \qquad (8.1)$$

En farmacia suele utilizarse el ***coeficiente específico de absorción*** $E^{1\%}_{1\,cm}$ (E]), que corresponde a una longitud recorrida de 1 cm en una solución de concentración 1% peso/vol (10 mg/ml), ya que las dosis de los fármacos suelen expresarse por unidades de peso más que por la molaridad (E] = $10e/MW$).

SOLUBILIDAD

Solubilidad acuosa

Siempre se dispone de una cantidad limitada de fármaco y el científico que se encarga de la preformulación puede tener sólo 50 mg. Como se trata de un compuesto nuevo, casi siempre es de mala calidad y puede contener muchas impurezas, por lo que a menudo los primeros cristales que se forman lo hacen en forma de polimorfo metaestable. Por consiguiente, debe determinarse como mínimo la solubilidad y el pK_a. La solubilidad indica la facilidad con que se obtienen los preparados para los estudios de administración oral e inyección intravenosa. El pK_a permite aprovechar convenientemente el pH para mantener la solubilidad y para escoger las sales necesarias para lograr una biodisponibilidad aceptable a partir del producto sólido (Capítulo 9) y mejorar la estabilidad (Capítulo 7) y las propiedades del polvo (Capítulos 13 y 14).

Kaplan (1972) sugirió que, a menos que un compuesto tenga una solubilidad acuosa superior al 1% (10 mg/ml) a pH 1-7 y a 37 °C, pueden surgir problemas potenciales con la bioabsorción. Si la velocidad intrínseca de disolución supera 1 mg/cm^2/min, la absorción no encuentra ningún impedimento. Pero es probable que si la velocidad de disolución es inferior a 0,1 mg/cm^2/min se produzca una absorción limitada. Esta diferencia (×10) en las velocidades de disolución se traduce en un límite inferior para la solubilidad de 1 mg/ml. En condiciones sumergidas, la velocidad de disolución y la solubilidad son proporcionales.

Una solubilidad inferior a 1 mg/ml nos indica que se necesita una sal, especialmente si se va a presentar el fármaco en forma de comprimido o cápsula. Dentro del intervalo de 1-10 mg/ml se debe considerar seriamente la posibilidad de formar una sal. Si no se puede emplear este método para modificar la solubilidad del fármaco (moléculas neutras, glucósidos, esteroides, alcoholes o cuando el pK_a es inferior a 3 para una base o superior a 10 para un ácido), puede que haya que utilizar un líquido en cápsulas de gelatina dura o blanda.

Solubilidad intrínseca (C_o)

Un aumento de la solubilidad en ácidos respecto de la solubilidad en agua indica que se trata de una base débil, y un aumento de la solubilidad en álcalis indica que es un ácido débil. En ambos casos se puede calcular una constante de disociación (pK_a) y deben formarse sales. Un aumento de la solubilidad en ácidos o álcalis indica un comportamiento anfotérico o de ion bipolar (zwitterion). En tal caso habrá dos pK_a, uno para los ácidos y otro para las bases. Si no varía la solubilidad, se trata probablemente de una molécula neutra no ionizable y sin un pK_a mensurable, y para modificar la solubilidad habrá que recurrir a disolventes o a la formación de complejos.

Si se puede garantizar la pureza de una muestra, se puede asumir que la solubilidad obtenida en ácido para un ácido débil o en álcali para una base débil equivale a la solubilidad intrínseca (C_o), es decir, la solubilidad fundamental cuando está totalmente sin ionizar.

Idealmente, la solubilidad debe medirse a dos temperaturas:

1. A 4 °C para garantizar la estabilidad física y prolongar la conservación a corto plazo y la estabilidad química hasta que se disponga de datos más definitivos. El agua alcanza su densidad máxima a 4° C, y esto se corresponde con la solubilidad mínima en agua.
2. A 37 °C para permitir la evaluación biofarmacéutica.

No obstante, como normalmente se cuestiona la pureza absoluta, resulta más exacto valorar esta solubilidad tan importante utilizando un diagrama de solubilidad de fases (Figura 8.1). Los datos se obtienen a partir de una serie de experimentos en los que se va modificando la proporción entre la cantidad de fármaco y el volumen de disolvente.

Cualquier desviación de la horizontal indica la presencia de impurezas: una mayor carga de fármaco y de sus impurezas aumenta o reduce la solubilidad. En aquellos casos en que los resultados observados varían con la cantidad de disolvente, se extrapola la línea a la proporción cero de fases, en la que la solubilidad no depende de la cantidad de disolvente ni de la solubilidad intrínseca verdadera del fármaco. En la Farmacopea Norteamericana se utiliza este método para calcular la pureza del clorhidrato de mecamilamina.

Obtención del pK_a a partir de los datos de solubilidad

El 75% de todos los fármacos son bases débiles; el 20% son ácidos débiles y sólo el 5% son sustancias no iónicas, anfotéricas o alcoholes. Por consiguiente, debemos recordar las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch para ácidos y bases débiles.

$$\text{Para bases débiles: } pH = pK_a + \log_{10}([B])/[BH^+]) \quad (8.2)$$
$$\text{y para ácidos débiles: } pH = pK_a + \log_{10}([A^-])/[HA]) \quad (8.3)$$

Las ecuaciones 8.2 y 8.3 pueden utilizarse:

1. Para determinar el pK_a controlando las variaciones en la solubilidad.
2. Para predecir la solubilidad a un pH dado, siempre que se conozca la solubilidad intrínseca (C_o) y el pK_a.
3. Para facilitar la selección de compuestos adecuados para formar sales y predecir las propiedades de solubilidad y pH de las sales.

Albert y Serjeant (1984) describieron detalladamente la forma de obtener el valor exacto del pK_a mediante la potenciometría, la espectroscopia y la conductividad.

Sales

Se puede mejorar considerablemente la solubilidad formando una sal. En la Tabla 8.4 se enumeran los contraiones de sales farmacéuticas aceptables. A modo de ejemplo, en la Tabla 8.5 se muestran las consecuencias de transformar el clorodiacepóxido en diferentes formas salinas.

En algunos casos, las sales preparadas con ácidos o bases fuertes son totalmente solubles, pero muy higroscópicas. Esto inestabiliza los comprimidos o las cápsu-

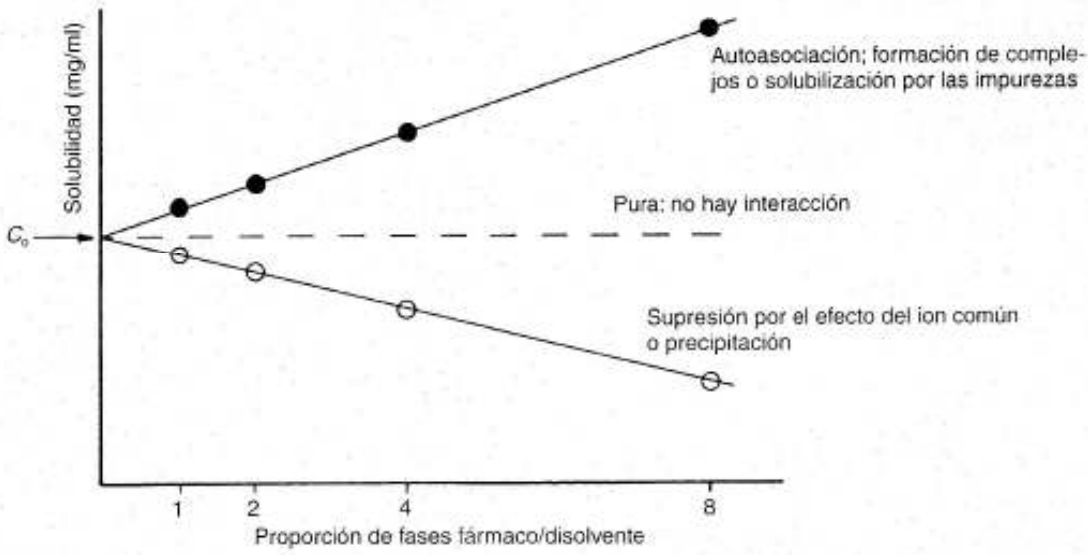


Figura 8.1 Efecto de la proporción fármaco:disolvente sobre la solubilidad cuando el fármaco no es puro. Asumiendo que el compuesto es una base y que tiene una solubilidad de 1 mg/ml en NaOH 0,1 M, se deben preparar cuatro soluciones de 3 ml que contengan 3, 6, 12 y 24 mg de fármaco, con las que se obtienen los cocientes de fases que se muestran en la figura. Tres mililitros es la cantidad más pequeña que se puede utilizar para la centrifugación, la filtración y la dilución para el análisis UV. Los viales deben agitarse constantemente durante toda la noche y después hay que determinar la concentración en la solución.

Tabla 8.4 Posibles sales farmacéuticas

Fármacos alcalinos			Fármacos ácidos		
Anión	pK_a	% de aprovechamiento	Catión	pK_a	% de aprovechamiento
Clorhidrato	−6,10	43	Potasio	16	10,8
Sulfato	−3, +1,96	7,5	Sodio	14,77	62
Mesilato	−1,20	2	Litio	13,82	1,6
Maleato	1,92, 6,23	3	Calcio	123,90	10,5
Fosfato	2,15, 7,20, 12,38	3,2	Magnesio	11,42	1,3
Salicilato	3	0,9	Dietanolamina	9,65	1
Tartrato	3	3,5	Cinc	8,96	3
Lactato	3,10	0,8	Colina	8,90	0,3
Citrato	3,13, 4,76, 6,40	3	Aluminio	5	0,7
Succinato	4,21, 5,64	0,4			
Acetato	4,76	1,3			
Otros		31,4	Otros		8,8

las, ya que una parte del fármaco se disuelve en su propia película de humedad adsorbida. A menudo es mejor usar un ácido o una base más débil para formar la sal, siempre que se cumplan los requisitos de solubilidad. Una sal menos soluble suele ser menos higroscópica y forma soluciones menos ácidas o alcalinas (Tabla 8.5). En condiciones ideales, las inyecciones deben situarse dentro del intervalo de pH 3-9 para no dañar los vasos o los tejidos y no producir dolor en el lugar de la inyección. Los jarabes orales no deben ser demasiado ácidos para que sean más agradables al gusto. También hay que tener cuidado con los envases: una alcalinidad excesiva puede atacar el vidrio, y los clorhidratos no deben utilizarse en latas de aerosoles, ya que la reacción entre el propulsor y el ácido corroe el bote.

Tabla 8.5 Solubilidad y pH teóricos de las sales del clorodiacepóxido

Sal	pK_a	pH de la sal	Solubilidad (mg/ml)
Base	4,80	8,30	2
Clorhidrato	−6,10	2,53	<165[a]
Maleato	1,92	3,36	57,1
Tartrato	3	3,90	17,9
Benzoato	4,20	4,50	6
Acetato[b]	4,76	4,78	4,1

[a] La solubilidad máxima del clorhidrato de clorodiacepóxido, alcanzada a pH 2,89, depende de la energía de la retícula cristalina y de los iones comunes.
[b] El acetato de clorodiacepóxido puede no formarse: el acetato tiene un pK_a demasiado elevado y próximo al del ion del fármaco.

En la Tabla 8.5 se puede comprobar que no sólo desciende significativamente el pH cuando se forman sales; debido a este fenómeno, también aumenta exponencialmente la solubilidad (ecuaciones 8.2 y 8.3). Esto tiene importantes consecuencias *in vivo*. Una base débil con una solubilidad intrínseca superior a 1 mg/ml se disolverá libremente en el tubo digestivo, especialmente en el estómago. Sin embargo, suele ser mejor administrarlo en forma de sal, ya que así se controla el pH de la capa de difusión (la solución saturada inmediatamente adyacente a la superficie en proceso de disolución, denominada microentorno de pH). Por ejemplo, el clorodiacepóxido (C_s = 2 mg/ml a pH_{sat} 8,3) es una base que cumple los requisitos de «solubilidad» *in vivo* (Kaplan, 1972), pero las cápsulas comerciales contienen clorhidrato de clorodiacepóxido (C_s = 165 mg/ml a pH_{sat} 2,53).

Una base débil se disuelve muy bien en el estómago, pero al descender por el tubo digestivo el pH va aumentando y disminuye la velocidad de disolución. Por el contrario, un ácido débil apenas se disuelve en el estómago, pero se vuelve más soluble y se disuelve más rápido al descender por el intestino. Paradójicamente, al aumentar la velocidad de disolución disminuye la absorción debido a que el fármaco está más ionizado.

La velocidad de disolución de una sal suele ser muy superior a la del fármaco original. Las sales sódicas y potásicas de los ácidos débiles se disuelven mucho más rápido que los ácidos originales; en la Tabla 8.6 se reco-

gen algunos datos comparativos. De acuerdo con el pH general, cabría esperar que estas sales se disolvieran mucho más lentamente en el estómago. Sin embargo, el pH de la capa de difusión (que se obtiene midiendo el pH en el interior de una solución saturada) es mayor que el del jugo gástrico (1,5, aproximadamente) debido a su efecto tamponador. El pH es el de la solución acuosa saturada sin tamponar (pH calculado en la Tabla 8.6) y la velocidad de disolución depende de ese pH, no del pH general del medio de disolución.

En el intestino la sal no deprime el pH, a diferencia del ácido, que es neutralizado, y el pH de la capa de disolución vuelve a aumentar para favorecer la disolución. Si el ácido que forma la sal es un ácido fuerte, el pH de la solución contigua a la superficie de disolución será el de la sal, mientras que para una base que se disuelva libremente será el pH del medio de disolución. Las sales de las bases débiles se disuelven rápidamente en el estómago pero no se absorben, ya que el fármaco está ionizado y su absorción se demora hasta el intestino. El fármaco sin disolver, como la sal, se disuelve rápidamente, ya que el pH superior de la capa de difusión compensa el mayor pH del resto, lo que resultaría muy desfavorable para la base libre. En la Tabla 8.5 se recogen los datos correspondientes al clorodiacepóxido. El maleato tiene una solubilidad previsible de 57 mg/ml pero, lo que es más importante, reduce el pH en 5 unidades. Controlando el pH de la capa de difusión se puede aumentar considerablemente la velocidad de disolución, independientemente de su localización en el tubo digestivo. Esto tiene una gran importancia en el desarrollo de productos de liberación controlada.

Las diferentes sales de un fármaco no suelen modificar sus propiedades farmacológicas; únicamente alteran sus propiedades físicas. Esto implica que las sales influyen en la intensidad de la respuesta. Sin embargo, la sal no altera las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Los cambios en la velocidad de disolución y la solubilidad alteran la velocidad y el grado de absorción (biodisponibilidad) y los cambios en la higroscopicidad y la estabilidad influyen en la formulación.

Por consiguiente, hay que analizar los nuevos fármacos candidatos para encontrar la sal más apropiada, ya que cada una de las posibles sales se comporta de un modo diferente y requiere distintas pruebas durante la preformulación. Las autoridades farmacéuticas consideran además que cada sal constituye una entidad química diferente, especialmente en lo que respecta a las pruebas de toxicidad.

Disolventes

Generalmente es necesario formular una inyección aun cuando no se tenga intención de comercializarla. Evidentemente, el primer disolvente en el que se piensa es el agua. Sin embargo, aunque el fármaco se disuelva libremente, puede ser inestable en solución acuosa. El clorhidrato de clorodiacepóxido es un buen ejemplo. Debido a ello, se emplean disolventes miscibles en agua:

1. En las formulaciones para aumentar su solubilidad o estabilidad.
2. En los análisis para facilitar la extracción y la separación (p. ej., mediante cromatografía).

Se emplean aceites en emulsiones, preparados tópicos (cremas y pomadas), inyecciones intramusculares y preparados orales llenos de líquido (cápsulas de gelatina dura y blanda) cuando no se puede conseguir el pH acuoso ni la solubilidad y la estabilidad del disolvente. En la Tabla 8.7 se enumera una serie de disolventes que cumplen estos requisitos.

El metanol acuoso se utiliza mucho en la HPLC y es el disolvente estándar para la extracción de muestras

Tabla 8.6 Velocidades de disolución de algunos ácidos débiles y sus sales sódicas

			Velocidad de disolución (mg/cm²/min) × 10^6	
			Medio de disolución	
Fármaco	pK_a	pH (a C_s)	ClH 0,1 M (pH 1,5)	Fosfato (pH 6,8)
Ácido salicílico	3	2,40	1,7	27
Salicilato sódico		8,78	1.870	2.500
Ácido benzoico	4,2	2,88	2,1	14
Benzoato sódico		9,35	980	1.770
Sulfatiazol	7,3	4,97	<0,1	0,5
Sulfatiazol sódico		10,75	550	810

Tabla 8.7 Disolventes recomendados para las pruebas de preformulación

Disolvente	Constante dieléctrica (ε)	Parámetro de solubilidad (δ)	Aplicaciones
Agua	80	24,4	Todas
Metanol	32	14,7	Extracción, separación
ClH 0,1 M (pH 1,1)			Disolución (gástrica), extracción básica
NaOH 0,1 M (pH 13,1)			Extracción ácida
Tampón (pH 6-7)			Disolución (intestinal)
Etanol	24	12,7	Formulación
Propilenglicol	32	12,6	
Glicerol	43	16,5	
PEG 300 ó 400	35		

durante los análisis y las pruebas de estabilidad. A menudo se acidifica o se alcaliniza para aumentar la cantidad de polvo en el disolvente y garantizar unas condiciones iónicas constantes para el análisis UV. Existen otros disolventes farmacéuticos, pero generalmente sólo se necesitan en casos especiales. Los disolventes no acuosos más aceptables desde el punto de vista farmacéutico son el glicerol, el propilenglicol y el etanol. Generalmente, para un fármaco lipófilo [es decir, con un coeficiente de partición ($\log P > 1$)], la solubilidad se va duplicando con cada uno de estos productos.

Cuando se dispone de una cantidad de producto limitada y su solubilidad acuosa es escasa, es mejor medir la solubilidad en mezclas de disolventes acuosos en lugar de utilizar un disolvente orgánico puro. La solubilidad en un disolvente puro suele ser inconstante debido a los efectos de los codisolventes, mientras que es posible predecir las solubilidades a otros niveles y sus mezclas. Además, en las formas farmacéuticas no suelen emplearse disolventes no acuosos puros, especialmente en las inyecciones. Por ejemplo, el etanol debe utilizarse en una concentración máxima del 10% en las inyecciones para prevenir la hemólisis y el dolor en el lugar de la inyección, y se deben añadir sales isotónicas.

Coeficiente de partición (K_w^o)

El coeficiente de partición (el cociente de distribución disolvente:agua de un fármaco) tiene una serie de aplicaciones importantes en la preformulación:

1. Solubilidad: en disolventes acuosos y mixtos.
2. Absorción del fármaco *in vivo:* se aplica a una serie homóloga para determinar las relaciones con la actividad de la estructura (RAE).
3. Cromatografía de separación: elección entre columna (HPLC) o placa (TLC) y elección de la fase móvil (eluyente).

Solubilidad del disolvente

Es posible valorar las polaridades relativas de los disolventes utilizando la constante dieléctrica (ε), el parámetro de solubilidad (δ), el equilibrio de superficie de contacto (γ) y el equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL). El mejor disolvente para una aplicación determinada es aquel que tiene una polaridad parecida a la del soluto; se obtiene una solución ideal y totalmente compatible cuando $\delta_{\text{disolvente}} = \delta_{\text{soluto}}$. Esto se puede confirmar determinando la solubilidad máxima, utilizando el método de contribución de un sustituyente o las necesidades dieléctricas del sistema.

La escala de polaridad de mayor utilidad para un soluto es K_w^o (coeficiente de partición aceite:agua), ya que los otros métodos no permiten calcular fácilmente el comportamiento de los sólidos cristalinos. Con numerosos fármacos se puede correlacionar la solubilidad del disolvente con el coeficiente de partición ($\log K_w^o = \log P$). Yalkowsky y Roseman (1981) desarrollaron la siguiente ecuación para 48 fármacos disueltos en propilenglicol:

$$\log C_s = \log C_w + f(0{,}89 \log P + 0{,}03) \qquad (8.4)$$

Es posible una aplicación más general de la ecuación 8.4 introduciendo un factor ϕ para tener en cuenta la potencia de disolución relativa de los disolventes farmacéuticos (véanse ejemplos en la Tabla 8.8).

Para un gran número de disolventes, la ecuación 8.4 se convierte en:

$$\log C_s = \log C_o + f(\log \phi + 0{,}89 \log P + 0{,}03) \qquad (8.5)$$

Metodología y predicción de la actividad de una estructura

Elección de un disolvente no acuoso (aceite). El coeficiente de partición en aceite:agua (K_w^o) indica la lipofilia (afinidad por las grasas) relativa de un compuesto,

Tabla 8.8 Potencia de disolución (ϕ) de algunos disolventes farmacéuticos

Disolvente	Potencia de disolución relativa (ϕ)
Glicerol	0,5
Propilenglicol	1
PEG 300 ó 400	1
Etanol	2
DNA, DMF	4

normalmente en estado ionizado (HA o B), entre una fase acuosa y un disolvente lipófilo inmiscible o un aceite. Se han utilizado muchos disolventes de partición. Los datos más numerosos corresponden al *n*-octanol. La solubilidad del octanol ($\delta = 10{,}24$) se sitúa en un punto medio entre los valores para la mayoría de los fármacos (8-12), aunque existen algunos fármacos no polares ($\delta < 7$) y polares ($\delta > 13$). Esto permite obtener resultados mensurables entre volúmenes iguales de fases oleosa y acuosa.

En el ***método del matraz agitado,*** se agita el fármaco, disuelto en una de las fases, junto con el otro disolvente de la partición durante 30 minutos, se deja reposar después durante 5 minutos y a continuación se elimina la mayor parte de la fase acuosa situada en la parte inferior (densidad del octanol = 0,8258 g/ml) y se centrifuga a 2.000 rpm durante 60 minutos. La fase acuosa se analiza antes (ΣC) y después de la partición (C_w) [la concentración acuosa] para obtener $K_w^o = (\Sigma C - C_w)/(C_w)$.

Si la transferencia de soluto a la fase oleosa es escasa, ΔC_w es pequeño, y cualquier error analítico exagera los errores en el cálculo de K_w^o. De hecho, para inducir una pérdida mayor de agua ($> \Delta C_w$) se ha usado *n*-butanol, un disolvente mucho más polar. Cuando el coeficiente de partición es alto, se suele reducir el cociente de la fase oleosa de 1:1 a 1:4 ó 1:9 con el objeto de incrementar la concentración acuosa (C_w) hasta un valor mensurable.

Para un cociente aceite:agua de 1:9, $K_w^o = (10\ \Sigma C - C_w)/(C_w)$.

El reparto de un soluto polar entre un hidrocarburo inerte no polar, como el hexano, y el agua es bastante diferente al de los disolventes con afinidad por el hidrógeno, como el octanol. Cabe destacar el comportamiento del fenol, un ácido débil ($pK_a = 10$), y de la nicotina, una base débil ($pK_a = 3{,}1$). En el caso del fenol, $K_w^{octanol} = 29{,}5$, mientras que $K_w^{hexano} = 0{,}11$. El cloroformo es un disolvente ácido que suprime la partición ($K_w^o = 2{,}239$), mientras que el acetato de etilo y el éter dietílico son más polares. El comportamiento básico de los disolventes les confiere valores de K_w^o más altos. Los disolventes capaces de donar y captar hidrógeno (octanol, nitrobenceno y oleil alcohol) tienen un K_w^o intermedio. La nicotina tiene un comportamiento opuesto y el cloroformo, un disolvente donante de hidrógeno (ácido), induce una partición más intensa ($K_w^o = 77{,}63$), aun cuando el nitrobenceno, un disolvente neutro y ligeramente más lipófilo (log $P = 1{,}87$ frente a 1,96 del cloroformo), proporciona valores similares a los del fenol y la nicotina. Evidentemente, tanto las características del soluto como las del disolvente son importantes.

En general, los disolventes polares deben poseer una actividad biológica correlacionada con sus propiedades fisicoquímicas. Se ha denominado hiperdiscriminatorios a los disolventes menos polares que el octanol (en términos de solvencia acuosa), e hipodiscriminatorios a los disolventes más polares, como los butanoles y los pentanoles. Este concepto hace referencia a la capacidad discriminatoria de un disolvente de partición en una serie homóloga. Con el *n*-butanol los valores de log *P* son muy parecidos, mientras que con el heptano y otros hidrocarburos inertes las diferencias en la lipofilia de los solutos son exageradas. En general, el *n*-octanol da unos márgenes consistentes con otras propiedades fisicoquímicas en comparación con la absorción del fármaco en el tubo digestivo. Los disolventes hiperdiscriminatorios reflejan mejor el transporte a través de la barrera hematoencefálica, mientras que los hipodiscriminatorios proporcionan valores más coherentes con la absorción bucal (Figura 8.2). Al analizar los efectos de diferentes disolventes de partición, se ha observado que existe bastante correlación entre el contenido acuoso del disolvente saturado y la lipofilia del disolvente.

Evidentemente, es necesario estandarizar la metodología, especialmente para el disolvente. Cuando los requisitos de solubilidad lo permitan, debe usarse *n*-octanol, debido especialmente a que se dispone de un banco de datos muy extenso.

Relaciones entre estructura y actividad. Desde los primeros trabajos de Meyer y Overton se han publicado numerosos estudios sobre las correlaciones entre la estructura molecular y la actividad biológica. Estas relaciones estructura-actividad (REA) permiten racionalizar la actividad de los fármacos y, especialmente en la química médica moderna, permiten un enfoque más científico en el diseño de análogos estructurales más eficaces y elegantes.

Para poder aplicar las REA hay que conocer bien las propiedades fisicoquímicas de cada nuevo fármaco candidato de un tipo terapéutico, y la preformulación representa una fuente de información esencial.

Se asume en las REA que:

$$\log K_w^o = a \times \log k^{octanol}{}_w + b \qquad (8.6)$$

Esta relación es válida para todos los disolventes polares y semipolares, pero para los no polares (desde el hexano al isooctano) la correlación es más bien escasa, y aparentemente depende del contenido acuoso. Dada la importancia del agua, es esencial saturar el octanol con la fase acuosa y viceversa antes de proceder a cualquier

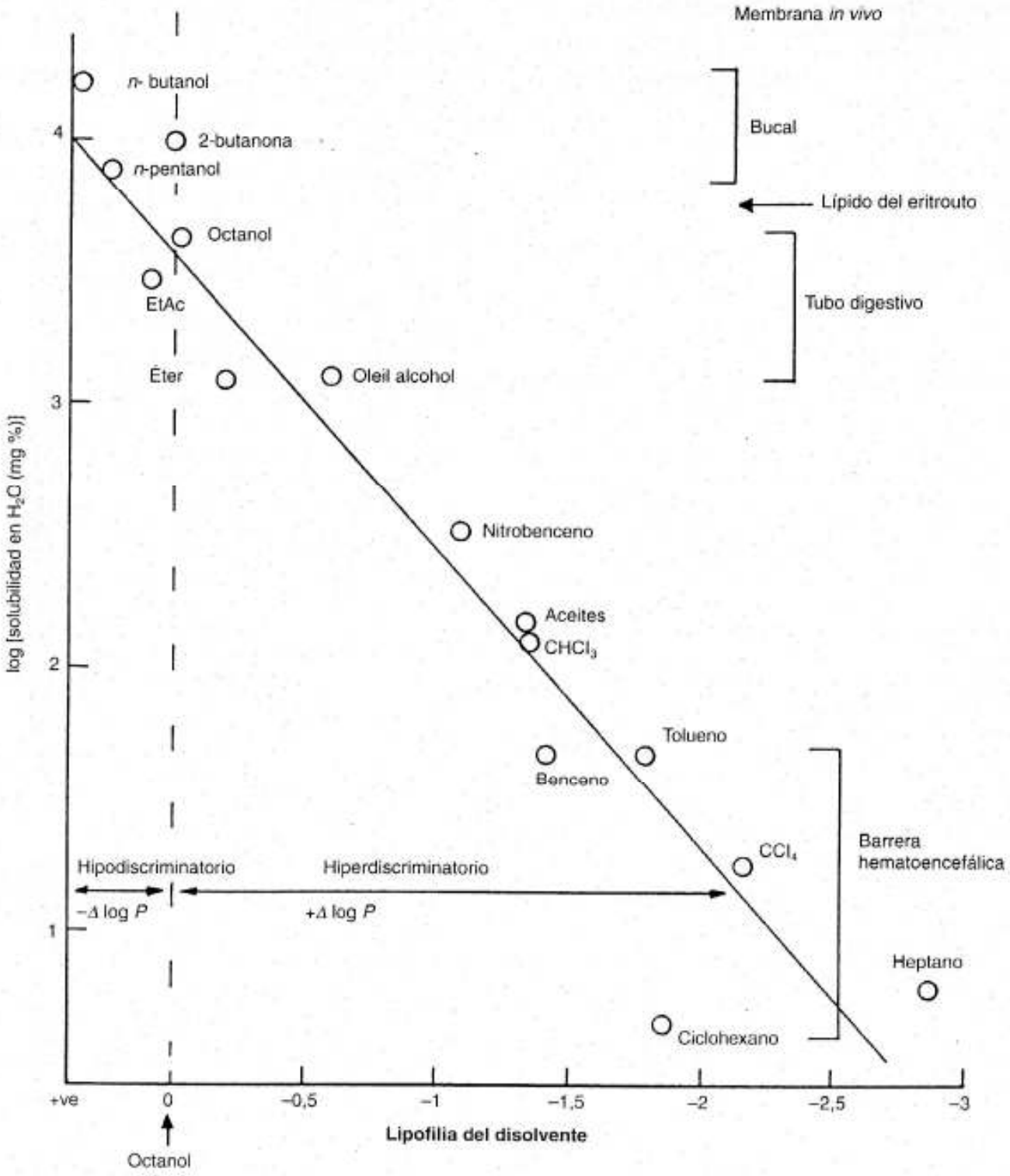


Figura 8.2 Capacidad discriminatoria de disolventes de partición en función de su capacidad acuosa.

determinación; en caso contrario, la partición mutua de ambos disolventes modificará la partición del fármaco.

Aunque la fase acuosa suele estar formada por agua, es mejor medir log P con un pH controlado. Todos los fármacos que pueden ionizarse y con un pK_a mensurable poseerán una capacidad tamponadora intrínseca que altera el pH acuoso. Dependiendo del grado de disociación, esto dará lugar a un K_w^o aparente en lugar de proporcionar el valor verdadero (absoluto), cuando el fármaco esté sin ionizar.

Dado que el producto ionizado tendrá mayor solubilidad acuosa y menor lipofilia para HA o BOH, el K_w^o

medido (aparente) será inevitablemente menor. Debido a ello, el K_w^o (verdadero) debe medirse con un pH a más de 2 unidades del pK_a [$pK_a - 2$ (ácido); $pK_a + 2$ (base)] y la fase acuosa debe contener un tampón apropiado. Teniendo en cuenta la importancia de log P (log K_w^o) en las RAE, los datos comparativos generados en una clase terapéutica (R_nX, donde X es el núcleo terapéutico y n es el número de R sustituyentes) deben obtenerse también a pH fisiológico (7,4).

La RAE cuantitativa (RAEC) se basa en la premisa de que la absorción de un fármaco es un proceso de multipartición (de adsorción y desorción repetidas) a través de las membranas celulares, que depende de la lipofilia del fármaco; la velocidad de penetración es proporcional al coeficiente de partición *in vitro* del fármaco. Evidentemente, el estado iónico *in vivo* influirá en cualquier correlación y, por consiguiente, para los fármacos que se disocian deben utilizarse unas condiciones similares *in vitro*. Es probable que no sea casualidad el uso generalizado del octanol en estos estudios y la existencia de muchas correlaciones *in vivo* excelentes. El octanol capta y dona hidrógeno igual que muchas macromoléculas biológicas. La polaridad parcial del octanol permite la inclusión de agua, característica también de las membranas lipídicas biológicas, y una partición más compleja que un disolvente menos polar y esencialmente anhidro.

En la Tabla 8.9 se muestra el efecto de la formación de sales sobre el log P medido. Generalmente, log P oscila entre 3 y 4 (K_w^o entre 1.000 y 10.000). La lipofilia desciende tres o cuatro órdenes de magnitud, y ésta es la causa del aumento tan marcado de la solubilidad de la sal. En el modelo fisicoquímico de la actividad biológica se asume que la actividad de un compuesto depende de los siguientes factores asociados a la estructura molecular:

- Efecto electrónico (carga).
- Efecto estérico (tamaño espacial).
- Efectos hidrófobos (partición).

También hay que tener en cuenta algunos aspectos estructurales y teóricos, de manera que:

$$\text{Actividad biológica} = f\,[(\text{efecto electrónico}) + (\text{efecto estérico}) + (\text{efectos hidrófobos}) + \text{aspectos estructurales/teóricos}] \quad (8.7)$$

El parámetro electrónico de la ecuación 8.7 se cuantifica mediante la constante de sustitución sigma (σ) de Hammett, que refleja la reactividad química en una serie homóloga. La constante de sustituyente (σ) es positiva para los grupos captadores de electrones (ácidos), mientras que los grupos donantes de electrones (bases) dan un valor negativo. Se puede usar para predecir el pK_a (Perrin y cols., 1981).

Los efectos estéricos se observan cuando se produce una interacción directa entre el sustituyente y el núcleo originario y dependen de la masa de sustituyente. Un valor positivo y elevado del parámetro de efectos estéricos, E_s, indica que dichos efectos son significativos, y dificultan las reacciones o la identificación de la zona activa dentro de las moléculas y entre las moléculas.

Para medir el componente hidrófobo se valora la distribución entre una fase acuosa y una fase oleosa inmiscible; el resultado nos indica la adsorción y la distribución *in vivo* del fármaco. Se ha observado una relación entre los coeficientes de partición en una misma serie al cuantificar las diferencias utilizando una constante de sustituyente aditivo (π). La constante depende casi exclusivamente del efecto de un sustituyente determinado y mucho menos del compuesto originario, lo que permite predecir el coeficiente de partición, log P, de un nuevo derivado con una exactitud razonable. Por otra parte, π puede guardar relación con el efecto biológico, ya que es un componente aditivo del coeficiente de partición; esto ha permitido una aplicación mucho más amplia de la RAE, con otras modificaciones, en las que se tiene en cuenta fundamentalmente los efectos estéricos y la densidad de electrones aromáticos, para obtener la RAE ***cuantitativa*** (es decir, RAEC).

Aunque todos estos sustituyentes tienen alguna utilidad, log P sigue siendo el parámetro físico de mayor utilidad y es innegable que los datos y correlaciones más fiables siguen obteniéndose a partir de los valores de partición de los análogos de una serie obtenidos experimentalmente.

Disolución

La velocidad de disolución de un fármaco sólo tiene importancia cuando se trate del paso que limita la velocidad en el proceso de absorción. Kaplan (1972) aseguraba que si la solubilidad de un fármaco es superior a

Tabla 8.9 Efecto de la formación de una sal sobre el log *P* de algunos fármacos débilmente alcalinos

Base libre y sal clorhidrato	log *P*	Δlog *P*
Cloropromacina	5,35	3,84
Cloropromacina HCl	1,51	
Promacina	4,49	3,58
Promacina HCl	0,91	
Trifluopromacina	5,19	4,28
Trifluopromacina HCl	1,78	
Trifluoperacina	5,01	3,34
Trifluoperacina HCl	1,69	
Difenilhidramina	3,30	3,42
Difenilhidramina HCl	−0,12	

10 mg/ml a pH <7, no deberían existir problemas con la biodisponibilidad o la disolución. Por debajo de 1 mg/ml es bastante probable que surjan ese tipo de problemas y la formación de una sal podría mejorar la absorción y la solubilidad mediante el control del pH del microentorno, independientemente de la ubicación del fármaco y de las formas farmacéuticas en el tubo digestivo.

Velocidad intrínseca de disolución

Cuando la disolución depende exclusivamente de la difusión (control del transporte), la velocidad de difusión es directamente proporcional a la concentración saturada del fármaco en solución (es decir, de la solubilidad). En estas condiciones, la constante de velocidad K_1 es:

$$K_1 = 0{,}62\ D^{2/3}\ v^{1/6}\ \omega^{1/2} \qquad (8.8)$$

donde v es la viscosidad cinemática y ω es la velocidad angular del disco giratorio del fármaco. Manteniendo la viscosidad del líquido en disolución y la velocidad de rotación de la constante de la muestra, la velocidad de disolución *(dc/dt)* para una superficie constante *(A)* será constante y dependerá exclusivamente de la solubilidad. En condiciones de inmersión ($C_s >>> C$) se obtiene:

$$dc/dt = \frac{A}{V} K_1 C_s \qquad (8.9)$$

La velocidad intrínseca de disolución (VID) viene dada por la ecuación:

$$\text{VID} = K_1 C_s\ (\text{mg cm}^2/\text{min}) \qquad (8.10)$$

Esta velocidad constante difiere de la disolución de las formas farmacéuticas convencionales, conocida como disolución total (mg/ml), en la que no se puede controlar la superficie expuesta *(A)* conforme avanzan la desintegración, la degradación y la disolución. Por consiguiente, VID es independiente de los efectos de la formulación y mide las propiedades intrínsecas del fármaco y las sales en función de los medios de disolución, es decir, el pH, la fuerza iónica y los contraiones.

Medición de la velocidad intrínseca de disolución. Se puede preparar un disco de material comprimiendo lentamente 500 mg de fármaco en un troquel circular IR de 13 mm y troquelándolo con una presión de compactación elevada superior a 500 MPa (para garantizar la ausencia total de porosidad) y un tiempo de aplicación prolongado (para mejorar la compactación). Las superficies metálicas en contacto deben lubricarse previamente con ácido esteárico (5% peso/vol en cloroformo), por ejemplo. A continuación, se fija el disco comprimido al soporte de la cesta giratoria con una parafina de punto de fusión bajo y se sumerge sucesivamente de modo que queden cubiertos la cara superior y los lados del disco. Hay que limpiar la cera residual de la cara circular inferior con un bisturí y raspar con cuidado para eliminar el ácido esteárico que haya pasado desde la superficie troquelada.

El disco recubierto se hace girar a 100 rpm a una distancia de 20 mm del fondo de un matraz de disolución de fondo plano que contenga 1 litro de líquido a 37 °C. A continuación se valora la cantidad de fármaco que se libera a lo largo del tiempo; para ello se utiliza generalmente la espectroscopia UV. La VID se obtiene dividiendo la pendiente de la línea por el área de la cara expuesta (mg cm²/min).

Se debe medir cada uno de los candidatos en ClH 0,05 M (gástrico) y en tampón fosfato de pH 7 (intestinal), y en agua destilada, especialmente si no se pueden conseguir las condiciones de inmersión para una base débil a pH 7 o un ácido débil en ClH 0,05 M. La inmersión permite mantener la concentración general *(C)* en un valor reducido; en caso contrario, la velocidad de disolución va disminuyendo gradualmente y la gráfica de la concentración en función del tiempo pierde su carácter lineal. Conviene que C no supere 0,1 C_s.

Comparando la VID de una sal en agua con la obtenida en un ácido y una base, o de la base libre con sus sales en el mismo medio, conoceremos la capacidad de la sal para controlar su microentorno inmediato.

La ecuación obtenida a partir de la reacción de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{VID} = k'\ [C_o(1 + \text{antilog}\ [pK_a - \text{pH}])] \qquad (8.11)$$

demuestra que la velocidad de disolución de un fármaco candidato depende claramente de su disolución intrínseca (C_o), de su constante de disociación (pK_a) y del pH del medio de disolución en general o del microentorno creado por la sal disuelta. Utilizando la velocidad media de la base libre a un pH general conocido se pueden calcular las velocidades previsibles en otros medios, usando las sales experimentales, y compararlas con los valores experimentales.

La importancia del aumento de la VID gracias al control del pH del microentorno radica en la mejora observada *in vivo* de la sal respecto del fármaco original. Si no se observa ninguna mejora, es probable que el uso de esa sal no reporte ninguna ventaja. Evidentemente, es más probable que se observa una mejora si la sustancia formadora de la sal es fuerte. En el caso de una base débil, el clorhidrato ($pK_a = -6{,}10$) es la sal más ventajosa, pero en algunos casos puede resultar contraproducente debido a los iones Cl^-. Por consiguiente, la medición de la VID puede tener una gran utilidad diagnóstica.

Efecto del ion común

El efecto del ion común es un tipo de interacción que no se suele tener en cuenta. A menudo, un ion común

reduce significativamente la solubilidad de un electrólito ligeramente soluble. La «precipitación» *(salting out)* se debe a que las moléculas de agua dejan de actuar como disolvente a causa de la hidratación competitiva de otros iones. El proceso inverso, *salting in*, se observa con iones de mayor tamaño (p. ej., benzoato, salicilato), que abren la estructura del agua. Estas sustancias hidrotrópicas aumentan la solubilidad de compuestos poco hidrosolubles, como el diacepam.

Los clorhidratos suelen demostrar una solubilidad subóptima en el jugo gástrico debido a la abundancia de iones Cl^- (Tabla 8.10). También se han identificado otros contraiones aparte de Cl^-, como el nitrato, el sulfato y el fosfato. Suelen ser inorgánicos, debido a su pequeño tamaño.

Para identificar la interacción de un ion común se debe comparar la VID del clorhidrato (o sal inorgánica) entre:

- Agua y agua con ClNa 1,2% peso/vol.
- ClH 0,05 M y ClNa 0,9% peso/vol en ClH 0,05 M.

Ambos medios salinos contienen 0,2 M de Cl^-, que es la concentración medida habitualmente en los líquidos *in vivo*.

El efecto de ion común con Cl^- reduce significativamente la VID en presencia de cloruro sódico. En tales casos están indicadas otras sales (p. ej., tosilato, mesilato, etc.), pero la molécula original seguirá siendo sensible al Cl^- y su solubilidad disminuirá considerablemente en presencia de solución salina, aunque no en la misma medida ya que el ión Cl^- no está presente en el microentorno de disolución. Para valorar la posible mejora con la nueva sal se puede medir nuevamente la VID con y sin solución salina. Dado que algunos compuestos son sensibles a otros contraiones (p. ej., nitrato, fosfato y sulfato), se puede demostrar esta posibilidad añadiendo la sal sódica apropiada al medio de disolución. Los estudios de solubilidad de fases han demostrado que las aminas básicas son más solubles en los ácidos orgánicos que en los inorgánicos. Cuando un clorhidrato muestra una solubilidad subóptima, es probable que la alternativa más lógica sea una sal del ácido toluenosulfónico (tosilato: $pK_a = -1{,}34$). Los mesilatos, napsilatos, besilatos y maleatos representan sales ácidas progresivamente más débiles.

En el caso de las aminas poco solubles se suele obtener la máxima solubilidad acuosa con las sales de polihidroxiácidos (p. ej., lactato), debido a la accesibilidad de sus grupos hidroxilo.

Tabla 8.10 Ejemplos de fármacos débilmente alcalinos que tienen una solubilidad menor en soluciones ácidas y de Cl^-

Clorotetraciclina
Demetilclorotetraciclina
Metaciclina
Demeclociclina
Fenazopiridina
Ciproheptadina
Bromhexina
Triamtireno

PUNTO DE FUSIÓN

Técnicas

Para medir el punto de fusión de un fármaco se pueden utilizar tres técnicas:

1. Fusión capilar.
2. Microscopia de etapa calefactora.
3. Calorimetría diferencial de barrido o análisis térmico diferencial.

Fusión capilar

La fusión capilar (estudio de la fusión en un tubo capilar dentro de un bloque metálico calentado) aporta información sobre el intervalo de fusión, pero no sirve para determinar el punto de fusión exacto.

Microscopia de etapa calefactora

Esta técnica consiste en la observación de la fusión con un microscopio equipado con una etapa para muestras calentada y aislada. Se puede controlar la velocidad de calentamiento y registrar hasta tres transiciones. Es mucho más precisa, ya que permite registrar las transiciones de fase (inicio de la fusión, 50% de fusión y fusión completa) conforme progresa la fusión, y los valores obtenidos son más exactos gracias a la amplificación de la imagen.

Calorimetría diferencial de barrido y análisis térmico diferencial

Ninguno de los métodos precedentes es tan versátil como el análisis térmico diferencial (ATD) o la calorimetría diferencial de barrido (CDB). Además, para estas técnicas sólo se precisan muestras de 2-5 mg.

El ATD mide la diferencia de temperatura entre la muestra y una referencia en función de la temperatura o el tiempo cuando se calienta a una velocidad constante. La CDB es parecida al ATD, con la diferencia de que el instrumento mide la cantidad de energía que se necesita para mantener la muestra a la misma temperatura que la referencia; es decir, mide la entalpía de transición.

Cuando no se producen cambios físicos o químicos en la muestra, no varía la temperatura ni se consume energía para mantener una isoterma. Sin embargo, cuando se producen cambios de fase, el calor latente suprime cualquier cambio de temperatura y la energía isotérmica requerida se registra como una señal eléctrica generada por unos termopares. Las transiciones cristalinas, la fusión, la evaporación y la sublimación son cambios de estado muy obvios que pueden cuantificarse (Figura 8.3).

El principal problema potencial en la preformulación es el polimorfismo y la medición del punto de fusión y de otros cambios de fase representa el principal medio diagnóstico. Normalmente es necesario confirmarlo mediante la espectroscopia IR y la difracción de rayos X.

Polimorfismo

Un polimorfo es un material sólido que presenta por lo menos dos organizaciones moleculares diferentes que dan lugar a distintas formas cristalinas. Estas diferencias desaparecen al pasar al estado de líquido o de vapor. El principal problema es su estabilidad y solubilidad relativas. La forma con el punto de fusión más alto suele ser estable; otros polimorfismos son metaestables y pasan a la forma estable. Existen también diferencias potencialmente importantes en sus propiedades físicas, de modo que se comportan como entidades químicas diferentes.

A menudo, cada polimorfo tiene una solubilidad (especialmente importante en suspensiones y desde el punto de vista biofarmacéutico), un punto de fusión, una densidad, una forma cristalina, unas propiedades ópticas y eléctricas y una presión de vapor muy diferentes.

El polimorfismo es notablemente frecuente, sobre todo en determinados grupos estructurales: el 63% de los barbitúricos, el 67% de los esteroides y el 40% de las sulfonamidas demuestran polimorfismo.

La progesterona tiene cinco polimorfos, mientras que la sulfabenzamida tiene cuatro polimorfos y tres solvatos. Los datos biofarmacéuticos de la fluprednisolona (Figura 8.4) ilustran la importancia del polimorfismo.

Por convención, los polimorfismos se numeran por orden de estabilidad a la temperatura ambiente, empleando los números romanos y empezando por la forma I. La forma I suele tener el punto de fusión más alto y la solubilidad más baja; en las suspensiones es esencial utilizar el polimorfo menos soluble debido a la maduración de Ostwald.

Por consiguiente, en la preformulación se deben considerar las siguientes cuestiones:

- ¿Cuántos polimorfos existen?
- ¿Qué grado de estabilidad tienen las formas metaestables?
- ¿Hay algún vidrio amorfo?
- ¿Es posible estabilizar las formas metaestables?

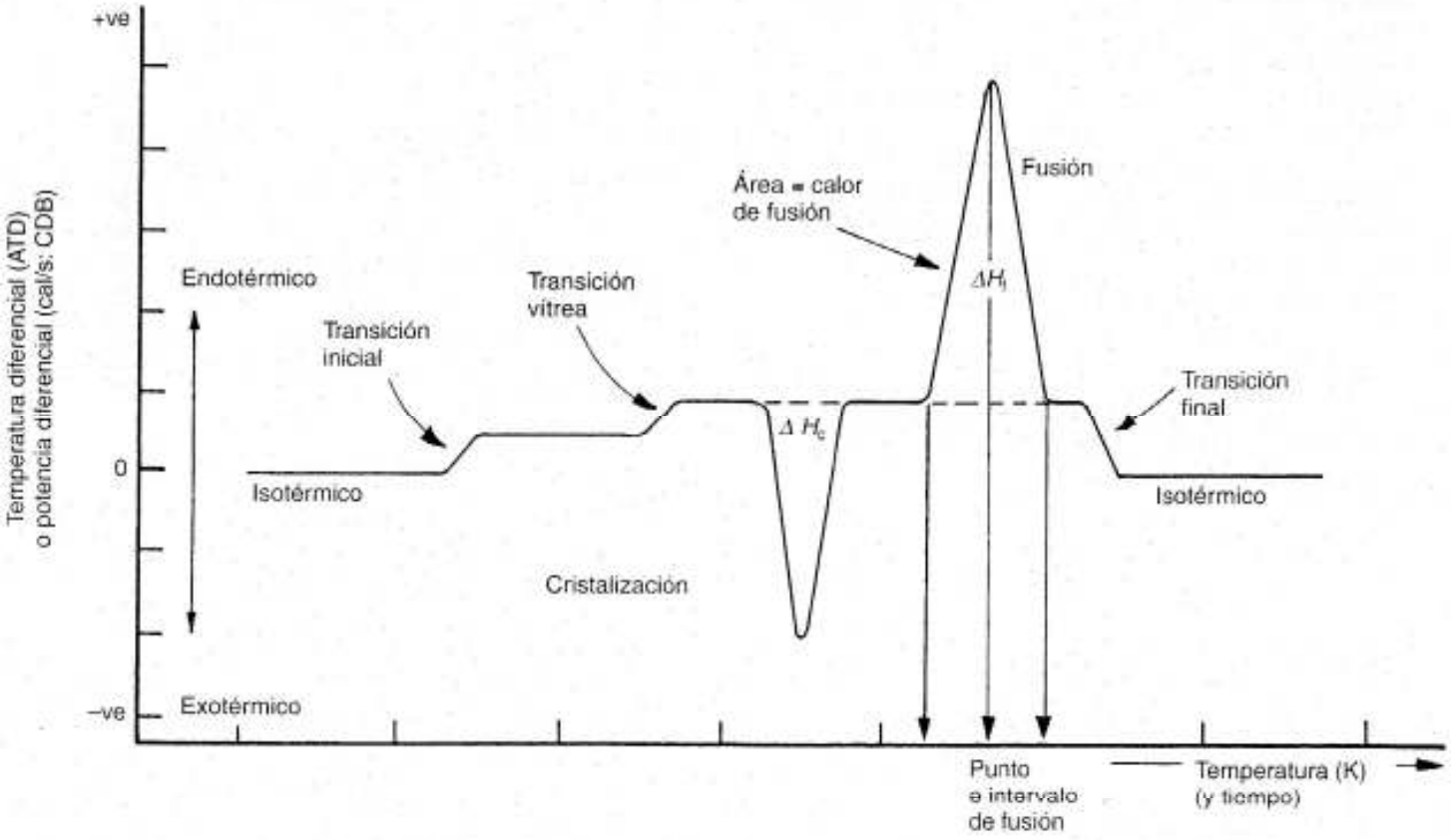


Figura 8.3 Termograma esquemático obtenido con el calorímetro diferencial de barrido.

- ¿Qué solubilidad tiene cada forma?
- ¿Sobrevivirá una forma más soluble al procesamiento y la conservación?

Seudopolimorfismo (solvatos)

Antes de nada, debe identificarse la posible presencia de cosolvatos o falsos polimorfos, denominados a veces seudopolimorfos (de forma incorrecta y confusa), ya que la mayoría de los polimorfos pueden obtenerse modificando el disolvente de recristalización. Los disolventes típicos que inducen este cambio polimórfico son el agua, el metanol, el etanol, la acetona, el cloroformo, el *n*-propanol, el alcohol isopropílico, el *n*-butanol, el *n*-pentanol, el tolueno y el benceno. En los primeros lotes de los nuevos fármacos candidatos es habitual encontrar cantidades mínimas de disolvente (residuos de la cristalización final), que pueden representar adiciones moleculares al cristal y modificar sus hábitos. Se han confundido estos hidratos (agua) y solvatos (p. ej., metanolato, etanolato) con un polimorfismo verdadero y han dado lugar al término seudopolimorfismo.

Para distinguir entre estas formas falsas y los polimorfos verdaderos basta con observar la fusión del compuesto disperso en aceite de silicona con el microscopio de etapa calefactora.

Los seudopolimorfos se transformarán en un gas (humo o vapor de disolvente) y formarán burbujas en el aceite. Los polimorfos verdaderos simplemente se fundirán, formando una segunda fase globular. La temperatura a la que se volatiliza el disolvente se aproximará a su punto de ebullición.

Polimorfismo verdadero

Una vez explicado el seudopolimorfismo (véase también Capítulo 9), se puede seguir adelante sin confusiones en el estudio del polimorfismo verdadero. La mayoría de los polimorfos se obtienen mediante la manipulación del disolvente. Otros pueden prepararse sin la presencia del disolvente mediante técnicas calóricas, especialmente la sublimación y la recristalización a partir del producto fundido. El subenfriamiento del material fundido resulta especialmente útil para descubrir las modificaciones inestables.

La mayor dificultad inicial radica en la medición del punto de fusión de la forma metaestable, para la que tiene una importancia crucial la velocidad de calentamiento. Un calentamiento demasiado rápido oscurecerá el endotermo, mientras que una velocidad de calentamiento excesivamente lenta puede permitir la transición o favorecer la descomposición. Debido a ello, a menudo hay que comparar a dos velocidades, por ejemplo, 2 °C y 20 °C/min.

La diferencia en el punto de fusión (ΔT_m) entre los polimorfos representa un índice de la estabilidad de los polimorfos metaestables. Cuando $\Delta T_m < 1$ °C, ninguno de ellos es mucho más estable ni se puede obtener por cristalización convencional. Si ΔT_m = 25-50 °C, costará cristalizar la forma con menor punto de fusión, que además revertirá rápidamente a su estado anterior. Si los puntos de fusión se acercan más ($\Delta T_m \rightarrow$ 1-25 °C), es más fácil obtener las formas inestables antes de que se produzca una transformación sólido-sólido. Para evitar esto se pueden usar muestras pequeñas, ya que es posi-

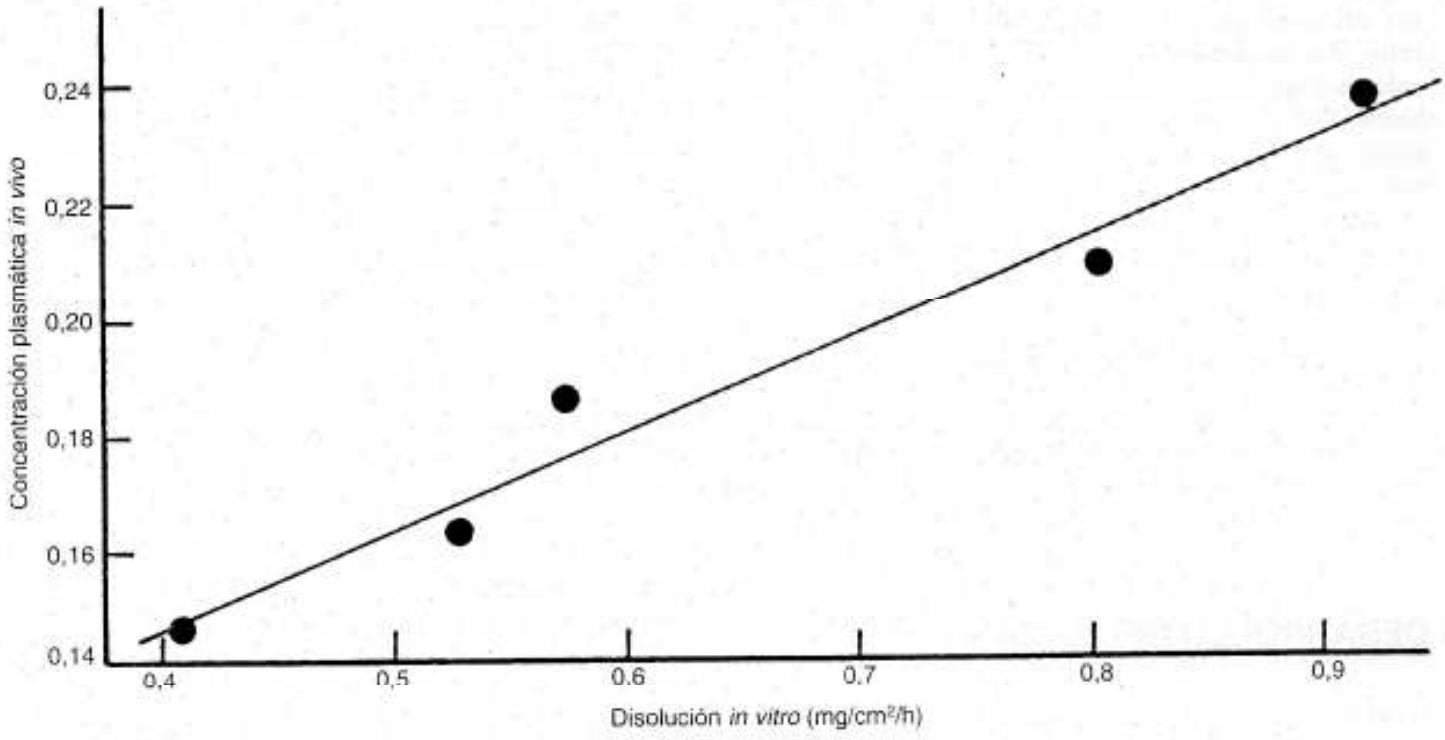


Figura 8.4 Relación entre la liberación *in vitro* e *in vivo* a partir de implantes de fluprednisolona.

ble fundir los cristales individuales incluso de las formas muy inestables.

Si se está produciendo o es probable que se produzca un polimorfismo, se debe colaborar con los químicos para determinar la forma más estable (desde los puntos de vista físico y químico). También hay que valorar las diferencias en la solubilidad y el punto de fusión y decidir después qué forma se va a utilizar para la siguiente fase de la formulación. Si existen pequeñas diferencias en la estabilidad pero una forma relativamente metaestable es más soluble, se puede optar por un polimorfo que no sea la forma I, pero esta circunstancia es poco probable y las autoridades reguladoras lo desaconsejan.

Pureza de cristales

El análisis térmico se ha utilizado mucho para determinar la pureza y la Farmacopea Norteamericana incluye un apéndice en el que se describen los métodos correspondientes, que tienen aplicación sobre todo durante la fase de preformulación, dado que las muestras iniciales de un nuevo fármaco están inevitablemente «sucias» mientras se intenta mejorar la síntesis del mismo. El análisis térmico es rápido y permite discriminar una impureza de 0,002 moles %.

Solubilidad

La razón fundamental para determinar el punto de fusión durante la preformulación es la de conocer la solubilidad cristalina. Estos estudios tienen una importancia enorme debido a que la escasez de fármaco en polvo suele impedir una determinación exacta de la solubilidad.

El punto de fusión y la solubilidad se relacionan a través del calor latente de fusión, que es la cantidad de calor que se genera durante la fusión. Un cristal con enlaces muy débiles tiene un punto y un calor de fusión bajos. Por el contrario, una retícula cristalina fuerte posee un punto y un calor de fusión elevados. Como la solubilidad pasa también por la destrucción de la estructura cristalina para que las moléculas puedan dispersarse en el disolvente, depende igualmente de las fuerzas intermoleculares.

Los polimorfos difieren en el punto de fusión y la solubilidad. A causa de la existencia de distintas organizaciones cristalinas en un mismo compuesto, es inevitable que haya diferencias en la energía de la retícula cristalina, ya que las distancias intermoleculares varían entre las formas alternativas. En la Figura 8.5 se ha representado este efecto en el caso de la riboflavina.

DESARROLLO DEL ENSAYO

La presunción de la estabilidad del fármaco puede carecer de validez, ya que sabemos que los fármacos son inestables, siendo habitualmente la hidrólisis la principal causa de esa inestabilidad. Para controlar la estabilidad de los fármacos, tanto en solución como en estado sólido, es esencial realizar ensayos de estabilidad apropiados. En algunos casos se puede usar la espectroscopia UV, pero generalmente hay que recurrir a la cromatografía para separar el fármaco de sus productos de degradación y los posibles excipientes. La modalidad semicuantitativa de la cromatografía en capa fina (TLC) se utiliza mucho para valorar el grado de impureza y para obtener en la placa muestras para la cromatografía de líquido de alto rendimiento (a presión), HPLC. Actualmente se considera que la HPLC es la técnica más versátil y eficaz para los análisis farmacéuticos, y constituye el método de elección para valorar la estabilidad durante la preformulación.

Espectroscopia UV

Ya hemos descrito anteriormente los principios de la espectroscopia UV, que se utiliza para cuantificar muchas de las constantes físicas que explicaremos a continuación y las solubilidades comentadas anteriormente. La TLC y, sobre todo, la HPLC han desbancado en gran medida la espectroscopia UV como herramienta analítica fundamental en la valoración de la estabilidad. No obstante, merece la pena comentar algunas técnicas UV:

- Solubilidad.
- Peso molecular.
- pK_a.
- Ensayo (potencia).
- Mezclas:
  - Redisolución de productos compuestos.
  - Estabilidad: hidrólisis, oxidación (productos coloreados).

Peso molecular

En una primera aproximación, el coeficiente de extinción molecular *(ε)* de un cromóforo (grupo molecular absorbente) no se ve afectado por los grupos sustituyentes distantes de una molécula. Por consiguiente, si conocemos ε del cromóforo en otro compuesto relacionado de la misma serie, podemos calcular el peso molecular del nuevo derivado a partir de la absorbencia de una solución de concentración conocida, ya que PM = 10 ε/E.

pK_a

Está indicada la medición del pK_a por espectroscopia cuando la solubilidad es muy baja, o cuando el pK_a es especialmente bajo (<2) o alto (>11) para poder determinarlo mediante potenciometría. El método se basa en la determinación del cociente entre la forma molecular [neutralidad a pH < pK_a − 2 (ácido), pH > pK_a + 2 (base)] y la forma ionizada en una serie de siete tampones

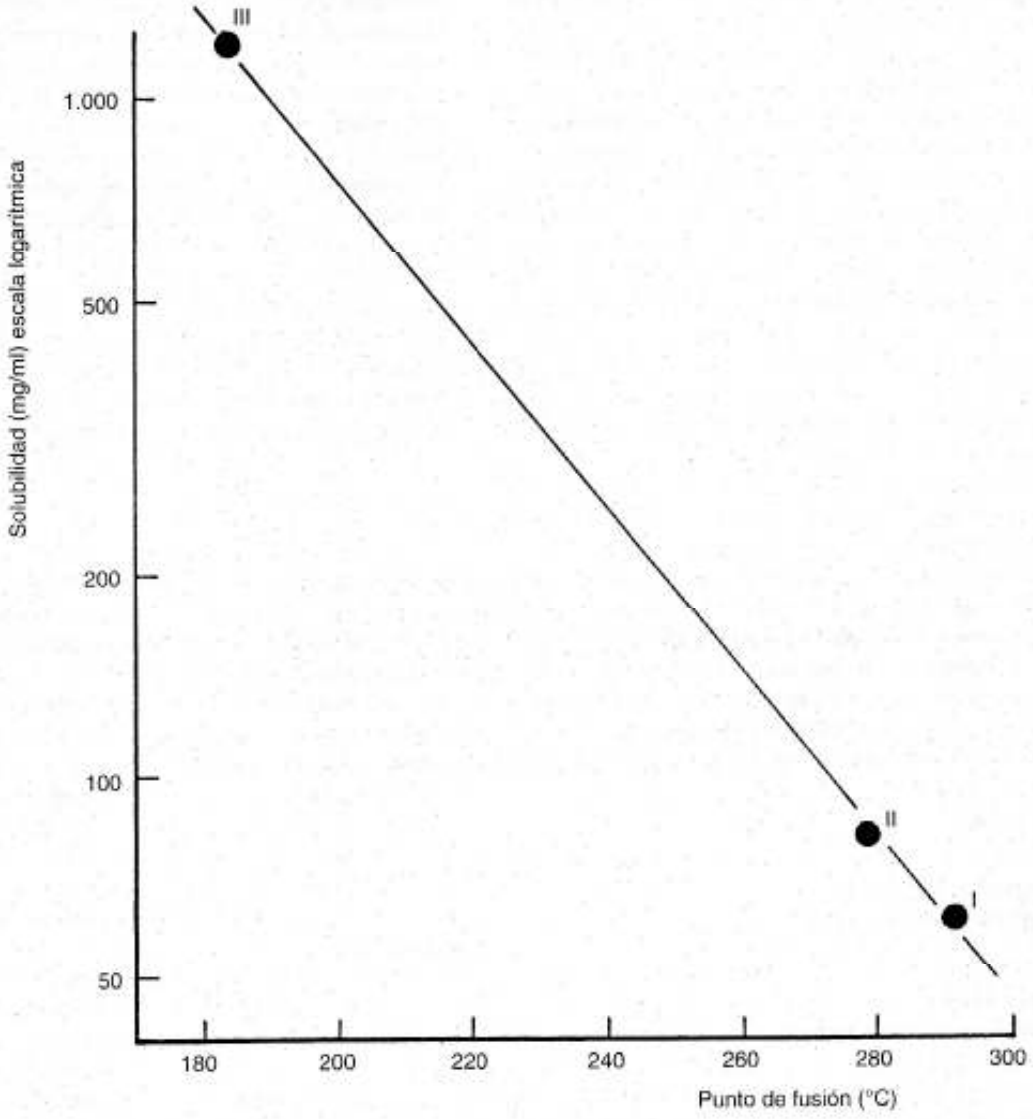


Figura 8.5 Relación entre el punto de fusión y la solubilidad de tres polimorfos de riboflavina.

(pH = ± 1 de pK_a). Se escoge la longitud de onda (λ) analítica que corresponda a la diferencia máxima en la absorbencia entre la forma molecular y la mitad ionizada pura a dos unidades de pH respecto del pK_a.

Cromatografía en capa fina

Todas las técnicas cromatográficas derivan de la ideada por el botánico ruso Tswett (1906), que consiguió separar pigmentos de plantas pipeteando soluciones hasta la parte superior de tubos de vidrio llenos. Los trabajos de Tswett condujeron al desarrollo de la cromatografía en columna y, aplicando una presión, la HPLC. Otros investigadores utilizaron papel como soporte, y antes de la aparición de la HPLC se utilizó la cromatografía en papel debido a su sencillez y rapidez. La TLC debe su existencia a la necesidad de separar adecuadamente los lípidos, un objetivo imposible con las técnicas sobre papel, aunque pronto se pudo comprobar que esta técnica tenía muchas más aplicaciones. La cromatografía en papel tiene la limitación del soporte de celulosa, mientras que para la capa fina de material sobre la placa de vidrio se pueden utilizar lechadas de una gran variedad de productos químicos muy diferentes, como gel de sílice, celita, alúmina, celulosa (análoga a la cromatografía en papel) y celulosas modificadas químicamente; y más recientemente, con la aparición de la cromatografía de fase inversa, difenil sílice y sílice silanizada en C_2, C_8 y C_{18}.

Stahl (1956) ideó la TLC moderna, con la que las separaciones son mucho más rápidas que sobre el papel, se obtenían manchas más compactas, se conseguía mayor resolución y se podían separar y recuperar muestras de menos de un microgramo si era necesario (ras-

pando la mancha con una espátula fina), para después reextraerlas e inyectarlas a la HPLC.

Actualmente se considera generalmente que la TLC es una técnica cualitativa sensible y fiable para la separación de mezclas complejas en muestras de estabilidad. En un análisis típico las muestras extraídas se depositan a 20 mm de la parte inferior de una placa de vidrio cuadrada, de 200 × 200 mm, recubierta con una lechada seca de sílice (de 250 μm de espesor) y se introduce en un tanque cerrado que contiene una capa de 10 mm de disolvente eluente, que ha producido una fase de vapor saturada. La muestra se procesa (separa) mediante el movimiento capilar del disolvente hacia la placa y, por consiguiente, es parecida a la HPLC. Se utiliza una columna plana y fina (fase estática) con disolvente (fase móvil) que se mueve por capilaridad, y los principios teóricos son prácticamente los mismos (Snyder, 1968). Por consiguiente, la TLC y la HPLC son complementarias. La TLC permite cuantificar el número de componentes (ya que se pueden ver) y calcular su concentración mediante la comparación con unas referencias procesadas simultáneamente, mientras que la HPLC permite cuantificar su concentración, con la seguridad de que todos los componentes se han separado. El disolvente empleado para la TLC (especialmente para la HPTLC [TLC de alto rendimiento] y la fase inversa) representa también una referencia muy útil para identificar la fase móvil para la HPLC.

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

En esencia, la cromatografía líquida de alto rendimiento (a presión) (HPLC) es igual a la cromatografía en columna en la que la elusión se efectúa a presión. Se bombea el disolvente eluente (fase móvil) a una presión de hasta 40 MPa (6.000 psi) y un flujo de hasta 3 ml/min, lo que permite emplear una columna mucho más pequeña y un material de soporte (fase estática) de partículas mucho más pequeñas. Con esta técnica se reduce el tiempo de retención (tiempo que pasa el soluto en la columna), se consigue una gran sensibilidad (generalmente de 1 ng), se necesita únicamente una muestra de pequeño volumen (0-50 μl) y a pesar de todo se consigue una gran selectividad (poder de separación) para la resolución de mezclas complejas.

La HPLC puede dividirse en dos modalidades diferentes.

HPLC de fase normal

En la HPLC de fase normal se utiliza para la elusión una columna de silice, que es hidrófila, con una fase móvil no polar. Para la fase móvil se usa habitualmente hexano, al que se añade uno de los siguientes productos para aumentar el orden de la polaridad: cloroformo ($CHCl_3$), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), alcohol isopropílico (AIP) o metanol (MeOH). La separación se consigue mediante partición con adsorción y desorción diferencial del soluto y los disolventes durante su descenso a lo largo de la columna. Los solutos polares se retienen y las moléculas lipofilas no. Incrementando la polaridad de la fase móvil (p. ej., añadiendo MeOH o AIP), los solutos no polares se eluyen más rápidamente, mientras que los solutos polares quedan retenidos y varia su orden de retención. Reduciendo la polaridad del disolvente se favorece la retención de los solutos polares y la elusión de las moléculas lipófilas.

En general, la HPLC de fase normal se utiliza para separar solutos moderadamente polares (solubles en metanol). Los solutos no polares solubles en hidrocarburos son difíciles de retener y los solutos muy polares e hidrosolubles son difíciles de eluir adecuadamente.

HPLC de fase inversa

Se dice que la cromatografía es de fase inversa cuando se utiliza una fase móvil polar (fundamentalmente acuosa) sobre una fase estática hidrófoba para eluir el soluto. El soluto demuestra un comportamiento inverso al descrito para la HPLC de fase normal, en la que se usa una fase estática de sílice hidrófila. La separación entre las fases estática y móvil es de tipo solvofóbico, similar a una partición.

Para lograr una fase estática hidrófoba se adhiere un recubrimiento sobre el soporte de sílice. Las fases adheridas que más se utilizan son alquil silanos de C_{18} (octodecisilano, ODS), C_8 (octosilano, OS) y C_1 (trimetisilano). La fase móvil, predominantemente acuosa, suele contener metanol, ACN o THF para modificar la polaridad del disolvente e igualar la lipofilia de los solutos, con el objeto de facilitar y mejorar la cromatografía. Se puede controlar la ionización con un pH de 2-8. Para anular la ionización de los ácidos y las bases débiles se utiliza, respectivamente, ácido acético al 1-2% o dietilamina (para potenciar la lipofilia y mejorar la retención de los solutos polares se emplea la ***cromatografía de supresión iónica***).

En general, los solutos polares tienen unos tiempos de retención cortos en la fase inversa, mientras que los compuestos no polares quedan retenidos. Aumentando la polaridad de la fase móvil (incrementando la concentración de agua) se acorta la retención para los solutos polares y se retienen menos compuestos polares. Reduciendo la polaridad del disolvente (disminuyendo la concentración de agua) se ayuda a retener los compuestos polares, pero se eluyen más rápidamente los solutos más lipófilos. Para separar los solutos lipófilos se emplea una fase inversa no acuosa (HPLC NARP, en la que se sustituye el agua por THF o cloruro de metileno en la fase móvil).

La gran flexibilidad a la hora de elegir la fase móvil (gracias al uso de disolventes que van desde el agua al hexano), el número creciente de fases estáticas (especialmente de fases adheridas) y la sensibilidad inherente de la HPLC convierten a esta última en una técnica analítica muy potente. Es el método de elección en los estudios de estabilidad de la preformulación.

ESTABILIDAD DEL FÁRMACO Y DEL PRODUCTO

Siempre que sea posible, los productos farmacéuticos comerciales deben tener un periodo de caducidad de 3 años. La potencia no debe bajar del 95% en las condiciones de conservación recomendadas, y el producto debe presentar todavía el mismo aspecto y actuar igual que el dia de su fabricación.

Investigando la estabilidad intrínseca del fármaco es posible recomendar métodos de formulación e indicar los tipos de excipiente, los aditivos protectores específicos y el envasado más adecuados para proteger la integridad del fármaco y el producto. En la Tabla 8.11 se indican las condiciones a las que suelen verse expuestos los fármacos y los productos.

Un fármaco se degrada por cuatro procesos fundamentales:

- Hidrólisis.
- Oxidación.
- Fotólisis.
- Catálisis por oligoelementos metales.

La hidrólisis y la oxidación son los mecanismos más frecuentes y, en general, la luz *(c)* y los iones metálicos catalizan un proceso oxidativo posterior.

Temperatura

Los efectos de la temperatura se superponen a los cuatro procesos químicos. Generalmente, un aumento de 10 °C puede multiplicar por 2-5 la descomposición. A menudo, la aceleración de la reacción a causa de la temperatura sigue una relación de tipo Arrhenius: la representación gráfica del logaritmo de la velocidad de reacción en función de la recíproca de la temperatura absoluta da una línea recta. A partir de la misma se puede calcular la velocidad de reacción a cualquier temperatura y predecir por extrapolación el período de caducidad a la temperatura ambiente. Este método es la base de las pruebas de estabilidad aceleradas. Sin embargo, el mecanismo o la vía de la degradación química cambia a menudo con la temperatura. Esto aparece indicado en la gráfica de Arrhenius por una discontinuidad o una «rodilla». No es fácil identificar este signo e inevitablemente conduciría a conclusiones erróneas sobre los períodos de caducidad a temperatura ambiente o en el refrigerador, ya que se basa en unas temperaturas de referencia muy elevadas. Las reacciones suelen variar hacia los 50 °C y éste es un tope máximo bastante sensato.

Orden de reacción

La evolución cronológica de la degradación depende del número de reactivos y la concentración de éstos influye en la velocidad de reacción. A menudo es mejor expresar las velocidades de reacción en términos de tiempo. Lo más corriente es utilizar la ***semivida***, el tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración se reduzca a la mitad ($t_{1/2}$ o t_{50}). También se puede utilizar el período de caducidad de un producto, t_{95} (es decir, el tiempo necesario para una pérdida del 5%).

Si no se dispone de un valor definitivo de la energía de activación (E_a), que se puede calcular a partir de la pendiente de la gráfica de Arrhenius, conviene adoptar un valor bajo (p. ej., 10 kcal/ml), ya que proporcionará unas velocidades de reacción superiores y las predicciones del período de caducidad serán más conservadores. La mayor parte de las reacciones de degradación de fármacos tienen unos valores de 10-100 kcal/mol, aunque normalmente oscilan entre 15 y 60 kcal/mol, con una media de 19,8. La mayoría de las reacciones son de primer orden (logarítmicas), pero algunas son de orden cero (p. ej., el ácido acetilsalicílico en agua) y unas pocas son de segundo orden (p. ej., la hidrólisis del clorbutol).

Tabla 8.11 Condiciones de tensión que se utilizan para valorar la estabilidad de la preformulación

Prueba	Condiciones
Sólido	
Calor (°C)	4, 20, 30, 40, 40/75% de HR, 50 y 75
Captación de humedad	30, 45, 60, 75 y 90% de HR a la TA[a,b]
Tensión física	Molinillo de bolas
Solución acuosa	
pH	1, 3, 5, 7, 9 y 11 a la TA y a 37 °C. Reflujo en ClH 1 M y NaOH 1 M
Luz[c]	UV (254 y 366 nm) y visible (ventana orientada al sur) a la TA
Oxidación[c]	Mezclar con oxígeno a la TA; la luz UV puede acelerar la degradación

[a] TA es la temperatura ambiente de la habitación. Puede oscilar entre 15 y 25 °C.
[b] Soluciones saturadas de Br_2Mg, NO_2K, BrNa, ClNa y NO_3K, respectivamente.
[c] Al pH de máxima estabilidad en solución acuosa simple.

Hidrólisis

La causa más probable de la inestabilidad de un fármaco suele ser la hidrólisis. El agua desempeña un papel destacado y en muchos casos participa pasivamente como un vector disolvente entre dos reactivos en solución. La solución suele estar saturada, de manera que los estudios en soluciones diluidas pueden ser totalmente engañosos (véase estabilidad en estado sólido, más adelante en este capítulo).

Las reacciones hidrolíticas implican un ataque nucleófilo de enlaces lábiles (p. ej., lactam > éster > amida > imida) del agua sobre el fármaco en solución y son de primer orden. Cuando este ataque corre a cargo de un disolvente diferente al agua, se denomina ***solvólisis.***

Son varias las condiciones que catalizan la degradación:

- La presencia de OH^-.
- La presencia de H_3O^+.
- La presencia de iones metálicos divalentes.
- La hidrólisis iónica (protólisis) es más rápida que la molecular.
- El calor.
- La luz.
- La polaridad y la fuerza iónica de la solución.
- Las concentraciones elevadas de fármaco.

Influencia del pH

La degradación de la mayoría de los fármacos es catalizada por pH extremos, es decir, concentraciones elevadas de H_3O^+ y OH^-, y muchos fármacos alcanzan su mayor estabilidad entre pH 4 y 8. Cuando se necesitan valores más amplios para conseguir la estabilidad máxima, es importante que las inyecciones tengan una capacidad tamponadora reducida para no alterar innecesariamente el pH homeostático (7,4) de la sangre.

Los fármacos débilmente ácidos y alcalinos alcanzan su máxima solubilidad cuando están ionizados, pero es entonces cuando son más inestables, ya que están cargados. Esto produce un problema, ya que muchos fármacos potentes son muy poco solubles y la ionización mediante el pH representa el método más obvio para obtener una solución. Por consiguiente, en algunos casos la inclusión de un disolvente hidromiscible en la formulación aumentará la estabilidad:

1. Suprimiendo la ionización.
2. Reduciendo el valor extremo de pH necesario para conseguir la solubilidad.
3. Reduciendo la actividad del agua mediante el descenso de la polaridad del disolvente, por ejemplo, con propilenglicol al 20% en una inyección de clorhidrato de clorodiacepóxido.

Las reacciones en soluciones acuosas suelen ser catalizadas por el pH y esto puede controlarse midiendo las velocidades de degradación (normalmente de seudoprimer orden) en función del pH, manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de disolvente. Los tampones más utilizados son el acetato, el citrato, el lactato, el fosfato y el ascorbato (un antioxidante intrínseco).

Solvólisis

La degradación recibe el nombre de solvólisis cuando el disolvente de la reacción no es el agua. Por otra parte, se puede ampliar la definición para incluir cualquier variación en la polaridad del disolvente (normalmente medida como la constante dieléctrica) a causa del aumento de la fuerza iónica. El fenobarbital es considerablemente más estable en las preparaciones de disolventes hidromiscibles, mientras que el ácido acetilsalicílico, que experimenta una hidrólisis importante, sufre una degradación mucho mayor en los disolventes acuosos. Ambos efectos están directamente relacionados con la constante dieléctrica (polaridad) del disolvente. En general, si un compuesto genera productos de degradación que son más polares, se puede estabilizar el preparado añadiendo un disolvente menos polar. Si los productos de degradación son menos polares, hay que utilizar un vehículo más polar para aumentar la estabilidad. En la hidrólisis de los fármacos neutros no polares (p. ej., los esteroides), el estado de transición será no polar, sin un cambio neto. En tal caso, los disolventes no influirán en la velocidad de descomposición y se podrán emplear con total libertad para aumentar la solubilidad.

Oxidación

La oxidación depende de factores ambientales como la luz, los oligometales, el oxígeno y los agentes oxidantes. La reducción es una reacción complementaria (redox) y entre ambas se produce un intercambio mutuo de iones. La oxidación es una pérdida de electrones y un agente oxidante debe ser capaz de captar electrones. En química orgánica, oxidación es sinónimo de deshidrogenación (pérdida de hidrógeno) y éste es el mecanismo de acción de los antioxidantes polihidroxifenólicos, como la hidroquinona. Sin embargo, la mayoría de los antioxidantes actúan aportando electrones o iones H^+ lábiles, que son captados por cualquier radical libre para terminar la reacción en cadena. Para que un antioxidante actúe eficazmente en un preparado es indispensable que aquél se oxide más fácilmente que el propio fármaco.

Agentes quelantes

Los agentes quelantes son complejos, a diferencia de los ligandos simples que, como el ferrocianuro $[Fe(CN_6^{4-})]$, forman sales complejas mediante un enlace simple constituido por un único par de electrones. Los agentes

quelantes pueden formar más de un enlace. Por ejemplo, la etilendiamina es bidentada (dos enlaces), el tripiridilo es tridentado (tres enlaces) y el ácido etilediaminotetraacético (EDTA) es hexadentado (seis enlaces), lo que le convierte en un quelante farmacéutico especialmente eficaz.

Fotólisis

La oxidación, y en menor medida la hidrólisis, es catalizada a menudo por la luz. La energía asociada a este tipo de radiación aumenta al disminuir la longitud de onda, de manera que la luz visible y los rayos UV tienen más energía que los rayos infrarrojos y dicha energía es independiente de la temperatura (Tabla 8.12).

Cuando unas moléculas quedan expuestas a las radiaciones electromagnéticas, absorben luz (fotones) a determinadas longitudes de onda características y aumentan su energía, lo que puede:

- Provocar su descomposición.
- Retenerse o transferirse.
- Convertirse en calor.
- Producir una emisión luminica a una nueva longitud de onda (fluorescencia, fosforescencia).

La luz solar natural tiene una longitud de onda de 290 a 780 nm; dentro de ese intervalo, únicamente la radiación de más energía (UV, 290-320 nm) puede fotodegradar los fármacos y producir quemaduras solares. Los tubos fluorescentes emiten luz visible y radiación UV potencialmente nociva en el intervalo 320-380 nm, mientras que las lámparas convencionales de filamento de tungsteno son totalmente seguras, ya que emiten radiaciones >390 nm.

Por consiguiente, la fotólisis puede prevenirse utilizando envases apropiados: frascos de vidrio ambarino poco actínico y envoltorios y «blisters» de papel de aluminio. El vidrio transparente absorbe alrededor del 80% del intervalo 290-320 nm, mientras que el vidrio ambarino absorbe más del 95%. Por el contrario, los recipientes de plástico absorben sólo el 50%.

Estabilidad en estado sólido

Muchos de los procesos de descomposición actúan siempre, especialmente cuando el fármaco está en solución. Sin embargo, conviene hacer algunas salvedades en relación con la estabilidad de los fármacos en estado sólido, es decir, en comprimidos y cápsulas. La bibliografía farmacéutica aporta muy poca información, debido fundamentalmente a la complejidad de los sistemas formulados y a las dificultades para obtener datos cuantitativos. Esta escasez de datos no implica que este aspecto carece de importancia, especialmente si consideramos la popularidad de los comprimidos y las cápsulas.

Todos los preparados sólidos contienen alguna humedad libre (a la que contribuyen tanto los excipientes como el fármaco) y los comprimidos requieren un porcentaje significativo (generalmente el 2% peso/peso) para facilitar su compresión. Esta agua libre actúa como un vector para las reacciones químicas entre el fármaco y los excipientes, y las películas de humedad adsorbida están saturadas de fármaco, a diferencia de las soluciones diluidas que se pueden encontrar en los inyectables. Los equilibrios iónicos son muy diferentes y cualquier comparación carece totalmente de sentido. Nunca se debe extrapolar sin más al estado sólido.

Higroscopicidad

Se dice que una sustancia es delicuescente cuando absorbe suficiente humedad de la atmósfera para disolverse a sí misma. Se denomina eflorescente a una sustancia que pierde agua y forma un hidrato inferior o se convierte en una sustancia anhidra. Éstos son dos casos extremos, y la mayoría de los compuestos farmacéuticos suelen ser insensibles al agua presente en la atmósfera circundante o perder o captar agua atmosférica, dependiendo de la humedad relativa (HR). Las sustancias que no se alteran con la HR son materiales no higroscópicos, mientras que aquellas que están en equilibrio dinámico con el agua de la atmósfera son materiales higroscópicos. La HR del ambiente puede variar ampliamente (0% en los polos y los desiertos, 55% en zonas templadas y 87% en los trópicos) y de forma continua, dependiendo de la climatología y de la temperatura del aire, y estas fluctuaciones cíclicas inducen constantemente variaciones en el contenido de humedad de los fármacos y excipientes sin protección. El factor más importante es el cambio sinusoidal de temperatura durante el día y la noche. Por esta razón, el aire acondicionado farmacéutico suele contener una HR inferior al 50% y los productos muy higroscópicos (p. ej., efervescentes) que son especialmente sensibles a la humedad se fabrican y conservan a una HR inferior al 40%. Los comprimidos y las cápsulas deben ser hidrófilos para facilitar la humidificación y el proceso de disgregación y disolución del fármaco. Paradójicamente, deben tener una higroscopicidad limitada para garantizar una estabilidad física y química adecuadas en todas las condiciones climáticas razonables. Un envasado correcto (p. ej., frascos de vidrio, «blisters» de papel de aluminio y desecante) pro-

Tabla 8.12 Relación entre la longitud de onda y la energía asociada de diferentes formas de luz

Tipo de radiación	Longitud de onda (nm)	Energía (kcal/mol)
UV	50-400	287-72
Visible	400-750	72-36
IR	750-10.000	36-1

tegerá al producto contra la agresión de la humedad. Sin embargo, los estudios de preformulación de las posibles combinaciones de fármaco y excipientes potenciales deben proporcionar las bases para obtener unos preparados más resistentes y poder escoger entre una mayor variedad de envases más flexibles y baratos, y además reducir significativamente la inestabilidad hidrolítica a causa de la humedad libre absorbida. El producto farmacéutico (p. ej., las sales del fármaco) no debe ser higroscópico. En la práctica, el límite suele establecerse en <0,5% H_2O a <95% de HR.

Valoración de la estabilidad

Los protocolos experimentales utilizados en la preformulación para confirmar la estabilidad de los productos formulados deben realizarse tanto en solución como en estado sólido, ya que el mismo fármaco (sal) se utilizará en forma de inyecciones y de cápsulas, por ejemplo. En el Capítulo 7 se revisan brevemente estos protocolos, y en la Tabla 8.11 se incluye un esquema recomendado para las pruebas que deben superar las muestras para la preformulación.

MICROSCOPIA

El microscopio tiene dos aplicaciones fundamentales en la preformulación farmacéutica:

1. En cristalografía elemental, para determinar la morfología de los cristales (estructura y hábitos), los polimorfismos y los solvatos.
2. En el análisis del tamaño de las partículas.

La mayoría de los polvos farmacéuticos están constituidos por cristales del orden de 0,5-300 μm. No obstante, las distribuciones suelen ser incluso de menor tamaño, generalmente de 0,5-50 μm, para garantizar una mayor homogeneidad y una disolución más rápida de las mezclas. Éstas son las razones fundamentales para controlar el tamaño de las partículas.

Para el examen resulta más que adecuado un microscopio de un solo objetivo, iluminado por una lámpara y dotado con filtros polarizantes por encima y por debajo del portaobjetos. Para la mayor parte de los trabajos de la preformulación resultan idóneos un ocular de ×10 y un objetivo de ×10, aunque en ocasiones puede necesitarse una combinación 10 × 20 para examinar polvos micronizados y las transiciones sólido-sólido y líquido en los polimorfismos.

Morfología de los cristales

Los cristales se caracterizan por la repetición de los átomos o las moléculas en una estructura tridimensional regular, que no se observa en los vidrios ni en algunos polímeros. Existen seis sistemas cristalinos (cúbico, tetragonal, ortorrómbico, monoclínico, triclínico y hexagonal), con diferentes estructuras internas y organizaciones espaciales. Aunque no varíe su estructura interna, como ocurre en el polimorfismo, los cristales pueden adoptar diferentes estructuras externas. Es lo que se conoce como hábito cristalino, del que se conocen cinco tipos:

- Tabular: expansión moderada de dos caras paralelas.
- En placas.
- Prismático: en columnas.
- Acicular: en forma de agujas.
- Acuchillado: acicular aplanado.

Estos cinco tipos pueden observarse en los seis sistemas cristalinos.

Las condiciones existentes durante la cristalización contribuyen a alterar el hábito de los cristales, que puede observarse en los primeros lotes de un fármaco nuevo hasta que se perfeccione la vía sintética. El hábito de un cristal puede modificarse mediante:

1. Una sobresaturación excesiva, que tiende a transformar los cristales prismáticos o isodiametrales (granulares) en aciculares.
2. La agitación y la velocidad de enfriamiento, que modifican el hábito al alterar el grado de sobresaturación. El naftaleno forma placas delgadas al recristalizar rápidamente en etanol o metanol frío, y prismas cuando se evapora lentamente.
3. El disolvente de cristalización, que modifica el hábito por absorción preferente sobre determinadas caras, que inhibe su crecimiento. El resorcinol produce agujas en el benceno y prismas gruesos en acetato de butilo.
4. La adición de codisolventes u otros solutos e iones, que modifican el hábito por el crecimiento de cristales tóxicos en una o más direcciones. El cloruro sódico suele formar cubos, pero la urea produce un hábito octaédrico.

Análisis del tamaño de las partículas

Las partículas pequeñas tienen una importancia muy especial en los fármacos candidatos muy potentes a dosis pequeñas, ya que se necesitan poblaciones de partículas grandes para garantizar una homogeneidad adecuada en las mezclas (coeficiente de variación <1-2%), y en cualquier fármaco que sea poco soluble en agua (<1 mg/ml), ya que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie (inversamente proporcional al tamaño de las partículas).

Existen muchos métodos para determinar el tamaño de las partículas. El tamizado suele ser un método inadecuado durante la preformulación debido a la escasez de material. El método más sencillo (pero desgraciadamente el más tedioso) para analizar pequeñas cantida-

des de material es el microscopio. Para los análisis y las investigaciones rutinarias de los productos se emplean mucho el Contador de Coulter (un método de conductividad basado en el desplazamiento de los electrólitos al hacer pasar la muestra por un orificio pequeño) y la dispersión de un rayo láser.

PROPIEDADES DE FLUJO DEL POLVO

El flujo es uno de los factores que más influyen en la manipulación de un fármaco en polvo. Cuando se dispone de una cantidad de fármaco limitada, se puede medir la densidad general y el ángulo de reposo. Éstos son parámetros secundarios muy útiles a la hora de valorar la repercusión de los cambios sufridos por un fármaco en polvo en lotes sucesivos. Los cambios en el tamaño y la forma de las partículas suelen ser muy visibles; cuando aumenta el tamaño de los cristales o éstos adoptan una forma más uniforme disminuyen el ángulo de reposo y el índice de Carr.

Densidad de masa

Se ha ideado una prueba muy sencilla para valorar la capacidad de flujo de un polvo comparando la densidad de un polvo al verterlo (polvo esponjado) (ρ_{Bmin}) y la densidad del polvo apelmazado ($\rho_{Bmáx}$) y la velocidad a la que se ha compactado. El índice de compresibilidad de Carr («compresibilidad» es un término inapropiado, ya que no se produce ninguna compresión) constituye una guía empírica de utilidad:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{\text{Densidad apelmazada - densidad esponjada}}{\text{Densidad apelmazada}} \times 100 \qquad (8.12)$$

Éste es un índice muy sencillo que se puede medir con cantidades muy pequeñas de polvo y se interpreta de acuerdo con la Tabla 8.13.

Hausner (1967) definió un índice muy parecido:

$$\text{Cociente de Hausner} = \frac{\text{Densidad apelmazada}\left(\rho_{B\text{máx}}\right)}{\text{Densidad esponjada}\left(\rho_{B\text{min}}\right)} \times 100 \qquad (8.13)$$

Un valor inferior a 1,25 indica un flujo aceptable (= 20% de Carr), mientras que un valor por encima de 1,25 indica un flujo inadecuado (= 33% de Carr). Normalmente, entre 1,25 y 1,5 se puede mejorar el flujo añadiendo un deslizante.

El índice de Carr es una determinación de un solo punto y no siempre refleja la facilidad o la rapidez con que se consolida el polvo. De hecho, algunos materiales poseen un índice elevado (lo que indica que fluyen poco), pero pueden consolidarse rápidamente. Es muy importante que un fármaco se consolide rápidamente para poder rellenar uniformemente las máquinas que fabrican comprimidos, momento en el que el polvo fluye a ρ_{Bmin} hacia el troquel y se consolida, acercándose a $\rho_{Bmáx}$ en el momento de la compresión. Existe una correlación lineal empírica entre el cambio en la densidad general y el logaritmo del número de compresiones en un volumómetro de sacudidas. Hasta dos compresiones y con más de 30 compresiones (una vez que el lecho de polvo se consolida más lentamente) se observa una relación no lineal. La pendiente de la línea indica la velocidad de consolidación y permite valorar polvos o mezclas con índice de Carr similares y las ventajas de los deslizantes.

Tabla 8.13 El índice de Carr como indicativo de la capacidad de flujo de un polvo

Índice de Carr (%)	Tipo de flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable o pasable[a]
23-35	Malo[a]
33-38	Muy malo
>40	Extremadamente malo

[a] Puede mejorarse con un deslizante, por ejemplo, Aerosil al 0,2%.

Ángulo de reposo

Un montón estático de polvo, sobre el que únicamente actúa la gravedad, tiende a formar un montículo cónico, con una limitación: el ángulo formado con la horizontal no puede superar un determinado valor; es lo que se conoce como ángulo de reposo (θ). Si en algún momento una partícula queda por fuera de este límite angular, se deslizará por la superficie adyacente por efecto de la gravedad hasta que la fuerza de gravitación se equilibre con la fricción producida por las fuerzas entre partículas. Por consiguiente, existe una relación empírica entre θ y la capacidad de flujo de un polvo. Sin embargo, el valor exacto del ángulo de reposo depende del método utilizado para la medición. Los ángulos de reposo recogidos en la Tabla 8.14 pueden servir como referencia de la capacidad de flujo.

En la Figura 8.6 se ha representado una relación simple entre el ángulo de reposo, el índice de Carr y la capacidad previsible de flujo de un polvo. Cuando sólo se dispone de una pequeña cantidad de polvo, se puede optar por determinar el «ángulo de espátula» recogiendo un poco de polvo con una espátula y calculando el ángulo de la sección triangular del montón de polvo visto desde el extremo de la espátula. Evidentemente, es muy método muy grosero, pero resulta muy útil durante la preformulación, cuando sólo se dispone de cantidades reducidas de fármaco.

Tabla 8.14 El ángulo de reposo como indicación de las propiedades de flujo de un polvo

Ángulo de reposo (°)	Tipo de flujo
<20	Excelente
20-30	Bueno
30-34	Pasable[a]
>40	Muy malo

[a] Puede mejorarse con un deslizante, por ejemplo, Aerosil al 0,2%.

PROPIEDADES DE COMPRESIÓN

La mayoría de los fármacos en polvo posee unas propiedades de compresión muy malas, y es necesario añadirles otras sustancias para facilitar su compresión. Normalmente, cuando la dosis es inferior a 50 mg, se pueden preparar los comprimidos mediante compresión directa gracias a la adición de modernas bases para la compresión directa. Con dosis superiores, el método preferido es el amasado en húmedo.

No obstante, la información sobre las propiedades de compresión del fármaco puro resulta muy útil. Aunque es cierto que los comprimidos deben ser plásticos (es decir, capaces de sufrir una deformación permanente), deben demostrar también una cierta fragilidad (capacidad de fragmentarse). Por consiguiente, si la dosis de fármaco es elevada y se observa un comportamiento plástico, los excipientes elegidos deben fragmentarse (p. ej., lactosa, fosfato cálcico). Si el fármaco es quebradizo o elástico, los excipientes deben ser plásticos (p. ej., celulosa microcristalina) o deben emplearse aglutinantes plásticos durante el amasado en húmedo. Evidentemente, esto pierde importancia cuando se reduce la dosis, ya que la compresibilidad depende cada vez más del vehículo diluyente.

Para determinar las propiedades de compresión (elasticidad, plasticidad, fragmentación y propensión a formar películas durante el troquelado de un nuevo fármaco candidato, se puede seguir la secuencia expuesta en la Tabla 8.15. A continuación exponemos una interpretación de los resultados.

Materiales plásticos

Los materiales dúctiles se deforman y cambian de forma (flujo plástico). Dado que no se produce fractura, no se forma ninguna superficie nueva durante la compresión y la adhesión disminuye ya que se produce una mezcla más íntima del estearato magnésico (como en la muestra C, Tabla 8.15). Estos materiales se unen tras la deformación viscoelástica, y como éste es un fenómeno que depende del tiempo, se puede aumentar la fuerza de unión prolongando el tiempo de parada durante la compresión *(B)*. Así, por ejemplo, un material con unos valores de resistencia al aplastamiento en el orden $B > A > C$ demostraría probablemente tendencias plásticas.

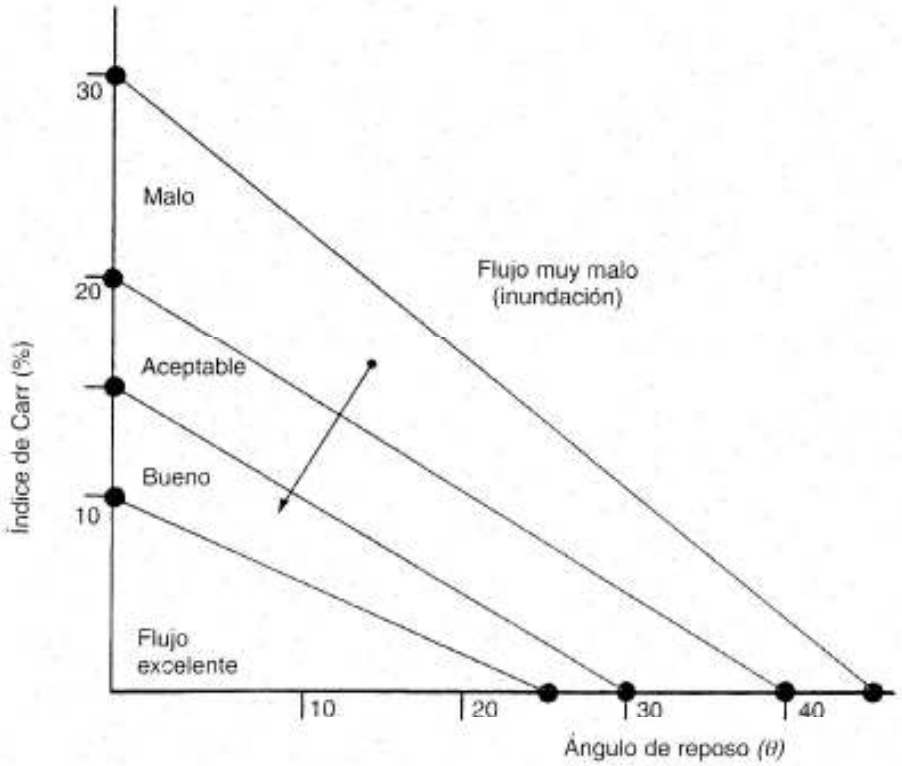


Figura 8.6 Relación entre el ángulo de reposo, el índice de Carr y las características de flujo de un polvo.

Tabla 8.15 Esquema para la valoración de las propiedades compresivas de un fármaco

	500 mg de fármaco + 1% de estearato magnésico		
Código de la muestra	A	B	C
Mezclar en una batidora durante	5 min	5 min	30 min
Comprimir formando discos compactos de 13 mm de diámetro en una prensa hidráulica IR a	75 MPa	75 MPa	75 MPa
Durante un tiempo de parada de	2 s	30 s	2 s
Conservar los comprimidos en un recipiente sellado a temperatura ambiente para alcanzar el equilibrio	24 h	24 h	24 h
Medir la resistencia de los comprimidos al aplastamiento y registrar la carga	*A* N	*B* N	*C* N

Fragmentación

Si un material es fundamentalmente quebradizo, ni el tiempo de mezcla con el lubricante *(C)* ni el tiempo de parada *(B)* deberían influir en la resistencia de los comprimidos. Así, por ejemplo, es muy probable que los materiales con una resistencia al aplastamiento que no depende del método de fabricación indicado en la Tabla 8.15 demuestren mayor tendencia a la fragmentación durante la compresión, con una gran friabilidad.

Materiales elásticos

Algunos materiales, como el paracetamol, son elásticos y apenas experimentan cambios permanentes (flujo plástico o fragmentación) a causa de la compresión: el material rebota (se recupera elásticamente) al cesar la carga compresiva. Si la unión es muy débil, el material compacto se autodestruirá y la parte superior se desprenderá (decapado), o todo el cilindro se romperá en capas horizontales (laminado). Un cuerpo elástico tendrá el siguiente comportamiento:

A Se decapará o laminará.
B Probablemente mantendrá la integridad pero será muy débil.
C Se decapará o laminará.

Los materiales elásticos necesitan durante su fabricación una matriz especialmente plástica o un amasado en húmedo para mejorar su plasticidad.

Película protectora (adhesión)

Por último, debe comprobarse si el fármaco se adhiere a las películas protectoras superior e inferior. Las películas pueden sumergirse en un disolvente adecuado (p. ej., MeOH) y a continuación se mide la concentración del fármaco. Probablemente será mayor para *A* que para *B* (Tabla 8.15), ya que el estearato magnésico es un antiadherente muy eficaz y la mezcla durante 30 minutos *(C)* debe producir una monocapa y prevenir eficazmente la adhesión.

Es posible mejorar los materiales pegajosos modificando la forma salina; utilizando una proporción mayor de excipientes; usando excipientes inorgánicos abrasivos; amasando el producto en húmedo, o añadiendo hasta un 2% de estearato magnésico.

COMPATIBILIDAD CON LOS EXCIPIENTES

El éxito en la formulación de un preparado farmacéutico sólido estable y eficaz depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadirán para facilitar la administración, conseguir una liberación y una biodisponibilidad mantenidas y proteger el fármaco de la degradación.

Se puede recurrir al análisis térmico para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y, por consiguiente, se puede utilizar este método para escoger unos excipientes apropiados y compatibles químicamente. En la Tabla 8.16 se enumeran los principales excipientes recomendados para las pruebas iniciales de formulación de comprimidos y cápsulas.

Método

Para valorar las interacciones fármaco-excipiente durante la preformulación se necesitan 5 mg de fármaco en una mezcla al 50% con el excipiente, para aumentar las posibilidades de observar una posible interacción. Las mezclas deben examinarse en una atmósfera de nitrógeno para anular los efectos oxidativos y piroliticos a una velocidad de calentamiento estandarizada (2, 5 ó 10 °C/min) en el aparato de CDB, dentro de un intervalo de tempe-

Tabla 8.16 Candidatos principales a ser excipientes en las formas de comprimidos o cápsulas

Excipiente	Función
Lactosa monohidrato	F
Fosfato dihidrato dicalcio	F
Fosfato anhidro dicalcio	F
Celulosa microcristalina	F
Almidón de maíz	D
Almidón modificado	D
Polivinilpirrolidona	B
Glucolato de almidón sódico	D
Croscamelosa sódica	D
Esteorato de magnesio	L
Ácido esteárico	L
Silicio coloidal	G

[a] B, ligador; D, desintegrante; F, relleno/diluyente; G, deslizante; L, lubricante.

raturas que incluya cualquier cambio térmico que puedan producir el fármaco y el excipiente.

Por investigaciones precedentes sobre la pureza, el polimorfismo y los solvatos se conocerán el intervalo de fusión y cualquier otra transición del fármaco. Conviene disponer de un archivo de termogramas representativos de referencia de todos los posibles excipientes para establecer comparaciones (Tabla 8.16).

Interpretación

En la Figura 8.7 se puede ver un esquema de la interpretación de los datos de la CDB correspondientes a diferentes componentes y sus mezclas. Básicamente, las propiedades térmicas de una mezcla física equivalen a la suma de los componentes individuales y este termograma puede compararse con los del fármaco y el excipiente por separado. Cualquier interacción en la CDB se traducirá en cambios en el punto de fusión, la forma y la superficie de los picos o la aparición de una transición. No obstante, siempre se produce invariablemente algún cambio en la temperatura de transición y en la forma y la superficie de los picos al mezclar dos componentes, y esto no se debe a ninguna interacción perjudicial. En general, y siempre que no se produzca ningún proceso térmico nuevo, no se puede observar ninguna interacción. Las interacciones químicas dan lugar a nuevos picos en el termograma, o un gran ensanchamiento o elongación de un cambio exo o endotérmico. Las transiciones de segundo orden inducen cambios en la línea basal. Esos signos pueden indicar la formación de mezclas eutécticas o sólidas de tipo solución. En tales casos, es muy probable que el excipiente reaccione con el fármaco y sea incompatible con el mismo, por lo que no conviene utilizarlo. Si se sospecha una posible interacción pero los cambios térmicos son muy pequeños, debe recurrirse a la TLC para confirmar la incompatibilidad.

Las ventajas de la CDB sobre otras pruebas rutinarias de compatibilidad más tradicionales (típicamente la TLC) son que no se necesita conservar la mezcla durante mucho tiempo antes de proceder a su evaluación, ni se requiere ninguna exposición térmica innecesaria (aparte de la propia CDB, para la que se emplean controles del fármaco y el excipiente) para acelerar las interacciones.

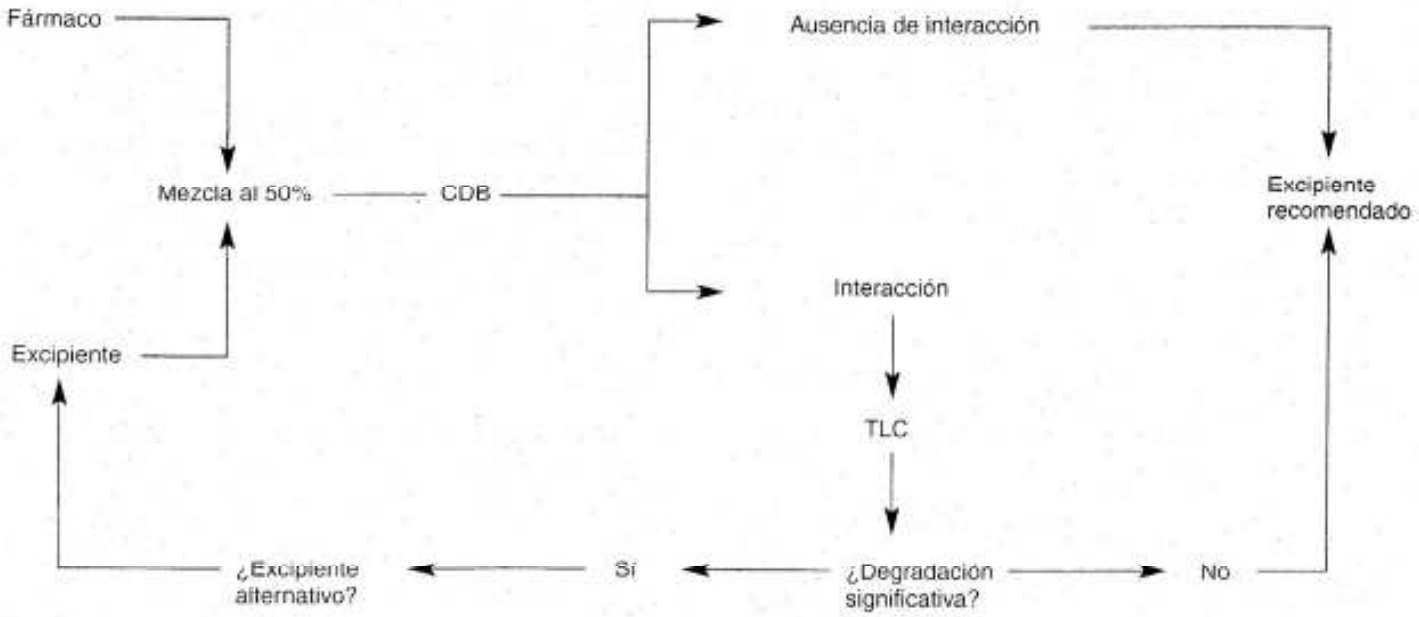


Figura 8.7 Esquema para identificar los excipientes químicamente compatibles mediante la CDB y la TLC de confirmación.

Esto, a su vez, puede ser motivo de confusión si la forma de degradación del producto varía con la temperatura y los cambios observados a temperaturas elevadas no reflejan el mecanismo de degradación que tiene lugar en las condiciones normales de conservación (temperatura ambiente).

Cuando hay que recurrir a la TLC para confirmar los resultados, deben encerrarse las muestras (mezclas al 50% de fármaco y excipiente) en tubos de ensayo pequeños de vidrio inerte y conservarlas a 50 °C durante 7 días o a 37 °C durante 14 días.

Conviene analizar con cautela los resultados de esas pruebas de incompatibilidad. Por ejemplo, es bien sabido que el estearato magnésico es incompatible durante las pruebas con una gran variedad de compuestos, aunque como se utiliza sólo a concentraciones muy bajas (generalmente 0,5-1%), esa incompatibilidad no suele producir en la práctica problemas de conservación y uso a largo plazo.

CONCLUSIONES

Los estudios de preformulación pueden resultar muy útiles para predecir posibles problemas de formulación e identificar los métodos más apropiados en la tecnología de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas (Figura 8.8). No hay que insistir en la necesidad de conseguir una solubilidad adecuada de los fármacos. Disponiendo de unos datos de solubilidad aceptables se podrá seleccionar la sal más apropiada que conviene desarrollar. Los estudios de estabilidad en solución nos indicarán la viabilidad de la forma parenteral y de otras formas farmacéuticas líquidas, así como identificar métodos de estabilización. Al mismo tiempo, las pruebas de estabilidad en estado sólido mediante CDB, TLC y HPLC y en presencia de los excipientes de los comprimidos y las cápsulas nos indicarán cuáles son los vehículos más aceptables para los preparados sólidos.

Mediante la comparación de las propiedades fisicoquímicas de cada fármaco examinado perteneciente a un grupo terapéutico (utilizando para ello la C_s, el pK_a, el punto de fusión y el K_w^o, el científico encargado de la preformulación podrá ayudar al químico sintético a identificar la molécula idónea, proporcionará al biólogo los vehículos más apropiados para conseguir una respuesta farmacológica y asesorará al químico general en la elección y la obtención de la sal con las partículas de la forma y el tamaño más adecuados para los procesamientos posteriores.

REFERENCIAS

Albert, A.A. and Serjeant, E.P. (1984) *Ionization Constants of Acids and Bases*. Wiley, New York.

Kaplan, S.A. (1972) *Drug Metab. Rev*, **1**, 15–32.

Meyer, H. (1899) *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **42**, 109

Perrin, D.D. Dempsey, B. and Serjeant, E.P. (1981) *pK_a Predictions for Organic Acids and Bases*. Chapman & Hall, London.

Yalkowski, S.H. and Roseman, T.J. (1981) *Techniques of Solubilization of Drugs*, ed. S.H. Yalkowski, Marcel Dekker, New York, Chapter 3.

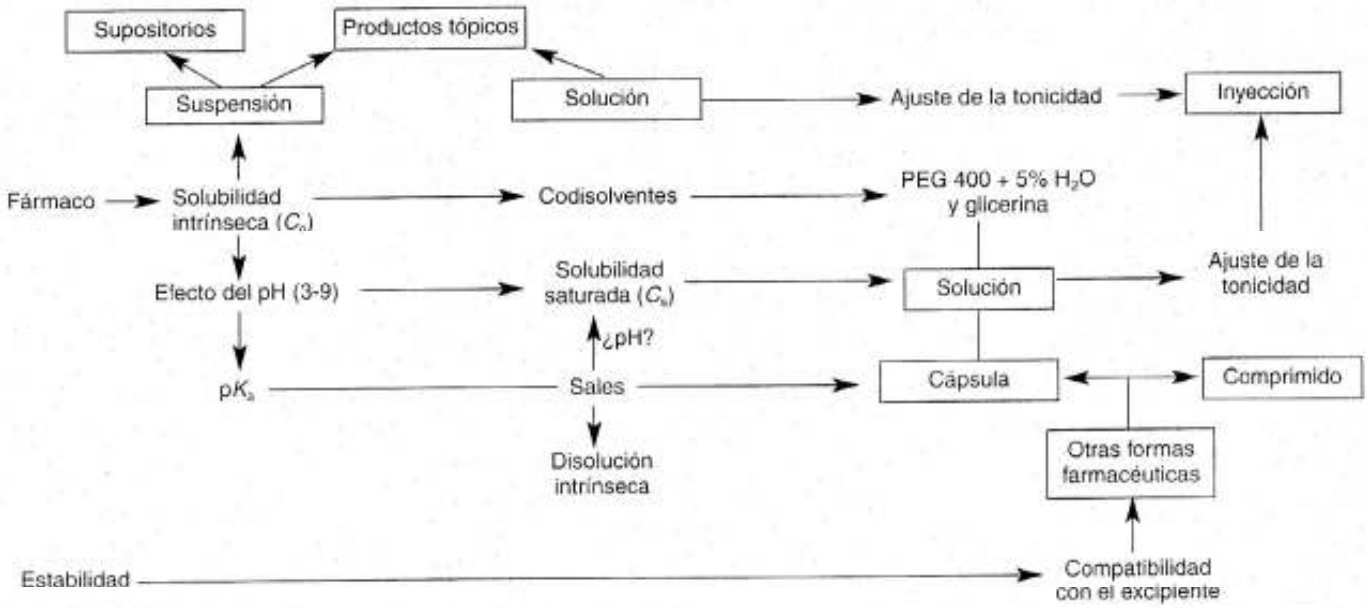


Figura 8.8 Vía genérica de desarrollo: relación entre la preformulación y la formulación en el desarrollo de la forma farmacéutica. Las fases de la formulación se han incluido en recuadros y las fases de la preformulación están sin recuadrar.

BIBLIOGRAFÍA

Albert, A.A. and Serjeant, E.P. (1984) *Ionization Constants of Acids and Bases*, Wiley, New York

Davies, S.S. and Higuchi, T. (1970) *J. Pharm Sci.*, **59**, 1376.

Hamilton, R.J. and Sewell, P.A. (1977) *Introduction to High Performance Liquidity Chromatography*. Chapman & Hall, London.

Jones, T.M. (1981) *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.*, **2**, 17.

Kennon, L. (1964) *J. Pharm. Sci.* **53**, 815–818.

Pryde, A. and Gilbert M.T. (1979) *Applications of High Performance Liquid Chromatography*. Chapman & Hall, London.

Smith, A. (1982) *Anal. Proc.*, **19**, 559.

Yalkowski, S.H., Amidon, G.L., Zografi, G. and Flynn, G.L. (1975) *J. Pharm Sci.*, **64**, 48.

Yalkowski, S.H. and Roseman, T.J. (1981) *Techniques of Solubilization of Drugs*, Chapter 3, ed. S.H. Yalkowski, Marcel Dekker, New York.

CIENCIA DE LAS PARTÍCULAS Y TECNOLOGÍA RELACIONADA CON EL POLVO

9
Propiedades del estado sólido

Graham Buckton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

El estado sólido 143

Cristalización 144

Polimorfismo 144
Polimorfismo y biodisponibilidad 146

Hidratos y solvatos 146

El estado amorfo 147

Hábito cristalino 150

Naturaleza de la superficie de las partículas 151
Inhaladores de polvo seco 151
Energía de superficie 151
Sorción de vapor 152

Referencias 153

Bibliografía 153

EL ESTADO SÓLIDO

Los tres estados de la materia son sólido, líquido y gaseoso (o vapor).

En un envase cerrado, los vapores difunden hasta ocupar la totalidad del espacio y los líquidos fluyen hasta ocupar por completo una parte del espacio, pero los sólidos mantienen su forma original, salvo que sean sometidos a una fuerza de compresión. De esta sencilla consideración se deduce que los sólidos son peculiares, porque su forma física (ordenación de las moléculas y tamaño y forma de las partículas) puede influir en el comportamiento del material. A temperatura y presión ambientales, la mayoría de los fármacos y excipientes son sólidos y de ahí que el estudio de las propiedades del estado sólido tenga una gran importancia en farmacología.

Las partículas sólidas están formadas por moléculas que se mantienen en íntima proximidad unas con otras gracias a fuerzas intermoleculares. La fuerza de la interacción entre dos moléculas se debe a los átomos individuales que constituyen la estructura molecular. Por ejemplo, los enlaces de hidrógeno se forman como consecuencia de la atracción electrostática existente entre un átomo de hidrógeno y un átomo electronegativo, por ejemplo de oxígeno. En cuanto las moléculas que no pueden formar enlaces de hidrógeno, la atracción se debe a las fuerzas de van der Waal. En general, se acepta que el término *fuerzas de van der Waal* abarca a las fuerzas dipolo-dipolo (Keesom), dipolo-dipolo inducido (Debye) y dipolo inducido-dipolo inducido (London). En este sentido, se habla de dipolo cuando la molécula tiene un pequeño desequilibrio de carga entre uno y otro de sus extremos, lo que hace que se comporte como una pequeña barra magnética. Cuando las moléculas se agrupan para formar un sólido, estos dipolos se alinean y establecen una atracción entre el polo positivo de una de ellas y el negativo de la siguiente. Los dipolos inducidos se refieren a moléculas libres que no tienen desequilibrio de carga, pero se produce un desequilibrio por la llegada de una segunda molécula a una situación de íntima vecindad con la primera.

CRISTALIZACIÓN

La materia en estado sólido puede ser cristalina o amorfa (o una combinación de ambas). Los materiales cristalinos son aquellos en los que las moléculas se disponen en un orden concreto, orden que se repite una y otra vez en toda la partícula. En la Figura 9.1(a) se muestra una disposición ordenada de una molécula, cuya forma se representa por una imagen de tipo «palo de hockey», que ilustra una estructura plana con un grupo funcional que posee un extremo dirigido hacia arriba. (No se trata de una molécula real, sino que se ha dibujado para ofrecer una representación fácil de un posible ordenamiento cristalino.) Una propiedad característica de los cristales es que tienen un punto de fusión, que es la temperatura a la cual la estructura cristalina se destruye debido a que las moléculas han alcanzado una energía, procedente del proceso de calentamiento, suficiente para superar las fuerzas de atracción que mantienen el cristal unido. La consecuencia es que los cristales en los que las fuerzas que mantienen unidas a las moléculas son débiles (como sucede con la parafina, en la que sólo existen interacciones de van der Waal) tienen puntos de fusión bajos, mientras que los cristales con estructuras fuertes (es decir, los que se mantienen gracias a potentes fuerzas de atracción, por ejemplo por un gran número de enlaces de hidrógeno) tienen puntos de fusión elevados.

Los cristales se forman cuando se induce un cambio desde el estado líquido al estado sólido, para lo que existen dos opciones. Una de ellas consiste en enfriar una muestra fundida por debajo de su punto de fusión. Ejemplos farmacéuticos de cristalización por enfriamiento son la formación de supositorios, cremas y matrices semisólidas en las formulaciones orales. La segunda consiste en cambiar el sistema de un material en solución para que se forme el sólido. A una temperatura y presión dadas, para cualquier soluto (donde el soluto es el material que se ha disuelto; el líquido se denomina disolvente) existe una cierta cantidad máxima que puede disolverse en cualquier líquido (lo que se llama una solución saturada). Si se quiere que se formen cristales a partir de una solución, será necesario que la cantidad de soluto presente sea mayor de la que puede disolverse a esa temperatura; en último término, este sistema dará lugar a la formación de un sólido en equilibrio con la solución saturada. Existen varias formas de obtener el precipitado sólido de la solución:

- Eliminar el líquido por evaporación (así se obtiene la sal marina).
- Enfriar la solución, ya que la solubilidad de la mayoría de los materiales disminuye a medida que la temperatura desciende.
- Añadir otro líquido que se mezclará con la solución pero en el que la solubilidad del soluto sea menor. A este segundo líquido se le suele llamar antidisolvente.

Muchos fármacos cristalizan cuando se añade agua como antidisolvente a una solución del fármaco en un líquido orgánico. Por ejemplo, si el fármaco es casi insoluble en agua pero muy soluble en etanol, será posible cristalizarlo añadiendo agua a una solución casi saturada del fármaco en etanol.

Los procesos por los que se forma un cristal se denominan ***nucleación*** y ***crecimiento.*** La nucleación es la formación de una pequeña masa sobre la que puede crecer el cristal. El crecimiento es la adición de nuevas moléculas del soluto al lugar de nucleación. Para que la nucleación y el crecimiento ocurran, es necesario disponer de una solución supersaturada, es decir, de una solución en la que la cantidad de soluto disuelto en el líquido sea mayor que la que corresponde a su solubilidad verdadera. Las disoluciones supersaturadas no son termodinámicamente estables; en estas circunstancias, el sistema tiende a volver a la solubilidad verdadera, para lo cual el exceso de soluto precipita. Sin embargo, en algunos casos, el proceso de nucleación es muy lento. Casi todos los estudiantes tendrán en algún momento una disolución supersaturada que no haya cristalizado; en esos casos, basta tan sólo con raspar el lado del matraz con una varilla de vidrio para inducir la cristalización. La acción de raspado produce una pequeña zona de rugosidad o espícula de vidrio que actúan como lugar de nucleación y hace que la solución supersaturada se precipite con rapidez.

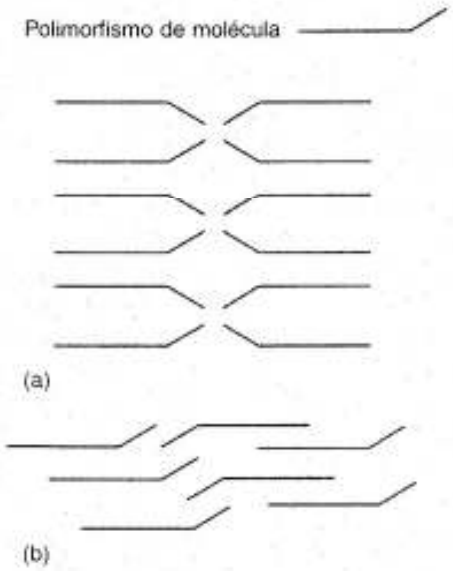


Figura 9.1 Representación de dos formas polimórficas de un cristal formado por una molécula representada por una figura en forma de «palo de hockey».

POLIMORFISMO

Si las condiciones de cristalización experimentan algún cambio, las moléculas podrán comenzar a formar crista-

les con un sistema de ordenación distinto del que tenían bajo las condiciones originales. El cambio de las condiciones puede corresponder a un disolvente distinto, a una variación de la agitación o a la presencia de impurezas diferentes. La Figura 9.1(b) muestra una ordenación alternativa a la que tenía la molécula original de la Figura 9.1(a). Como los dos ordenamientos de la Figura 9.1 son sistemas de repetición ordenada, los dos son cristalinos; se hablaría en este caso de formas polimórficas.

Mirando los ordenamientos de la Figura 9.1 puede observarse que las moléculas de a) están más espaciadas que las de b), lo que significa que la densidad de las dos formas cristalinas es distinta (es decir, la masa de materia es la misma, pero ocupan volúmenes distintos). Parece que sería más fácil deshacer la estructura molecular de a) que la de b), ya que en este último caso las moléculas están más entretejidas en la estructura. Si ello fuera así, el punto de fusión de a) sería más bajo que el de b) y podría disolverse con mayor facilidad. Además, si se intentara triturar ambos cristales, parece que a) se rompería con mayor facilidad, ya que existen líneas de rotura naturales (verticales u horizontales), mientras que no parece que b) tenga una línea débil evidente que permita su rotura fácil. Todo ello significaría que las propiedades de trituración y compactación (compresión) de las dos formas serían distintas. En resumen, un cambio de la ordenación de la misma molécula que diera lugar a dos formas cristalinas distintas traería como consecuencia cambios significativos de las propiedades del sólido.

Muchas moléculas orgánicas, entre ellas tanto las de fármacos como las de excipientes, muestran polimorfismo. En general, éste adopta una forma conocida como monotropismo, lo que significa que sólo una de las formas polimórficas es estable y que cualquier otro polimorfo que se forme acabará convirtiéndose en la forma estable. No obstante, algunos materiales muestran un polimorfismo enantrópico, es decir, que en determinadas condiciones de temperatura y presión, el material puede transformarse de forma reversible en formas estables alternativas; no obstante, este tipo de comportamiento es menos frecuente, por lo que no será considerado con mayor detalle. En cuanto al polimorfismo monotrópico más habitual, la forma estable verdadera es la que tiene el punto de fusión más alto y todas las demás formas se describen como metastables, lo que significa que existen durante un período de tiempo durante el que parecen estables, pero que si se les da la oportunidad, se convertirán en la forma estable verdadera. Las distintas formas metastables pueden existir durante intervalos temporales muy cortos o durante muchos meses antes de convertirse en la forma estable, dependiendo de las condiciones de conservación.

En general, existe una correlación entre el punto de fusión de los distintos polimorfos y la velocidad de disolución, ya que la forma con el punto de fusión más bajo permite una disolución más fácil de sus moléculas, mientras que la forma más estable (con un punto de fusión más alto) no cede sus moléculas al disolvente con facilidad.

Punto de fusión alto = estructura fuerte = moléculas difíciles de extraer = baja velocidad de disolución (y viceversa)

Es relativamente fácil comprender que los cambios de una forma polimórfica implican cambios de la velocidad a la que el fármaco se disuelve. Sin embargo, resulta más difícil comprender por qué pueden dar lugar a cambios de la solubilidad aparente. Por otro lado, es verdad que cuando una forma polimórfica metastable se disuelve, puede dar lugar a una solución con más cantidad de material disuelto que la solución saturada. En otras palabras, las formas metastables pueden disolverse hasta producir soluciones supersaturadas. Estas soluciones supersaturadas acaban recuperando la solubilidad de equilibrio por precipitación de la forma cristalina estable, pero este proceso puede no ser instantáneo. De hecho, las soluciones supersaturadas se mantienen a menudo durante el tiempo suficiente para permitir un aumento de la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble. La Figura 9.2 muestra la solubilidad de dos polimorfos distintos de sulfametoxidiazina. Puede verse que la solubilidad de la forma III es mayor que la de la forma II y que ésta persiste durante los 90 minutos del experimento. Sin embargo, si se añaden cristales de la

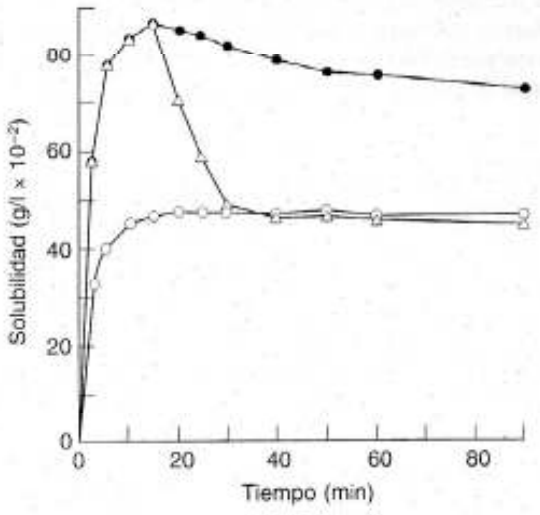


Figura 9.2 Relación temporal de solubilidad de la sulfametoxidiazina. ○, solubilidad de la forma pleomórfica III, que aumenta hasta la solubilidad de equilibrio del fármaco y alcanza una meseta. ●, solubilidad de la forma polimórfica II, que se disuelve dos veces más que la forma III y después disminuye poco a poco con el tiempo, a medida que la forma estable cristaliza a partir de la solución. △, efecto de la adición de cristales de la forma III a la solución de la forma II en el momento de máxima solubilidad. Puede verse que la cantidad disuelta cae rápidamente desde la concentración de supersaturación a la solubilidad de equilibrio verdadera, porque los cristales de la forma II añadidos actúan como puntos de nucleación. (Reproducido de Ebian y cols., 1973, con permiso.)

forma II a la disolución de la forma III, la solubilidad pasa a ser rápidamente la de la forma II, ya que el exceso de soluto de la solución supersaturada hará que se formen cristales de la forma II, sobre los que precipitará el resto del soluto.

Polimorfismo y biodisponibilidad

Muchos fármacos son hidrófobos y su solubilidad en agua es muy limitada. Debido a la escasa solubilidad acuosa de estos fármacos, la velocidad a la que se disuelven (velocidad de disolución lenta) puede hacer que la proporción de fármaco administrado realmente útil para el paciente sea pequeña (biodisponibilidad baja). Un ejemplo clásico de la importancia del polimorfismo sobre biodisponibilidad es el de las suspensiones de palmitato de cloranfenicol. En la Figura 9.3 se representa la concentración sérica en función del tiempo transcurrido a partir de la administración de una dosis. Como puede verse, las concentraciones séricas del polimorfo α estable son bajas, mientras que las del polimorfo β metastable son mucho más altas, a igualdad de dosis administrada.

En cuanto a los fármacos que se disuelven libremente en el agua, no es probable que la disolución limite su biodisponibilidad, por lo que sería sorprendente que el polimorfimo influyera en ella a través de esta vía. Sin embargo, cuando la solubilidad en agua es escasa, es necesario controlar bien la forma polimórfica durante la fabricación del producto, para garantizar que la biodisponibilidad será siempre la misma y que así permanecerá durante toda su vida útil. Sería arriesgado fabricar de forma deliberada un producto utilizando una forma que no sea la forma estable del fármaco, ya que las otras formas polimórficas se convertirían en la forma estable durante el tiempo de almacenamiento del preparado, lo que daría lugar a una reducción de su biodisponibilidad y, por tanto, del efecto terapéutico del fármaco.

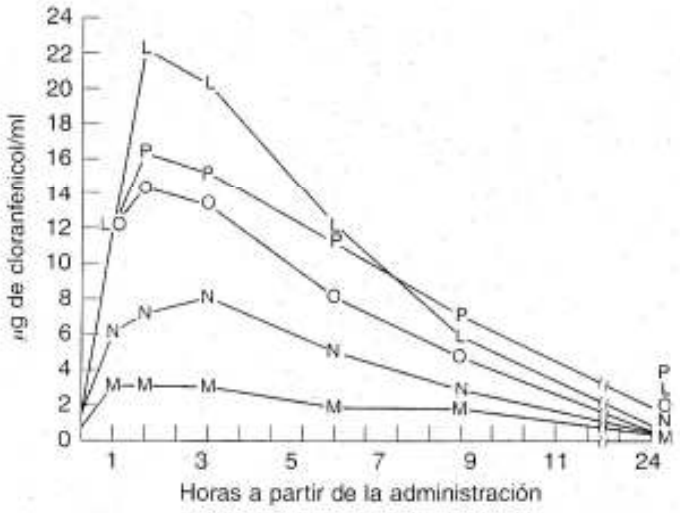


Figura 9.3 Comparación de las concentraciones séricas medias tras la administración de suspensiones de palmitato de cloranfenicol, usando proporciones variables de polimorfos estable (α) y metastable (β). M, 100% del polimorfo α; N, 25:75 β:α; O, 50:50 β:α; P, 75:25 β:α; L, 100% polimorfo β. (Reproducido de Aguiar y cols., 1976, con permiso.)

En conclusión, la forma polimórfica estable es la de menor velocidad de disolución, por lo que a veces puede resultar deseable acelerar la disolución usando una forma metastable. Sin embargo, el riesgo asociado al uso de una forma metastable es que acabe convirtiéndose en la forma estable durante la fase de conservación del producto, con las consiguientes modificaciones de sus propiedades. Debido a estas graves consecuencias de los polimorfismos sobre la biodisponibilidad de los fármacos poco hidrosolubles, es esencial que los fabricantes comprueben la existencia de polimorfismos y aseguren el uso de la misma forma polimórfica adecuada cada vez que fabrican el producto.

Como ya se mencionó, cuando un material se encuentra en una forma polimórfica distinta, pueden cambiar otras muchas propiedades, además de la velocidad de disolución. Por ejemplo, el paracetamol es un fármaco de dosis altas con escasa propiedad de compresión con el que puede ser difícil fabricar comprimidos. Por tanto, los investigadores trataron de usar distintas formas polimórficas para encontrar la que fuera más compresible.

HIDRATOS Y SOLVATOS

Es posible que los materiales cristalicen y que al hacerlo atrapen moléculas del disolvente en el interior de su estructura. Si el disolvente utilizado es el agua, al material se le denominará hidrato. A menudo, este atrapamiento ocurre en una relación molar exacta con el material que cristaliza: por ejemplo, un monohidrato tendrá una molécula de agua por cada molécula del material cristalizado. Es posible obtener muchas variantes distintas de hidratos: por ejemplo, algunos fármacos pueden existir en forma de monohidrato, dihidrato y trihidrato (con una, dos o tres moléculas de agua por cada molécula de fármaco). Morris (1999) señaló que alrededor del 11% (más de 16.000 compuestos) de todas las estructuras registradas en la *Cambridge Structural Database* se encuentran en forma de hidratos. De las clases de materiales hidratados similares a los fármacos, alrededor del 50% eran monohidratos (una molécula de agua por cada molécula del huésped), más del 20% eran dihidratos (dos moléculas de agua por cada molécula del huésped), 8% eran trihidratos (tres moléculas de agua por cada molécula del huésped) y 8% eran hemihidratos (una molécula de agua por cada dos del huésped); la frecuencia de otros grados de hidratación (hasta 10 moléculas de agua por una del huésped) disminuía progresivamente.

Si en una estructura cristalina existen disolventes distintos del agua, el material recibirá el nombre de solvato. Por ejemplo, si el disolvente atrapado fuera etanol,

la estructura sería un etanolato. En general, no es deseable utilizar solvatos en los medicamentos, pues la presencia de vapores orgánicos retenidos constituiría una impureza innecesaria en el producto. Si el vapor orgánico es tóxico de alguna forma, su presencia sería evidentemente incorrecta en un producto farmacéutico. Por ello, esta exposición se limitará a los hidratos.

A menudo, las propiedades de los hidratos son distintas de las que tiene la forma anhidra, al igual que las propiedades de dos polimorfos diferentes son distintas entre sí. Por ello, la diferencia entre las formas hidratadas y anhidras se denomina seudopolimorfismo. En el polimorfismo, la forma estable es la que tiene el punto de fusión más alto y una velocidad de disolución menor (véase antes); sin embargo, en el caso de los hidratos es posible que la velocidad de disolución de la forma hidratada sea mayor o menor que la de la forma anhidra. La situación más habitual es que la velocidad de disolución de la forma anhidra sea mayor que la del hidrato; la Figura 9.4 muestra un ejemplo correspondiente a la teofilina. En este caso, el agua forma un enlace de hidrógeno entre dos moléculas del fármaco y mantiene unida a la estructura, a la que proporciona una fuerza y estabilidad mucho mayores y, por tanto, hace que su velocidad de disolución sea menor. En la Figura 9.4 puede verse que la teofilina anhidra alcanza una concentración elevada en la solución y después cae de nuevo hasta que la cantidad disuelta es igual a la medida con el hidrato. Ello se explica porque el hidrato había alcanzado el verdadero equilibrio de solubilidad, mientras que la forma anhidra formó inicialmente una solución supersaturada (como se describió antes para las formas polimórficas metastables).

Aunque, en general, las formas anhidras suelen disolverse con mayor rapidez que los hidratos, existen ejemplos de lo contrario. En estos casos podría pensarse que el agua actúa como una cuña que empuja y separa a las dos moléculas, evitando así una interacción óptima entre las moléculas de la estructura. El agua debilitaría la estructura y permitiría que la velocidad de disolución fuera mayor. En la Figura 9.5 puede verse un ejemplo, correspondiente a la eritromicina, en el que la hidratación acelera la disolución.

EL ESTADO AMORFO

Cuando un material se encuentra en estado sólido pero sus moléculas no se agrupan de forma ordenada y repetitiva, se dice que es amorfo. Las propiedades de los sólidos amorfos son muy distintas de las de la forma cristalina del mismo material. Por ejemplo, los cristales tienen un punto de fusión (rotura de la estructura cristalina), mientras que la forma amorfa no lo tiene (ya que no existe una red cristalina que romper).

Los materiales poliméricos (u otros tipos de moléculas de elevado peso molecular) están formados por moléculas tan grandes y flexibles que es imposible que se alineen perfectamente para formar cristales. Lo habitual es que estos materiales posean regiones ordenadas en una red rodeada por el desorden, por lo que se denominan semicristalinos. Con ellos no es posible conseguir una muestra completamente cristalina; no obstante, su grado de cristalinidad puede variar en función de las condiciones de procesamiento y ello puede afec-

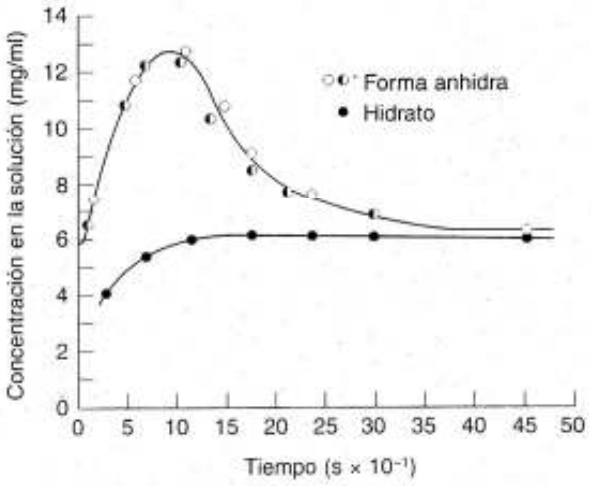


Figura 9.4 Solución de monohidrato de teofilina que se eleva hasta la solubilidad de equilibrio, comparada con la de la teofilina anhidra, que forma una solución supersaturada con una concentración máxima superior al doble de la del hidrato disuelto antes de cristalizar para alcanzar la solubilidad de equilibrio verdadera. (Reproducido de Shefter e Higuchi, 1963, con permiso.)

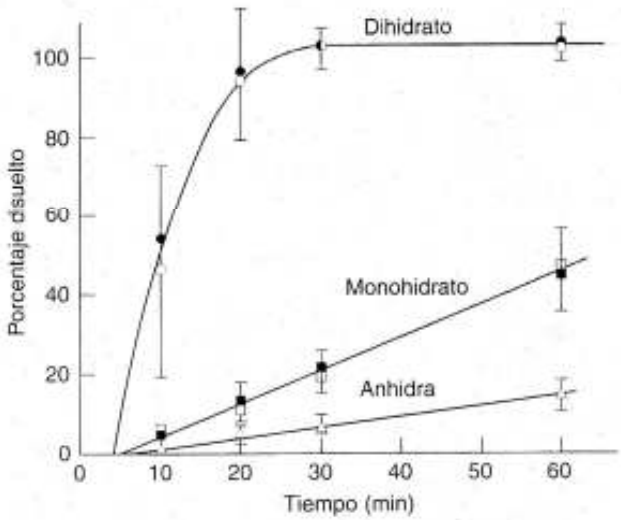


Figura 9.5 Comportamiento de la solución de eritromicina en las formas anhidra, monohidrato y dihidrato, con velocidades de disolución cada vez mayores a medida que aumenta la concentración de hidrato. (Reproducido de Allen y cols., 1978, con permiso.)

tar a las propiedades y, por tanto, a la forma en que actúan en los preparados farmacéuticos.

En los materiales de bajo peso molecular, la forma amorfa puede producirse cuando el proceso de solidificación es demasiado rápido para que las moléculas tengan la posibilidad de alinearse de la forma correcta para formar un cristal (ello puede suceder cuando la solución se seca con aerosol). Otra posibilidad es que el cristal se forme, pero después se rompa como sucederá, por ejemplo, si se expone a una fuente de energía como la trituración. Una analogía sencilla que puede utilizarse aquí es que un cristal es como una pared de ladrillos que sigue una disposición ordenada. Si la pared se golpea con fuerza, por ejemplo en una demolición, los ladrillos se separarán (Figura 9.6). Sin embargo, a diferencia de la pared de ladrillos, un cristal roto es inestable y tiende a recuperar la forma cristalina. Esta conversión puede ser rápida o muy lenta y, como sucede con los polimorfismos, su importancia farmacéutica depende del tiempo de supervivencia de la forma parcialmente amorfa.

Las formas amorfas tienen una temperatura característica a la cual sus propiedades experimentan cambios importantes. Esta temperatura se conoce como temperatura de transición a vidrio (T_g). Si la muestra se conserva por debajo de T_g, la forma amorfa será frágil y se dice que está en estado vítreo. Si la muestra se conserva por encima de T_g, se hará elástica. Aunque no se comprende del todo, T_g es el punto en el que las moléculas del vidrio tienen mayores cambios de movilidad. La falta de movilidad de la muestra vítrea hace que la forma amorfa persista durante más tiempo, mientras que cuando T_g es inferior a la temperatura de conservación, el aumento de la movilidad molecular permite su rápida conversión a la forma cristalina.

La temperatura de transición a vidrio de un material amorfo puede reducirse añadiendo una molécula pequeña llamada plastificador, que se adapta entre las moléculas vítreas y les proporciona mayor movilidad. El agua es un buen plastificador para muchos materiales, por lo que la temperatura de transición a vidrio suele reducirse en presencia de vapor de agua. Gran parte de los materiales amorfos pueden absorber grandes cantidades de vapor de agua. La absorción es un proceso por el que una molécula penetra en la masa de otro material y no debe confundirse con la adsorción, que ocurre cuando una sustancia se concentra sobre la superficie de otro material. La Figura 9.6 muestra la forma en la que el agua puede acceder a las regiones amorfas. En la Figura 9.7 puede observarse la cantidad de agua adsorbida por un material cristalino [Figura 9.7(a)], en comparación con la que absorbe una forma amorfa del mismo material [Figura 9.7(b)]. Como es fácil comprobar, la cantidad absorbida es muchas veces mayor que la adsorbida. Esta gran diferencia entre los contenidos acuosos a cualquier grado de humedad relativa seleccionado es importante en muchos materiales. Por ejemplo, es posible que algunos fármacos se degraden por hidrólisis cuando se encuentran en estado amorfo pero que permanezcan estables en la forma cristalina. En la Tabla 9.1 se presenta la amplitud de la hidrólisis de un antibiótico que se procesó para que alcanzara distintas concentraciones de formas cristalinas:amorfas; la magnitud de la degradación crece a medida que aumenta la proporción de sustancia amorfa.

La Figura 9.7 revela que la forma amorfa absorbe una cantidad muy grande de agua, hasta el 50% RH, tras lo cual se produce una pérdida de peso, que se debe a la cristalización. Ésta se produce porque el agua absorbida plastifica la muestra hasta tal extremo que la T_g cae por debajo de la temperatura ambiente, permitiendo una movilidad molecular suficiente para que las moléculas puedan alinearse y cristalizar. Durante este proceso se pierde agua, ya que la absorción sólo se produce en la forma amorfa y no puede mantenerse en el estado cristalino. Sin embargo, en este ejemplo se retiene una cierta cantidad de agua [Fig. 9.7(a) y (b)], ya que la lactosa es capaz de formar un monohidrato. La cantidad de

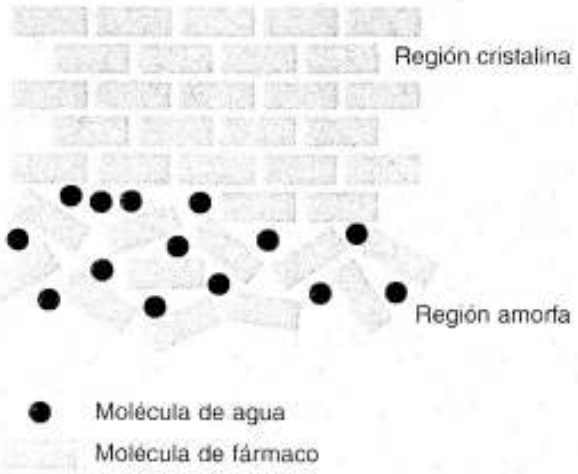


Figura 9.6 Rotura de un cristal (representado como una pared de ladrillos) que ofrece la posibilidad de absorción de vapor de agua en la región amorfa.

Tabla 9.1 Estabilidad química de la cefalotina sódica en relación con el contenido amorfo de la muestra. Datos reproducidos de Pikal y cols., 1978

Muestra	% sustancia amorfa	% fármaco estable tras conservación a 50 °C-HR 31%
Cristalina	0	100
Criodesecada	12	100
Criodesecada	46	85
Secada por aerosol	53	44

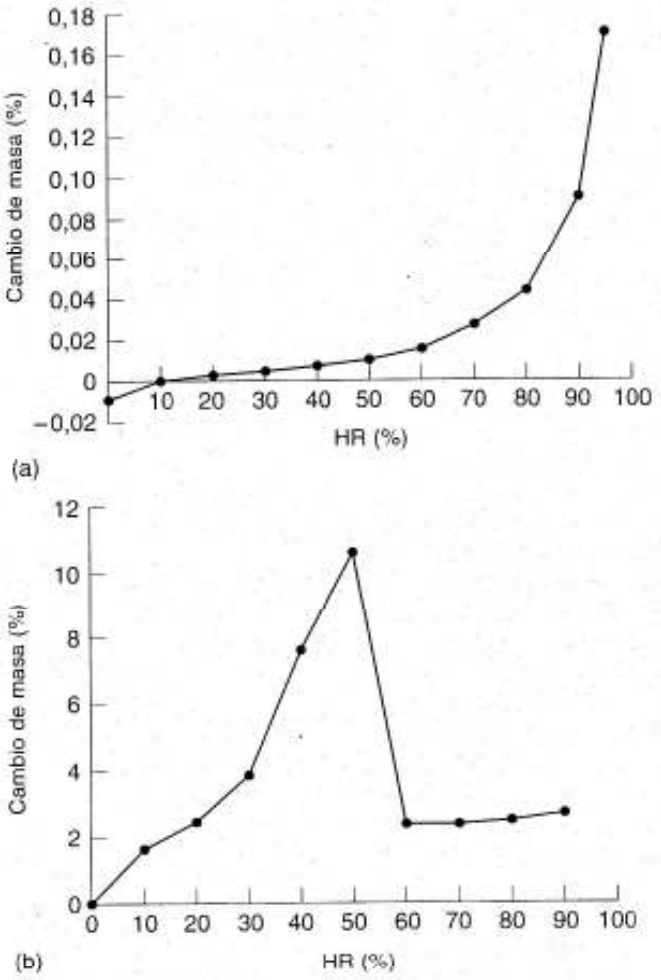


Figura 9.7 *a)* Sorción isotérmica de agua por el monohidrato cristalino de lactosa. La cantidad de agua adsorbida en la superficie de los cristales es pequeña. *b)* Sorción isotérmica de agua por la lactosa amorfa, con un aumento de alrededor de 11% del contenido de agua debido a absorción, seguido de pérdida de agua cuando la muestra cristaliza y el agua absorbida se expulsa.

agua necesaria para formar un monohidrato de lactosa es de 5% p/p (calculado a partir del peso molecular de la lactosa y el agua), cantidad muy inferior al 11% que existia en la forma amorfa [Figura 9.7(b)].

La Figura 9.8 refleja el aumento de la proporción de lactosa amorfa de forma proporcional al tiempo que se mantiene en un molino de chorro de aire (micronizador). La Figura 9.9 demuestra que una sustancia farmacológica se convierte en parcialmente amorfa cuando se trata con un molino simple de bolas, pero que este cambio a la forma amorfa es mucho mayor cuando experimenta micronización. Aunque el ejemplo de la Figura 9.9 corresponde a un comportamiento extremo, no es raro en el caso de materiales que se someten a un proceso muy intenso para convertirlos en parcialmente amorfos. Aunque la trituración no transforma necesariamente a los materiales en parcialmente amorfos, las probabilidades de observar roturas de la estructura cristalina aumentan con la cantidad de energía que se aplica durante la trituración.

El hecho de que el procesamiento pueda convertir los materiales cristalinos en parcialmente amorfos significa que es posible que materiales de formación muy compleja contengan distintos estados metastables. Por ejemplo, en la Figura 9.3 se muestran las concentraciones plasmáticas de dos polimorfos de palmitato de cloranfenicol; sin embargo, si el polimorfo β se triturara, quizá también se hiciera parcialmente amorfo, lo que podría hacer que su concentración plasmática fuera aún mayor que cuando se utiliza sólo la forma cristalina. Sin embargo, la trituración del polimorfo β también podría proporcionar la energía suficiente para convertirlo en un polimorfo α estable, lo que reduciría su concentración plasmática eficaz. De igual forma, la trituración podría romper el polimorfo α y producir una forma parcialmente amorfa con mayor biodisponibilidad que la cristalina. En otras palabras, el efecto del procesamiento sobre la forma física puede ser muy complejo y a menudo imprevisible. Es posible producir una forma física que sea parcialmente amorfa y parcialmente cristalina. El componente cristalino podría ser, a su vez,

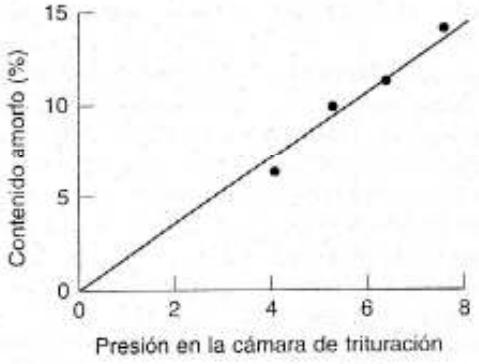


Figura 9.8 Contenido amorfo inducido en la lactosa cristalina como consecuencia de la trituración en un molino de chorro de aire con distintas presiones de aire. (Modificado de Briggner y cols., 1994, con permiso.)

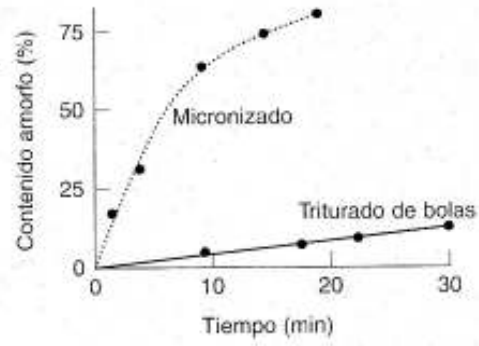


Figura 9.9 Contenido amorfo de una sustancia farmacológica modelo tras su trituración en un molino de bolas y en un micronizador. (Modificado de Ahmed y cols., 1996, con permiso.)

estable o metastable. Es inevitable que, con el tiempo (en el caso de las especies de bajo peso molecular), la muestra vuelva a presentar sólo la forma cristalina estable, sin contenido amorfo y sin polimorfos metastables, pero como esto no sucede necesariamente de forma instantánea, la forma física y su complejidad son de gran importancia.

HÁBITO CRISTALINO

Todo lo expuesto hasta ahora guarda relación con la ordenación interna de las moléculas. Se mostró que pueden no tener una ordenación mantenida (amorfas), presentar distintos ordenamientos repetitivos (cristales polimórficos) o contener disolvente (solvatos o hidratos). Cada uno de estos cambios de la ordenación interna de un sólido conlleva los consiguientes cambios en sus propiedades. Sin embargo, también es posible cambiar la forma externa de un cristal. A la forma externa se le llama hábito cristalino y es una consecuencia de la velocidad a la que crecen las distintas caras. Los cambios de la ordenación interna suelen (aunque no siempre) producir un cambio claramente distinguible del hábito. Por otra parte, en un mismo ordenamiento cristalino es posible modificar el aspecto externo introduciendo variaciones en las condiciones de cristalización.

En cualquier material cristalino, la cara mayor es siempre la de menor velocidad de crecimiento. La razón se muestra en la Figura 9.10, en la que puede verse que si el fármaco se deposita sobre dos caras de un hábito cristalino hexagonal, la primera consecuencia es que la cara sobre la que el fármaco se deposita se convierte, de hecho, en la parte más pequeña del cristal, mientras que el resto de las caras crecen. En último término, las caras de crecimiento más rápido dejan de existir (Figura 9.10). El crecimiento de las distintas caras depende de la afinidad relativa del soluto por el disolvente y las caras en crecimiento del cristal. Cada molécula tiene distintos grupos funcionales y algunos son relativamente polares (como los grupos de ácido carboxílico), mientras que otros no son polares (como el grupo metilo). Dependiendo de la geometría de la ordenación de las moléculas de red, algunas caras de los cristales pueden tener expuestos más grupos polares y otras pueden ser relativamente no polares. Si el cristal crece a partir de una disolución acuosa, el fármaco se depositará sobre las caras que hacen que el cristal sea más polar (así pues, las caras no polares crecerán, haciendo que dominen las caras polares). Sin embargo, si este mismo cristal se forma por crecimiento a partir de un disolvente no polar, lo que sucederá será lo opuesto.

Como es obvio, la forma externa puede alterar las propiedades de los fármacos y los excipientes. Por ejemplo, la velocidad de disolución de un fármaco cambia cuando se altera la relación entre el área de su superficie

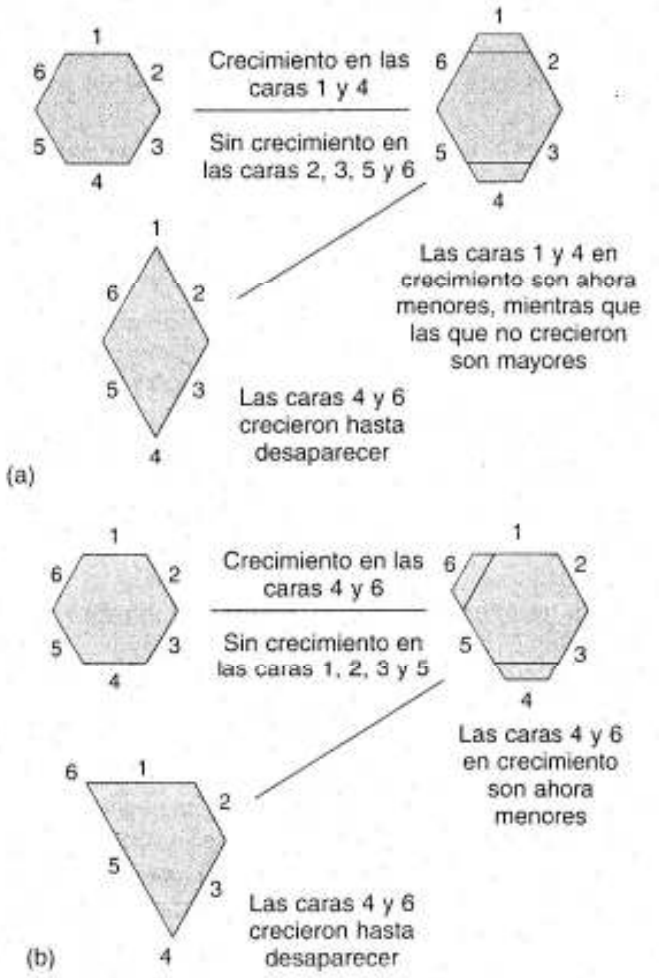


Figura 9.10 *a)* Demostración del fenómeno por el que el crecimiento sobre las caras 1 y 4 de un cristal hexagonal da lugar a la formación de un diamante. *b)* Demostración del fenómeno por el que el crecimiento sobre las caras 4 y 6 de un cristal hexagonal conlleva la formación de un trapecio.

y su volumen. Una diferencia extrema podría ser la existente entre una aguja larga y una esfera (Figura 9.11). Una esfera de 20 μm de radio tiene aproximadamente el mismo volumen (masa) que una aguja de 335 × 10 × × 10 μm, pero el área de superficie de la aguja es alrededor de 2,7 veces mayor que la de la esfera. Como la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie, la aguja se disolverá con mucha mayor rapidez que la esfera. Los cristales no crecen formando esferas, aunque la trituración sí puede dar lugar a geometrías redondeadas; la estructura más similar a una esfera es el cubo, cuya superficie sería menos de la mitad de la que tiene la aguja mostrada en la Figura 9.11.

Igual que sucede con los cambios de la velocidad de disolución, distintos hábitos cristalinos pueden dar lugar a modificaciones en el flujo de polvo (factor importante pues, por ejemplo, la matriz de una máquina de hacer comprimidos se llena con un volumen y requiere un buen flujo de polvo para asegurar la uniformidad del producto contenido), en la sedimentación y solidificación de las suspensiones.

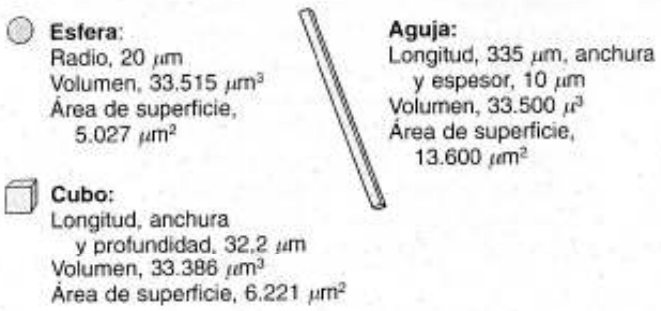


Figura 9.11 Áreas relativas de superficie de una esfera, un cubo y una aguja, todas ellas de volumen similar.

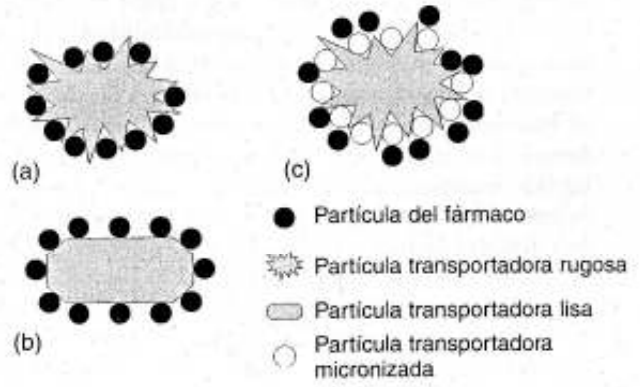


Figura 9.12 Hipótesis según la cual la rugosidad de la superficie puede ser proporcional a la liberación de polvo seco a partir de las partículas transportadoras en los inhaladores de polvo seco. *a)* Fármaco micronizado atrapado en las regiones rugosas de la partícula portadora, lo que hace que la dosis inhalada sea baja. *b)* El fármaco micronizado se libera fácilmente de una partícula transportadora lisa. *c)* El fármaco micronizado puede liberarse fácilmente (con la administración consiguiente de una dosis alta) cuando se trata primero al transportador con partículas transportadoras micronizadas que rellenan los espacios vacíos de las rugosidades.

Técnicamente, es posible modificar el hábito cristalino manipulando deliberadamente la velocidad de crecimiento de las distintas caras del cristal. Ello se consigue añadiendo una pequeña cantidad de impureza a la solución. La impureza debe establecer interacciones de manera preferente con unas de las caras del cristal en crecimiento de forma que, al hacerlo, detenga el crecimiento de dicha cara para hacer que las restantes crezcan con mayor rapidez. La impureza puede ser una molécula muy similar a la del material que cristaliza, de forma que una parte de la molécula quede incluida en la estructura mientras que el resto bloquea la fijación de nuevas capas, o un surfactante que se adsorba a una de las caras en crecimiento.

NATURALEZA DE LA SUPERFICIE DE LAS PARTÍCULAS

Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco (véase Capítulo 31) suelen contener un fármaco micronizado, que debe ser lo suficientemente pequeño como para que pueda inhalarse mezclado con una partícula transportadora de mayor tamaño, generalmente lactosa. La función de la partícula transportadora es hacer que el polvo pueda manipularse y administrarse, ya que las propiedades de flujo de las partículas micronizadas son malas. Las propiedades de forma y superficie de la sustancia, de las partículas transportadoras o de ambas pueden ser esenciales para el control de la dosis del fármaco que ha de administrarse. Puede ser necesario ajustar la rugosidad de la superficie de las partículas transportadoras. En la Figura 9.12(a) se muestra un dibujo de una partícula transportadora rugosa; en este caso, el fármaco micronizado quedaría fijado con demasiada fuerza y permanecería atrapado en el interior de las regiones rugosas del transportador, por lo que la dosis inhalada sería muy pequeña. En la Figura 9.12(b) se muestra una partícula lisa del mismo transportador; en este caso, el fármaco se desplazaría fácilmente del transportador durante la inhalación, pero quizá no permanecería con éste durante el llenado del inhalador y la administración del producto. En la Figura 9.12(c) se mezcló un transportador rugoso de partículas, primero con un transportador micronizado y después, con el fármaco micronizado. Con este sistema, el fármaco se separa libremente, mientras que el transportador micronizado queda atrapado en todos los surcos de la superficie del transportador. La hipótesis que relaciona el uso de partículas finas de transportador para potenciar la liberación del fármaco micronizado a partir de las partículas de transportador de mayor tamaño no ha sido demostrada de manera concluyente y sigue siendo posible que sean las interacciones entre el transportador fino y el fármaco fino las que faciliten la liberación del fármaco.

En los productos de este tipo es cada vez más importante medir primero la naturaleza de la superficie de las muestras y después controlar su forma, con el fin de lograr la administración deseada del fármaco. La forma de la superficie del transportador es una consideración importante en el diseño de estos productos. Otro problema es la energía de superficie, ya que influye en la forma en que se unen entre sí el fármaco y el transportador.

Energía de superficie

Las moléculas de la superficie de un material están sometidas a la fuerza neta interna que ejercen sobre ellas las moléculas de la masa del material, siendo ésta la base de la energía de superficie. La energía de superficie es importante, ya que toda interacción (excepto la mezcla de dos gases) comienza con un contacto inicial entre

dos superficies. Si esta interacción entre las superficies es favorable, el proceso tendrá probabilidades de continuar, pero si es desfavorable quedará limitado. Un buen ejemplo de la participación de la energía de superficie es el humedecimiento de un polvo por un líquido, de forma que el polvo no puede disolverse hasta que el líquido establece un buen contacto con él. Un ejemplo práctico es el café instantáneo, del que algunas marcas son difíciles de humedecer y disolver mientras que otras se disuelven con gran facilidad. Las variaciones del humedecimiento de los polvos pueden influir en los procesos de granulación húmeda, formación de suspensiones, revestimiento con películas y disolución de los fármacos.

La medición y el conocimiento de la energía superficial son relativamente sencillos en los líquidos puros, que sólo tienen un valor de energía de superficie (= tensión superficial). Sin embargo, en los sólidos, y sobre todo en los polvos, la situación es mucho más compleja. Incluso en una misma forma cristalina, es de prever que cada cara del cristal, cada arista y cada defecto estén sometidos a distintas fuerzas de tracción procedentes de la masa, por lo que tendrán distintas energías de superficie. De lo dicho podría deducirse razonablemente que las distintas formas físicas del mismo fármaco tienen energías de superficie muy diferentes. Así, en un mismo fármaco es posible que los cambios del hábito cristalino, de la forma polimórfica o de la presencia de un solvato o hidrato causen modificaciones de la energía de superficie. En las formas amorfas, las moléculas de la superficie tienen mayor libertad para moverse y reorientarse que las moléculas de las superficies cristalinas, lo que hace que estas formas amorfas experimenten cambios de la energía de superficie a lo largo del tiempo (y según su estado físico en relación con T_g).

La forma convencional de determinar la energía de superficie de un sólido consiste en colocar una gota de líquido sobre una superficie sólida y medir el ángulo de contacto. Éste se define como el ángulo formado entre la superficie sólida y la tangente trazada en la superficie de contacto de tres fases, medida a través del líquido. En el Capítulo 5 se exponen algunos ejemplos de ángulos de contacto. Un humedecimiento perfecto de un sólido por un líquido dará un ángulo de contacto de 0°. Los ángulos de contacto se deben al equilibrio de las tres fuerzas interfaciales, siendo γ_{LV} la tensión superficial del líquido, γ_{LS} entre el líquido y el sólido y γ_{SV} entre el sólido y el vapor. La magnitud relativa de estas fuerzas determinará si la gota de líquido se extiende sobre el sólido o no y, por tanto, el uso del ángulo de contacto (θ) permite calcular la energía superficial del sólido, cuando se conoce la tensión superficial del líquido:

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV} \cos \theta$$

Esta ecuación se conoce como ecuación de Young.

En las superficies lisas de los sólidos, los ángulos de contacto son la forma ideal para valorar la energía de superficie; sin embargo, los polvos plantean un problema, pues no es posible colocar una gota de líquido sobre su superficie. Por tanto, cuando se mide el ángulo de contacto en un sistema de polvo siempre hay que llegar a un compromiso. Un ejemplo de ello sería compactar el polvo para producir una superficie plana lisa; el inconveniente es que el proceso de compactación puede alterar la energía superficial del polvo.

La opción preferida para valorar la energía superficial de los polvos es la sorción de vapor.

Sorción de vapor

Cuando un polvo se expone a un vapor o a un gas, la interacción adopta una de las formas siguientes:

1. Adsorción del vapor a la superficie del polvo (la adsorción se describió en el Capítulo 5).
2. Absorción por la masa.
3. Delicuescencia.
4. Formación de hidrato/solvato.

Cuando la muestra es amorfa, puede producirse una absorción por la masa, pero si se trata de un polvo cristalino, la interacción se limitará a una adsorción. La magnitud y la energía de la interacción entre los vapores y las superficies de los polvos permite calcular la energía de superficie. Los otros procesos mencionados son la delicuescencia, que consiste en la disolución del polvo en el vapor, y la formación de hidratos, ya expuesta.

Por tanto, es posible usar el comportamiento de adsorción, absorción o ambas para determinar la energía de superficie de los polvos. Existen tres formas básicas de hacerlo: con gravimetría, con calorimetría o con cromatografía. Cada una de estas técnicas tiene aplicaciones en los estudios de la variabilidad de los materiales entre los lotes. Un ejemplo de un caso crítico podría ser que un determinado fármaco mostrara una amplia variabilidad de la dosis respirable proporcionada por un inhalador de polvo seco. Admitiendo que la distribución del tamaño era aceptable en todos los casos, sería necesario conocer por qué algunos lotes proporcionan dosis inaceptables. Estas técnicas de sorción de vapor permitirán valorar la energía de superficie y definir los valores considerados aceptables para una administración correcta del fármaco y, al mismo tiempo, para detectar los lotes de fármaco en los que el producto final sería inaceptable.

Los métodos gravimétricos utilizan microbalanzas sensibles para determinar la magnitud de la sorción de vapor a la superficie de un polvo. La calorimetría mide el cambio de entalpía asociado a la interacción vapor-polvo, lo que proporciona una información clara sobre la naturaleza de la superficie del polvo. Utilizando los fundamentos de la cromatografía gaseosa, es posible empaquetar el polvo en una columna y después inyectar distintos vapores en ella mediante un gas transportador. El tiempo necesario para que el vapor salga por el otro extremo de la columna informa del grado con que la

interacción entre el polvo y el vapor es favorable. El tiempo de retención de los distintos vapores en la columna permite calcular la energía de superficie del polvo. La cromatografía gaseosa se utiliza normalmente con una columna de propiedades conocidas y con vapores desconocidos; sin embargo, en este experimento, la incógnita es la columna sólida y los materiales de propiedades conocidas son los vapores inyectados, razón por la que esta técnica se conoce como cromatografía gaseosa de fase inversa.

REFERENCIAS

Aguiar, A.J., Krc, J.Jr., Kinkel, A.W. and Sanyn, J.C. (1967) *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847–853.

Ahmed, H., Buckton, G. and Rawlins, D.A. (1996) *Int. J. Pharm.*, **130**, 195–201.

Allen, P.V., Rahn, P.D., Sarapu, A.C. and Vanderwielen, A.J. (1978) *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1087–1093.

Briggner, L.-E., Buckton, G., Bystrom, K. and Darcy, P. (1994) *Int. J. Pharm.*, **105**, 125–135.

Ebian, A.R., Moustafa, M.A., Khalil, S.A. and Motawi, M.M. (1973) *J. Pharm. Pharmacol*, **25**, 13–20.

Morris, K.R. (1999) Structural aspects of hydrates and solvates. In Brittain, H.G. (ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, New York, pp. 125–181.

Pikal, M.J., Lukes, A.L., Lang, J.E. and Gaines, K. (1978) *J. Pharm. Sci.*, **67**, 767–773.

Shefter, E. and Higuchi, T. (1963) *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781–791.

BIBLIOGRAFÍA

Brittain, H.G. (ed.) (1999) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, New York.

Buckton, G. (1995) *Interfacial Phenomena in Drug Delivery and Targeting*. Harwood Academic Press, Amsterdam.

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edn. Macmillan, London.

Mersmann, A. (ed.) (1994) *Crystallization Technology Handbook*. Marcel Dekker, New York.

10
Análisis del tamaño de las partículas

John Staniforth

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Tamaño de las partículas y vida útil de un fármaco 154

Tamaño de las partículas 155
Dimensiones 155
Diámetros equivalentes 155
Distribución del tamaño de las partículas 156
Estadísticas para resumir los datos 157
Influencia de la forma de la partícula 158

Métodos de análisis del tamaño de las partículas 159
Métodos de cribado 159
Diámetro equivalente 159
Intervalo de análisis 159
Preparación de la muestra y condiciones del análisis 159
Fundamento de la medición 159
Técnicas alternativas 159
Métodos automáticos 160
Métodos microscópicos 160
Diámetros equivalentes 160
Intervalo de análisis 160
Preparación de la muestra y condiciones del análisis 160
Fundamento de la medición 160
Técnicas alternativas 160
Métodos automáticos 160
Método de la zona sensible a la corriente eléctrica (contador Coulter) 161
Diámetro equivalente 161
Intervalo de análisis 161
Preparación de la muestra y condiciones del análisis 162
Fundamento de la medición 162
Técnicas alternativas 162
Métodos de dispersión de la luz láser 162
Diámetros equivalentes 162
Intervalo de análisis 162
Preparación de la muestra y condiciones del análisis 162
Fundamento de la medición 162
Difracción Fraunhofer 162
Espectroscopia de correlación de fotones 163
Técnicas alternativas 164
Métodos automáticos 164
Métodos de sedimentación 164
Diámetros equivalentes 164
Intervalo de análisis 165
Preparación de la muestra y condiciones del análisis 165
Fundamento de la medición 165
Técnicas alternativas 167
Métodos automáticos 167

Selección de un método de análisis del tamaño de las partículas 167

Bibliografía 167

TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS Y VIDA ÚTIL DE UN FÁRMACO

Las dimensiones de las partículas de los materiales sólidos son importante para lograr una producción óptima de medicamentos eficaces. La Figura 10.1 muestra un perfil de la vida útil de un fármaco; durante las fases 1 y 2, en las que se sintetiza y formula un fármaco, se determina el tamaño de las partículas de este y otros polvos, que después influye sobre el rendimiento físico posterior del medicamento y sobre el rendimiento farmacológico del producto.

El tamaño de las partículas influye en la producción de los medicamentos (estadio 3, Figura 10.1) que se formulan en presentaciones sólidas. Tanto los comprimidos como las cápsulas se producen utilizando equipos que controlan la masa del fármaco y de las demás partículas mediante un llenado volumétrico. Por tanto, cualquier variación de la uniformidad de los volúmenes de llenado puede alterar la masa del fármaco que entra a formar parte del comprimido o de la cápsula, con la

consiguiente disminución de la uniformidad del contenido del medicamento. Los polvos cuyas partículas tienen tamaños distintos poseen diferentes propiedades de flujo y envasado, lo que altera los volúmenes del polvo durante cada proceso de compresión del comprimido o de encapsulación. Con el fin de evitar estos problemas durante la formulación, pueden definirse los tamaños de las partículas del fármaco y de los demás polvos para prevenir los problemas de producción.

Tras la administración del medicamento (estadio 4, Figura 10.1), la forma farmacéutica debe liberar el fármaco hacia la solución a una velocidad óptima, lo que depende de varios factores, uno de los cuales es el tamaño de las partículas del fármaco, previsto a partir de consideraciones teóricas. Noyes y Whitney fueron los primeros en demostrar que la velocidad de disolución de un sólido está relacionada con la ley de difusión y propusieron utilizar la ecuación siguiente para prever la velocidad de disolución de una amplia variedad de solutos.

$$\frac{dx}{dt} = c(C_s - C) \qquad (10.1)$$

$$c = \frac{1}{t}\log_e \frac{C_S}{C_S - C} \qquad (10.2)$$

donde C es la concentración del soluto en solución en el momento t, C_s es la solubilidad del soluto y c es una constante que puede determinarse conociendo la solubilidad del soluto. Danckwerts definió con mayor precisión la constante c y demostró que la velocidad media de disolución por unidad de área en condiciones de turbulencia viene dada por:

$$\frac{dx}{dt} = D\sigma(C_s - C) \qquad (10.3)$$

donde D es un coeficiente de difusión y σ es la velocidad de producción de nueva superficie. Puede interpretarse que $D\sigma$ es un coeficiente de transferencia de masa a la película líquida, que tenderá a ser inversamente proporcional al tamaño de las partículas, por lo que una disminución de dicho tamaño suele dar lugar a un incremento del área de la superficie específica de las partículas. Así, la velocidad de disolución tiende a ser mayor en las partículas más pequeñas. Por ejemplo, la solubilidad del fármaco griseofulvina es escasa cuando se administra por vía oral, pero una vez absorbido se distribuye con rapidez; la solubilidad de la griseofulvina puede incrementarse mucho reduciendo el tamaño de sus partículas, de manera que utilizando una forma microcristalina del fármaco es posible obtener concentraciones sanguíneas equivalentes, o incluso mayores, a las conseguidas con la griseofulvina cristalina. Sin embargo, la reducción del tamaño de las partículas para mejorar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad, no siempre es beneficiosa. Por ejemplo, la nitrofurantoína en partículas de pequeño tamaño se disuelve con mayor rapidez, lo que produce efectos secundarios tóxicos debido a su mayor absorción.

De la vida útil de un fármaco antes expuesta se deduce que el conocimiento y control del tamaño de sus partículas es importante tanto para la producción de medicamentos que contienen sólidos en forma de partículas como para la eficacia del medicamento tras su administración.

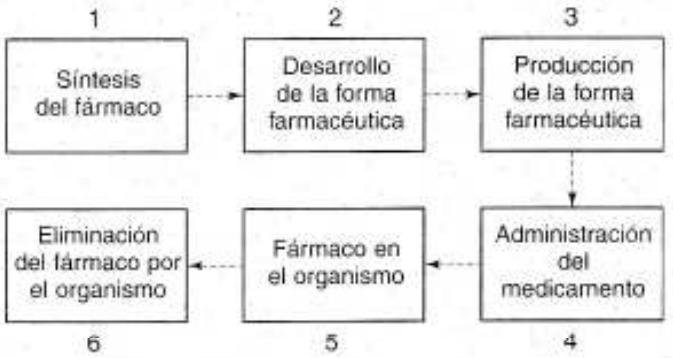


Figura 10.1 Representación esquemática de la vida útil de un fármaco.

TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Dimensiones

Cuando se determina el tamaño de un sólido relativamente grande, lo habitual es medir tres dimensiones, pero si este mismo sólido se rompe y sus fragmentos se trituran, las finas partículas resultantes serán irregulares, con distinto número de caras y resultará difícil o poco práctico determinar más de una sola dimensión. Por ello, suele considerarse que una partícula de un sólido es aproximadamente esférica, lo que permite caracterizarla midiendo sólo su diámetro. Como en este caso la medición se refiere a una esfera hipotética que sólo representa una aproximación a la forma verdadera de la partícula, la dimensión considerada se conoce como ***diámetro equivalente*** de la partícula.

Diámetros equivalentes

Es posible generar más de una esfera que sea equivalente a una forma concreta de una partícula irregular. La Figura 10.2 muestra la proyección bidimensional de una partícula con dos diámetros diferentes construidos a su alrededor.

El diámetro del área proyectada tiene su base en un círculo de área equivalente al de la imagen proyectada de una partícula sólida; el diámetro del perímetro proyectado tiene su base en un círculo del mismo perímetro que el de la partícula. A menos que las partículas sean asimétricas en sus tres dimensiones, estas dos dimensiones serán independientes de la orientación de la partícula, lo que no es cierto para los diámetros de

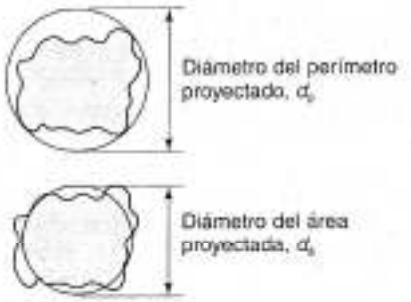


Figura 10.2 Distintos diámetros equivalentes construidos alrededor de una misma partícula.

Feret y Martin (Figura 10.3), cuyos valores dependen tanto de la orientación como de la forma de las partículas. Estos diámetros son estadísticos y se calculan promediando muchas orientaciones distintas para obtener un valor medio de cada diámetro concreto. El diámetro de Feret se determina a partir de la distancia media entre dos tangentes al perímetro proyectado de la partícula. El diámetro de Martin es la media de la longitud de la cuerda del perímetro proyectado de la partícula y puede considerarse como la frontera que separa áreas iguales de partícula (A y B en la Figura 10.3).

También es posible determinar el tamaño de las partículas a partir de esferas de, por ejemplo, volumen equivalente, volumen de sedimentación, masa o masa de cribado de una partícula determinada. En general, el método usado para determinar el tamaño de la partícula impone el tipo de diámetro equivalente que debe medirse, aunque siempre es posible la interconversión, en ocasiones se hace de manera automática como parte del análisis del tamaño.

Distribución del tamaño de las partículas

Una población de partículas formada por esferas o esferas equivalentes de dimensiones uniformes es monodimensional y sus características pueden describirse mediante un solo diámetro o diámetro equivalente.

Sin embargo, es poco habitual que las partículas sean completamente monodimensionales: casi todos los polvos contienen partículas con un gran número de diámetros equivalentes distintos. Para poder definir la distribución de los tamaños o comparar las características de dos o más polvos formados por partículas con muchos diámetros distintos, la distribución del tamaño se separa en distintos intervalos, que a su vez se representan en forma de histograma, dibujado a partir de datos como los de la Tabla 10.1. Este tipo de histogramas representa una interpretación de la distribución del tamaño de las partículas y permite determinar el porcentaje de aquellas que tienen un diámetro equivalente dado. La representación mediante histograma hace posible comparar las distribuciones de las partículas de distintos tamaños; por ejemplo, la distribución del tamaño mostrada en la Figura 10.4(b) contiene una proporción de partículas finas mayor que el polvo representado en la Figura 10.4(a), en el que las partículas muestran una ***distribución normal.*** El valor de frecuencia máximo, conocido como la ***moda,*** separa la ***curva normal*** en dos mitades idénticas, ya que la distribución del tamaño es completamente simétrica.

No todas las poblaciones de partículas se caracterizan por una distribución normal simétrica de sus tamaños y las frecuencias de las distribuciones de estas poblaciones muestran desviaciones [Figura 10.4(b)]. Una curva de frecuencia con una cola alargada hacia los intervalos de tamaños mayores muestra una ***asimetría positiva*** [Figura 10.4(b)], mientras que en el caso inverso se tratará de una ***asimetría negativa.*** A veces, las distribuciones desviadas pueden normalizarse volviendo a representar los diámetros equivalentes de las partículas mediante una escala logarítmica, a lo que se le llama habitualmente distribución normal logarítmica.

En algunas distribuciones de tamaño se produce más de una moda: la Figura 10.4(c) muestra una distribución de frecuencia bimodal de un polvo sometido a trituración. Algunas de las partículas más gruesas de la población no triturada permanecen intactas y producen una moda hacia las partículas de mayor tamaño, mientras que las partículas fracturadas tienen una nueva

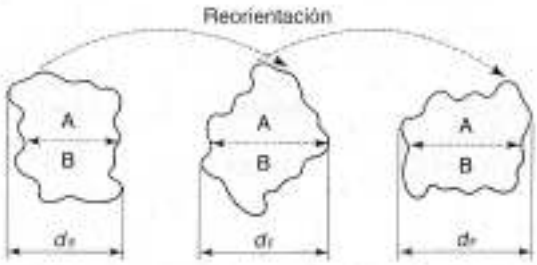


Figura 10.3 Influencia de la orientación de la partícula sobre los diámetros estadísticos. El cambio del diámetro de Feret se muestra con las distancias d_F; el diámetro de Martin d_f corresponde a las líneas discontinuas de la parte media de cada imagen.

Tabla 10.1 Datos de distribución de frecuencias

Diámetro equivalente de las partículas (μm)	Número de partículas en cada intervalo de diámetros (frecuencia)	Porcentaje de partículas en cada intervalo de diámetros (frecuencia porcentual)
20	100	4,5
40	200	9,1
60	400	18,2
80	800	36,4
100	400	18,2
120	200	9,1
140	100	4,5

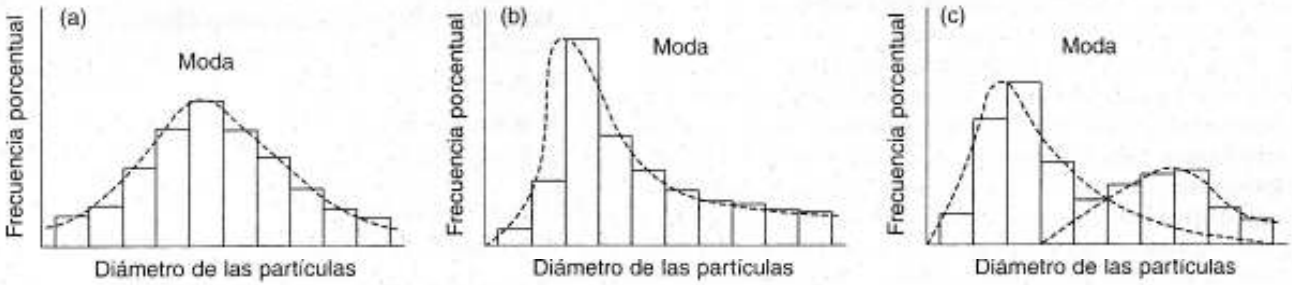


Figura 10.4 Curvas de distribución de frecuencia correspondiente a *a)* una distribución normal, *b)* una distribución con asimetría positiva y *c)* una distribución bimodal.

moda que aparece en una posición inferior en el intervalo de tamaños.

Una alternativa a la representación mediante histograma de la distribución del tamaño de las partículas es la que se obtiene de forma sucesiva, añadiendo los valores de los porcentajes de frecuencia, tal como se muestra en la Tabla 10.2, y que corresponde a una distribución de la frecuencia porcentual acumulativa. Si la secuencia de adición comienza por las partículas más gruesas, los valores obtenidos serán la frecuencia porcentual acumulativa de tamaño más pequeños; lo contrario producirá un porcentaje acumulativo de valores mayores. La Figura 10.5 muestra dos distribuciones de frecuencia porcentual acumulativa. Con este sistema de representación de la distribución acumulativa también se pueden comparar dos o más poblaciones de partículas. Por ejemplo, la distribución del tamaño de la Figura 10.5(a) revela que este polvo tiene un intervalo o distribución mayor de diámetros equivalentes que el polvo representado en la Figura 10.5(b). El diámetro de las partículas corresponde al punto que separa la curva de frecuencia acumulativa en dos mitades iguales, por encima y por debajo del cual se encuentra el 50% de las partículas [punto *a* en la Figura 10.5(a)]. Al igual que la mediana divide una curva de distribución de tamaño acumulativa simétrica en dos mitades iguales, los cuartiles inferior y superior al 25% y al 75% dividen los intervalos superior e inferior de una curva simétrica en partes iguales [puntos *b* y *c*, respectivamente, de la Figura 10.5(a)].

Tabla 10.2 Datos de distribución de frecuencia acumulativa

Diámetro equivalente de las partículas (μm)	Frecuencia porcentual (de Tabla 10.1)	Frecuencia porcentual acumulada	
		Menor tamaño	Mayor tamaño
20	4,5	4,5	100
40	9,1	13,6	95,5
60	18,2	31,8	86,4
80	36,4	68,2	68,2
100	18,2	86,4	31,8
120	9,1	95,5	13,6
140	4,5	100	4,5

Estadísticas para resumir los datos

Aunque es posible describir de forma cualitativa las distribuciones de tamaño de las partículas, siempre es mejor comparar los datos de forma cuantitativa, lo que puede hacerse resumiendo las distribuciones mediante métodos estadísticos.

Con el fin de cuantificar el grado de asimetría de una población de partículas, puede determinarse el coeficiente intercuartil de asimetría (CICA) de la forma siguiente:

$$\text{IQCS} = \frac{(c-a)-(a-b)}{(c-a)+(a-b)} \qquad (10.4)$$

donde a es la mediana del diámetro y b y c son los cuartiles inferior y superior (Figura 10.5).

El CICA puede adoptar cualquier valor entre –1 y +1. Si su valor es igual a 0, la distribución del tamaño será prácticamente simétrica entre los cuartiles. Para asegurar que no existe ambigüedad en la interpretación de los

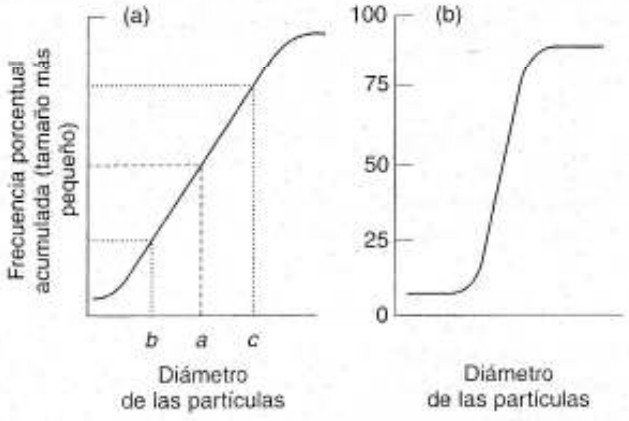


Figura 10.5 Curvas de distribución de la frecuencia acumulada. El punto *a* corresponde a la mediana del diámetro; *b* es el cuartil inferior y *c*, el cuartil superior.

valores del CICA, es necesario considerar un gran número de intervalos de tamaño.

Para cuantificar el grado de simetría de una distribución del tamaño de las partículas puede determinarse la propiedad conocida como ***curtosis.*** La base de la simetría de una distribución es la comparación de la altura o grosor de las colas y la «agudeza» de los picos con los de una distribución normal. Las curvas de picos «agudos» y colas «gruesas» se denominan ***leptocúrticas,*** mientras que las de colas «delgadas» y picos «romos» se conocen como ***platicúrticas*** y las de distribución normal, como ***mesocúrticas.***

El coeficiente de curtosis, k (ecuación 10.5), de una curva normal es igual a 0, mientras que las curvas platicúrticas tienen valores negativos y las leptocúrticas, valores positivos:

$$k = \frac{n\Sigma (x - \bar{x})^4}{(\Sigma (x - \bar{x})^2)^2} - 3 \qquad (10.5)$$

donde x es cualquier diámetro de partícula, $\bar{x}$ es la media del diámetro de las partículas y n, el número de partículas.

Un vez más, se necesita un gran número de datos puntuales para que el análisis sea exacto.

La media de la población de partículas indicada en la ecuación 10.5, junto con la mediana (Figura 10.5) y la moda (Figura 10.4), son medidas de tendencia central y pueden proporcionar un valor único próximo al centro de la distribución de tamaños, que representa el diámetro central de las partículas. Así como la moda y la mediana de los diámetros pueden obtenerse a partir de una distribución incompleta del tamaño de las partículas, el diámetro medio sólo puede determinarse cuando la distribución del tamaño es completa y se conocen sus límites superior e inferior. También existen varias formas de definir y determinar la media y, en el caso de las distribuciones normales logarítmicas, se dispone de varias relaciones, conocidas como ecuaciones de Hatch-Choate, que vinculan los distintos diámetros medios de una distribución de tamaños (Tabla 10.3).

En una distribución normal logaritmica, la frecuencia, f, de aparición de un diámetro equivalente de partícula dado, d, se define por:

$$f = \frac{\Sigma n}{2\pi \ln \sigma_g} \cdot \exp\left[-\frac{(\ln d - \ln M)^2}{2\ln^2 \sigma_g}\right] \qquad (10.6)$$

donde M es la media geométrica del diámetro y σ_g es la desviación típica geométrica.

Influencia de la forma de la partícula

El fundamento de las técnicas expuestas para la representación de la distribución del tamaño de las partículas es la presunción de que las partículas están representadas adecuadamente por un círculo o esfera equivalente. En algunos casos, las partículas difieren de forma notable del círculo o la esfera, por lo que no resulta adecuado utilizar un solo diámetro equivalente. Por ejemplo, un polvo formado por partículas fibrosas monodimensionales tendría una distribución de tamaños más amplia, según las mediciones del diámetro estadístico. Sin embargo, el uso del diámetro equivalente obtenido a partir del área proyectada también daría un resultado erróneo. En estas circunstancias, puede ser deseable volver al concepto de la caracterización de las partículas usando más de una dimensión. Así, la anchura de la fibra se obtendría usando un círculo proyectado inscrito en la fibra (d_i) y la longitud podría medirse usando un círculo proyectado circunscrito alrededor de la fibra (d_c) (Figura 10.6).

La relación entre los diámetros del círculo inscrito y del circunscrito puede utilizarse, así como un único factor de forma que proporciona información sobre la circularidad de la partícula. El cociente d_i/d_c es igual a 1 en el círculo y disminuye a medida que la partícula se va haciendo más acicular.

Estas comparaciones de los diámetros equivalentes determinados por distintos métodos ofrecen un campo

Tabla 10.3 Relaciones de Hatch-Choate

$\ln d_n = \ln M + 0{,}5 \ln^2 \sigma_g$
$\ln d_s = \ln M + \ln^2 \sigma_g$
$\ln d_v = \ln M + 1{,}5 \ln^2 \sigma_g$
$\ln d_{sv} = \ln M + 2{,}5 \ln^2 \sigma_g k'$
$\ln M = \ln d_g + 2{,}5 \ln^2 \sigma_g k'$
$\ln d_n = \ln d_g - 2{,}5 \ln^2 \sigma_w$
$\ln d_s = \ln d_g - 2 \ln^2 \sigma_w$
$\ln d_v = \ln d_g - 1{,}5 \ln^2 \sigma_w$
$\ln d_{sv} = \ln d_g - 0{,}5 \ln^2 \sigma_w$

Clave: M, diámetro medio geométrico según el número (véase la ecuación 10.6); d_n, diámetro medio del número; d_s, diámetro medio de superficie; d_v, diámetro de volumen; d_{sv}, diámetro de volumen de superficie o de superficie ponderada; d_g, diámetro medio geométrico según el peso.

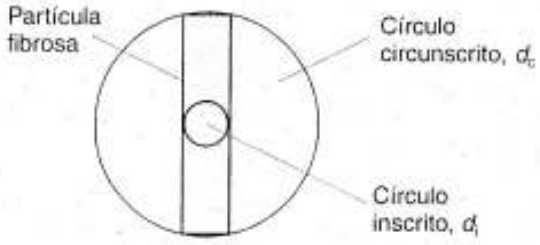


Figura 10.6 Un factor de forma sencillo que puede utilizarse para cuantificar la circularidad. El cociente entre dos diámetros distintos (d_i/d_c) es igual a 1 en un círculo y disminuye en las partículas aciculares.

considerable para el análisis tanto del tamaño como de la forma de las partículas. Por ejemplo, la medición del tamaño de las partículas para obtener el diámetro del área proyectada, a, y el diámetro del volumen equivalente, v, proporciona información sobre la relación superficie:volumen (a/v) o volumen de un conjunto de partículas, lo que también ayuda a interpretar los datos relativos al tamaño de las mismas.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Con el fin de obtener diámetros equivalentes con los que interpretar el tamaño de las partículas de un polvo es necesario efectuar un análisis del tamaño usando uno o varios métodos. Los métodos para el análisis del tamaño de las partículas pueden dividirse en distintas categorías según criterios diferentes: análisis del intervalo de tamaño, métodos húmedos o secos; métodos manuales o automáticos; velocidad del análisis, etc. A continuación se presenta un resumen de los distintos métodos, clasificados según las características más importantes de cada uno de ellos.

Métodos de cribado

Diámetro equivalente

Diámetro de cribado, d_c: dimensión de la partícula que pasa a través de una apertura cuadrada (longitud = x), tal como muestra la Figura 10.7.

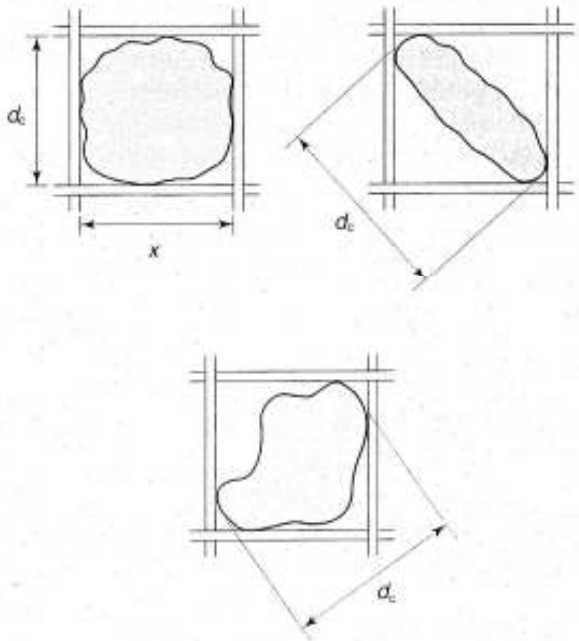


Figura 10.7 Diámetro de cribado d_c para partículas de distintas formas.

Intervalo de análisis

La *International Standards Organization* (ISO) establece un diámetro de cribado menor de 45 μm y, puesto que los polvos suelen definirse como sustancias con diámetros máximos de 1.000 μm, éste es el valor que podría considerarse como límite superior. En la práctica, pueden obtenerse cribados para análisis de tamaño en el intervalo de 5 a 125.000 μm. En la Figura 10.8 se representa un diagrama de estos intervalos.

Preparación de la muestra y condiciones del análisis

El análisis de cribado suele efectuarse usando polvos secos, aunque para los polvos suspendidos en líquidos o que forman aglomerados durante el proceso de cribado en seco puede utilizarse un cribado húmedo.

Fundamento de la medición

En el análisis de cribado se utiliza una malla entretejida, agujereada o electroformada, a menudo de acero inoxidable o latón, con orificios de diámetro conocido que forman una barrera física a las partículas. Casi todos los análisis de cribado se hacen con una serie, una pila o un «nido» de cribas, cuya malla de menor diámetro se sitúa por encima de una bandeja colectora y a la que siguen mallas progresivamente más gruesas hacia el extremo superior de la serie. Una pila de cribas suele estar formada por 6 a 8 cribas de calibres progresivos, basados en cambios de diámetro de $\sqrt{2}$ ó $2\sqrt{2}$ entre cribas adyacentes. El polvo se coloca en la criba más gruesa de la pila y el conjunto se somete a vibración mecánica. Tras un intervalo adecuado, se considera que las partículas han quedado retenidas en la malla de la criba cuya apertura corresponde con el diámetro de cribado. Los tiempos de cribado no deben ser arbitrarios y se recomienda prolongar el procedimiento hasta que menos del 0,2% del material atraviese el agujero de cribado especificado en un intervalo de 5 minutos.

Técnicas alternativas

Otra forma de análisis de cribado, llamada cribado de chorro de aire, utiliza una sola criba en lugar de un nido complejo de ellas. Comenzando por la criba de agujero menor y eliminando progresivamente la fracción de par-

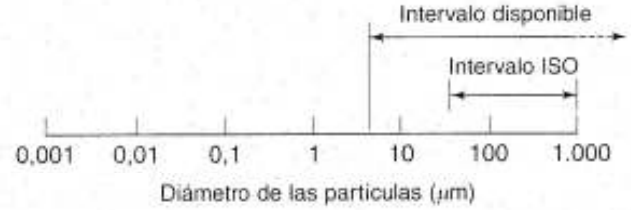


Figura 10.8 Intervalo de análisis de cribado.

ticulas de menor tamaño mediante el aumento sucesivo de los agujeros de cada criba, se fuerza a las partículas a pasar a través de cada apertura aplicando un vacío parcial bajo la malla de la criba. Por debajo de la malla de la criba circula un chorro de aire en sentido inverso, que separa a las partículas de tamaño excesivo de la malla y evita que la bloqueen. El cribado con chorro de aire suele ser más eficiente y reproducible que el análisis por vibración mecánica de las cribas, aunque la aglomeración de las partículas más finas puede plantear un problema.

Métodos automáticos

El análisis de cribado sigue siendo sobre todo un proceso no automático, aunque se ha descrito una técnica de cribado húmedo automatizada.

Métodos microscópicos

Diámetros equivalentes

Diámetro del área proyectada, d_a; diámetro del perímetro proyectado, d_p; diámetro de Feret, d_F, y diámetro de Martin, d_M (véase antes).

Intervalo de análisis

Se muestra en el diagrama de la Figura 10.9.

Preparación de la muestra y condiciones del análisis

Las muestras preparadas para microscopia óptica deben dispersarse de forma adecuada en el portaobjetos para evitar el análisis de partículas aglomeradas. Las muestras para microscopia electrónica de barrido se preparan por fijación a cabos de aluminio antes de revestirlas con una película de oro de unos pocos nm de grosor. Las muestras para microscopia electrónica de transmisión suelen incluirse en resina para cortarlas con un micrótomo y situarlas sobre una rejilla metálica antes de proceder al revestimiento metálico.

Fundamento de la medición

El análisis del tamaño con microscopio óptico se hace a partir de las imágenes bidimensionales de las partículas que, en general, se supone están orientadas aleatoriamente en las tres dimensiones del espacio. Esta presunción es válida en muchos casos, pero en lo que se refiere a dendritas, fibras o escamas, es muy improbable que las partículas se orienten con su diámetro menor en el plano de la medición. En estas condiciones, el análisis del tamaño se efectúa aceptando que las partículas se observan en su orientación más estable, lo que conduce a una sobrevaloración del tamaño, puesto que las dimensiones observadas serán las mayores.

Las imágenes bidimensionales se analizan según el diámetro equivalente deseado. Usando un microscopio óptico convencional, el análisis del tamaño de las partículas puede efectuarse con una pantalla de proyección en la que las distancias en la pantalla sean proporcionales a las dimensiones de las partículas, lo que se logra utilizando un factor de calibración previo obtenido con una retícula. También puede usarse una retícula que tiene una serie de círculos opacos y transparentes de diámetros distintos, en general con una progresión $\sqrt{2}$. Las partículas se comparan con los dos grupos de círculos y se establece su tamaño según el del círculo que sea más parecido al diámetro equivalente de la partícula a medir. El campo de observación se divide en segmentos para facilitar la medición de números distintos de partículas.

Técnicas alternativas

Las técnicas alternativas a la microscopia óptica son la microscopia electrónica de barrido (MEB) y la de transmisión (MET). La microscopia electrónica de barrido es especialmente adecuada cuando se necesita una imagen tridimensional de las partículas; además, su profundidad de campo, mucho mayor en la MEB que en microscopia óptica, también puede resultar ventajosa. El análisis tanto con MEB como con MET permite ampliar el límite inferior de tamaño de las partículas mucho más de lo que sería posible con microscopia óptica.

Métodos automáticos

Los métodos semiautomáticos de análisis microscópico utilizan alguna forma de distancia variable precalibrada para separar las partículas en intervalos de tamaño distintos. Una técnica, llamada comparador de partículas, utiliza una mancha luminosa de diámetro variable proyectada sobre una microfotografía óptica o electrónica

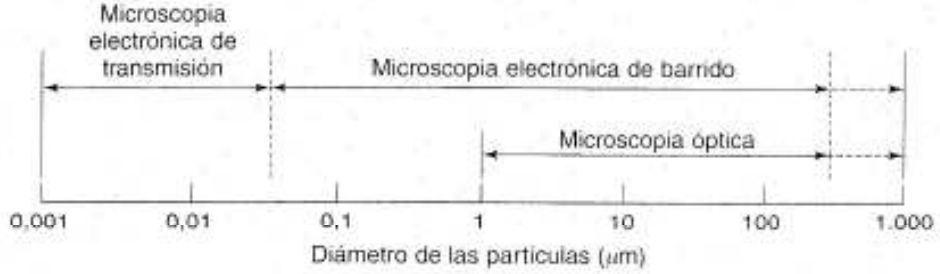


Figura 10.9 Intervalos de análisis microscópico.

de la partícula a analizar. El iris variable que controla el diámetro de la mancha luminosa está conectado electrónicamente a una serie de registros de memoria, cada uno de los cuales corresponde a un intervalo de tamaño distinto (Figura 10.10). La alteración del diámetro del iris hace que la partícula registrada pase al registro de memoria adecuado cuando el operador activa la conexión.

Una segunda técnica consiste en un conjunto de prisma doble que se monta en lugar del ocular del microscopio. La imagen del prisma suele proyectarse en un monitor de vídeo. Esta disposición en doble prisma permite que la luz pase inalterada a través del monitor, donde se proyecta la imagen habitual de una partícula. Cuando los prismas se deslizan uno sobre otro, se produce una imagen doble de cada partícula y la separación de las imágenes divididas corresponde al grado de deslizamiento entre los prismas (Figura 10.11). El análisis del tamaño de las partículas puede hacerse deslizando los prismas hasta que las dos imágenes de una sola partícula entren en contacto. El mecanismo de deslizamiento del prisma está conectado a una escala micrométrica precalibrada en la que se lee directamente el diámetro equivalente. Otra posibilidad consiste en obtener una distribución completa de los tamaños con mayor rapidez, sometiendo al prisma a aumentos y reducciones sucesivos de la distancia de deslizamiento entre dos niveles preestablecidos que corresponden a un intervalo de tamaño conocido. Se considera que todas las partículas cuyas imágenes se separan y superponen de forma secuencial en un intervalo de deslizamiento dado entran en este intervalo de tamaño y se registran manipulando un interruptor que activa el registro de memoria adecuado. Las partículas cuyas imágenes no se superponen en cada una de las secuencias de deslizamiento son de tamaño menor y las partículas cuyas imágenes no se separan, de tamaño mayor, por lo que su recuento se hace en un intervalo de tamaño más alto.

Aunque los métodos semiautomáticos de análisis del tamaño eliminan una parte de la subjetividad y la fatiga asociadas al análisis microscópico manual, el análisis totalmente automatizado ofrece las ventajas de ser más objetivo y mucho más rápido y de que permite procesar

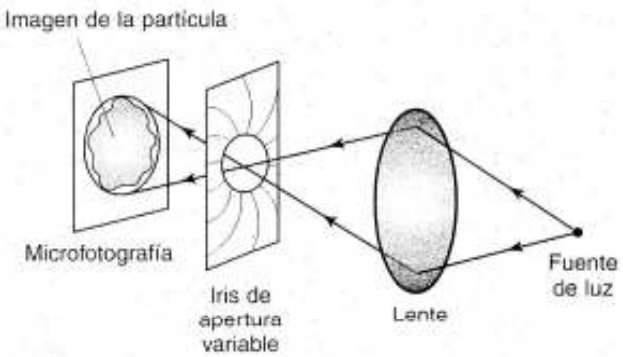


Figura 10.10 Sistema para comparar partículas.

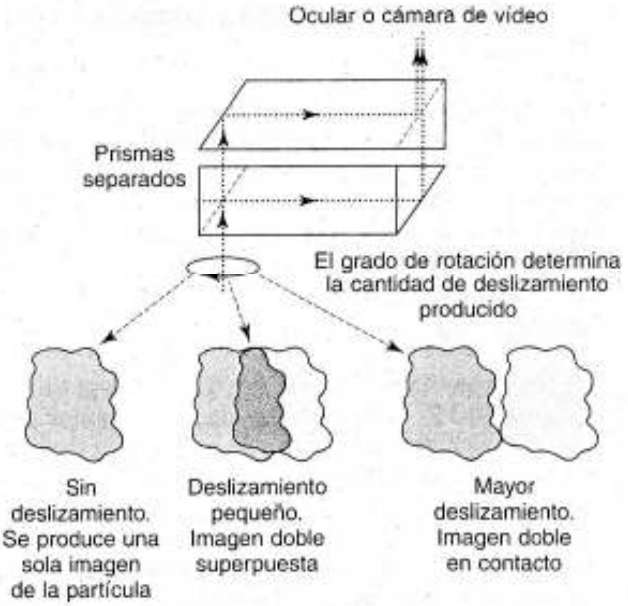


Figura 10.11 Ocular de deslizamiento de imagen.

una variedad mucho mayor de tamaños y parámetros de deslizamiento.

La microscopia automática suele asociarse a la manipulación controlada por un dordenador de una señal analógica obtenida a partir de algún tipo de monitor de vídeo utilizado para mostrar imágenes de las partículas directamente desde un microscopio óptico o de microfotografías de las partículas. En algunos casos también es posible el procesamiento directo de la señal procedente de un microscopio electrónico, sin necesidad de un sistema intermedio de imágenes de vídeo.

La microscopia automática permite tanto el análisis de las imágenes como su procesamiento.

Método de la zona sensible a la corriente eléctrica (contador Coulter)

Diámetro equivalente

Diámetro del volumen, d_v.

Intervalo de análisis

Se muestra en la Figura 10.12.

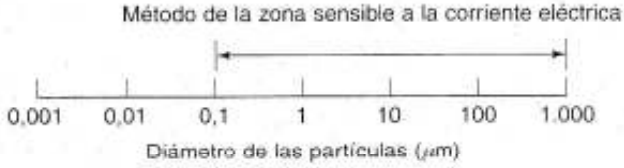


Figura 10.12 Intervalo de análisis en el método de zona sensible a la corriente eléctrica.

Preparación de la muestra y condiciones del análisis

Las muestras de polvo se dispersan en un electrólito, donde forman una suspensión muy diluida, que suele someterse a una agitación por ultrasonidos durante un cierto período para romper los aglomerados de partículas. Para ayudar a desaglomerar las partículas también puede añadirse un dispersante.

Fundamento de la medición

Se hace pasar la suspensión de partículas por un agujero (Figura 10.13) de una dimensión exacta que se practica con un conjunto de cristales de zafiro en la pared de un tubo de vidrio hueco. Los electrodos, situados a cada lado del agujero y rodeados por una solución electrolítica, monitorizan el cambio de la señal eléctrica que ocurre cuando una partícula ocupa momentáneamente el orificio y desplaza un volumen de electrólito idéntico al suyo. El volumen de suspensión que se hace llegar al orificio se determina a partir del potencial de aspiración creado por un hilo de mercurio que se reequilibra en un tubo contorneado en forma de U (Figura 10.14). El volumen del líquido electrólito desplazado del agujero por la presencia de una partícula produce un cambio de la resistencia eléctrica entre los electrodos que es proporcional al volumen de la partícula. El cambio de la resistencia se transforma en un pulso de voltaje que se amplifica y procesa electrónicamente. Las pulsaciones que entran dentro de los límites o umbrales preestablecidos se utilizan para separar la distribución del tamaño de las partículas en muchos intervalos de tamaño distintos. Es necesario cambiar el diámetro del agujero utilizado para efectuar el análisis a lo largo de un amplio intervalo de diámetros, con el fin de evitar que las partículas más gruesas bloqueen un orificio de diámetro pequeño. Por el contrario, el cambio relativo de volumen debido a las partículas menores que el agujero es insuficiente para ser cuantificado de manera adecuada.

Técnicas alternativas

Desde que se describió el fundamento del aparato de Coulter se han llevado a cabo algunas modificaciones del método básico, tales como el uso de diseños alternativos del agujero y enfoques hidrodinámicos, pero, en general, la técnica de detección de partículas sigue siendo la misma.

Otro tipo de analizador sensible a la corriente utiliza la atenuación de un haz de luz por las partículas dirigidas a través de la zona sensora. Algunos instrumentos de este tipo utilizan el cambio de reflectancia, mientras que otros usan el cambio de transmitancia de la luz. También puede recurrirse a las ondas de ultrasonidos generadas y controladas por un cristal piezoeléctrico situado en la base de un tubo de flujo que contiene las partículas suspendidas en un líquido.

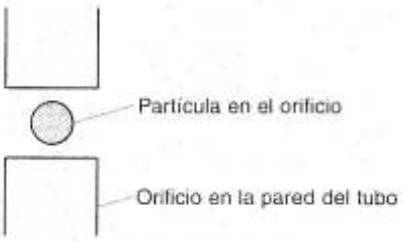


Figura 10.13 Paso de una partícula por la apertura de medición de un aparato de zona sensible a la corriente eléctrica.

Métodos de dispersión de la luz láser

Diámetros equivalentes

Diámetro del área, d_a; diámetro del volumen, d_v, tras la computación en algunos instrumentos.

Intervalo de análisis

Se muestra en la Figura 10.15.

Preparación de la muestra y condiciones del análisis

Dependiendo del tipo de medición que se vaya a efectuar y del equipo utilizado, las partículas pueden presentarse suspendidas en líquido o en aire.

Fundamento de la medición

La base de los analizadores, tanto de partículas grandes como de partículas pequeñas, es la interacción de la luz láser con ellas.

Difracción Fraunhofer. Cuando el tamaño de las partículas es mucho mayor que la longitud de onda de la luz, cualquier interacción entre las partículas y el haz luminoso hará que éste se disperse en dirección anterógrada, con un cambio pequeño del ángulo. Este fenómeno se conoce como difracción Fraunhofer y produce patrones de intensidad de la luz que ocurren a intervalos angulares regulares y que son proporcionales al diámetro de la partícula que provoca la dispersión (Figura 10.16). Puede considerarse que el patrón de difracción compuesto producido por partículas de diámetros diferentes es la suma de todos los patrones individuales debidos a cada partícula en la distribución de tamaño.

La luz emitida por un láser de helio-neón se hace incidir sobre la muestra de partículas, con lo que se produce su difracción. En algunos casos, la luz dispersada se enfoca con una lente directamente sobre un fotodetector, que convierte las señales en un diámetro equivalente del área. En otros casos, una lente dirige la luz dis-

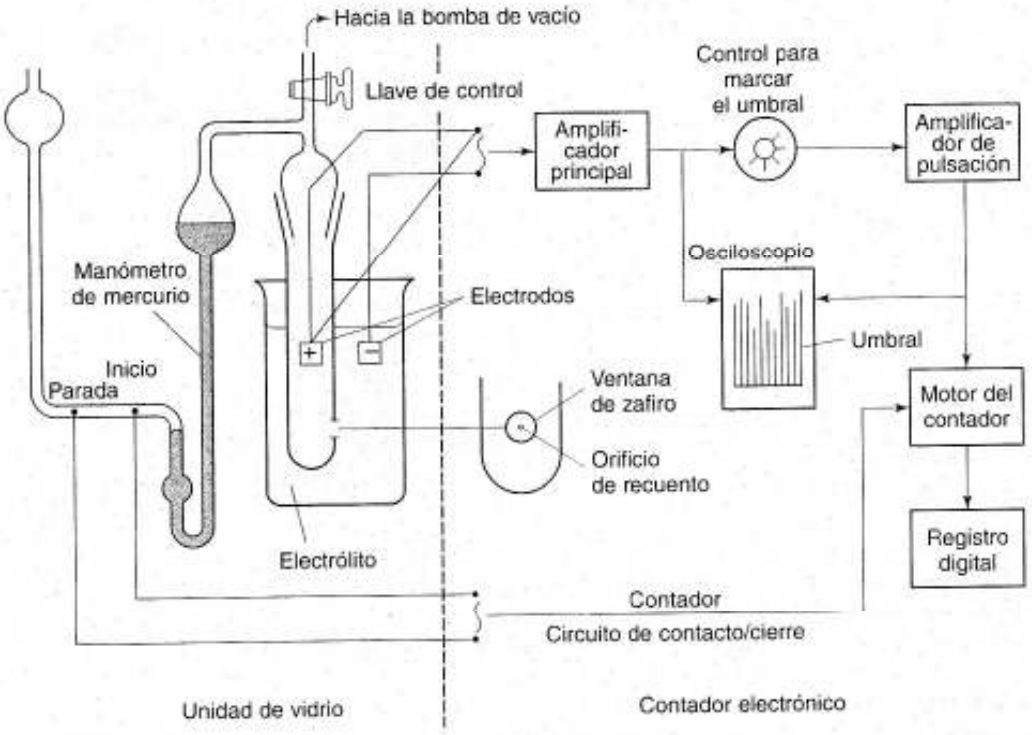


Figura 10.14 Diagrama de un aparato de zona sensible a la corriente eléctrica.

persada hacia un filtro rotante, que se utiliza para convertir los diámetros equivalentes de área en diámetros de volúmenes que se cuantifican en un enfoque final sobre un fotodetector, utilizando una segunda lente. Las señales del flujo de luz que llegan al fotodetector se convierten en una corriente eléctrica que se digitaliza y procesa en datos de distribución de tamaño usando un ordenador (Figura 10.17).

Las partículas de pequeño tamaño pueden analizarse mediante la difracción de la luz o con espectroscopia de correlación de fotones.

En el primer caso, la teoría de la difracción de Fraunhofer sigue siendo válida para la fracción de las partículas que es significativamente mayor que la longitud de onda de la luz láser. Cuando el tamaño de las partículas se aproxima al de la longitud de onda, una parte de la luz sigue dispersándose en dirección anterógrada según la teoría de la dispersión de Mie, pero también ocurre una dispersión lateral a distintas longitudes de onda y polarizaciones. Si se utiliza la teoría de Mie, será necesario conocer el índice de refracción del material de la muestra para poder calcular la distribución del tamaño de las partículas.

Espectroscopia de correlación de fotones. En el caso de la espectroscopia de correlación de fotones (ECF) se utiliza el principio del movimiento browniano para medir el tamaño de las partículas. El movimiento browniano es el movimiento aleatorio de una partícula pequeña o una macromolécula causado por las colisiones con moléculas más pequeñas presentes en el líquido de la

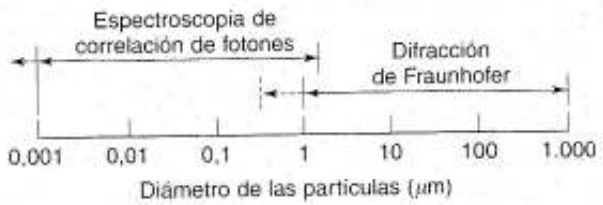


Figura 10.15 Intervalo de análisis en los métodos de dispersión de la luz láser.

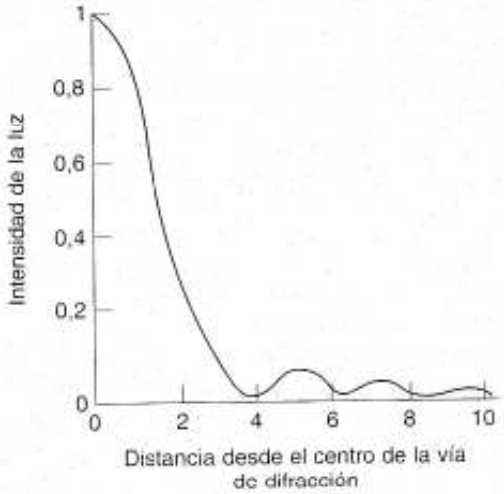


Figura 10.16 Distribución de la intensidad del patrón de difracción.

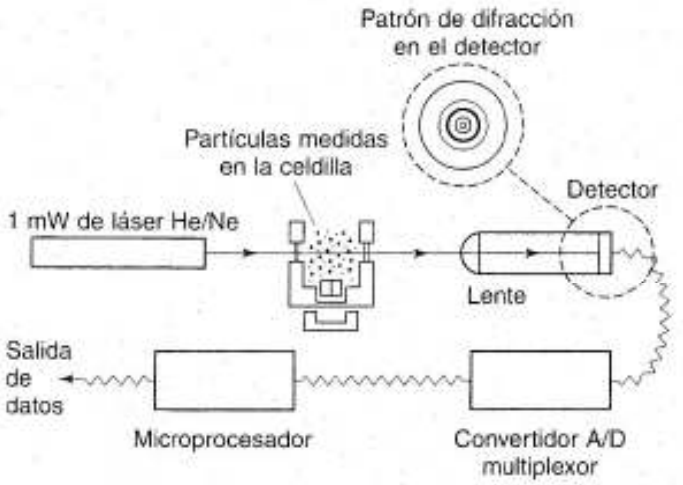


Figura 10.17 Diagrama esquemático del medidor del tamaño de las partículas según su patrón de difracción.

suspensión. Es independiente de las variaciones externas, salvo de la viscosidad y de la temperatura del líquido y, como hace que las orientaciones de las partículas sean aleatorias, minimiza cualquier posible efecto de su forma. El movimiento browniano es independiente del medio de suspensión y si bien disminuye cuando aumenta la viscosidad, su amplitud no se altera. Como las partículas pequeñas suspendidas están siempre en movimiento, difunden. La difusión está dirigida por la vía libre media de una molécula o una partícula, que es la distancia media que atraviesa antes de desviarse por una colisión con otra molécula. La ECF analiza los patrones de cambio constante de la luz láser dispersada o difractada por las partículas en movimientos brownianos y monitoriza la velocidad de cambio de la luz dispersada durante la difusión.

El movimiento de las partículas durante la difusión browniana, D, es un paseo aleatorio tridimensional donde la distancia media cubierta, $\bar{x}$, no aumenta de forma lineal con el tiempo, t, sino según la siguiente relación:

$$\bar{x} = \sqrt{Dt}$$

Una propiedad básica de la cinética molecular es que todas las partículas o macromoléculas tienen la misma energía térmica o cinética media, E, con independencia de su masa, tamaño y forma:

$$E = kT$$

donde k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura absoluta (Kelvin).

Por tanto, cuando $T = 0$ K, las moléculas poseen una energía cinética cero y, en consecuencia, no se mueven. E puede relacionarse también con la fuerza de conducción, F, del movimiento de la partícula:

$$F = \frac{E}{\bar{x}}$$

En equilibrio,

$$F = F_D$$

donde F_D es la fuerza de arrastre que se opone al movimiento de la partícula. Según la teoría de Stokes, expuesta más adelante,

$$F_D = 3\pi d_h \cdot \eta \cdot v_{st} \qquad (10.7)$$

donde d_h es el diámetro hidrodinámico, v_{st} la velocidad de Stokes de la partícula y η la viscosidad del líquido, es decir,

$$E = F\bar{x} = 3\pi d_h \cdot \eta \cdot v_{st}$$

Pero $$\bar{x}^2 = Dt$$

y $$v_{st} = \bar{x}/t$$

Sustituyendo, $E = 3\pi d_h \cdot \eta \cdot D$

Puesto que $E = kt$,

$$D = \frac{kT \times 10^7}{3\pi \eta d_h}$$

o

$$D = \frac{1{,}38 \times 10^{-12}\ T}{3\pi \eta d}\ \mathrm{m^2/s} \qquad (10.8)$$

La ecuación 10.8 se conoce como ecuación de Stokes-Einstein y es el fundamento del cálculo de los diámetros de las partículas cuando se utiliza la espectroscopia de correlación de fotones.

Técnicas alternativas

Existen diversos equipos distintos que utilizan la anemometría o la velocimetría Doppler láser y las mediciones de la difracción. Los equipos varían según su capacidad para caracterizar los distintos intervalos de tamaño de partículas, producir distribuciones de tamaño completas, medir las partículas tanto sólidas como líquidas o determinar los pesos moleculares, los coeficientes de difusión, el potencial zeta o la movilidad electroforética.

Métodos automáticos

Casi todos los instrumentos que utilizan la dispersión de luz láser proporcionan un análisis automatizado de todos los tamaños de partículas. A menudo, los datos se presentan de forma gráfica o tabulada, pero algunos equipos sólo proporcionan el diámetro medio.

Métodos de sedimentación

Diámetros equivalentes

d_{fd}, diámetro de resistencia de rozamiento, una esfera con una fuerza de resistencia equivalente a una par-

tícula del mismo diámetro en el mismo líquido y a la misma velocidad; d_{st}, diámetro de Stokes, el diámetro de una partícula medido durante la sedimentación a velocidad constante en condiciones de flujo laminar.

Intervalo de análisis

Se representa en la Figura 10.18.

Preparación de la muestra y condiciones del análisis

La distribución del tamaño de las partículas puede determinarse examinando el polvo cuando sedimenta. Cuando la dispersión del polvo no es uniforme en el líquido, puede introducirse como una capa fina sobre la superficie del líquido. Si el polvo es hidrófobo, quizá sea necesario añadir un agente dispersante para facilitar el humedecimiento. Si el polvo es soluble en agua, será necesario utilizar líquidos no acuosos o efectuar el análisis en un gas.

Fundamento de la medición

Las técnicas de análisis del tamaño por sedimentación pueden dividirse en dos grandes grupos, según el método de medición utilizado. En uno de ellos, la medición de las partículas se hace en una zona de retención mientras que en el otro se utiliza una zona de medición sin retención.

Un ejemplo del método de medición en la zona sin retención es el conocido como método de la pipeta, en el que se extraen volúmenes conocidos de una suspensión y se miden las diferencias de concentración en función del tiempo.

Uno de los métodos de pipeta más utilizados es el que describieron Andreasen y Lundberg y que suele denominarse pipeta de Andreasen (Figura 10.19). La pipeta de Andreasen de posición fija consiste en un cilindro graduado de 200 mm que puede albergar alrededor de 500 ml de una suspensión en un líquido. En el centro del cilindro se coloca una pipeta que se mantiene en esa posición con ayuda de un tope de vidrio, de forma que el extremo coincida con el nivel cero. Una llave de tres vías permite que el líquido entre en un reservorio de 10 ml que después puede vaciarse hacia un matraz o un tubo de centrifugación. La cantidad de polvo puede determinarse pesándola tras la desecación o la centrifugación; otra posibilidad consiste en hacer un análisis químico de las partículas. A continuación, se calcula el mayor tamaño existente en cada muestra con ayuda de la ecuación de Stokes. La ley de Stokes es una expresión del factor de resistencia de rozamiento en un líquido y está relacionada con las condiciones de flujo caracterizadas por el número de Reynolds. El rozamiento es una de las tres fuerzas que actúan sobre una partícula que sedimenta en un campo gravitatorio. Una fuerza de resistencia, F_d, actúa en sentido ascendente, de forma similar a la fuerza ascencional, F_b; una tercera fuerza es la gravedad, F_g, que actúa como fuerza de la que depende la sedimentación. A una velocidad terminal constante, a la que las partículas sedimentan con rapidez, la fuerza de resistencia se convierte en sinónimo del movimiento de las partículas. Por tanto, para una esfera de diámetro d y densidad ρ_s que cae en un líquido de densidad ρ_f, la ecuación del movimiento será:

$$F_d = \frac{\pi}{6}(\rho_s - \rho_f)F_g \cdot d^3$$

Según Stokes (ecuación 10.7):

$$F_d = 3\pi d \cdot \eta \cdot v_{st}$$

donde v_{st} es la velocidad terminal de Stokes, es decir, la velocidad de sedimentación. Por tanto,

$$v_{st} = \frac{(\rho_s - \rho_f)F_g d^2}{18\eta} \qquad (10.9)$$

puesto que $v_{st} = h/t$ donde h es la altura o distancia de sedimentación y t es el tiempo de sedimentación. Reordenando, se obtiene la ecuación de Stokes:

$$d_{st} = \frac{18\eta h}{(\rho_s - \rho_f)F_g t} \qquad (10.10)$$

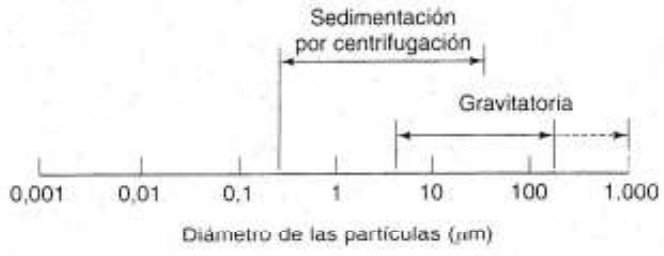


Figura 10.18 Intervalo de análisis en los métodos de sedimentación.

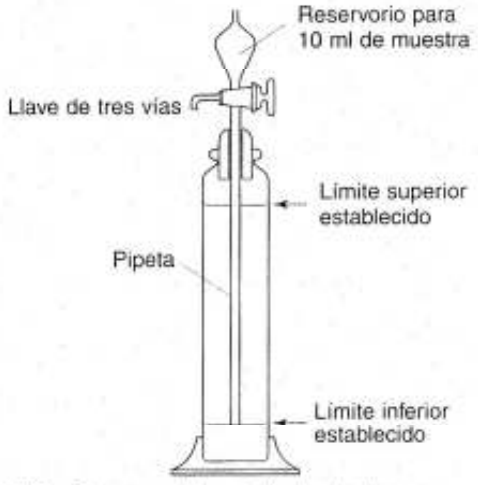


Figura 10.19 Diagrama de la pipeta de Andreasen.

Tabla 10.4 Resumen de las características de los aparatos de análisis del tamaño de las partículas

Método de análisis		Medio de medición de la muestra				Otras funciones	Análisis rápido	Datos de tamaño	Intervalo aproximado de tamaños (μm)				Costo inicial	
		Gas	Líquido acuoso	Líquido no acuoso	Réplica			Registro disponible	0,001-10	1-10	10-100	100-1.000	Alto	Bajo
Cribado		√	√	√							√	√		√
Microscopía														
Óptica	Manual	√	√	√						√	√	√		√
	Semiautomático	√	√	√						√	√	√		√
	Automático	√	√	√		√	√	√		√	√	√	√	
Electrónica					√				√	√	√	√	√	
Zona sensible a la corriente eléctrica			√	√			√	√		√	√	√	√	
Dispersión de luz láser	Difracción	√	√	√		√	√	√		√	√	√	√	
	Doppler Anemometría	√	√	√		√	√	√	√	√			√	
Sedimentación	Gravitatoria	√	√	√			√ ×	√ ×		√	√			√
	Centrífuga		√	√			√ ×	√ ×	√	√			√	

El uso de la ecuación de Stokes para determinar el diámetro de las partículas depende de las siguientes consideraciones: partículas casi esféricas, movimiento equivalente al que se produce en un líquido de longitud infinita, condiciones de velocidad terminal, escasa velocidad de asentamiento (por lo que la inercia es despreciable), gran tamaño de las partículas en relación con el tamaño molecular del líquido (de forma que la difusión sea despreciable), ausencia de agregación de las partículas, condiciones de flujo laminar caracterizadas por números de Reynolds de las partículas ($\rho u d_{\text{partícula}}/\eta$) inferiores a alrededor de 0,2.

En el segundo tipo de análisis del tamaño por sedimentación, es decir, cuando se utilizan métodos de zona de retención, también se utiliza la ley de Stokes para cuantificar el tamaño de las partículas. Uno de los métodos de zona de retención más utilizados emplea una balanza de sedimentación. En este caso, se registra la cantidad de partículas sedimentadas que caen sobre el platillo de una balanza suspendida en el líquido, considerando el incremento continuo del peso del sedimento en relación con el tiempo.

Técnicas alternativas

Una de las limitaciones de la sedimentación gravitacional es que, cuando los diámetros son inferiores a alrededor de 5 μm, el asentamiento de las partículas se prolonga y sufre interferencias por la convección, la difusión y el movimiento browniano. Estos efectos pueden minimizarse aumentando la fuerza que dirige la sedimentación, mediante sustitución de la fuerza de gravedad por una fuerza centrífuga mayor. También en este caso la sedimentación puede medirse con métodos de retención o de no retención, aunque es necesario modificar la ecuación de Stokes porque las fuerzas que actúan sobre las partículas son distintas según la distancia de éstas al eje de rotación. Para reducir el efecto de la distancia sobre la fuera de sedimentación puede usarse un sistema líquido de dos capas. Para ello, se coloca una pequeña cantidad de suspensión concentrada sobre la superficie de un volumen grande de líquido de sedimentación conocido como líquido espín. Con esta técnica de centrifugación en disco, todas las partículas del mismo tamaño ocupan la misma posición en el campo de centrifugación y, por tanto, se mueven a la misma velocidad.

Métodos automáticos

En general, los métodos de sedimentación por gravedad suelen estar menos automatizados que los que utilizan fuerzas centrífugas. No obstante, existe una adaptación del método de sedimentación por gravedad con zona de retención, conocido como micromerografía, que mide la sedimentación de partículas en un gas y no en un líquido. Las ventajas de este método son que la determinación del tamaño se hace con relativa rapidez y que el análisis es prácticamente automático.

SELECCIÓN DE UN MÉTODO DE ANÁLISIS DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

La selección de un método de análisis del tamaño de las partículas puede verse limitada por el equipo del que dispone el laboratorio, pero siempre que sea posible las limitaciones de la elección del método deben depender de las propiedades de las partículas de polvo y del tipo de información sobre el tamaño que se requiera. Por ejemplo, el análisis del tamaño en una gama amplia de diámetros de las partículas puede impedir el uso de un método de sedimentación por gravedad, mientras que el análisis del tamaño de las partículas en un aerosol no pueda hacerse usando un método de zona sensible a la corriente eléctrica. Como norma, suele ser más adecuado determinar la distribución del tamaño de las partículas de un polvo en un ambiente lo más parecido posible a las condiciones en que se procesará y manipulará. En la Tabla 10.4 se resumen los muchos factores que influyen en la selección de un método de análisis; estos factores pueden utilizarse junto con la información obtenida en un análisis microscópico preliminar y de las demás propiedades físicas conocidas del polvo, tales como solubilidad, densidad y cohesión, además de los requisitos del análisis, tales como velocidad de la medición, procesamiento de los datos del tamaño de las partículas o separación física de los polvos de partículas de distintos tamaños, para decidir sobre el procesamiento posterior.

BIBLIOGRAFÍA

Allen, T. (1981) *Particle Size Measurement*, 3rd edn, Chapman and Hall, London and New York.

Barnett, M.I. and Nystrom, C. (1982) Coulter counters and microscopes for the measurement of particles in the sieve range. *Pharm. Tech.*, **6** (Mar), 49–50.

Kay, B.H. (1981) *Direct Characterization of Fine Particles*, John Wiley & Sons, New York and Chichester.

11

Reducción del tamaño de las partículas

John Staniforth

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Objetivos de la reducción de tamaño 168

Influencia de las propiedades del material en la reducción de tamaño 168
Propagación de las grietas y resistencia 168
Dureza de la superficie 169
Necesidades de energía del proceso de reducción de tamaño 169

Influencia de la reducción de tamaño en la distribución por tamaños 170

Métodos de reducción de tamaño 171
Métodos de corte 171
Intervalo de reducción de tamaño 171
Fundamento de la operación 171
Métodos de compresión 172
Intervalo de reducción de tamaño 172
Fundamento de la operación 172
Técnicas alternativas 172
Métodos de impacto 172
Intervalo de reducción de tamaño 172
Fundamento de la operación 172
Técnicas alternativas 172
Métodos de fricción 173
Intervalo de reducción de tamaño 173
Fundamento de la operación 173
Métodos de impacto y fricción combinados 173
Intervalo de reducción de tamaño 173
Fundamento de la operación 173
Técnicas alternativas 174

Selección del método de reducción de tamaño de las partículas 175

Bibliografía 175

Objetivos de la reducción de tamaño

En el Capítulo 10 se expuso la importancia del tamaño de las partículas y algunas de las razones para llevar a cabo operaciones de reducción. Además, la reducción de tamaño puede facilitar el procesamiento eficiente de las partículas sólidas y la mezcla de polvos o la producción de suspensiones. Por otra parte, la reducción de tamaño puede tener algunas otras funciones especiales, como exponer las celdillas antes de la extracción o reducir el volumen de un material para mejorar la eficiencia del transporte.

INFLUENCIA DE LAS PROPIEDADES DEL MATERIAL EN LA REDUCCIÓN DE TAMAÑO

Propagación de las grietas y resistencia

La reducción de tamaño o conminutación se lleva a cabo mediante un proceso de propagación de las grietas, por el que tensiones localizadas producen en las partículas deformaciones de intensidad suficiente para provocar la rotura de enlaces y, por tanto, propagar las grietas. En general, las grietas se extienden a través de las regiones del material que presentan las imperfecciones o discontinuidades más importantes, fenómeno que guarda relación con la energía de la deformación de regiones específicas según la teoría de Griffith. En un material, la tensión se concentra en el extremo de una grieta y el multiplicador de la tensión puede calcularse a partir de una ecuación desarrollada por Inglis:

$$\sigma_K = 1 + 2\left(\frac{L}{2r}\right) \qquad (11.1)$$

donde σ_K es el multiplicador de la tensión media en un material alrededor de una grieta, L es la longitud de la grieta y r es el radio de la curva del extremo de la grieta. En una figura geométrica simple como una discontinuidad circular, $L = 2r$ y el multiplicador de la tensión σ_K tendrá un valor de 3. En el caso de la grieta en forma de disco

fino mostrada en corte transversal en la Figura 11.1, se considera que la grieta se produjo en el plano molecular interpuesto entre superficies atómicas separadas por una distancia de 2×10^{-10} m para una grieta de 3 μm de longitud, lo que da un multiplicador de tensión de alrededor de 245. La concentración de la tensión disminuye hacia la tensión media en función de la distancia a partir del extremo de la grieta (Figura 11.1). Una vez formada la grieta, su extremo se propaga a una velocidad de alrededor del 40% de la velocidad del sonido en el sólido. Esta propagación de la grieta es tan rápida que el exceso de energía procedente de la relajación de la deformación se disipa en el material y se concentra en otras discontinuidades, facilitando la propagación de nuevas grietas. De esta forma se produce unas cascada de efectos que provoca la fractura de manera casi instantánea.

No todos los materiales tienen este tipo de conducta quebradiza y algunos resisten tensiones mucho mayores sin fracturarse. Ello se debe a que estos materiales más resistentes pueden experimentar un flujo plástico, que permite la relajación de la energía de deformidad sin extensión de las grietas. Cuando existe un flujo plástico, los átomos o las moléculas se deslizan entre ellos, proceso para el que se requiere energía. Los materiales quebradizos también pueden tener un flujo plástico, lo que llevó a Irwin y Orowan a proponer una modificación de la teoría de la grieta de Griffith que abarcara este fenómeno; en esta nueva relación, la tensión de fractura varía de forma inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la longitud de la grieta:

$$\sigma = \frac{Ep}{C} \qquad (11.2)$$

donde Ep es la energía necesaria para formar una unidad de área de superficie doble.

Por tanto, la facilidad para la conminutación depende de la fragilidad o plasticidad del material y de su relación con el inicio y propagación de las grietas.

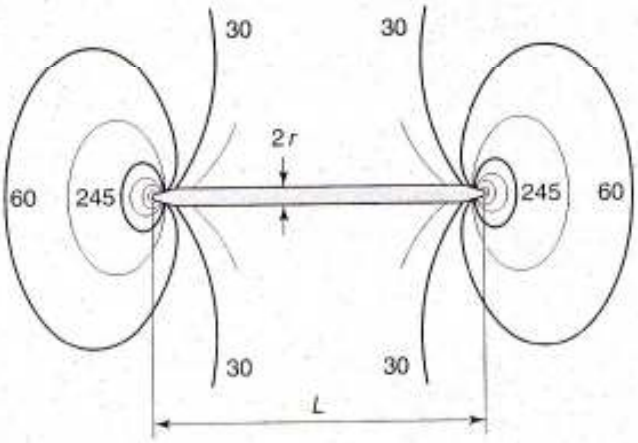


Figura 11.1 Concentración de las tensiones en los bordes de una grieta en forma de disco; r es el radio de curva del extremo de la grieta; L, la longitud de la grieta.

Dureza de la superficie

Además de la resistencia del material antes descrita, la reducción de tamaño puede depender también de la dureza de la superficie. La dureza de un material se describe según su posición en una escala desarrollada por un geólogo alemán llamado Mohs. La escala de Mohs es una tabla de materiales en cuyo extremo superior se encuentra el diamante, con una dureza de Mohs >7 y cuya superficie es tan dura que puede arañar todos los materiales situados en niveles inferiores; en el extremo inferior de la tabla, con una dureza de Mohs <3, se encuentra el talco, que es lo suficientemente blando como para que pueda ser arañado por todos los materiales situados por encima.

Brinell propuso una medición más cuantitativa de la dureza de la superficie. Estas determinaciones de la dureza pueden proporcionar una guía útil para determinar la dificultad a la hora de reducir el tamaño de las partículas; en general, los materiales más duros son más difíciles de romper y pueden producir un desgaste abrasivo de las partes metálicas trituradoras que, a su vez, pueden sufrir conminutación. Por el contrario, los materiales con un gran componente elástico, como el caucho, son extremadamente blandos y, al mismo tiempo, su tamaño es difícil de reducir.

Los materiales como el caucho, que son blandos en condiciones ambientales; las sustancias céreas como el ácido esteárico, que se ablanda con el calor, y los materiales «pegajosos», como las colas, pueden absorber grandes cantidades de energía mediante la deformación elástica y plástica sin que se produzcan ni propaguen grietas. En este tipo de materiales poliméricos, que resisten a la conminutación a temperaturas ambientales y elevadas, el tamaño puede reducirse con mayor facilidad haciendo descender la temperatura por debajo del punto de transición a vidrio del material. En ese momento, el material sufre una transición desde el comportamiento plástico a otro frágil que facilita la propagación de las grietas.

Otro factor que influye en el proceso de reducción de tamaño es el contenido de humedad del material. En general, un contenido de humedad inferior al 5% resulta adecuado para la pulverización en seco, mientras que si es superior al 50% deberá procederse a una pulverización húmeda.

Necesidades de energía del proceso de reducción de tamaño

Sólo una cantidad muy pequeña de la energía que interviene en el proceso de conminutación se destina realmente a la reducción de tamaño, habiéndose calculado que sólo representa el 2% del consumo total de energía, mientras que el resto se pierde de muchas formas, entre ellas la deformación elástica de las partículas, la deformación plástica de las partículas sin fractura, la deformación necesaria para que se inicien las

grietas que producen las fracturas, la deformación de las partes metálicas de la máquina, la fricción entre las partículas, la fricción entre las partículas y la pared de la máquina, el calor, el ruido y la vibración.

Se han propuesto varias hipótesis y teorías para explicar la relación entre el aporte de energía y la magnitud de la reducción de tamaño lograda. La hipótesis de Rittinger suele interpretarse según la energía, E, utilizada en el proceso de reducción de tamaño, que es proporcional a la nueva área de superficie producida, S_n, o:

$$E = \kappa_R (S_n - S_i) \qquad (11.3)$$

donde S_i es el área superficial inicial y κ_R es la constante de Rittinger de energía por unidad de área.

La teoría de Kick establece que la energía utilizada en la deformación o fractura de un grupo de partículas de forma equivalente es proporcional al cociente del cambio de tamaño, o:

$$E = \kappa_K \log \frac{d_i}{d_n} \qquad (11.4)$$

donde κ_K es la constante de Kick de energía por unidad de masa, d_i es el diámetro inicial de la partícula y d_n el nuevo diámetro de la partícula.

La teoría de Bond afirma que la energía utilizada en la propagación de la grieta es proporcional a la nueva longitud producida en la grieta, lo que a menudo guarda relación con el cambio en las dimensiones de la partícula, según la ecuación siguiente:

$$E = 2\kappa_B \left(\frac{1}{d_n} - \frac{1}{d_i} \right) \qquad (11.5)$$

κ_B se conoce como índice de trabajo de Bond y representa la variación de las propiedades del material y los métodos de reducción de tamaño con dimensiones de energía por unidad de masa.

Walker propuso una fórmula diferencial generalizada de relación energía-tamaño que relaciona las teorías de Rittinger y Kick y, en algunos casos, la de Bond:

$$\partial E = -\kappa \frac{\partial d}{d^n} \qquad (11.6)$$

donde d es una función de tamaño que puede caracterizarse por un tamaño medio integrado o ser una función del peso, n es un exponente –; cuando $n = 1$ para las partículas definidas por una función de peso, la integración de la ecuación de Walker corresponde a una teoría de tipo Kick; cuando $n = 2$, el resultado es una solución de tipo Rittinger, y cuando $n = 3/2$, la teoría aplicable es la de Bond.

Al diseñar un proceso de trituración para una partícula determinada, será necesario recurrir a la relación de energía más adecuada para poder calcular el consumo energético. Se considera que los valores más adecuados para n son de 1 en el caso de partículas gruesas de >1 μm en las que el comportamiento es de tipo Kick, y de 2 para la trituración de partículas <1 μm de tipo Rittinger. El tercer valor $n = 3/2$ es la media de estos dos extremos e indica una solución posible para casos en los que no son adecuadas ni la teoría de Kick ni la de Rittinger.

Otros autores llegaron a la conclusión de que no puede admitirse que n sea una constante, sino que varía en función del tamaño de las partículas, de forma que:

$$n = f(d)$$

o

$$E = -\kappa \frac{d}{d^{f(d)}} \qquad (11.7)$$

Cuando el tamaño de la partícula aumenta, $f(d)$ tiende a 1 y cuando disminuye, $f(d)$ tiende a 2.

INFLUENCIA DE LA REDUCCIÓN DE TAMAÑO EN LA DISTRIBUCIÓN POR TAMAÑOS

En el Capítulo 10 se estudiaron varias distribuciones de tamaño en las que el tamaño de las partículas podía seguir una distribución normal o normal logarítmica. Durante un proceso de reducción de tamaño, las partículas del material original se rompen y de esta rotura surgen cantidades diferentes de partículas con intervalos de tamaño distintos. Esta trituración desigual provoca un cambio de la distribución de tamaños que se superpone al movimiento general de la curva normal o normal logarítmica hacia los diámetros más pequeños. Heywood demostró de forma experimental los cambios de la distribución de tamaño que se producen a medida que avanza el proceso de trituración y observó que una distribución normal inicial de tamaños de las partículas se transformaba, durante el proceso de trituración, en una población bimodal de tamaños reducidos y después, en un polvo mucho más fino con una asimetría positiva de una población de partículas leptocúrticas (Figura 11.2). La distribución inicial, aproximadamente normal, se transformaba en una población bimodal de menor tamaño debido a las diferencias en el comportamiento con respecto a las fracturas entre las partículas gruesas y finas (Figura 11.3). Si la trituración se mantuviera, reaparecía una población unimodal, ya que el aporte de energía no sería suficientemente grande como para provocar nuevas fracturas de la fracción de partículas más finas (Figura 11.4). El límite inferior de tamaño de las partículas en una operación de trituración depende del aporte de energía y de las propiedades del material. Por debajo de un diámetro de alrededor de 5 μm, las fuerzas

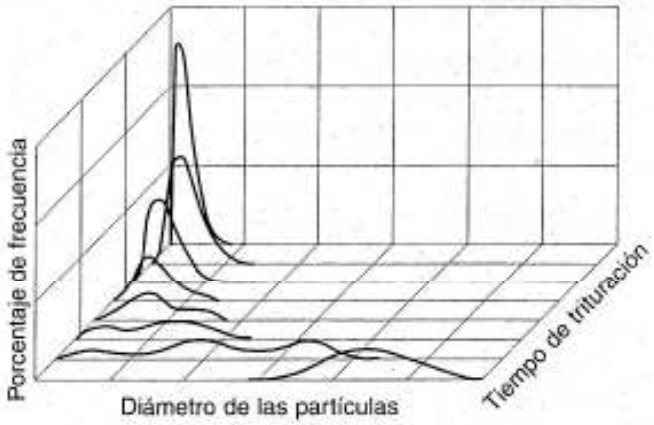


Figura 11.2 Cambios de la distribución de tamaño de las partículas a medida que aumenta el tiempo de trituración.

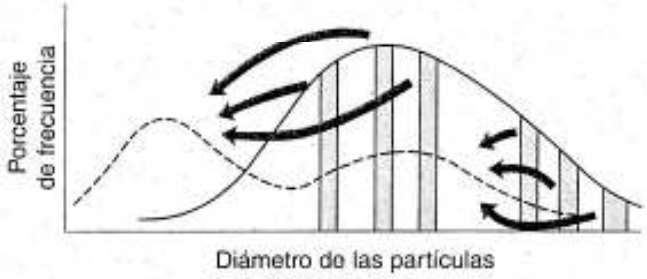


Figura 11.3 Transformación de una distribución de tamaño de las partículas aproximadamente normal en una población bimodal más fina tras la trituración.

interactivas suelen predominar sobre las tensiones de conminutación que se distribuyen sobre áreas superficiales crecientes, mientras que la aglomeración de las partículas se opone a la fractura, con lo que cesa la reducción de tamaño. En algunos casos, la aglomeración de las partículas es tan grande que, si se mantiene la trituración, lo que se producirá es un aumento de tamaño.

MÉTODOS DE REDUCCIÓN DE TAMAÑO

Existen muchos tipos distintos de técnicas de reducción de tamaño, pero los equipos de trituración utilizados pueden clasificarse según el método general utilizado. Se darán ejemplos de cada tipo y del intervalo de reducción aproximado que producen, aunque debe recordarse que la magnitud de la reducción del tamaño depende siempre del tiempo de trituración.

Métodos de corte

Intervalo de reducción de tamaño

Se indica en la Figura 11.5.

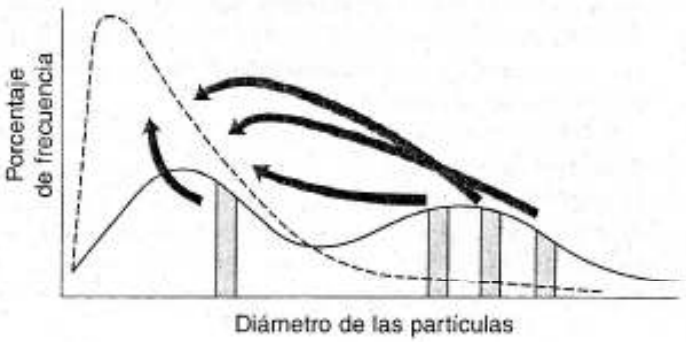


Figura 11.4 Transformación de una población de partículas finas bimodal en una distribución unimodal más fina aún tras una trituración prolongada.

Fundamento de la operación

Una trituradora de corte (Figura 11.6) consiste en una serie de cuchillas unidas a un rotor horizontal que actúan contra una serie de cuchillas fijas unidas a la carcasa de la trituradora. Durante la trituración, la reducción de tamaño se logra por fractura de las partículas entre estas dos series de cuchillas, entre las que existe

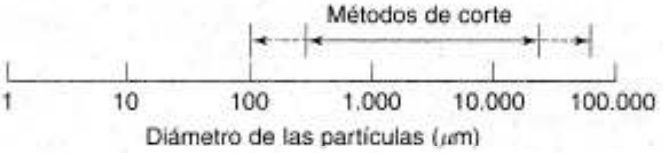


Figura 11.5 Intervalo de reducción de tamaño con los métodos de corte.

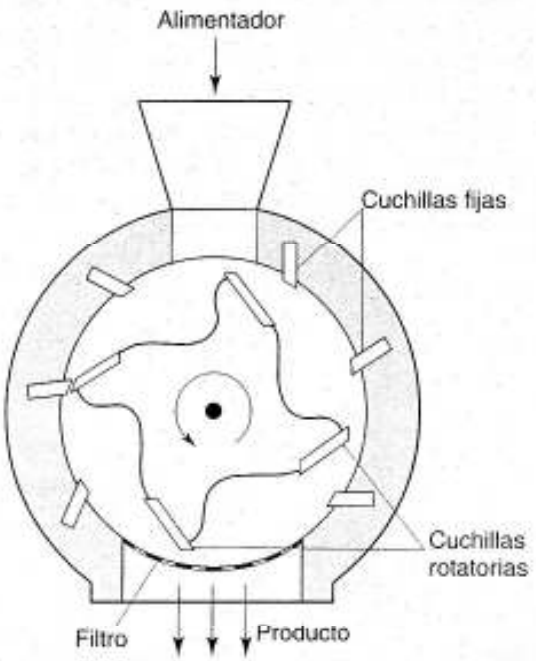


Figura 11.6 Molino de corte.

un espacio de pocos milímetros. En la base de la carcasa de la trituradora se coloca un filtro para retener el material en el aparato hasta conseguir el grado suficiente de reducción de tamaño.

Las elevadas velocidades de cizallamiento que se producen en las trituradoras de corte permiten una reducción grosera de tamaño de las granulaciones secas antes de proceder a la fabricación de comprimidos y de los fármacos brutos fibrosos presentes en raíces, cáscaras o cortezas antes de proceder a la extracción.

Métodos de compresión

Intervalo de reducción de tamaño

Se indica en la Figura 11.7.

Fundamento de la operación

La reducción de tamaño por compresión puede llevarse a cabo en pequeña escala utilizando un mortero. Los molinos de muelas y las fresadoras son formas mecanizadas de conminutación por compresión de tipo mortero (Figura 11.7). En las fresadoras, la fricción del material que pasa por debajo de un pesado mango lo hace girar por la fricción que se produce cuando el mortero rota; la trituradora de muelas tiene un equivalente del mango montado en sentido horizontal y que rota contra un lecho de polvo, de forma que el tamaño de las partículas se reduce tanto por fricción como por compresión. En la actualidad, esta técnica apenas se utiliza en la industria farmacéutica.

Técnicas alternativas

Otra forma de trituración por compresión es la que utiliza dos rodillos cilíndricos montados horizontalmente y que rotan sobre sus ejes mayores. En las trituradoras de rotación, uno de los rodillos rota de forma activa mientras que el segundo lo hace debido a la fricción cuando el material ocupa la separación que existe entre ellos. Esta forma de trituración no debe confundirse con el tipo utilizado para moler pomadas, en el que ambos rodillos giran de forma activa pero a velocidades distintas, por lo que la reducción de tamaño se produce por fricción.

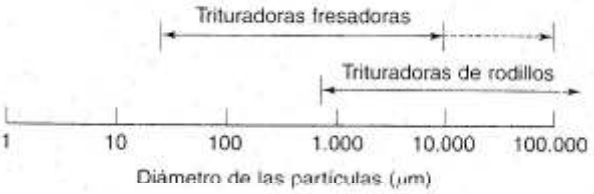


Figura 11.7 Intervalo de reducción de tamaño con métodos de compresión.

Métodos de impacto

Intervalo de reducción de tamaño

Se muestra en la Figura 11.8.

Fundamento de la operación

La reducción de tamaño por impacto se logra utilizando una trituradora de martillo (Figura 11.9). El molino de martillo consiste en una serie de cuatro o más martillos, colgados de un tallo central e incluidos en una carcasa metálica rígida. Durante la trituración, los martillos se desplazan radialmente desde el tallo central que rota. La velocidad angular de los martillos produce índices de tensión de hasta 80 s^{-1}, tan altas que la mayoría de las partículas se fracturan. Cuando la reducción avanza, la inercia de las partículas que golpean a los martillos disminuye mucho, por lo que la probabilidad de nuevas fracturas desciende, de forma que las trituradoras de martillo tienden a producir polvos con escasa distribución de tamaños. Las partículas quedan retenidas en la trituradora mediante un filtro que sólo permite el paso de las partículas del tamaño adecuado. Las partículas que pasan a través de una malla concreta pueden ser mucho más finas que los agujeros de dicha malla, ya que los martillos desplazan las partículas por la trituradora de forma que afrontan la malla de forma tangencial. Por esta razón, a menudo se utilizan agujeros cuadrados, rectangulares o en espiga. Según el objetivo de la operación, los martillos pueden tener caras cuadradas, afiladas hacia el borde de corte o aserradas.

Técnicas alternativas

Una alternativa a las trituradoras de martillo para reducir el tamaño es el molino de vibración (Figura 11.10). Estos molinos se llenan hasta alrededor del 80% de su volumen total con bolas de porcelana o acero. Durante la trituración, todo el cuerpo de la trituradora vibra y son los impactos repetidos los que hacen que el tamaño de las partículas disminuya. Las partículas conminutas caen a un filtro situado en la base de la trituradora. La eficiencia del molino vibratorio es mayor que la de los molinos de bolas convencionales descritos más adelante.

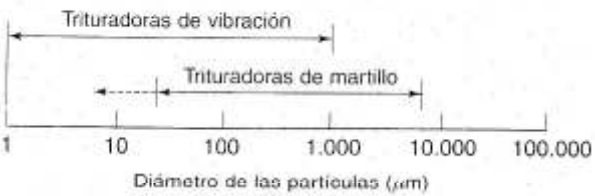


Figura 11.8 Intervalo de reducción de tamaño con los métodos de impacto.

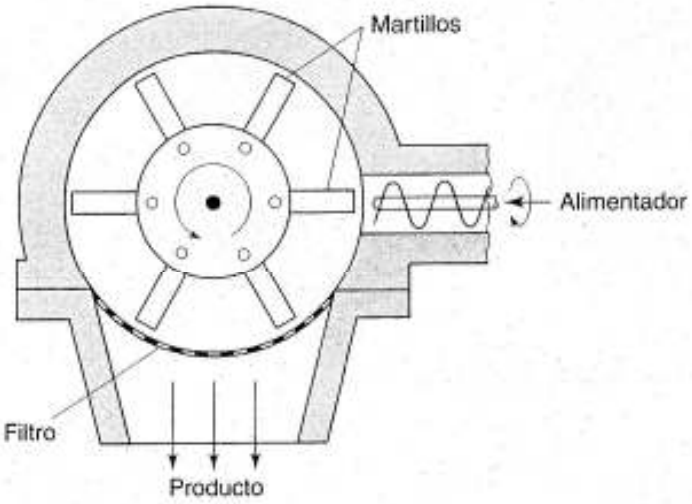


Figura 11.9 Trituradora de martillo.

Métodos de fricción

Intervalo de reducción de tamaño

Se indica en la Figura 11.11.

Fundamento de la operación

Las trituradoras de rodillos utilizan el principio de la fricción para reducir el tamaño de los sólidos en suspensión, las pastas o las pomadas. Para ello, se montan horizontalmente dos o tres rodillos de porcelana o metal con una separación ajustable, que puede ser de tan sólo 20 μm. Los rodillos rotan a velocidades distintas, de forma que el material sufre cizallamiento cuando pasa por los agujeros y se transfiere del rodillo más lento al más rápido, del que es eliminado con un raspador.

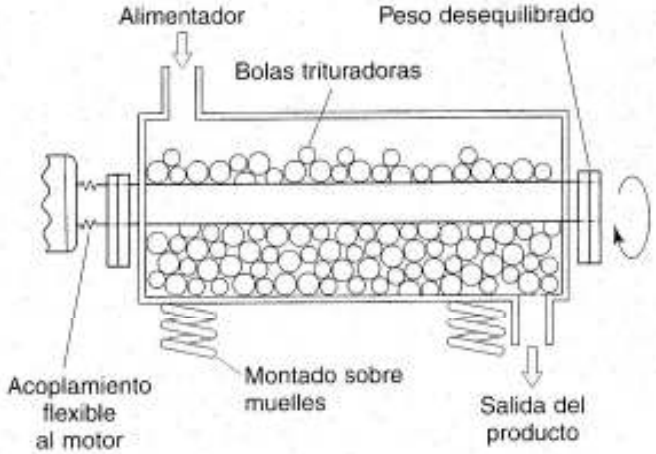


Figura 11.10 Trituradora de vibración.

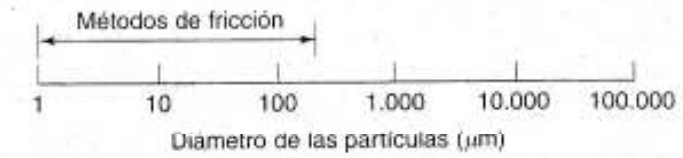


Figura 11.11 Intervalo de reducción de tamaño con los métodos de fricción.

Métodos de impacto y fricción combinados

Intervalo de reducción de tamaño

Se indica en la Figura 11.12.

Fundamento de la operación

Un molino de bolas es un ejemplo de un método de conminutación que produce una reducción de tamaño tanto por impacto como por fricción de las partículas. Las trituradoras de bolas consisten en un cilindro hueco montado de tal forma que puede rotar sobre su eje longitudinal horizontal (Figura 11.13). El diámetro del cilindro puede ser mayor de 3 m, aunque en la industria farmacéutica se utilizan cilindros mucho más pequeños. El cilindro contiene bolas que ocupan del 30% al 50% de su volumen total y cuyo tamaño depende de la velocidad y del tamaño del molino; por ejemplo, una trituradora de 1 m de diámetro puede contener bolas de 75 mm de diámetro. En general, las bolas de las trituradoras son de muchos diámetros distintos debido a la autofricción, lo que ayuda a mejorar el producto, pues las bolas grandes tienden a romper los materiales groseros, mientras que las bolas más pequeñas ayudan a formar el producto fino, reduciendo los espacios vacíos entre las bolas.

La cantidad de material que se introduce en la trituradora tiene gran importancia: si la cantidad es excesiva, se producirá un efecto de almohadillado y si es escasa, causará una pérdida de eficiencia con aumento del desgaste abrasivo de los componentes de la trituradora. El factor más importante para el funcionamiento de la trituradora de bolas es la velocidad de rotación. Con velocidades angulares bajas [Figura 11.13(a)], las bolas se mueven con el tambor hasta que la fuerza derivada de la gravedad supera a la fuerza de fricción del lecho en el tambor y las bolas comienzan a deslizarse *en masse* hacia la base del mismo. Esta secuencia se repite,

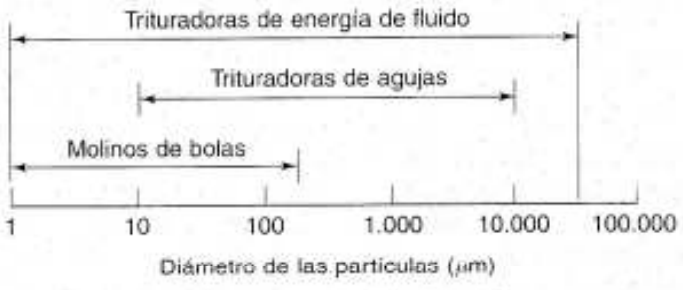


Figura 11.12 Intervalo de reducción de tamaño con los métodos combinados de impacto y fricción.

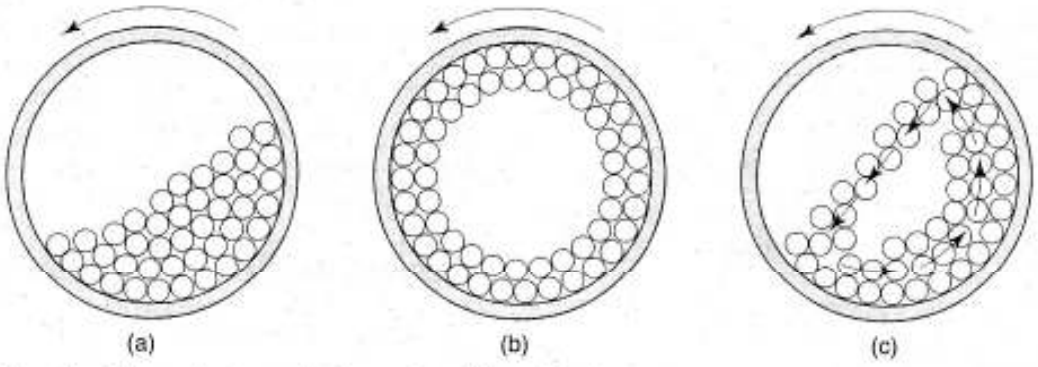


Figura 11.13 Molinos de bolas en funcionamiento, mostrando la acción de cascada correcta.

produciendo un movimiento relativo muy escaso de las bolas, por lo que la reducción de tamaño es mínima. Con velocidades de rotación mayores [Figura 11.13(b)], la fuerza centrífuga lanza las bolas contra la pared de la trituradora y no se logra reducción alguna de tamaño. Sin embargo, con una velocidad angular de alrededor de dos tercios de la crítica a la que ocurre la centrifugación [Figura 11.13(c)], se produce una acción de cascada. Las bolas se elevan por el lado que sube del tambor hasta superar su ángulo dinámico de reposo. En ese momento, caen o ruedan hacia abajo en dirección a la base del tambor en una cascada a través del diámetro de la trituradora. Esta acción produce una reducción máxima de tamaño de las partículas que sufren el impacto y la fricción de las bolas. La velocidad óptima de rotación depende del diámetro de la trituradora, aunque en general es del orden de 0,5 s^{-1}.

Técnicas alternativas

La trituradora de energía de fluido es otro método de reducción de tamaño que actúa por impacto y fricción de las partículas. En la Figura 11.14 se muestra una forma típica de trituradora de chorro o de energía de fluido. Este tipo de molino o «micronizador» consiste en un toroide hueco con un diámetro de 20 a 200 mm, dependiendo de la altura del asa, que puede ser de hasta 2 m. A través de unas toberas situadas en la parte inferior del asa se inyecta un fluido, que suele ser aire, mediante un chorro de alta presión. La gran velocidad del aire produce zonas de turbulencias en las que se introducen las partículas sólidas. La elevada energía cinética del aire hace que las partículas choquen ***unas con otras*** con un momento suficiente para que se fracturen. La turbulencia asegura que el número de colisiones entre las partículas es lo bastante alto como para obtener una reducción sustancial de tamaño gracias a los impactos y a cierto grado de fricción. El sistema lleva incorporado un clasificador de tamaño de las partículas, de forma que éstas se mantienen en el toroide hasta que son suficientemente finas como para permanecer en el chorro de aire que sale de la trituradora.

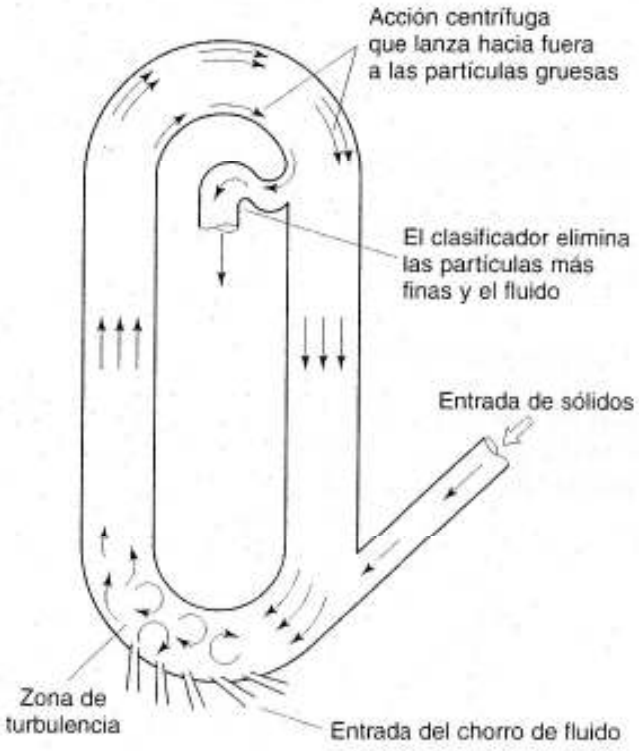


Figura 11.14 Trituradora de energía de fluido.

En otros tipos de trituradoras de energía de fluido se sustituye la técnica de la zona de turbulencia por chorros de aire opuestos horizontalmente a través de los cuales se fuerza la entrada del material; otra posibilidad consiste en utilizar un solo chorro de aire para introducir directamente las partículas en una placa diana, donde los impactos provocan las fracturas.

Además de los molinos de bolas y de las trituradoras de energía de fluido, existen otros métodos de conminución que actúan provocando impactos y fricción de las partículas, como las trituradores de agujas, en las que dos discos con agujas muy próximas rotan uno contra el otro a alta velocidad (Figura 11.15). La reducción de tamaño de las partículas se consigue por el impacto con las agujas y por fricción entre las agujas cuando las partículas se desplazan hacia fuera por acción de la fuerza centrífuga.

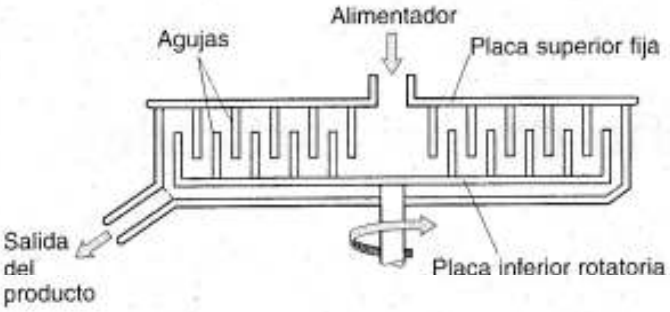


Figura 11.15 Trituradora de agujas.

de tamaño aumenta a medida que el tamaño de las partículas disminuye, lo que hace poco recomendable desde el punto de vista económico triturar las partículas hasta un grado más fino del necesario. Una vez establecido el tamaño necesario, la selección de la trituradora capaz de lograrlo puede modificarse teniendo en cuenta las propiedades conocidas de las particulas, como su dureza, resistencia, etc. Las influencias de distintos procesos y de las variables del material sobre la selección del método de reducción de tamaño se resumen en la Tabla 11.1.

SELECCIÓN DEL MÉTODO DE REDUCCIÓN DE TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Los distintos molinos proporcionan productos diferentes a partir del mismo material inicial; por ejemplo, la forma de las partículas puede variar según la reducción de tamaño se haga con un sistema de impacto o de fricción. Además, la proporción de particulas finas en el producto también puede variar, lo que puede modificar otras propiedades del polvo.

La magnitud de la reducción del tamaño suele depender del uso al que esté destinado un polvo, pero en algunos casos no es esencial que el tamaño final de las partículas sea preciso. En estas circunstancias, el factor más importante es que, en general, el coste de la reducción

BIBLIOGRAFÍA

Austin, L.G. and Brame, K. (1983) A comparison of the bond method for sizing wet tumbling ball mills with a size-mass balance simulation model. *Powder Technol.*, **34**, 261–274.

Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L. In *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, Philadelphia.

Mecham, W.J., Jardine, L.J., Reedy, G.T. and Steindler, M.J. (1983) General statistical description of the fracture particulates formed by mechanical impacts of brittle materials. *Ind. Engng. Chem. Fund.*, **22**, 384–391.

Paramanathan, B.K. and Bridgwater, J. (1983) Attrition of solids, Pts I & II. *Chem. Engng Sci.*, **38**, 197–224.

Voller, V.R. (1983) A note on energy-size reduction relationships in communition. *Powder Technol.*, **36**, 281–286.

Wheeler, D.A. (1982) Size reduction. *Processing* (Dec), 55–58.

Tabla 11.1 Selección de las trituradoras para reducción de tamaño según las propiedades de las partículas y el tamaño deseado del producto

«Dureza» de Mohs	Resistencia	Pegajosas	Abrasivas	Friables
a) Polvo fino (<50 μm)				
1-3(blando)	Bolas, vibración (en nitrógeno líquido)	Bolas, vibración		Bolas, vibración, agujas, energía de fluido
3-5 (intermedio)	Bolas, vibración			Bolas, vibración, energía de fluido
5-10 (duro)	Bolas, vibración, energía de fluido		Bolas, vibración, energía de fluido	
b) Polvo grueso (50-1000 μm)				
1-3 (blando)	Bolas, vibración, rodillos, agujas, martillo, corte (todos en nitrógeno líquido)	Bolas, agujas		Bolas, rodillos, agujas, martillo, vibración
3-5 (intermedio)	Bolas, rodillos, agujas, martillo, vibración, corte			Bolas, rodillos, agujas, vibración, martillo
5-10 (duro)	Bolas, vibración		Vibración de bolas, rodillo	
c) Producto muy grueso (>1000 μm)				
1-3 (blando)	Corte, muelas	Rodillos, muelas, martillo		Rodillos, muelas, martillo
3-5 (intermedio)	Muelas, rodillos, martillo			Rodillos, martillo
5-10 (duro)	Rodillos		Rodillos	

12
Separación por el tamaño de las partículas

John Staniforth

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Objetivos de la separación por tamaños 176
Eficiencia de la separación por tamaños 176

Métodos de separación por tamaños 177
Separación por cribado 177
Intervalos de separación 177
Fundamentos de la operación 178
Métodos de agitación 178
Métodos de cepillado 178
Métodos de centrifugación 178
Normalización de los polvos según el cribado 178
Separación por tamaño mediante clasificación con fluido 178
Métodos de sedimentación 178
Intervalos de separación 178
Fundamentos de la operación 179
Técnicas alternativas 179
Normalización de los polvos según la separación por sedimentación 179
Métodos de separación por decantación 180
Intervalos de separación 180
Fundamentos de la operación 180
Técnicas alternativas 181
Métodos ciclónicos 181
Intervalo de separación 181
Fundamentos de la operación 182

Selección de un proceso de separación por tamaño 182

Bibliografía 182

OBJETIVOS DE LA SEPARACIÓN POR TAMAÑOS

El significado del tamaño de las partículas y los fundamentos de la diferenciación de un polvo en fracciones de partículas de tamaño conocido y de la reducción de las dimensiones de esas partículas se expusieron ya en los Capítulos 10 y 11. En este capítulo se estudiarán los métodos de separación según el tamaño de las partículas y las normas que se aplican a los polvos con fines farmacéuticos.

La separación de los sólidos es el proceso por el que se eliminan los gases y los líquidos de las partículas del polvo, lo que obedece a dos objetivos:

1. Recuperar los productos o los derivados útiles.
2. Evitar la contaminación ambiental.

Aunque en la separación por tamaño se utilizan muchas técnicas similares a las empleadas en la separación de los sólidos, su objetivo es distinto, pues consiste en clasificar los tamaños por intervalos o «cortes», por lo que está relacionado con el análisis del tamaño de las partículas. Sin embargo, existe una diferencia importante entre la separación por tamaños y el análisis del tamaño: tras la separación por tamaños, el polvo con partículas de un intervalo de tamaño dado se halla ya disponible para su manipulación o procesamiento posteriores, lo que significa que si bien un método como la microscopia no será de utilidad para la separación por tamaños, el principio del cribado podría aplicarse a ambos fines.

Eficiencia de la separación por tamaños

La eficiencia con la que puede separarse un polvo en partículas de distintos intervalos de tamaño depende de las propiedades de las partículas y del fluido y del método de separación utilizados. La eficiencia de la separación es función de la efectividad de un proceso dado en la separación de partículas en fracciones de tamaño mayor y menor.

En un proceso continuo de separación por tamaños, la producción de corrientes de polvo de tamaño superior e

inferior a partir de una sola corriente de alimentación puede representarse mediante la ecuación siguiente:

$$f_F = f_o + f_u \qquad (12.1)$$

donde f_F, f_o y f_u son funciones de las velocidades del flujo de masa de las corrientes del material original, del producto de tamaño mayor y del producto de tamaño menor. Si la eficiencia del proceso de separación es del 100%, todo el material de tamaño mayor acabará en la corriente de producto de tamaño mayor y todo el material de tamaño menor lo hará en la corriente del producto correspondiente. La separación por tamaños en los procesos industriales es siempre incompleta, de manera que una cierta cantidad del material de tamaño menor queda retenida en la corriente de tamaño mayor y viceversa.

Si consideramos el material de tamaño mayor, la corriente de alimentación de un polvo concreto contendrá una determinada proporción de material que verdaderamente es de tamaño mayor, δ_F; la corriente del producto del tamaño mayor contendrá una fracción, δ_o, de las verdaderas particulas de tamaño mayor y la corriente de tamaño menor contendrá una fracción, δ_u, del material que verdaderamente es de tamaño mayor (Figura 12.1).

La eficiencia de la separación del material de tamaño mayor puede determinarse considerando la relación entre las velocidades del flujo de masa de las corrientes de alimentación y de los productos finales y de las contribuciones fraccionadas de los grados de los tamaños verdaderos en las corrientes. Por ejemplo, la eficiencia E_o de un proceso de separación por tamaño para el material de tamaño mayor en la corriente de tamaño mayor viene dada por:

$$E_o = \frac{f_o \cdot \delta_o}{f_F \delta_F} \qquad (12.2)$$

y la eficiencia de la separación del material de tamaño menor en la corriente de tamaño menor vendrá dada por:

$$E_u = \frac{f_u(1-\delta_u)}{f_F(1-\delta_F)} \qquad (12.3)$$

La eficiencia total, E_t, del conjunto del proceso de separación por tamaños será:

$$E_t = E_u \cdot E_o \qquad (12.4)$$

La determinación de la eficiencia de la separación puede aplicarse a cada una de las fases de una clasificación por tamaños completa y a menudo se conoce como «eficiencia de grado». En determinadas circunstancias, no basta con conocer la eficiencia de grado, por ejemplo cuando se necesita un corte preciso del tamaño de las partículas. Para cuantificar la nitidez del corte en un intervalo concreto de tamaño se utiliza el «índice de nitidez». El índice de nitidez, S, puede determinarse de distintas formas, por ejemplo tomando los valores porcentuales de una curva de eficiencia de grado en los puntos 25% y 75% (L):

$$S_{25/75} = \frac{L_{25}}{L_{75}} \qquad (12.5)$$

o en otros percentiles, por ejemplo, 10% y 90%:

$$S_{10/90} = \frac{L_{10}}{L_{90}} \qquad (12.6)$$

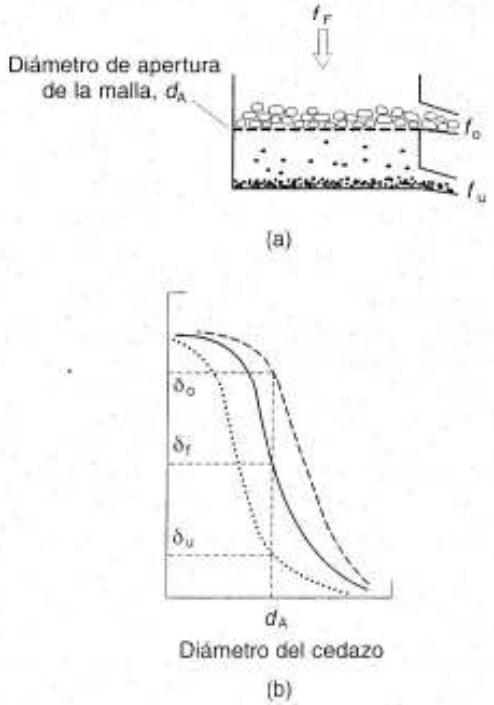


Figura 12.1 Determinación de la eficiencia de la separación por tamaños. *a)* Operación de separación; *b)* distribuciones por tamaño de los materiales de alimentación, de mayor tamaño y de menor tamaño para obtener los valores de δ_o, δ_f y δ_u.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN POR TAMAÑOS

Separación por cribado

Intervalos de separación

Se muestran en la Figura 12.2.

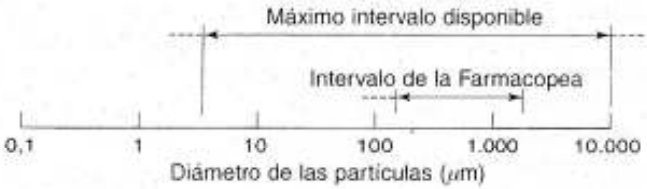


Figura 12.2 Intervalo de separación del cribado.

Fundamentos de la operación

Los fundamentos del cribado destinado al análisis del tamaño de las partículas se expusieron en el Capítulo 10. Sin embargo, pueden existir algunas diferencias entre los métodos utilizados para separar por el tamaño y los empleados para analizar dicho tamaño. La malla de alambre utilizada para la construcción de los cedazos según los *British Standards* debe tener un corte transversal circular uniforme y la malla de cribado debe poseer la fuerza adecuada para evitar la distorsión y, además, debe resistir a la acción química de cualquier material con la que se utilice. Los materiales con los que suelen construirse las mallas de cribado para el análisis del tamaño son el latón y el bronce, pero es probable que en la construcción de las mallas utilizadas en los procesos de cribado para separación por tamaños se utilice más el acero inoxidable, que también puede ser más adecuado.

En general, el uso del cribado en la separación por tamaños requiere el procesamiento de volúmenes de polvo mayores que los utilizados habitualmente en las operaciones de análisis del tamaño. Por ello, los cedazos empleados en la separación suelen tener un área mayor, en comparación con los usados en los análisis del tamaño. Existen varias técnicas para facilitar la separación eficaz de las partículas en las fracciones de tamaño adecuadas. En los procesos de cribado en seco, estas técnicas se basan en las alteraciones mecánicas del lecho del polvo y son las siguientes.

Métodos de agitación. La separación por tamaños se logra bien mediante una oscilación inducida por electricidad o una vibración de origen mecánico de las mallas de cribado, bien con un sistema de giro en el que los cedazos se adaptan a un armazón flexible conectado a un volante de inercia desequilibrado. La rotación excéntrica del volante imparte un movimiento rotatorio de pequeña amplitud y elevada intensidad al cedazo, produciendo así un giro de las partículas, que cambian continuamente de orientación. Ello incrementa las probabilidades de que pasen a través de los orificios de la malla. La salida de material de un cedazo suele ser considerablemente mayor que la que se obtiene cuando se utilizan métodos de oscilación o de vibración.

Los métodos de agitación pueden hacerse continuos inclinando la criba y utilizando salidas separadas para las corrientes de polvos de tamaño mayor y menor.

Métodos de cepillado. Se usa un cepillo para reorientar las partículas sobre la superficie de un cedazo e impedir la obstrucción de los orificios. Un solo cepillo puede rotar alrededor del punto medio de un cedazo circular o, cuando se trata de procesamientos a gran escala con uso de un cedazo cilíndrico horizontal, un cepillo espiral rota alrededor de su eje longitudinal.

Métodos de centrifugación. La acción de un rotor de alta velocidad situado en el interior de un cilindro dirige a las partículas hacia la salida de una criba cilíndrica vertical. La corriente de aire creada por el movimiento del rotor también favorece el cribado, sobre todo cuando se procesan polvos muy finos.

El cribado húmedo es otro tipo de método de separación por cribado que suele ser más eficiente que los métodos de cribado en seco.

Normalización de los polvos según el cribado

Los patrones de normalización de los polvos usados en la industria farmacéutica proceden de las farmacopeas, según las cuales «el grado de grosor o finura de un polvo se diferencia y se expresa haciendo referencia al tamaño nominal de apertura de la malla de los cedazos utilizados». Así, en la BP se especifican y describen cinco grados de polvo, que son los mostrados en la Tabla 12.1.

En algunas Farmacopeas se define otra fracción de tamaño conocida como «polvo ultrafino», para la que se requiere que el diámetro máximo de al menos el 90% de las partículas sea igual o inferior a 5 μm y que ninguna de las partículas tenga un diámetro mayor de 50 μm.

Conviene señalar que el término «número de criba» se ha utilizado en las Farmacopeas como método para cuantificar el tamaño de las partículas. Sin embargo, varias monografías emplean este término con un sentido distinto y, para evitar confusiones, siempre es deseable hacer referencia a los tamaños de las partículas según los diámetros equivalentes adecuados expresados en micrómetros.

Separación por tamaño mediante clasificación con fluido

Métodos de sedimentación

Intervalos de separación

Se muestran en la Figura 12.3.

Tabla 12.1 Grados específicos de los polvos según la British Pharmacopoeia

Descripción del grado de un polvo	Diámetro mayor de un cedazo (μm)	Diámetro del cedazo a través del que no debe para más del 40% del polvo (μm)
Grueso	1.700	355
Moderadamente grueso	710	250
Moderadamente fino	355	180
Fino	180	—
Muy fino	125	—

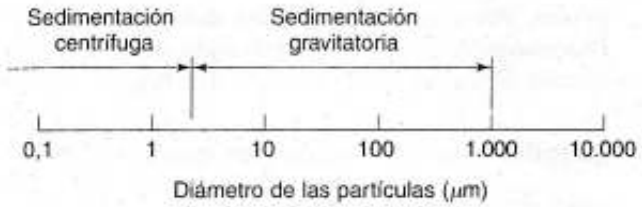


Figura 12.3 Intervalo de separación de las técnicas de sedimentación.

Fundamentos de la operación

Los fundamentos de la clasificación con líquidos usando métodos de sedimentación se describieron en el Capítulo 10. En la separación por tamaño mediante sedimentación se utilizan las diferencias entre las velocidades de asentamiento de las partículas de diámetros distintos, lo que puede relacionarse con las ecuaciones de Stokes (véanse ecuaciones 10.9 y 10.10).

Una de las formas más sencillas de clasificación por sedimentación es la que utiliza una cámara que contiene una suspensión de partículas sólidas en un líquido, que suele ser agua. Después de un tiempo preestablecido, las partículas menores de un diámetro dado pueden recuperarse con una pipeta colocada a una distancia fija bajo la superficie del líquido. Si en lugar de la pipeta se dispone de un mecanismo de bomba, será posible recoger fracciones de tamaño de forma continua.

Otra posibilidad consiste en realizar la separación simple eliminando la capa superior de la suspensión líquida tras el intervalo deseado. Los inconvenientes de estos métodos simples son que existen procesos de lotes y fracciones de partículas separadas que no pueden recogerse, ya que las muestras contienen partículas de todos los diámetros hasta el diámetro limitante y no intervalos de tamaño concretos.

Técnicas alternativas

Una técnica alternativa consiste en usar una cámara de asentamiento continuo, de forma que las partículas en suspensión penetren en un contenedor plano, tal como se muestra en la Figura 12.4. El número de Reynolds de

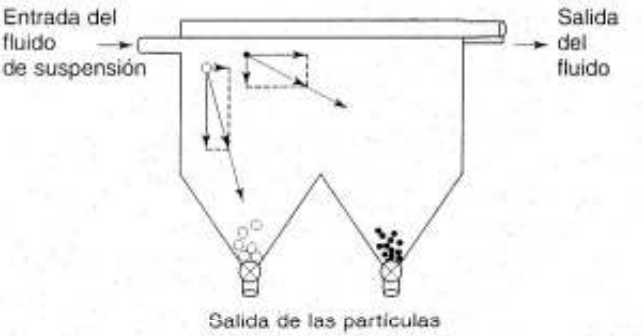


Figura 12.4 Cámara de asentamiento continuo con los vectores del movimiento de las partículas de distintos tamaños.

partículas del sistema ($\rho u d_{\text{partícula}}/\eta$) es inferior a aproximadamente 0,2, lo que hace que se produzca un flujo rectilíneo. Las partículas que penetran por la parte superior de la cámara sufren el efecto de una fuerza que puede dividirse en dos componentes: un componente horizontal de velocidad de la partícula, que es igual a la velocidad del líquido de suspensión, y un componente vertical que corresponde a la velocidad de asentamiento de Stokes y que es distinta para cada tamaño de partícula. Estos dos componentes son constantes para cada partícula, por lo que la vía de asentamiento vendrá dada por una curva cuya pendiente dependerá del diámetro de la partícula. Las partículas más gruesas son las que siguen la vía de asentamiento más pendiente y sedimentarán más cerca de la entrada, mientras que las partículas más finas, con un menor componente de velocidad de Stokes, seguirán las vías de asentamiento más lentas y sedimentarán más lejos de la corriente de alimentación del líquido de la suspensión (Figura 12.4). Las partículas separadas en distintos puntos de descarga de tipo tolva pueden ser eliminadas de manera continua.

La fuerza de la gravedad no basta para que las partículas más finas sedimenten de manera eficaz, debido a la difusión browniana. Para aumentar la fuerza de sedimentación pueden utilizarse métodos de centrifugación, que separan las partículas de distintos tamaños en el intervalo submicrométrico.

Para eliminar cortes de un solo tamaño de la corriente de fluido pueden utilizarse centrífugas cilíndricas sencillas, pero cuando se desea que la separación cubra un número más amplio de intervalos de tamaño, hay que recurrir a centrífugas de varias cámaras. Estas centrífugas disponen de varios cilindros de giro con diámetros distintos, instalados en el interior de una cámara cerrada (Figura 12.5). Las partículas finas suspendidas en el líquido se introducen en la parte superior del cilindro interno o central. Como en la sedimentación por gravedad de flujo continuo, las partículas se ven sometidas a una fuerza de dos componentes, uno debido al flujo de fluido y el otro debido, en este caso, a la fuerza centrífuga. Las partículas más gruesas siguen las trayectorias más planas y son transportadas a las paredes del cilindro interno (Figura 12.6); todas las demás quedan en el líquido y fluyen hacia la base del cilindro y, a través de un deflector o un vertedor, penetran en la parte superior del cilindro siguiente, en el que la fuerza centrífuga es mayor. Esta secuencia continúa hasta que sólo las partículas más finas llegan al cilindro rotatorio más externo.

Otro tipo de método de sedimentación es el que aprovecha la separación de las partículas dispersas en el aire y se conoce como ***clasificación aérea mecánica.***

Normalización de los polvos según la separación por sedimentación

En las Farmacopeas no existen patrones de referencia generales para la separación por tamaño mediante sedimentación. Sin embargo, con el fin de limitar el grosor del

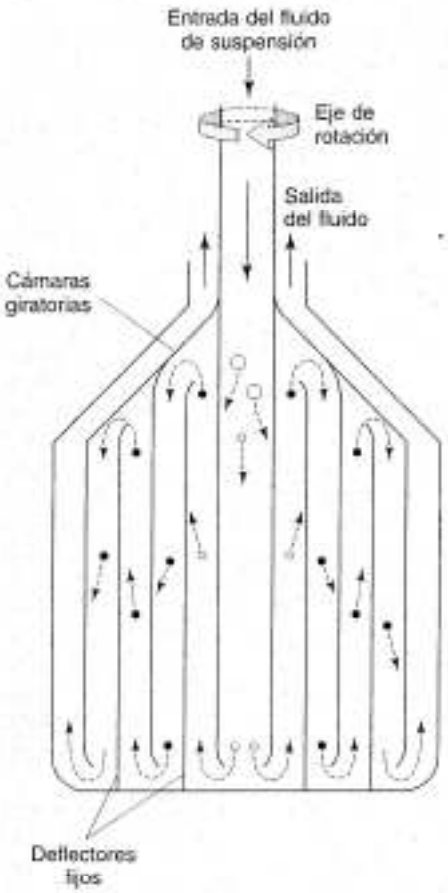


Figura 12.5 Centrífuga de separación de varias cámaras.

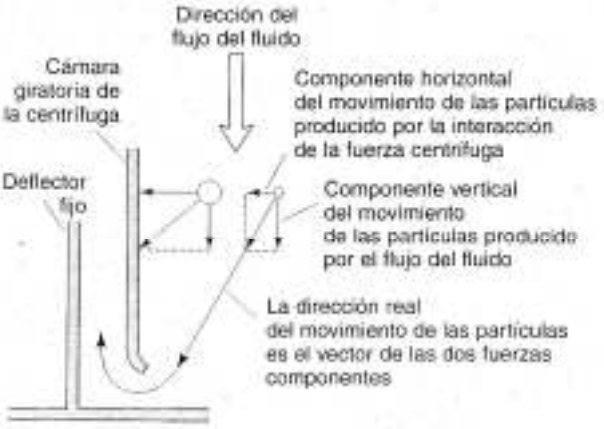


Figura 12.6 Centrífuga de varias cámaras: influencia del tamaño de las partículas en su movimiento.

polvo, se aplican pruebas al caolín ligero. El caolín ligero debe consistir en partículas finas, en parte porque se usa en forma de suspensión y en parte porque se utiliza en terapéutica por sus propiedades adsortivas, que dependen del área de superficie y, por tanto, del tamaño de sus partículas. Por ejemplo, la prueba descrita en la *British Pharmacopoeia* utiliza una adaptación del método de la cámara de sedimentación de lote descrita más adelante.

Métodos de separación por decantación

Intervalos de separación

Se muestran en la Figura 12.7.

Fundamentos de la operación

En los métodos de sedimentación, el fluido permanece estacionario y la separación de las partículas según sus distintos tamaños depende sólo de la velocidad de las mismas. Por tanto, la división de las partículas en fracciones de tamaño depende del ***tiempo*** de sedimentación.

La decantación es una técnica en la que el fluido fluye en dirección opuesta al movimiento de sedimentación, de forma que en los aparatos de decantación gravitatoria, las partículas se mueven verticalmente en sentido descendente, mientras que el fluido viaja verticalmente hacia arriba. Si la velocidad en sentido ascendente del fluido es menor que la velocidad de asentamiento de la partícula, se producirá sedimentación y la partícula se desplazará hacia abajo en contra del flujo de fluido. Por el contrario, si la velocidad de asentamiento de la partícula es inferior a la velocidad de ascenso del fluido, la partícula se moverá hacia arriba, acompañando a aquél. Así pues, con este método, las partículas se dividen en distintas fracciones de tamaño dependiendo de la ***velocidad*** del fluido. En la Figura 12.8 se comparan los métodos de sedimentación y decantación. En esta figura, las flechas son vectores y muestran la dirección y magnitud del movimiento de las partículas. La figura revela que si una partícula está suspendida en un fluido que se mueve hacia arriba en una columna, se producirá un corte claro en dos fracciones de partículas según sus tamaños. En la práctica no ocurre así, ya que existe una distribución de las velocidades a lo largo del tubo en el que se desplaza el fluido, de forma que la más alta se encuentra en el centro del tubo y la menor, en su periferia. Por tanto, el tamaño de las partículas que se separan depende de su posición en el tubo, las mayores en el centro y las menores en el exterior. En la práctica, puede verse que las partículas se elevan con el fluido y después se desplazan hacia las paredes del tubo,



Figura 12.7 Intervalos de separación de los métodos de decantación.

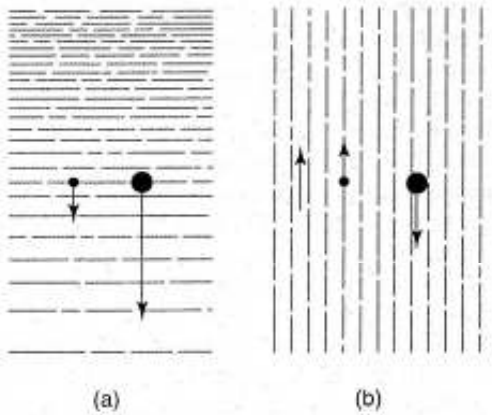


Figura 12.8 Comparación entre sedimentación *a)* y decantación *b)*.

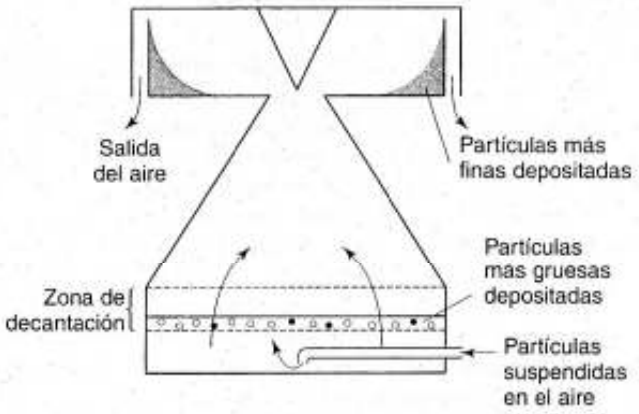


Figura 12.10 Decantador de flujo aéreo ascendente.

donde la velocidad es menor, y allí comienzan a caer. Se produce una separación en dos fracciones de tamaño, pero el corte por tamaño no se define con claridad. La valoración de la nitidez de los cortes por tamaño se ha expuesto con detalle antes.

La separación de los polvos en fracciones de distintos tamaños puede efectuarse usando varios equipos de separación por decantación conectados en serie. La suspensión se introduce por la parte inferior de la columna más estrecha hasta que rebosa por arriba hacia la parte inferior de la columna del diámetro siguiente, y así sucesivamente (Figura 12.9). Como el flujo de masa permanece igual, la velocidad del líquido disminuye a medida que aumenta el diámetro de la columna y, por tanto, se separan las partículas de tamaño decreciente.

Técnicas alternativas

Para la decantación de las partículas solubles de distintos intervalos de tamaño puede utilizarse aire en lugar de agua. Existen varios tipos de decantadores por aire, que difieren según los patrones del flujo de gas que utilizan. La Figura 12.10 muestra un ejemplo de decantador por flujo de aire ascendente. Las partículas se mantienen en una malla de soporte a través de la cual pasa el aire. La clasificación se produce a una distancia muy corta de la malla y cualquier partícula que permanezca atrapada en la corriente de aire sufrirá una aceleración hacia la cámara de recogida, pasando a través de una sección cónica del tubo. La separación posterior de las partículas finas que aún permanecen atrapadas en el flujo de aire puede hacerse más tarde, utilizando distintas velocidades del gas.

A veces se desea separar partículas más finas de las que permite la decantación gravitatoria, y en estos casos puede recurrirse a métodos de centrifugación a contracorriente. Las partículas suspendidas en al aire se introducen a gran velocidad en un dispositivo toroideo hueco rotatorio, tangenciales a la pared externa. Las partículas más gruesas se mueven hacia las paredes en contra de la espiral de aire que se dirige hacia dentro, que deja el decantador en el centro. La fracción de partículas del tamaño deseado puede separarse seleccionando la velocidad adecuada del flujo de aire y la velocidad del rotor.

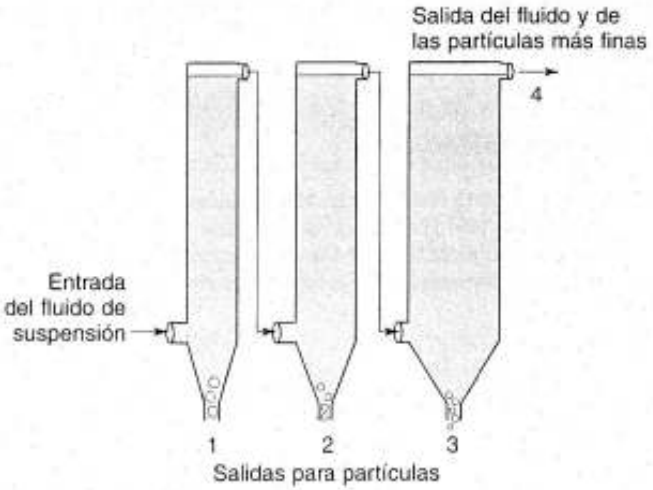


Figura 12.9 Decantación de varios pasos. Los orificios de salida para partículas 1 a 4 recogen fracciones de tamaño descendente.

Métodos ciclónicos

Intervalo de separación

Se muestra en la Figura 12.11.

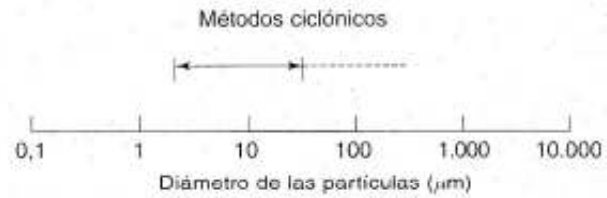


Figura 12.11 Intervalos de separación en los métodos ciclónicos.

Fundamentos de la operación

La separación ciclónica puede adoptar la forma de un proceso de decantación por centrifugación similar al antes descrito o de un proceso de sedimentación centrífuga en el que las partículas sedimentan por fuera de una corriente helicoidal de gas o líquido.

Es probable que el tipo más frecuente de separador ciclón utilizado para diferenciar partículas en las corrientes de fluidos sea el ciclón de flujo inverso (Figura 12.12). En este sistema, las partículas suspendidas en aire o líquido suelen introducirse tangencialmente por la sección cilíndrica superior del aparato, donde la velocidad relativamente alta del fluido produce un torbellino que lanza a las partículas sólidas hacia las paredes del separador. Las partículas son forzadas hacia abajo en dirección a la sección cónica del tubo debido al flujo de fluido; en este proceso, las interacciones de la gravedad son relativamente insignificantes. En el extremo de la sección cónica, la velocidad del torbellino es superior a la crítica que le impide salir a través de la estrecha apertura, por lo que se forma un torbellino interno que retrocede por el tubo y sale por un paso central o buscador del torbellino. Las partículas más gruesas se separan de la corriente del fluido y salen del aparato por la salida de polvo, mientras que las partículas más finas permanecen atrapadas en la corriente del fluido y abandonan el ciclón a través del buscador del torbellino. En algunos casos, se deja que la parte superior del torbellino penetre en un colector conectado a la base del separador, pero las partículas más gruesas siguen apartándose de la corriente del fluido y permanecen en el colector. Para separar las partículas de un polvo en diferentes intervalos de tamaño pueden utilizarse varios ciclones con velocidades de flujo y dimensiones distintas.

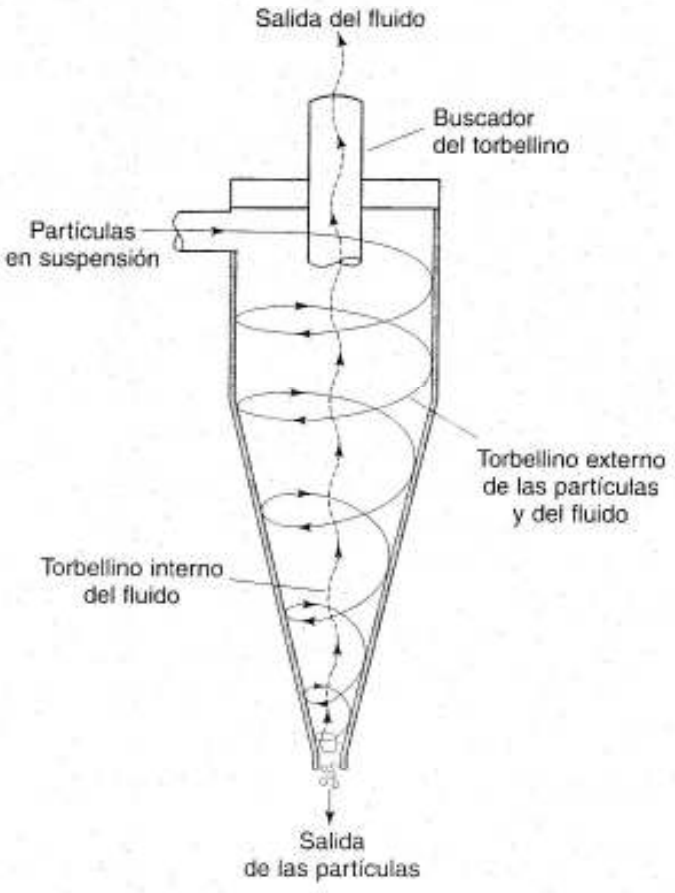


Figura 12.12 Separación en ciclón de flujo invertido.

SELECCIÓN DE UN PROCESO DE SEPARACIÓN POR TAMAÑO

Los requisitos de las Farmacopeas pueden limitar la selección de un método específico de separación, pero en general el que debe elegirse es el más eficiente en relación con las propiedades de las partículas. De ellas, el tamaño es especialmente importante, ya que cada método de separación es el más eficiente para un determinado intervalo de tamaño.

Las partículas que se acaban de someter a una reducción del tamaño se encuentran ya suspendidas en un fluido, sea aire o agua, por lo que pueden separarse rápidamente con un método de decantación o un ciclón, de forma que el material de mayor tamaño pueda ser devuelto a la trituradora.

Otra posibilidad es que muchos de los polvos utilizados en farmacia son solubles en agua, lo que limita la separación por tamaño a los métodos de clasificación con aire.

BIBLIOGRAFÍA

Allen, T. (1981) *Particle Size Measurement*, 3rd edn, Chapman and Hall, London and New York.

Svarovsky, L. (1981) *Solid Gas Separation (Handbook of Powder Technology*, Vol. 3), Elsevier, Amsterdam.

13
Mezclado

Andrew Twitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Fundamentos del mezclado 183
Importancia del mezclado 183
Definición y objetivos del mezclado 183
Tipos de mezclas 184
Mezclas positivas 184
Mezclas negativas 184
Mezclas neutras 184
El proceso de mezclado 184
Escala de escrutinio 185
Tratamiento matemático de los procesos de mezclado 187
Cálculo del tamaño de las partículas necesario cuando se formula una forma farmacéutica 188
Valoración del grado de mezcla 188

Mecanismos de mezclado y segregación 189
Polvos 189
Líquidos 190
Segregación de los polvos (separación) 190
Efectos del tamaño de las partículas 190
Efectos de la densidad de las partículas 191
Efectos de la forma de las partículas 191
Mezclado ordenado 192
Segregación en las mezclas ordenadas 192

Mezcla de polvos 193
Consideraciones prácticas 193
Equipos para el mezclado de polvos 193
Mezcladores rotatorios 193
Mezcladores-granuladores de alta velocidad 194
Mezcladores de lecho fluidificado 195
Mezcladores agitadores 195
Escalas en la mezcla de polvos 195

Mezcla de líquidos y suspensiones miscibles 196
Mezcladores de propulsión 196
Mezcladores de turbina 196
Mezcladores en línea 197

Mezcla de semisólidos 197
Mezcladores para semisólidos 197
Mezcladores planetarios 197
Mezclador de hoja en sigma 197

Referencias 198

Bibliografía 198

FUNDAMENTOS DEL MEZCLADO

Importancia del mezclado

Son muy pocos los productos farmacéuticos formados por un solo componente. En la inmensa mayoría de los casos son necesarios varios ingredientes para que la forma farmacéutica funcione de la forma adecuada. Por ejemplo, si una compañía farmacéutica desea producir una forma farmacéutica en comprimido a partir de un fármaco que es activo en dosis de 1 mg, deberá añadir otros componentes (p. ej., diluyentes, adherentes, desintegrantes y lubricantes), tanto para hacer posible la fabricación del producto como para que éste pueda ser manipulado por el paciente. Siempre que un producto contenga más de un componente será necesario que pase por una fase de mezclado o combinación durante su proceso de fabricación. La función de estas mezclas puede consistir en asegurar una distribución del componente activo y un aspecto homogéneo o hacer que la forma farmacéutica libere el fármaco en el lugar adecuado y a la velocidad deseada. Por tanto, la unidad de mezclado interviene en algún momento de la producción de la práctica totalidad de los preparados farmacéuticos, lo que se ilustra a continuación con una lista de productos en los que invariablemente se utilizan procesos de mezclado de algún tipo:

- Comprimidos, cápsulas, sobres e inhaladores de polvo seco: mezclas de partículas sólidas (mezcla de polvos).
- Jarabes: mezclas de líquidos miscibles.
- Emulsiones y cremas: mezclas de líquidos no miscibles.
- Pastas y suspensiones: dispersiones de partículas sólidas.

En este capítulo se considerarán los objetivos de la operación de mezclado, la formación de las mezclas y los procedimientos empleados para producir y mantener mezclas satisfactorias.

Definición y objetivos del mezclado

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicial-

mente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad (partícula, molécula, etc.) de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los demás componentes.

Si ello se consigue, se producirá una situación teórica «ideal», es decir, ***la mezcla perfecta.*** Sin embargo, como se constatará más adelante, este estado idóneo no suele alcanzarse en la práctica, además de que a menudo no es necesaria y que a veces es incluso indeseable (p. ej., mezclas de lubricantes con gránulos en un comprimido; véase Capítulo 27).

La medida en que se intente alcanzar la situación «ideal» dependerá del producto que se desea fabricar y del objetivo de la operación de mezclado. Por ejemplo, si se pretende mezclar una pequeña cantidad de un fármaco potente en un polvo, el grado de mezclado debe ser elevado para garantizar la obtención de dosis constantes. De igual manera, cuando se dispersan dos líquidos inmiscibles o se dispersa un sólido en un líquido, es necesario que el producto esté bien mezclado para asegurar su estabilidad. Por otra parte, cuando se mezclan lubricantes durante la producción de un comprimido, se corre el riesgo de que el mezclado sea excesivo y que el producto final sea un comprimido débil con un mayor tiempo de desintegración.

Tipos de mezclas

Las mezclas pueden clasificarse en tres tipos.

Mezclas positivas

Las mezclas positivas están formadas por materiales, como gases o líquidos miscibles, que se mezclan de forma ***espontánea*** e ***irreversible*** por difusión, y que tienden a aproximarse a la mezcla perfecta. Cuando el tiempo de mezclado es ilimitado, no es necesario aportar energía para conseguir mezclas positivas, aunque sí habrá que aportarla si se desea recortar el intervalo preciso para obtener el grado de mezcla deseado. En general, los materiales que forman mezclas positivas no plantean problemas durante la fabricación del producto.

Mezclas negativas

En las mezclas negativas, los componentes tienden a separarse. Si ello ocurre con rapidez, será necesario un aporte continuo de energía para mantener la dispersión adecuada de los componentes como sucede, por ejemplo, en una suspensión del tipo de la loción de calamina, consistente en una dispersión de sólidos en un líquido de escasa viscosidad. En otras mezclas negativas, los componentes tienden a separarse con gran lentitud, por ejemplo en las emulsiones, cremas y suspensiones viscosas. En general, las mezclas negativas son más difíciles de producir y mantener y requieren un grado mayor de eficiencia de mezclado que las mezclas positivas.

Mezclas neutras

Las mezclas neutras son las que tienen un comportamiento estático, de forma que sus componentes no tienden a mezclarse de forma espontánea ni a segregarse una vez lograda la mezcla. Ejemplos de este tipo de mezclas son los polvos mezclados, las pastas y las pomadas.

Conviene señalar que el tipo de mezcla puede cambiar durante el procesamiento. Por ejemplo, si la viscosidad aumentara, la mezcla podría cambiar de negativa a neutra. De la misma forma, si el tamaño de las partículas, el grado de humedad o la tensión superficial del líquido varían, también podrá hacerlo el tipo de mezcla.

El proceso de mezclado

Para estudiar los fundamentos del proceso de mezclado se planteará una situación que requiere la mezcla de cantidades iguales de dos componentes en polvo del mismo tamaño, forma y densidad y en la que la única diferencia es el color. Como es lógico, esta situación no ocurre en la práctica, pero servirá para simplificar la exposición del proceso de mezclado y permitirá hacer algunas consideraciones importantes, ilustradas con ayuda del análisis estadístico.

Imaginando que estos dos componentes son cubos coloreados, será posible hacer una representación bidimensional del estado inicial no mezclado o completamente segregado, tal como se puede observar en la Figura 13.1(a).

Por definición, en este caso, la situación ideal o ***muestra perfecta*** sería el estado en que cada partícula se encontrara junto a una partícula del otro componente (es decir, cada partícula está en la vecindad más íntima posible con una partícula del otro componente). Esta situación se muestra en la Figura 13.1(b), en la que los componentes se han distribuido de la forma más homogénea posible. Si la mezcla se representara en tres dimensiones, por detrás y delante de cada partícula gris habría una partícula blanca y viceversa.

Sin embargo, la mezcla de polvos es un proceso «de probabilidad» y aunque podría darse la situación mostrada en la Figura 13.1(b), las probabilidades en contra son tan grandes que, desde un punto de vista práctico, puede considerarse imposible. Por ejemplo, si sólo existen 200 partículas la probabilidad de que se produzca una mezcla perfecta será de 1 en 10^{60}, similar a la de que se produzca la situación mostrada en la Figura 13.1(a) tras un mezclado prolongado. En la práctica, es probable que los componentes del mejor tipo de mezcla factible aparecieran distribuidos de una forma similar a la indicada en la Figura 13.1(c). Este tipo de mezcla se llama ***mezcla aleatoria*** y se define como una mezcla en la que la ***probabilidad*** de seleccionar un tipo concreto de partícula es la ***misma*** en todas las posiciones de la mezcla e igual a la ***proporción*** de dichas partículas en la mezcla total.

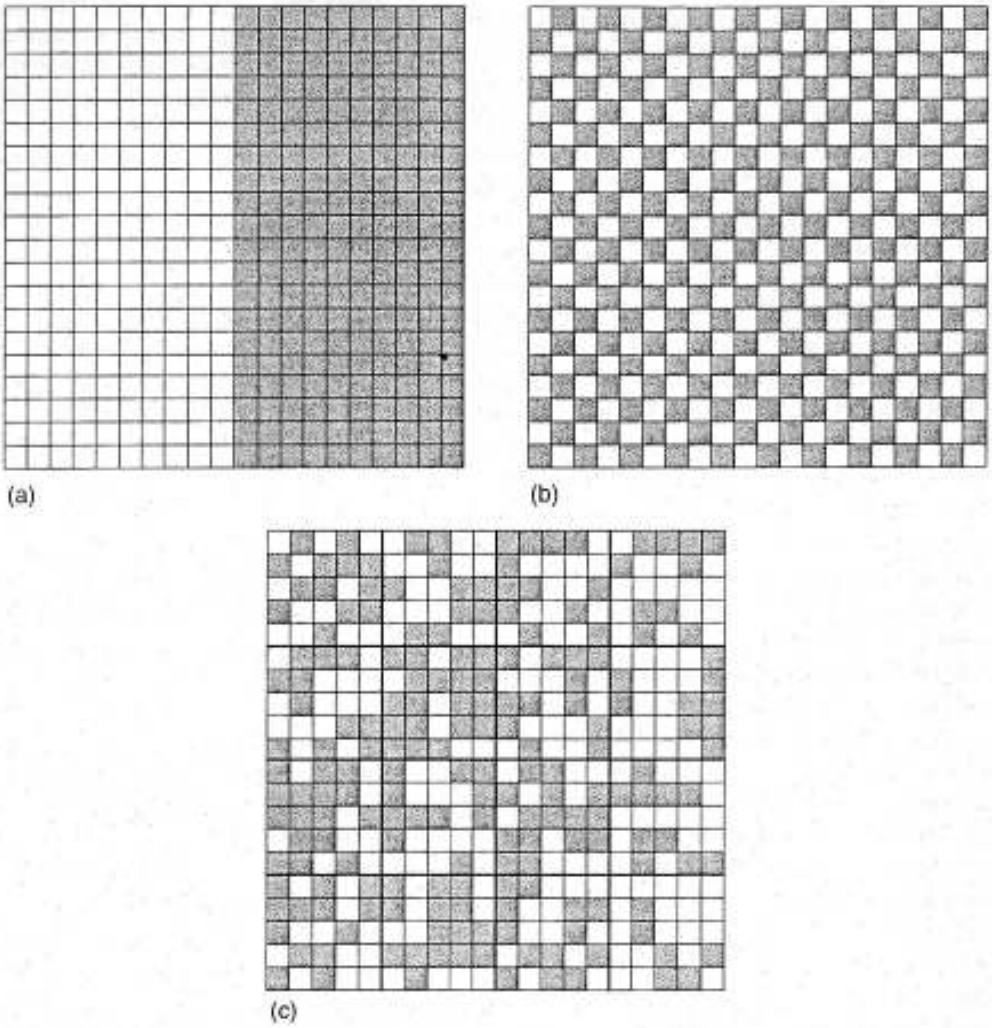


Figura 13.1 Diferentes estados de la mezcla de polvos. *a)* Segregación completa. *b)* Mezcla ideal o «perfecta». *c)* Mezcla aleatoria.

Si se seleccionan dos partículas adyacentes de la mezcla aleatoria mostrada:

- La probabilidad de obtener dos partículas grises es = 1 de 4 (25%).
- La probabilidad de obtener dos partículas blancas es = 1 de 4 (25%).
- La probabilidad de obtener una de cada color es = 2 de 4 (50%).

Si se seleccionaran dos partículas adyacentes de una mezcla perfecta, una de ellas sería siempre gris y la otra, siempre blanca.

Por tanto, si las muestras procedentes de una mezcla aleatoria sólo contienen dos partículas, en el 25% de los casos la muestra no tendrá partículas blancas y en el 25% no tendrá partículas grises.

Puede verse que, en la práctica, los componentes no están distribuidos de una manera tan perfectamente homogénea, es decir, que no existe una mezcla completa. Sin embargo, desde un punto de vista general, puede decirse que los componentes están mezclados, ya que en la muestra total [Figura 13.1(c)], las cantidades de cada componente son aproximadamente similares (48,8% gris y 51,2% blanco). Sin embargo, si se considera que la Figura 13.1(c) está formada por 16 bloques de 25 partículas, podrá observarse que el número de partículas grises en los bloques varía entre 6 y 19 (es decir, del 24% al 76% del número total de partículas de cada bloque). Un examen cuidadoso de la Figura 13.1(c) revela que a medida que aumenta el número de partículas en la muestra, más se acerca a la proporción de cada componente que habría en una mezcla perfecta. Ésta es una consideración muy importante para el mezclado de polvos y se estudiará con más detalle en la sección siguiente.

Escala de escrutinio

A menudo, el proceso de mezclado produce una gran «masa» de mezcla que después de divide en dosis unitarias individuales (p. ej., comprimidos, cápsulas o cucharadas de 5 ml) y es importante que cada unidad posológica contenga la cantidad o concentración correctas de los componentes activos. Son el peso o el volumen de la ***unidad de dosificación*** los que dictan el grado en que es necesario examinar o analizar la muestra para garan-

tizar que contiene la dosis o concentración correctas. Este peso o volumen se conocen como ***escala de escrutinio*** y corresponden a la cantidad de material en la que importa la calidad del mezclado. Por ejemplo, si el peso unitario de un comprimido es de 200 mg, será necesario analizar una muestra de 200 mg de la mezcla para comprobar que ésta es adecuada; por tanto, la escala de escrutinio será de 200 mg.

El número de ***partículas*** de la escala de escrutinio depende del peso de la muestra y del tamaño y la densidad de las partículas y aumenta en proporción directa al peso de la muestra y en proporción inversa al tamaño y densidad de las partículas. Este número debe ser suficiente para garantizar que la desviación con respecto a la dosis preestablecida será mínima en las formas farmacéuticas.

Otro factor importante a considerar cuando se lleva a cabo un proceso de mezclado es la proporción del componente activo en la forma farmacéutica/escala de escrutinio. Así lo demuestran la Figura 13.2 y la Tabla 13.1, que indica asimismo la importancia del número de partículas en la escala de escrutinio.

La Figura 13.2 corresponde a una mezcla aleatoria en la que sólo existe 10% de partículas grises. Si se examinan bloques de 25 partículas, se observará que el número de partículas grises varía entre 0 y 8, es decir, de 0% a 32%. Por tanto, el número de partículas grises expresado como porcentaje del contenido teórico varía entre 0% y 320%, intervalo considerablemente mayor que el de 48% a 152% obtenido cuando la proporción de partículas grises oscilaba de 0,5% a 50% [Figura 13.1(c)].

En la Tabla 13.1 puede verse que el contenido de un componente activo menor (presente en una proporción de una parte por 1.000, es decir, 0,1%) varía de manera típica según el número de partículas en la escala de escrutinio cuando se hace un muestreo de una mezcla aleatoria. En el ejemplo considerado, cuando existen 1.000 partículas en la escala de escrutinio, 3 muestras no contienen componente activo y 2 tienen una cantidad doble de la que debería haber. Cuando el número de partículas en la escala de escrutinio es de 10.000, la desviación disminuye, pero las muestras aún pueden mostrar desviaciones de 10 partículas en ± 50% con respecto al contenido teórico. Incluso con 100.000 partículas, la desviación con respecto al contenido teórico puede ser ± 15%, lo que es inaceptable en una mezcla farmacéutica. Las dificultades del mezclado de sustancias potentes podrá apreciarse mejor si se tiene en cuenta que en un comprimido de 200 mg de peso pueden existir sólo unas 75.000 partículas de 150 μm de diámetro.

Tabla 13.1 Número de partículas de un componente activo menor presentes en las muestras tomadas de una mezcla aleatoria de polvo a 1:1.000 con distinto número de partículas en la escala de escrutinio

Número de la muestra	Número de partículas en la escala de escrutinio		
	1.000	10.000	100.000
1	1	7	108
2	0	10	91
3	1	15	116
4	2	8	105
5	0	13	84
6	1	10	93
7	1	6	113
8	2	5	92
9	0	12	104
10	1	13	90

Las cifras de la tabla corresponden al número de partículas del componente menor presente en las muestras.

La información contenida en las Figuras 13.1 y 13.2 y la Tabla 13.1 permite extraer dos conclusiones importantes:

1. Cuanto menor sea la proporción de componente activo presente en la mezcla, más difícil será lograr una desviación aceptablemente baja del contenido del mismo.
2. Cuanto mayor sea el número de partículas existentes en una unidad de dosificación o escala de escrutinio, menor será la desviación en el contenido.

Por tanto, una forma de reducir la desviación podría consistir en aumentar el número de partículas en la escala de escrutinio, reduciendo el tamaño de las partículas. Sin embargo, este procedimiento puede causar su agregación por el aumento de cohesión que se produce cuando las partículas son muy pequeñas, lo que a su vez disminuye la facilidad de mezclado.

Conviene señalar que, en el caso de los líquidos, es probable que muestras incluso muy pequeñas contengan muchos millones de «partículas». Por tanto, es probable que en los líquidos miscibles la desviación en el contenido sea muy pequeña, incluso aunque la mezcla

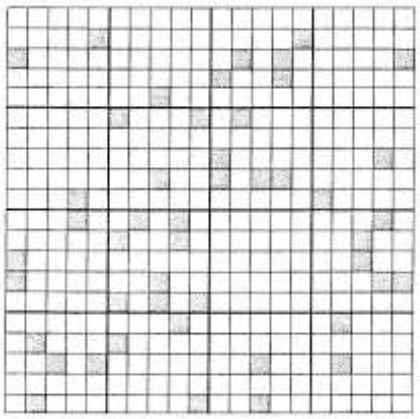


Figura 13.2 Distribución de las partículas en una mezcla aleatoria representativa que contiene un 10% de ingrediente activo.

sea aleatoria. Los efectos de la difusión en los líquidos miscibles procedentes de la existencia de gradientes de concentración en un sistema no mezclado hacen que el líquido resultante tienda a formar una mezcla perfecta.

Tratamiento matemático de los procesos de mezclado

Es necesario tener en cuenta que siempre existe una cierta variación en la composición de las muestras extraídas de una mezcla aleatoria. Durante la formulación y el procesamiento de un preparado, el objetivo consiste en minimizar esta variación hasta un grado aceptable mediante la selección de una escala de escrutinio, un tamaño de las partículas y un procedimiento de mezclado (elección del mezclador, velocidad de rotación, etc.) adecuados. En la sección siguiente se utilizará un sistema estadístico simplificado para ilustrar algunos de los factores que influyen en la variación de las dosis dentro de un lote de una forma farmacéutica y demostrar las dificultades que plantean los fármacos que son activos en dosis bajas (es decir, los fármacos potentes).

Considérese la situación en la que se toman muestras de una mezcla aleatoria en la que las partículas son todas del mismo tamaño, forma y densidad. La variación de la proporción de un componente en las muestras extraídas de la mezcla aleatoria puede calcularse con la fórmula:

$$\mathrm{DE} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \qquad (13.1)$$

donde DE es la desviación estándar de la proporción del componente en las muestras (desviación del contenido en la muestra), p es la proporción del componente en la mezcla total y n es el número total de partículas en la muestra.

La ecuación 13.1 demuestra que cuando el número de partículas presentes en la muestra aumenta, la desviación estándar disminuye (es decir, la variación del contenido de la muestra es menor), tal como reflejaban los datos previos de la Figura 13.2 y de la Tabla 13.1. En cuanto al efecto de la proporción del componente activo en la muestra, la situación no es tan clara según la ecuación 13.1. Cuando p disminuye, también lo hace el valor de la desviación estándar del contenido, lo que puede llevar a la conclusión incorrecta de que conviene que la proporción del componente activo sea baja. Un parámetro de valoración más útil es el porcentaje del coeficiente de variación (%CV), que indica la desviación media, expresada como porcentaje, de la cantidad media de componente activo en las muestras. Así, %CV = (desviación estándar del contenido/contenido medio) × 100. El valor del %CV aumenta a medida que p disminuye.

Considérese la situación en la que n = 100.000 y p = 0,5. Usando la ecuación 13.1, pueden calcularse una DE = $1{,}58 \times 10^{-3}$ y un %CV = $(1{,}58 \times 10^{-13}/0{,}5) \times$ × 100 = 0,32%. Así pues, por término medio el contenido se desviará del contenido medio en 0,32%, un valor aceptablemente bajo para un producto farmacéutico.

Sin embargo, si p se reduce a 0,001 y n permanece en 100.000, la DE disminuirá a $9{,}99 \times 10^{-5}$, pero el %CV = = $(9{,}99 \times 10^{-5}/0{,}001) \times 100$ = 10%. En este caso, el contenido se desviará del contenido teórico en una media de 10%, valor inaceptable para un producto farmacéutico.

Podría pensarse que la variación del contenido disminuirá si se incrementa el tamaño de la muestra (escala de escrutinio), pues de ese modo aumentará también el número de partículas de cada muestra. Sin embargo, la dosis de un medicamento es fija y cualquier aumento del tamaño de la muestra daría lugar a una reducción de la proporción del componente activo. La consecuencia de aumentar el tamaño de la muestra depende de la proporción inicial del componente activo. Si, en principio, p es relativamente alto, el aumento del tamaño de la muestra causará un incremento del %CV del contenido. Si p es pequeño, el aumento del tamaño de la muestra tendrá un escaso efecto, como puede comprobarse sustituyendo los valores correspondientes en la ecuación 13.1.

En una mezcla verdaderamente aleatoria, el contenido de las muestras extraídas de ella seguirá una distribución normal. Con una distribución normal, el 68,3% de las muestras se encontrarán en ± 1 DE de la proporción global del componente *(p)*, el 95,5% estará dentro de ± 2 DE de p y el 99,7% de las muestras se situará dentro del intervalo de ± 3 DE de p. Por ejemplo, si p = 0,5, y la desviación estándar del contenido es 0,02, la proporción del componente se encontrará entre 0,44 y 0,56 en el 99,7% de las muestras. En otras palabras, si se analizan 100 muestras, 997 tendrán contenidos de fármaco comprendidos entre 44% y 56% (media, 50%).

Una especificación típica de un producto farmacéutico es que la desviación del componente activo no debe ser mayor de ± 5% de la media o contenido especificado; por tanto, la desviación aceptable es = $p \times (5/100)$ o $p \times 0{,}05$. (Nota: este valor no significa lo mismo que una desviación estándar de 5%.)

Si el componente activo representa la mitad del peso de la forma farmacéutica (p = 0,5) de un preparado y se requiere que el 99,7% de las muestras se encuentren en el intervalo de ± 5% de p, podrá calcularse el número de partículas que debe tener el producto de la forma descrita a continuación.

Como 99,7% de las muestras se encontrarán en el intervalo de ± 3 DE y ± 5% de p, es posible utilizar la ecuación 13.2 para calcular la desviación estándar requerida:

$$3 \times \mathrm{DE} = p \times (\%\ \text{aceptable de desviación}/100) \qquad (13.2)$$

En este caso, $3 \times \mathrm{DE} = 0{,}5 \times 0{,}05$

así
$$\frac{0{,}5 \times 0{,}05}{3} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

$$6{,}94 \times 10^{-3} = 0{,}5\,(1 - 0{,}5)/n$$

y por tanto, n = 3.600.

El cálculo anterior indica que para estar seguro al 99,7% de que el contenido se encuentra en el intervalo de ± 5% de la cantidad teórica, el número de partículas que debe existir en cada muestra o forma farmacéutica es igual a 3.600.

Sin embargo, cuando el producto contiene un fármaco potente en el que $p = 1 \times 10^{-3}$, el número de partículas necesarias para cumplir el mismo criterio puede calcularse en $3{,}6 \times 10^6$.

Cálculo del tamaño de las partículas necesario cuando se formula una forma farmacéutica

La información anterior permite calcular el tamaño de las partículas necesario para que una formulación pueda cumplir las especificaciones deseadas. Por ejemplo, imaginemos que es necesario producir un comprimido de 50 mg de peso que contiene 50 μg de un esteroide potente y que las especificaciones del producto exigen que 99,7% de los comprimidos contengan entre 47,5 μm y 52,5 μm de principio activo. Si la densidad media de las partículas de los componentes es 1,5 g/cm^3 (1.500 kg/m^3), ¿qué tamaño de partícula deberán tener el esteroide y el excipiente?

Como en un comprimido de 50 mg existen 50 μg de esteroide, la proporción del componente activo *(p)* es de 1×10^{-3}. La especificación permite que el contenido varíe en ± 2,5 μg, por lo que la desviación porcentual autorizada es (2,5/50) × 100 = 5%. En estas circunstancias, y como se demostró en la sección anterior, el número de partículas que debe contener el comprimido será $3{,}6 \times 10^6$, siempre que la mezcla conseguida sea aleatoria. Por tanto, el comprimido de 50 mg debe contener al menos $3{,}6 \times 10^6$ partículas y cada una de ellas debe pesar menos de $50/3{,}6 \times 10^6$ mg = $1{,}39 \times 10^{-5}$ mg = $1{,}39 \times 10^{-11}$ kg. Como la densidad de una partícula es igual a la masa/volumen, el volumen de cada partícula debe ser inferior a $1{,}39 \times 10^{-11}/1.500$ m^3 = $9{,}27 \times 10^{-15}$ m^3.

El volumen de una partícula (admitiendo que sea esférica) es $4\pi r^3/3$, por tanto,

r^3 debe ser $< 9{,}27 \times 10^{-15} \times 3/4\pi$,
$r^3 < 2{,}21 \times 10^{-15}$ m^3 y
$r < 1{,}30 \times 10^{-5}$ m ($d < 26$ μm).

Así pues, este cálculo indica que para poder cumplir las especificaciones del producto, el tamaño de las partículas de los componentes debería ser del orden de 26 μm. Esto significa que se plantearían dificultades prácticas para fabricar este producto, ya que las partículas de este tamaño tienden a ser muy cohesivas, fluyen mal (véase Capítulo 14) y son difíciles de mezclar.

Para apreciar el efecto del cambio de escala de escrutinio, se sugiere al lector que calcule cuál sería el tamaño de partículas necesario si se aumentara el peso del comprimido a 250 mg. Hay que recordar que el peso del comprimido o escala de escrutinio afecta tanto al número de partículas presentes como a la proporción de componente activo.

En resumen, los cálculos anteriores ilustran la dificultad que plantea el mezclado de sustancias potentes (que se administran en dosis bajas) y la importancia tanto del número de partículas como de la escala de escrutinio y de la proporción del componente activo.

Valoración del grado de mezcla

Los fabricantes necesitan algún medio para controlar el proceso de mezclado por varias razones, entre las que se encuentran las siguientes:

- Indicar el grado/magnitud del mezclado.
- Controlar el proceso de mezclado.
- Indicar el momento en que el mezclado se considera suficiente.
- Valorar la eficiencia de un mezclador.
- Determinar el tiempo de mezclado necesario para un proceso concreto.

En muchos métodos de valoración se introduce la generación de un ***índice de mezcla,*** con el que se compara la desviación estándar del contenido de las muestras tomadas de la mezcla que se estudia (S_{ACT}) con el de las muestras del conjunto de la mezcla aleatoria (S_R). La razón de la comparación con una mezcla aleatoria es que, en teoría, es probable que sea la mejor de las muestras que pueden lograrse en la práctica. La forma más sencilla de calcular un índice de mezcla *(M)* es:

$$M = \frac{S_R}{S_{ACT}} \qquad (13.3)$$

Al comienzo del proceso de mezclado, el valor de S_{ACT} será alto y el de M, bajo. A medida que el mezclado progresa, S_{ACT} tiende a disminuir cuando la mezcla se acerca a la aleatoria (Figura 13.3). Si se llega a la mezcla aleatoria, $S_{ACT} = S_R$ y $M = 1$. Es típico observar una disminución exponencial de S_{ACT} a medida que aumentan el tiempo de mezclado o el número de rotaciones del mezclador, aunque la forma de la curva depende de las propiedades del polvo y del diseño y utilización del mezclador. Se han utilizado otras ecuaciones más complicadas para calcular el índice de mezcla, pero todas tienden a basarse en principios similares a los descritos.

Para valorar de esta forma un proceso de mezclado existen dos requisitos básicos. El primero es que el número de muestras representativas de la mezcla como un todo que se obtiene y analiza sea suficiente. En general se toman un mínimo de 10 muestras, que se recogen a distintas profundidades del mezclador y de la parte media y los lados. A menudo, las muestras se recogen con un «ladrón de muestras», que es un aparato que puede introducirse en la mezcla para extraer muestras con una mínima alteración del lecho de polvo. El segundo requisito es que debe disponerse de una técnica analítica adecuada, de forma que el valor de S_{ACT} represente verdaderamente la variación del contenido de las muestras y no una variación derivada del método de análisis.

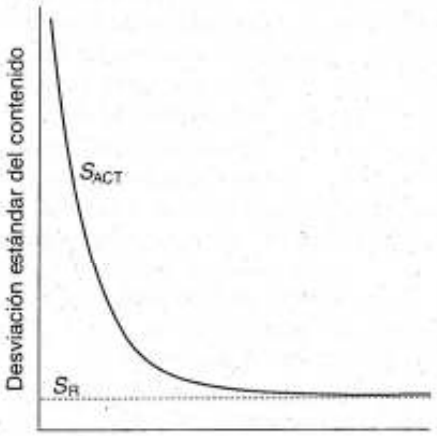


Figura 13.3 Reducción de la desviación estándar del contenido a medida que la mezcla se aproxima a la aleatoria. S_{ACT} representa la desviación estándar del contenido de las muestras tomadas de la mezcla y S_R, la desviación estándar prevista para una muestra aleatoria.

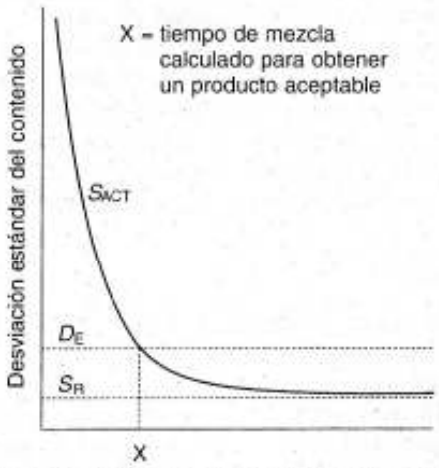


Figura 13.4 Si no se considera necesario que la mezcla sea aleatoria, podrá reducirse el tiempo de mezclado. S_{ACT} representa la desviación estándar del contenido de las muestras extraídas de la mezcla, D_E es la desviación estándar aceptable y S_R corresponde a la desviación estándar prevista para una mezcla aleatoria.

Cuando se mezclan formulaciones en las que la proporción de componente activo es alta, es posible lograr una variación aceptablemente baja del contenido sin necesidad de obtener una mezcla aleatoria. Por tanto, es posible detener el proceso de mezcla antes de llegar a la mezcla aleatoria, con la consiguiente reducción de costos en el proceso de fabricación. Para generar un valor aceptable de la desviación estándar (D_E) que permita al producto cumplir sus especificaciones puede utilizarse la ecuación 13.2. Por ejemplo, si la proporción de componente activo existente en la formulación es 0,5 y la variación aceptable a partir del contenido medio es ± 5% para el 99,7% de las muestras:

$$D_E = \frac{0{,}5 \times (5/100)}{3} = 8{,}3 \times 10^{-3}$$

Por tanto, si cuando se analiza la mezcla la desviación estándar del contenido en la proporción del componente activo es $<8{,}3 \times 10^{-3}$ (%CV <1,67), el producto debe cumplir la especificación. Este sistema se ilustra en la Figura 13.4.

MECANISMOS DE MEZCLADO Y SEGREGACIÓN

Polvos

Para que puedan mezclarse polvos, sus partículas han de moverse unas con respecto a las otras. Existen tres mecanismos principales por los que se produce la mezcla de polvos: ***convección, deslizamiento*** y ***difusión.***

Las mezclas por convección se producen cuando existe una transferencia de grupos de partículas relativamente grandes de una parte del lecho de polvo a otra, como sucede, por ejemplo, cuando se mueve la hoja o pala de un mezclador a través de la mezcla. Este tipo de mezclado contribuye sobre todo al mezclado macroscópico de mezclas de polvos y tiende a producir un grado importante de mezcla con bastante rapidez (como demuestra la rápida caída de S_{ACT}). Sin embargo, la mezcla no se produce ***en el seno*** del grupo de partículas que se mueven juntas formando una unidad, por lo que para conseguir una mezcla aleatoria será necesario un tiempo de mezclado prolongado.

El mezclado por deslizamiento o se produce cuando una «capa» de material se mueve o fluye sobre otra «capa». Esto puede deberse a la eliminación de una masa porque la mezcla por convección crea un plano de cizallamiento/deslizamiento inestable, que condiciona que el lecho de polvo colapse. También puede ocurrir en mezcladores de elevado deslizamiento o de caída, en los que la acción del mezclador crea gradientes de velocidad en el interior del lecho de polvo y, por tanto, «deslizamiento» de una capa sobre otra.

Para lograr una mezcla verdaderamente aleatoria es necesario que cada partícula individual se mueva, lo que sucede en la mezcla por difusión.

Cuando se fuerza a un lecho de polvo a moverse o fluir, ese lecho se «dilata», es decir, el volumen que ocupa aumenta. Ello se debe a que el empaquetamiento de las partículas del polvo se hace más laxo y aumentan los espacios aéreos o vacíos entre ellas. En estas circunstancias, existe la posibilidad de que las partículas caigan por gravedad a medida que se crean los vacíos. Este tipo de mezcla de partículas individuales se conoce como mezcla por difusión. El resultado del mezclado por difusión,

aunque puede producir una mezcla aleatoria, es, en general, una baja velocidad de mezcla.

Es muy probable que en una operación de mezcla ocurran estos tres tipos de mecanismos. El predominio de uno de ellos y la magnitud del mismo dependerán del tipo de mezclador, de las condiciones del proceso de mezcla (carga del mezclador, velocidad, etc.) y de las propiedades de flujo de los componentes de los polvos.

Líquidos

Los tres mecanismos por los que se mezclan los líquidos son ***transporte de volumen, mezcla por turbulencia*** y ***difusión molecular.***

El transporte de volumen es similar a la mezcla por convección de los polvos e implica el movimiento de una cantidad relativamente grande de material de una posición a otra dentro de la mezcla, por ejemplo por acción de la pala de un mezclador. También tiende a producir una gran cantidad de mezclado con bastante rapidez, pero deja sin mezclar el líquido del material que se mueve.

Las mezclas por turbulencia son consecuencia del movimiento aleatorio de las moléculas cuando se ven forzadas a desplazarse de manera turbulenta. Los cambios constantes de velocidad y dirección del movimiento hacen que la turbulencia inducida sea un mecanismo de mezclado muy efectivo. Sin embargo, dentro de un líquido turbulento se forman pequeños conjuntos de moléculas que se mueven al unísono, formando unidades llamadas remolinos. Estos remolinos tienden a disminuir de tamaño y acaban por desintegrarse para ser sustituidos por otros nuevos. Por tanto, la mezcla por turbulencia sola puede contener pequeñas áreas no mezcladas en el interior de los remolinos y en las áreas próximas a la superficie del envase, en las que se produce una corriente de flujo lineal (véase Capítulo 4). La mezcla de las moléculas individuales de estas regiones ocurre por un tercer mecanismo, que es la difusión molecular (análoga a la mezcla por difusión de los polvos). Ésta ocurre en los líquidos miscibles siempre que existe un gradiente de concentración y acaba por dar lugar a un producto bien mezclado, aunque para ello se precisará un tiempo considerable, si éste es el único mecanismo de mezcla. En la mayoría de los mezcladores suceden los tres mecanismos; el transporte de volumen y la turbulencia se deben al movimiento de un agitador o de una pala mezcladora programados a una velocidad adecuada.

Segregación de los polvos (separación)

La segregación es el efecto opuesto a la mezcla, es decir, la tendencia de los componentes a separarse. Es una parte muy importante en la preparación de productos farmacéuticos porque, si se produce, una mezcla puede cambiar y pasar de aleatoria a no aleatoria o incluso la mezcla aleatoria puede no ocurrir. Hay que tener cuidado para evitar la segregación durante la manipulación posterior a la mezcla de los polvos, por ejemplo durante su transferencia a las máquinas de llenado o en la tolva de una máquina de comprimidos o de llenado de cápsulas o sobres. La segregación aumenta la variación del contenido de las muestras extraídas de la mezcla y puede hacer que un lote carezca de uniformidad en la comprobación del contenido. Cuando se produce la segregación de los gránulos en la tolva de una máquina de llenado, la variación resultante del peso puede ser inaceptable.

La segregación sucede porque las mezclas de polvo que se encuentran en la práctica no están formadas por partículas esféricas de un solo tamaño, sino que contienen partículas de distintas formas, tamaños y densidades. Estas variaciones significan que las partículas tienden a comportarse de modo distinto cuando son forzadas a moverse y, en consecuencia, tienden a separarse. Las partículas con propiedades similares tienden a congregarse, creando regiones del lecho de polvo con concentraciones de algunos componentes mayores que en otras. La segregación es más probable, o puede producirse a una escala mayor, cuando el lecho del polvo está sometido a vibración o cuando la capacidad de flujo de las partículas es mayor.

Efectos del tamaño de las partículas

Las diferencias de tamaño de las partículas de los distintos componentes de una formulación son la causa principal de la segregación en las mezclas de polvos en la práctica. Las partículas de menor tamaño tienden a caer por los espacios que separan las de mayor tamaño, desplazándose así hacia el fondo de la masa. Este fenómeno se conoce como ***segregación por infiltración*** y puede ocurrir en lechos de polvos estáticos; las partículas que lo sufren son tan pequeñas que caen por los espacios vacíos existentes entre partículas mayores, pero su magnitud es mucho mayor cuando el lecho se «dilata» o se altera. En el entorno doméstico, la segregación por infiltración se observa a menudo en los paquetes de cereales o en los tarros de café, donde las «partículas» más pequeñas se agregan en el fondo de envase.

La infiltración puede tener lugar siempre que un lecho de polvo con partículas de distintos tamaños se altera de tal forma que se produzca una nueva ordenación de las partículas, por ejemplo, por una vibración, una agitación o un vertido.

Durante la mezcla, la energía cinética de las partículas de mayor tamaño tiende a ser mayor (debido a su mayor tamaño), por lo que se desplazan a mayores distancias que las partículas menores antes de quedar en reposo. Ello puede provocar la separación de las partículas de distintos tamaños, efecto al que se denomina ***segregación por trayectoria.*** Este efecto, junto con la segregación por infiltración, justifica la aparición de partículas mayores en los márgenes de un montón de polvo cuando se vierte desde un contenedor.

Durante la mezcla, o cuando el material se vierte desde un contenedor, las partículas muy pequeñas («polvo») de

una mezcla tienden a salir «disparadas» hacia arriba por las corrientes de aire turbulento que se forma cuando la masa cae y a quedar suspendidas en el aire. Cuando se detiene el mezclador o se completa el vertido del material, estas partículas se sedimentan y más tarde forman una capa sobre la parte superior de las partículas más gruesas. Es la llamada ***segregación por decantación.***

Efectos de la densidad de las partículas

Si los componentes tienen densidades distintas, el material más denso tenderá a desplazarse hacia abajo, incluso aunque el tamaño de las partículas sea similar. La segregación por trayectoria también puede afectar a las partículas del mismo tamaño pero de densidad distinta, debido a la diferencia de masa. El efecto de la densidad sobre la segregación por infiltración se potenciará si las partículas más densas son también las más pequeñas. Otra posibilidad es que el tamaño y la densidad se contrarresten entre sí, cuando las partículas mayores son también las más densas. A menudo, la densidad de los materiales utilizados en las formulaciones farmacéuticas es similar, por lo que los efectos de esta propiedad no suelen ser demasiado importantes. Una excepción son los lechos fluidificados, en los que las diferencias de densidad suelen ser más importantes que las diferencias entre los tamaños de las partículas.

Efectos de la forma de las partículas

Las partículas esféricas son las que poseen la mayor capacidad de flujo, por lo que son las más fáciles de mezclar, pero también se segregan con mayor facilidad que las partículas no esféricas. Las partículas irregulares o en forma de aguja pueden entrelazarse, lo que reduce la tendencia a la segregación una vez lograda la mezcla. Por otra parte, las partículas no esféricas tienen un área de superficie mayor en relación con su peso (área de superficie específica), característica que tiende a disminuir la segregación porque favorece los efectos de la cohesión (mayor contacto entre las áreas superficiales), aunque también aumenta la probabilidad de «decantación».

Es necesario recordar que la distribución de las partículas según su tamaño y forma puede cambiar durante el procesamiento (debido a la fricción, agregación, etc.), por lo que la tendencia a la segregación también puede variar.

Como muestra la Figura 13.3, las mezclas que no se segregan mejoran al aumentar el tiempo de mezcla. Sin embargo, esto no sucede así en las mezclas que se segregan, en las que a menudo existe un tiempo óptimo de mezcla. Ello se debe a que los factores que producen la segregación suelen necesitar más tiempo para ejercer su acción que el necesario para producir un grado de mezcla razonable. Durante las primeras fases del proceso, la velocidad de mezcla es mayor que la de segregación. Sin embargo, tras un intervalo determinado, la velocidad de segregación puede predominar hasta que se establece una situación de equilibrio en la que ambos efectos se

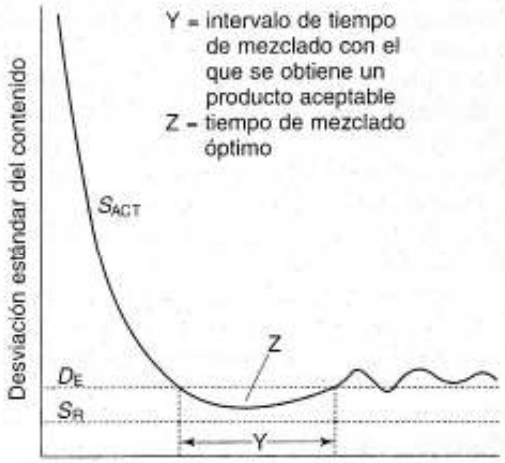


Figura 13.5 Posible efecto del aumento del tiempo de mezclado sobre la desviación estándar del contenido de las muestras tomadas de una mezcla que tiende a la segregación. S_{ACT} representa la desviación estándar del contenido de las muestras tomadas de la mezcla, D_E es la desviación estándar aceptable calculada y S_R corresponde a la desviación estándar prevista para una mezcla aleatoria.

anulan. Este fenómeno se ilustra en la Figura 13.5, en la que se demuestra que, si existen factores que pueden producir segregación, no se alcanzará una mezcla aleatoria y podrá haber tanto un tiempo de mezclado óptimo como un intervalo temporal durante el que puede lograrse una mezcla aceptable.

Si la segregación supone un problema para la formulación, existen varios procedimientos que ayudan a rectificar la situación, como son:

- La selección de fracciones de tamaño de partículas (p. ej., mediante cribado selectivo para eliminar los polvos finos o las masas), a fin de conseguir fármacos y excipientes con un intervalo estrecho de tamaño de las partículas.
- La trituración de los componentes (reducción del tamaño), bien para reducir el intervalo de tamaño de las partículas (lo que puede requerir un cribado posterior para eliminar a las más finas) o para garantizar que todas las partículas tienen un tamaño inferior a unos 30 μm, tamaño en el que la segregación no suele plantear problemas graves (aunque puede facilitar la agregación).
- La cristalización controlada durante la producción de los fármacos y excipientes para obtener componentes de forma cristalina o un intervalo de tamaño determinados.
- La selección de excipientes con una densidad similar a la del componente activo; en general, existe una gama de excipientes con los que puede fabricarse un producto de las propiedades deseadas.
- La granulación de la mezcla de polvos (aumento de tamaño), de forma que exista un gran número

de partículas distintas distribuidas de manera homogénea en cada «unidad»/gránulo de segregación (véase Figura 25.1).
- La reducción de la vibración o movimientos que debe soportar la masa del polvo después del mezclado.
- El uso de tolvas de llenado diseñadas para que el tiempo de residencia del polvo sea mínimo.
- El uso de equipos en los que puedan efectuarse varias operaciones sin necesidad de transferir la mezcla, por ejemplo un secador del lecho fluidificado o un mezclador/granulador de alta velocidad para mezclado y granulación.
- La producción de una mezcla «ordenada».

Esta última técnica, también conocida como mezclado ***adhesivo*** o ***interactivo***, se describirá con mayor detalle a continuación.

Mezclado ordenado

Sería de esperar que una mezcla formada por partículas muy pequeñas y mucho más grandes se segregara a causa de la diferencia de tamaños. Sin embargo, un polvo lo suficientemente fino (micronizado) puede adsorberse sobre los «lugares activos» de la superficie de una partícula «portadora» de mayor tamaño y muestra una gran resistencia al separarse. Este fenómeno tiene el efecto de minimizar la segregación, al tiempo que mantiene unas buenas propiedades de flujo. Esta situación se observó por primera vez durante la mezcla de bicarbonato sódico micronizado con cristales de sacarosa, mezcla en la que se demostró que la segregación es mínima. El fenómeno se conoce como mezclado ordenado, ya que las partículas no son independientes unas de otras y en la mezcla existe cierto orden. La eliminación de la partícula portadora lleva consigo la eliminación automática de las partículas más pequeñas adsorbidas sobre ella. El mezclado ordenado se usa también en la producción de formulaciones de antibióticos secos a las que se añade agua antes de su empleo en forma de producto líquido o jarabe. En estos casos, el antibiótico en forma de polvo fino se mezcla y se adsorbe a la superficie de las partículas de sacarosa o de sorbitol de tamaño mucho mayor (Nikolakakis y Newton, 1989).

Es probable que en todas las mezclas de polvos farmacéuticos exista cierto grado de mezclado ordenado, debido a las interacciones y a las fuerzas de cohesión/adherencia entre los componentes. Es más factible que ello suceda cuando existen partículas más pequeñas, ya que son las que tienen un área mayor de superficie específica y es más lógico que las fuerzas de atracción que mantienen a las partículas en los lugares de adsorción sean mayores que las fuerzas gravitatorias que tienden a separar los componentes.

Así, es probable que las mezclas farmacéuticas sean en parte ordenadas y en parte aleatorias y que la magnitud de cada proporción dependa de las propiedades de los componentes. En una mezcla ordenada puede conseguirse un grado de mezclado superior al que proporciona una mezcla aleatoria, lo que a menudo es muy conveniente en el caso de fármacos potentes.

Se ha demostrado que las mezclas ordenadas son importantes en las formulaciones de compresión directa (véase Capítulo 27) para evitar la segregación del fármaco debida al efecto de dicha compresión.

Las formulaciones de inhaladores de polvo seco también utilizan el mezclado ordenado para que el fármaco llegue a los pulmones (véase Capítulo 31). En estos casos, el fármaco ha de encontrarse en forma micronizada, con el fin de que alcance su lugar de acción. Si se adsorbe sobre partículas portadoras de mayor tamaño (en general, lactosa), podrán fabricarse productos que proporcionen dosis homogéneas con cada inhalación.

Segregación en las mezclas ordenadas

Aunque las mezclas ordenadas pueden reducir o evitar la segregación, ésta persistirá si:

1. ***Las partículas portadoras son de tamaño variable.*** El cociente entre al área superficial y el peso de las partículas de distintos tamaños es diferente, por lo que también lo será su contenido en material adsorbido por unidad de masa. Si las partículas transportadoras de distinto tamaño se separan (p. ej., mediante segregación por infiltración) aparecerán áreas más ricas en fármaco en los lugares donde se congregan las partículas de menor tamaño. Este fenómeno se conoce como ***segregación por unidades ordenadas.***
2. ***Existe competición por los lugares activos de las partículas transportadoras.*** Otro componente que compita por los lugares en el transportador podrá desplazar al material adsorbido inicialmente, que quedará segregado debido a su pequeño tamaño. Es la ***segregación por desplazamiento,*** que se ha demostrado en determinadas circunstancias cuando se añade el lubricante estearato de magnesio a las formulaciones de comprimidos.
3. ***El número de partículas transportadoras es insuficiente.*** Cada partícula transportadora sólo puede aceptar una cantidad determinada de material adsorbido sobre su superficie. Si existe un exceso de material de pequeño tamaño que no se adsorbe sobre las partículas transportadoras, quedará segregado con gran rapidez. Es la llamada ***segregación por saturación,*** que limita la proporción del componente activo que puede usarse en la formulación.

En una mezcla ordenada, las partículas pueden ser separadas cuando la mezcla se somete a una vibración importante. La magnitud con que ello ocurre depende de las fuerzas de atracción entre los componentes y, por tanto, de la fuerza con que las partículas adsorbidas se

fijan a la superficie. La orientación de las partículas es también importante, de forma que es más probable que se separen las que sobresalen de la superficie que las paralelas a ella.

MEZCLA DE POLVOS

Consideraciones prácticas

Cuando se mezclan formulaciones en las que la proporción del ingrediente activo es baja, puede conseguirse una distribución más homogénea introduciendo el volumen de material en el mezclador de manera secuencial. Para ello, se mezcla primero el componente activo con un volumen igual de diluente. A continuación, se van añadiendo cantidades de diluente, iguales a la cantidad de material ya existente en el mezclador, proceso que se continúa hasta que se añade todo el material deseado. Cuando la cantidad de ingrediente activo es muy pequeña, puede ser preferible premezclar el componente activo con un diluente en un mezclador más pequeño, antes de pasarlo al mezclador principal.

Hay que tener cuidado y comprobar que el volumen de polvo en el mezclador es el adecuado, ya que un llenado tanto excesivo como insuficiente pueden reducir de forma significativa la eficiencia del mezclado. Por ejemplo, en caso de llenado excesivo, la dilatación del lecho puede ser insuficiente para permitir una mezcla por difusión de la magnitud necesaria o el material puede no fluir lo bastante para conseguir una mezcla por deslizamiento satisfactoria. De igual forma, un llenado insuficiente puede hacer que el lecho del polvo no se mueva de la forma adecuada en el mezclador o que sean necesarias un número mayor de operaciones de mezclado para ese lote del material.

El mezclador utilizado debe producir los mecanismos de mezclado adecuados para la formulación. Por ejemplo, en el caso de fármacos potentes, suele ser preferible la mezcla por difusión, mientras que para romper los agregados de material cohesivo y garantizar una mezcla de una calidad determinada puede ser necesario un deslizamiento importante. Sin embargo, si se utilizan fuerzas de deslizamiento demasiado elevadas, la fricción o los impactos generados podrán alterar el material frágil y producir polvos excesivamente finos.

El diseño del mezclador debe permitir una limpieza fácil o con descarga completa del producto, en caso de que se atasque por el polvo. De este modo se reduce el riesgo de contaminación cruzada entre lotes y se protege al operador frente a los efectos del producto.

Con el fin de determinar el tiempo de mezcla adecuado, es necesario comprobar el proceso extrayendo y analizando muestras representativas a intervalos distintos del mezclado. Esta comprobación puede indicar también si se produce segregación en el mezclador o si la prolongación del tiempo de mezclado causa problemas.

Cuando las partículas se rozan unas con otras al moverse en el mezclador pueden producirse cargas estáticas que tienden a provocar «agrupamiento» y reducción de la mezcla por difusión, haciendo que el material se adhiera a la máquina o a la superficie del contenedor. Para evitarlo, los mezcladores deben estar equipados de forma que disipen la carga estática y el proceso debe llevarse a cabo con una humedad relativa superior a alrededor del 40%.

Equipos para el mezclado de polvos

Mezcladores rotatorios

Los mezcladores rotatorios se usan habitualmente para mezclar o combinar gránulos de polvos que fluyen libremente. Existen muchos diseños distintos, por ejemplo los de doble cono, de tambores gemelos, de cubo, de cono en Y y de tambor, algunos de los cuales se muestran de forma esquemática en la Figura 13.6. En la actualidad es habitual utilizar ***contenedores de volumen intermedio*** (IBC) tanto como cubetas mezclador como para alimentar la tolva de una máquina de comprimidos o cápsulas o como la propia tolva. En la Figura 13.7 se ilustra la forma de un IBC utilizado con este fin.

Los contenedores de mezcla suelen montarse de forma que puedan rotar sobre un eje. Cuando funcionan a la velocidad adecuada, se logra la acción rotatoria indicada en la Figura 13.8. Cuando se produce un gradiente de velocidad en el que la capa superficial se

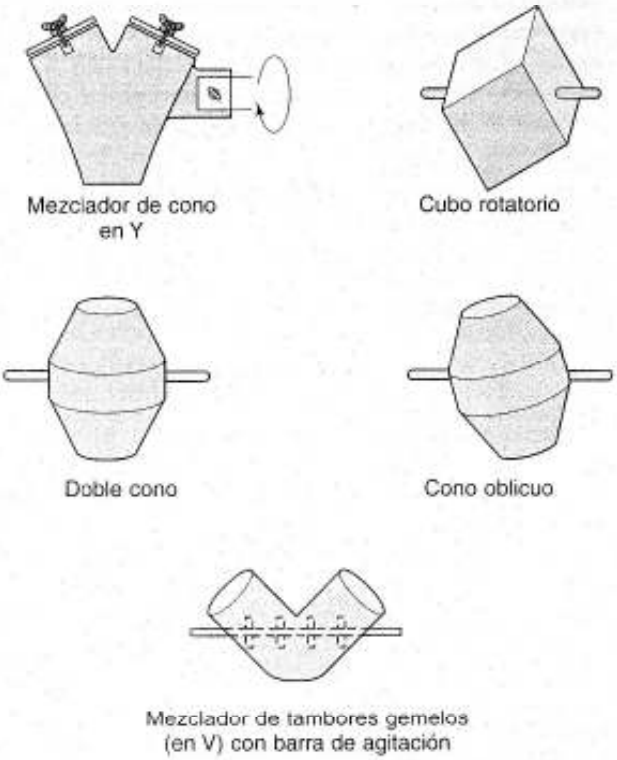


Figura 13.6 Diferentes diseños de mezcladores rotatorios.

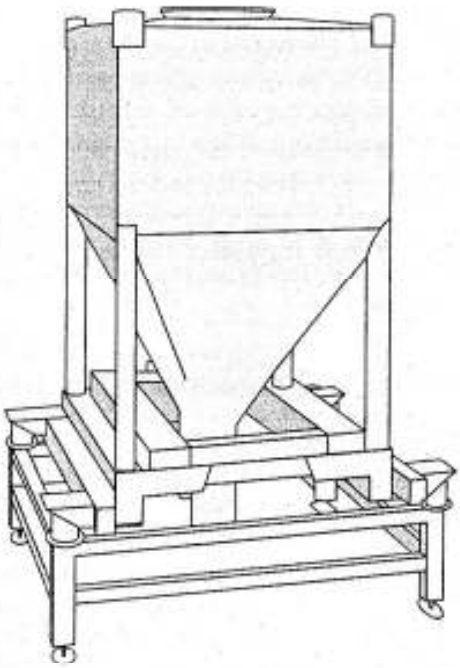


Figura 13.7 Contenedor típico para volúmenes intermedios.

mueve a mayor velocidad y la velocidad disminuye a medida que aumenta la distancia desde la superficie, se genera una mezcla por deslizamiento. Cuando el lecho cae, se dilata, lo que permite que las partículas se desplacen hacia abajo por la acción de la gravedad, con lo que se logra una mezcla por difusión. Una velocidad de rotación demasiado alta hará que la fuerza centrífuga mantenga al material en las paredes del mezclador y una velocidad demasiado baja no generará la expansión suficiente del lecho y la mezcla por deslizamiento será escasa. La adición de «dientes», deflectores o barras rotatorias produce mezclas por convección como sucede en el mezclador en V con barra de agitación mostrado en la Figura 13.6.

Existen mezcladores rotatorios para mezclar desde alrededor de 50 g, por ejemplo, para trabajos de desarrollo en laboratorios, a más de 100 kg para producción a escala industrial. El material ocupa alrededor de la mitad a dos tercios del volumen del mezclador. La velocidad a la que se mezcla el producto depende del diseño del mezclador y de la velocidad de rotación, ya que ésta influye sobre el movimiento del material que se introduce en el interior de la máquina.

Los mezcladores rotatorios son buenos para los gránulos o polvos que fluyen libremente, pero no son adecuados para los polvos cohesivos o de flujo escaso, ya que las fuerzas de deslizamiento generadas suelen ser insuficientes para romper cualquier tipo de agregado. También hay que tener cuidado cuando existen partículas de tamaño significativamente diferente, ya que es probable que se produzca segregación. Un uso habitual de los mezcladores rotatorios es la combinación de lubricantes, deslizantes o desintegrantes externos con gránulos antes de proceder a la formación de comprimidos.

Este tipo de mezcladores puede utilizarse también para producir mezclas ordenadas, aunque el proceso suele ser lento a causa de la cohesión de las partículas adsorbidas.

El mezclador-agitador Turbula (WAB, Suiza) es una forma más compleja de mezclador rotatorio que utiliza el movimiento inverso además del rotatorio y el translacional de los mezcladores tradicionales. Consigue con ello un mezclado más eficiente, con menores probabilidades de que los materiales de distintos tamaños y densidades se segreguen.

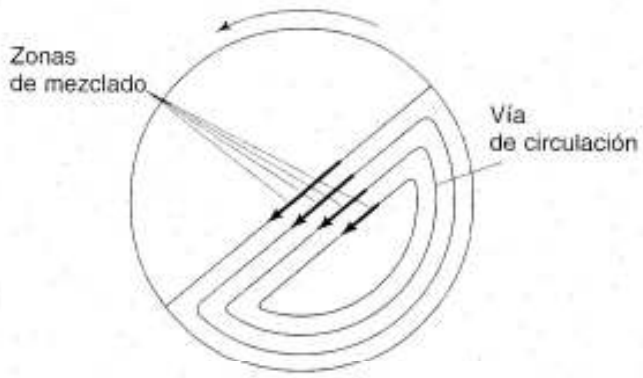


Figura 13.8 Movimiento del lecho de polvo en un mezclador rotatorio.

Mezcladores-granuladores de alta velocidad

En la fabricación de productos farmacéuticos suele ser preferible usar una sola pieza de equipo para efectuar más de una función. Un ejemplo de ello es el uso de un mezclador-granulador (un diseño del cual se muestra de forma esquemática en la Figura 13.9). Como su nombre indica, este aparato puede mezclar y granular un producto, eliminando así la necesidad de transferirlo a otra pieza del equipo, lo que reduce las probabilidades de que ocurra una segregación.

La hoja impulsora montada en el centro de la parte inferior del mezclador rota a alta velocidad, lanzando el material hacia las paredes de la cubeta mezcladora por acción de la fuerza centrífuga. A continuación, el material se ve forzado hacia arriba antes de caer de nuevo hacia el centro del mezclador. El movimiento de las partículas en el interior de la cubeta tiende a producir una mezcla rápida de los componentes, gracias a las elevadas fuerzas de deslizamiento (procedentes de la gran velocidad) y a la

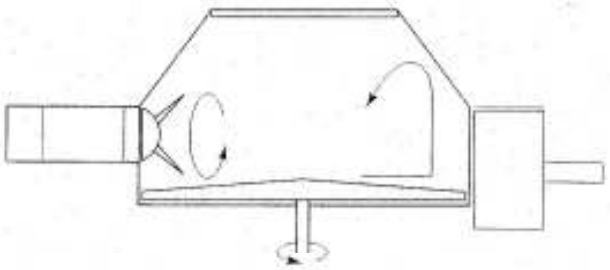


Figura 13.9 Diagrama representativo de un mezclador-granulador de alta velocidad.

expansión del volumen del lecho, que permite la mezcla por difusión. Una vez conseguida la mezcla, puede añadirse un agente granulador para que los gránulos se formen en el mezclador, utilizando una velocidad menor en el impulso y la acción de las cuchillas montadas en los lados. En el Capítulo 25 pueden encontrarse más detalles sobre la producción de gránulos con este método.

Debido al movimiento de alta velocidad que se genera en el interior del mezclador-granulador, es necesario tener cuidado cuando se manejan materiales que se fracturan con facilidad. Éste, y los problemas asociados a una mezcla excesiva de los lubricantes, hacen que este tipo de mezclador no se utilice apenas para mezclar lubricantes.

Mezcladores de lecho fluidificado

El uso más importante de los equipos de lecho fluidificado es el secado de los gránulos (Capítulo 26) y el recubrimiento de materiales formados por múltiples partículas (Capítulo 28). Sin embargo, estos equipos pueden usarse también para mezclar polvos antes de proceder a su granulación en la misma cubeta. Estos aspectos se estudiarán con detalle en el Capítulo 25.

Mezcladores agitadores

Estos mezcladores dependen del movimiento de una cuchilla o pala a través del producto, por lo que el mecanismo de mezcla más importante es la convección. Ejemplos de este tipo de mezcladores son el de cinta (Figura 13.10), el planetario (Figura 13.11) y el Nautamixer (Figura 13.12). En el primero, la mezcla se logra mediante rotación de las cuchillas helicoidales situadas en un canal hemisférico. Los «puntos muertos» son difíciles de eliminar y la acción de deslizamiento generada por el movimiento de las cuchillas puede ser insuficiente para romper los agregados de fármaco. Sin embargo, este aparato permite mezclar materiales poco fluidos y las probabilidades de que ocurra segregación son menores que en los mezcladores rotatorios. El Nautamixer consiste en un vaso cónico en cuya base existe una espiral rotatoria unida al extremo de un brazo rotatorio situado en el extremo superior. La hélice lleva el material hasta la proximidad del extremo superior, donde se forma una cascada que lo devuelve a la masa principal. De esta forma, el mezclador combina el mezclado por convección (cuando la hélice eleva el material) con los mezclados por deslizamiento y difusión (cuando el material forma una cascada para volver a la base).

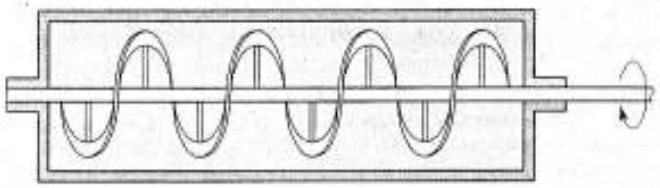


Figura 13.10 Mezclador de polvo con agitador de cinta.

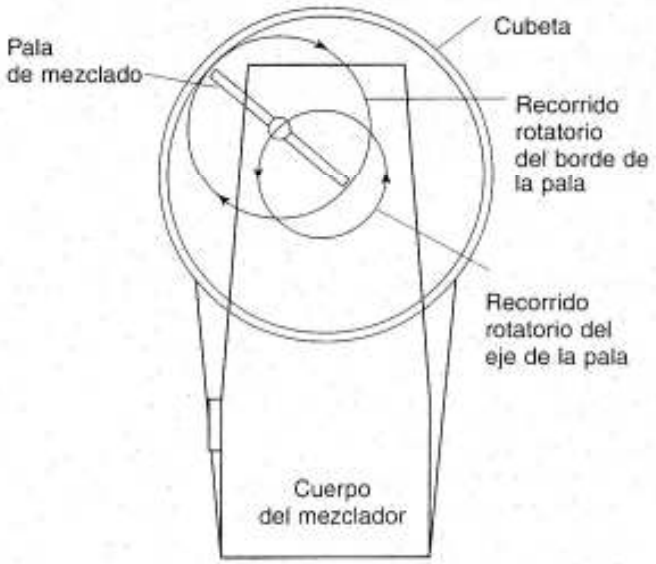


Figura 13.11 Mezclador planetario visto desde arriba, mostrando el recorrido de la pala.

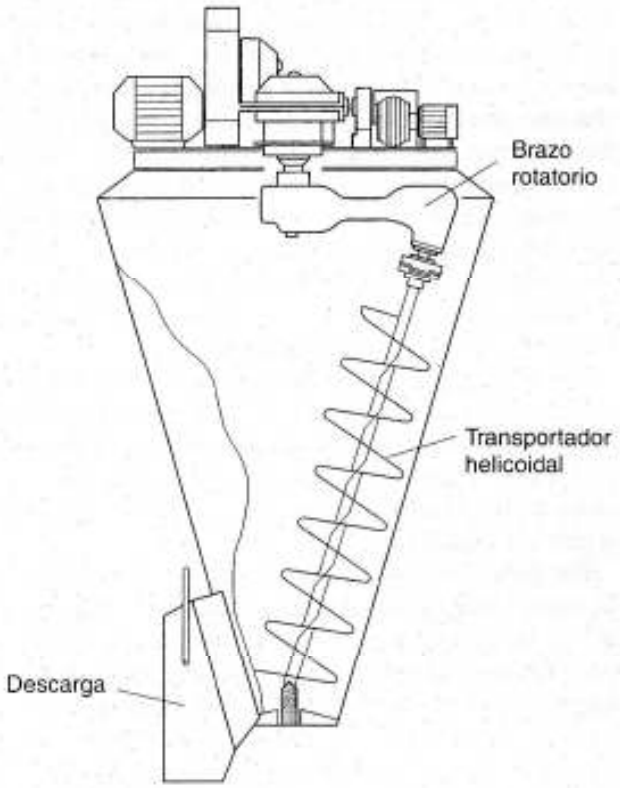


Figura 13.12 Nautamixer (cortesía de Nautamixer Ltd).

Escalas en la mezcla de polvos

La magnitud de la mezcla que se efectúa a pequeña escala en un laboratorio durante el desarrollo del producto no es necesariamente similar a la que se produce cuando la misma formulación se mezcla a escala de producción, incluso aunque en ambos casos se utilice un mezclador de diseño semejante. A menudo, la eficiencia y la magnitud del mezclado mejoran cuando aumenta la

escala de producción, gracias al incremento de las fuerzas de deslizamiento. Ello resulta beneficioso en la mayoría de los casos, aunque cuando se mezclan lubricantes hay que tener cuidado para evitar una lubricación excesiva que, por ejemplo, pueda producir comprimidos blandos con mayores tiempos de desintegración y disolución.

Los problemas asociados a la deficiencia de alguno de los componentes de una formulación, descritos cuando se trabaja a escala industrial pero no durante el desarrollo, pueden estar relacionados con la adsorción de componentes menores (p. ej., un fármaco o un colorante) a la pared o a la cuchilla del mezclador.

Las características de las partículas del fármaco también pueden cambiar cuando el preparado se fabrica a gran escala. A su vez, ello puede afectar al movimiento de las partículas en el mezclador o a la interacción con otros componentes, que a su vez pueden tender a mezclarse o a segregarse.

Por tanto, deben establecerse y validarse el tiempo y las condiciones óptimas de mezclado a escala industrial, con el fin de obtener un grado adecuado de mezcla sin segregación, lubricación excesiva o alteración de las partículas de los componentes. En los casos adecuados, hay que determinar los tiempos máximo y mínimo de mezclado que proporcionan un producto satisfactorio, a fin de establecer la «robustez» del proceso de mezclado.

MEZCLA DE LÍQUIDOS Y SUSPENSIONES MISCIBLES

Los líquidos móviles de escasa viscosidad se mezclan fácilmente entre sí. De igual forma, las partículas sólidas se suspenden con facilidad en los líquidos móviles, aunque es probable que también sedimenten con rapidez cuando se interrumpe el mezclado. Los líquidos viscosos son más difíciles de agitar y mezclar, pero la velocidad de sedimentación de las partículas suspendidas en ellos es menor (véase Capítulo 23).

Mezcladores de propulsión

Un equipo de uso frecuente para mezclar líquidos a escala media es el agitador propulsor, que puede adaptarse al borde de un vaso. El propulsor tiene hojas anguladas que obligan al líquido a circular en dirección tanto axial como radial. Un dispositivo descentrado dificulta la formación de remolinos, que pueden aparecer cuando el agitador se monta en el centro del recipiente. Los remolinos aparecen cuando la fuerza centrífuga aplicada al líquido por las hojas del propulsor hace que aquél se aplique a la paredes del vaso y cree una depresión central. Cuando la velocidad de rotación aumenta, el líquido puede aspirar aire al formar el remolino, dando lugar a la formación de espuma y a una posible oxidación [Figura 13.13(a)]. Otro método para evitar la formación de remolinos consiste en colocar deflectores

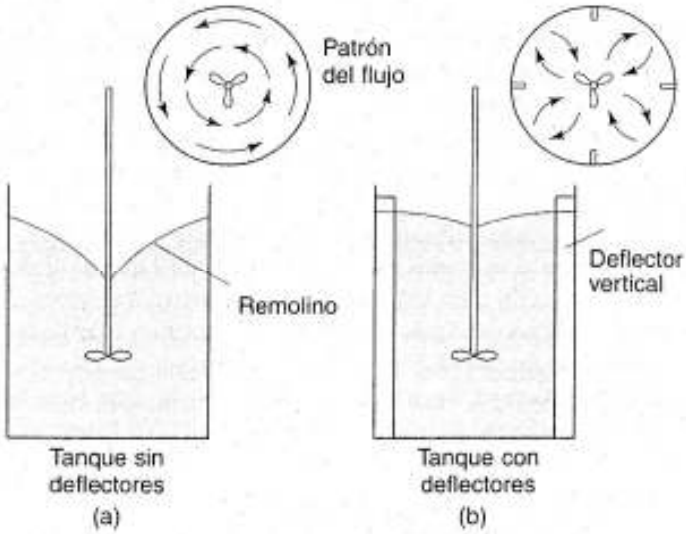


Figura 13.13 Mezclador propulsor con *a)* tanque sin deflectores y *b)* tanque con deflectores.

verticales en el vaso para que deriven al líquido en rotación y lo separen de su camino circular, dirigiéndolo hacia el centro del vaso, donde, de otra forma, se formaría el remolino [Figura 13.13(b)].

La relación entre el diámetro de un agitador de propulsión y el del vaso suele ser 1:10-1:20 y la velocidad típica es de 1-20 rps. La acción del agitador de propulsión depende de que el patrón de flujo axial y radial sea adecuado, lo que no sucederá si el líquido es lo bastante viscoso. Debe producirse un flujo rápido de líquido hacia el propulsor y ello sólo podrá suceder si el líquido es móvil.

Mezcladores de turbina

Los mezcladores de turbina pueden usarse para líquidos más viscosos y su diseño típico se muestra en la Figura 13.14. El impulsor tiene cuatro hojas planas rodeadas por un anillo difusor interno y otro externo. El impulsor rotatorio dirige al líquido hacia la «cabeza» del mezclador y lo fuerza a pasar a través de las perforaciones con una velocidad radial considerable, suficiente para superar la inercia viscosa de la masa del líquido. Un inconveniente es la ausencia de componente axial, pero si se desea puede adaptarse una cabeza diferente con las perforaciones apuntando hacia arriba.

Cuando el líquido pasa a alta velocidad por los pequeños orificios de los anillos difusores, se producen grandes fuerzas de deslizamiento. Cuando se mezclan líquidos inmiscibles, si los orificios son suficientemente pequeños y la velocidad suficientemente alta, las fuerzas de deslizamiento generadas permiten la formación de gotitas de la fase dispersada, lo bastante pequeñas como para producir dispersiones estables (agua en aceite o aceite en agua). Por tanto, los mezcladores de turbina de este tipo suelen adaptarse a los vasos utilizados para la producción a gran escala de emulsiones y cremas.

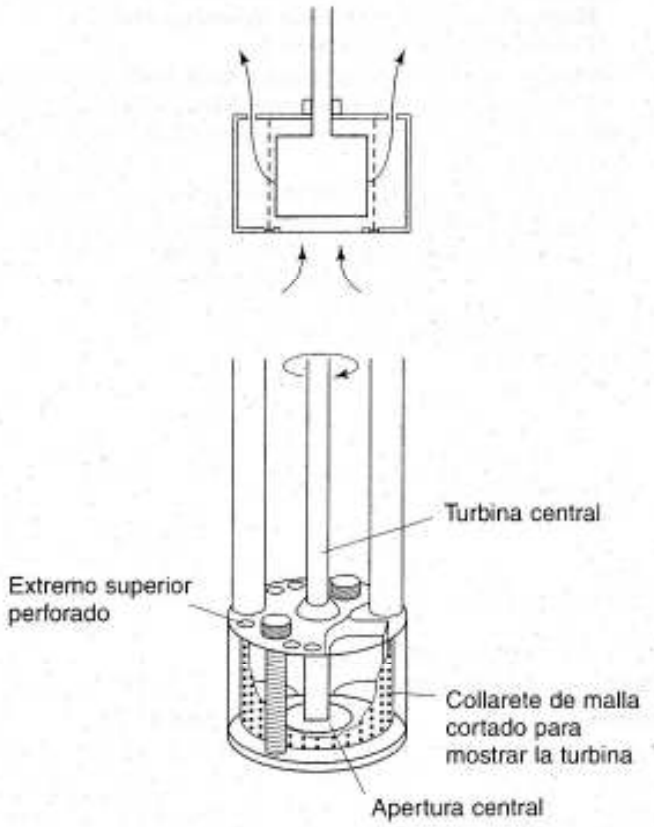


Figura 13.14 Mezclador de turbina.

Los mezcladores de tipo turbina no admiten líquidos de viscosidad muy elevada, ya que no pueden conducirlos hacia la cabeza del mezclador. La mejor forma de tratar estos líquidos es considerarlos semisólidos y manipularlos con el mismo equipo utilizado para estos materiales.

Mezcladores en línea

Como alternativa a la mezcla de líquidos en vasos lote tras lote, los componentes miscibles móviles pueden añadirse a través de un mezclador «en línea» diseñado para crear turbulencias en la corriente de un líquido que fluye. De este modo es posible lograr un proceso de mezclado continuo.

MEZCLA DE SEMISÓLIDOS

Los problemas que se presentan durante la mezcla de semisólidos (pomadas y pastas) surgen del hecho de que, a diferencia de los polvos y líquidos, los semisólidos no fluyen con facilidad. El material que llega a un «punto muerto» se queda allí. Por ello, los mezcladores utilizados para estos materiales deben tener elementos rotatorios con separaciones estrechas entre ellos y con la pared del vaso mezclador y han de producir un alto grado de mezcla por deslizamiento, ya que no se producen mezclas por convección ni por difusión.

Mezcladores para semisólidos

Mezcladores planetarios

Este tipo de mezclador es frecuente en las cocinas domésticas (p. ej., mezclador tipo Kenwood) y las máquinas utilizadas en la industria aplican los mismos fundamentos.

La cuchilla de mezcla se coloca en posición excéntrica, montada sobre un brazo rotatorio. Por tanto, se desplaza alrededor de la circunferencia del cuenco de mezcla al mismo tiempo que rota alrededor de su propio eje (como en la Figura 13.11). Se produce así una doble rotación similar a la de un planeta que gira sobre su propio eje y alrededor del sol, y de ahí su nombre.

Una pequeña separación entre el vaso y la pala produce deslizamiento, pero para mezclar bien el contenido es necesario raspar varias veces el contenido para mezclarlo, pues algunos materiales se ven forzados hacia la parte superior de la cubeta. Los mezcladores planetarios se utilizan también a veces para mezclar polvos, sobre todo cuando se desea conseguir una masa húmeda para granulación (véase Capítulo 25).

Mezclador de hoja en sigma

Este robusto mezclador se utiliza con pastas y pomadas firmes y su acción depende del estrecho engranaje de dos cuchillas que tienen una forma similar a la letra Σ griega. La separación entre las cuchillas y el canal de mezclado se mantiene pequeña gracias a la forma mostrada en la Figura 13.15.

Con mezcladores primarios resulta muy difícil dispersar por completo las partículas de polvo en una base semisólida para que sean invisibles a simple vista. La mezcla suele someterse a la acción posterior de una trituradora de rodillo o cónica, a fin de que las partículas sufran el «frotamiento» producido por las intensas fuerzas de deslizamiento generadas por los rodillos o conos colocados de forma que las separaciones entre ellos sean muy pequeñas.

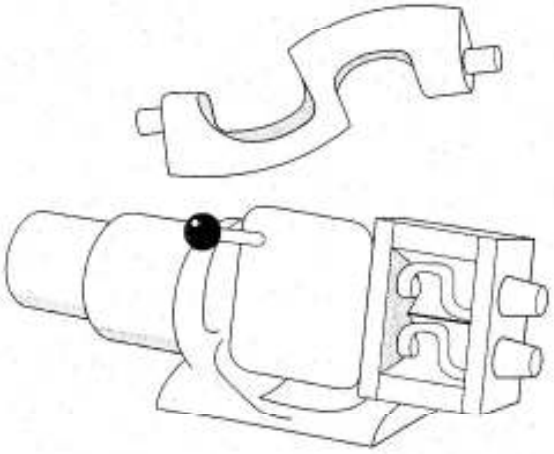


Figura 13.15 Mezclador de hoja en sigma.

REFERENCIAS

Nikolakakis, N. and Newton, M. (1989) *J. Pharm. Pharmacol.*, **41**, 145.

BIBLIOGRAFÍA

Kaye, B.H. (1997) *Powder Mixing*. Chapman & Hall, London.

Miyanami, K. (1991) Mixing. In: Linoya, K., Gotoh, K. and Higashitani, K. (eds) *Powder Technology Handbook*. Marcel Dekker, New York, p 595–612.

Rothman, H. (1981) High speed mixing in the pharmaceutical industry. *Manuf. Chemist Aerosol News*, **52(4)**, 47–49.

Rumpf, H. (1990) *Particle Technology*. Chapman & Hall, London.

Staniforth, J.N. (1982) Advances in powder mixing and segregation in relation to pharmaceutical processing. *Int. J. Pharmaceut. Tech. Product Manuf.*, 3(Suppl), 1–12.

Williams, J.C. (1990) Mixing and segregation of powders. In: Rhodes, M.J. (ed) *Principles of Powder Technology*. John Wiley, Chichester, Ch 4, p 71–90.

14
Flujo de polvo

John Staniforth

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Propiedades de las partículas 200
Adherencia y cohesión 200
Mediciones de las propiedades de adherencia/cohesión 200
Fuerza de cizallamiento 200
Fuerza de tensión 201
Ángulo de reposo 202
Propiedades de las partículas y flujo de masa 202
Efectos del tamaño de las partículas 203
Forma de las partículas 203
Densidad de las partículas (densidad verdadera) 203
Geometría de la compactación 203
Caracterización de la geometría de compactación por la porosidad y la densidad de masa 203
Factores que influyen sobre la geometría de la compactación 204

Condiciones del proceso: diseño de la tolva 205
Flujo a través de un orificio 205
Factores que influyen en la velocidad de flujo a través de orificios 206
Diámetro del orificio 206
Anchura de la tolva 206
Tamaño de la cabeza 207
Ángulo de la pared de la tolva 207
Flujo de masa y flujo de embudo 207
Velocidad del flujo de masa 207

Caracterización del flujo de polvo 208
Métodos indirectos 208
Ángulo de reposo 208
Determinaciones en celdillas de cizalladura 209
Mediciones de la densidad de masa 209
Diámetro crítico del orificio 210
Métodos directos 210
Velocidad de flujo en la tolva 210
Medidor registrador de flujo 210

Mejora de la fluidez del polvo 210
Alteración del tamaño de las partículas y de la distribución por tamaños 210
Alteración de la forma o la textura de las partículas 211
Alteración de las fuerzas de superficie 211
Aditivos a la formulación: activadores del flujo 211
Alteración de las condiciones del proceso 211
Uso de tolvas con vibración 211
Uso de alimentadores forzados 211
¡Advertencia! 212

Bibliografía 212

En general, se acepta que los polvos están formados por partículas sólidas con una composición química igual o distinta, pero con diámetros equivalentes o inferiores a 1.000 μm. Sin embargo, el término «polvo» también se aplicará aquí a grupos de partículas que forman gránulos de dimensiones medias superiores a 1.000 μm.

En farmacia, los polvos se utilizan sobre todo para producir comprimidos y cápsulas. Junto a sus propiedades de mezcla y compresión, la capacidad de flujo de un polvo tiene una importancia crítica para la producción de formas farmacéuticas. Algunas de las razones para producir polvos farmacéuticos que fluyan libremente son las enumeradas a continuación:

1. Alimentación uniforme a partir de los contenedores de almacenamiento de grandes volúmenes o de tolvas hacia los mecanismos de alimentación de las máquinas de fabricación de comprimidos o de llenado de cápsulas, lo que permite una compactación uniforme de las partículas y un cociente volumen/masa constante que mantiene la uniformidad del peso de los comprimidos.
2. Llenado reproducible de la matriz de los comprimidos y los dosificadores de cápsulas a fin de mejorar la uniformidad del peso y producir comprimidos con propiedades fisicomecánicas más constantes.

3. Un flujo desigual del polvo puede dar lugar a un atrapamiento excesivo de aire en el interior del mismo, lo que en determinadas condiciones de fabricación de comprimidos a alta velocidad puede facilitar la laminación o la formación de tapones.
4. Un flujo desigual del polvo puede deberse a un exceso de partículas finas que aumentan la fricción entre las partículas, la matriz y la pared y provocan problemas de lubricación y favorecen la contaminación durante el traspaso del polvo.

Son muchos los procesos industriales que requieren el traspaso de polvos de un lugar a otro y que emplean diversos métodos para ello, tales como alimentación por gravedad, alimentación asistida mecánicamente, transferencia neumática, fluidificación en gases o líquidos y transferencia hidráulica. Todos estos sistemas exigen que el polvo fluya y, como en las demás operaciones antes descritas, la eficacia con que lo haga depende tanto del diseño del proceso como de las propiedades de las partículas.

PROPIEDADES DE LAS PARTÍCULAS

Adherencia y cohesión

La presencia de fuerzas moleculares hace que las partículas sólidas tiendan a fijarse entre sí y a otras superficies. Puede considerarse que la adherencia y la cohesión son dos partes del mismo fenómeno: la cohesión ocurre entre superficies similares, por ejemplo entre las partículas que forman una masa sólida, mientras que la adherencia se produce entre dos superficies distintas, como la de una partícula y la pared de la tolva.

Las fuerzas de cohesión que actúan entre las partículas de un lecho de polvo corresponden sobre todo a fuerzas de van der Waals, inespecíficas y de corto alcance, que aumentan a medida que disminuye el tamaño de las partículas y que varían con los cambios de la humedad relativa. Otras fuerzas de atracción que contribuyen a la cohesión entre las partículas pueden ser las fuerzas de tensión superficial entre capas de líquido adsorbidas sobre las superficies de las partículas y las fuerzas electrostáticas procedentes de las cargas por contacto o roce, y que, aunque quizá tengan una semivida corta, aumentan la cohesión porque mejoran los contactos entre las partículas y, por tanto, incrementan la cantidad de interacciones de van der Waals. La cohesión proporciona un método útil para caracterizar las fuerzas de frenado o fricción que actúan en el interior de un lecho de polvo e impiden que fluya.

Mediciones de las propiedades de adherencia/cohesión

Las fuerzas de adherencia/cohesión que actúan entre un solo par de partículas o una partícula y una superficie pueden determinarse con exactitud usando una ultracentrífuga especialmente adaptada para generar fuerzas muy elevadas, suficientes para separar las dos superficies.

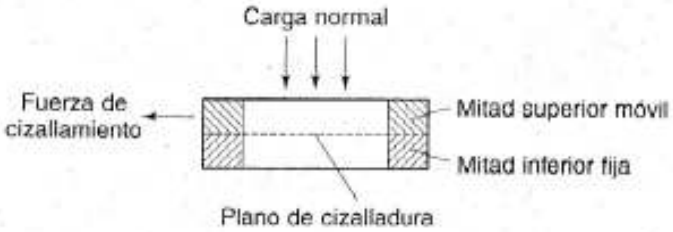


Figura 14.1 Diagrama de la celdilla de cizalladura de Jenike.

Sin embargo, cuando se estudia el flujo de un polvo, lo habitual es caracterizar la adherencia/cohesión en un lecho de polvo.

Fuerza de cizallamiento. La cohesión puede definirse como la tensión (fuerza por unidad de área) necesaria para que un lecho de polvo se deslice en condiciones de carga normal cero. Con este criterio es posible determinar la fuerza de cizallamiento de un polvo a partir de la resistencia al flujo causada por la cohesión o la fricción y puede medirse usando una celdilla de cizalladura.

La celdilla de cizalladura (Figura 14.1) es una pieza relativamente sencilla de un aparato diseñado para medir la tensión de cizallamiento, τ, para diferentes valores de tensión normal, σ. Existen varios tipos de celdillas de cizalladura, por ejemplo la de Jenike o la de Portishead, que utilizan diferentes métodos para aplicar las tensiones y medir las fuerzas de cizallamiento. Para efectuar una determinación de la fuerza de cizallamiento se coloca el polvo en las dos mitades de la celdilla. Se ponen pesos en la tapa de la celdilla montada o se recurre a cualquier otro método para aplicar la tensión normal. Para aplicar una tensión de cizallamiento a través de las dos mitades de la celdilla se utiliza un sistema consistente en una cuerda conectada desde la tapa de la celdilla a los pesos a través de una polea o a algún otro método. El cálculo de la tensión de cizallamiento se hace dividiendo la fuerza de cizallamiento por el área transversal del lecho de polvo. Dicha tensión aumentará a medida que lo haga la tensión normal. Uno de los métodos más cómodos, informativos y utilizados para presentar esta interrelación de tensiones es el diagrama de Mohr.

El diagrama de Mohr se construye representando la tensión normal, τ, en el eje de ordenadas y la tensión, σ, en el de abscisas. Como diámetro de un círculo de Mohr se utilizan dos valores de tensión de cizallamiento en el eje de abscisas en los que se produce el fallo y la celdilla se cizalla, σ_1 y σ_2; el radio de este círculo será $\frac{\sigma_1 + \sigma_2}{2}$ (Figura 14.2). De esta forma pueden construirse una serie de semicírculos de Mohr con distintos pares de tensiones de cizallamiento que provocan el fallo (Figura 14.3). Se traza una línea que toca a todos los semicírculos de Mohr y que define las combinaciones críticas de las tensiones normales y de cizallamiento a

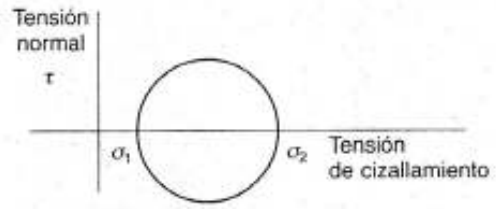


Figura 14.2 Círculo de Mohr.

las que se producen los fallos. La línea se llama locus de rendimiento y es característica de cada polvo en las condiciones especificadas. El diagrama completo de Mohr proporciona información sobre varias propiedades diferentes del polvo, algunas de las cuales se muestran en la Tabla 14.1.

Para calcular la cohesión de un lecho de polvo usando el método de la celdilla de cizalladura, se extrapola el locus de rendimiento de nuevo a la tensión normal cero; por definición, la tensión de cizallamiento a una tensión normal cero es igual a la cohesión del polvo. En los polvos no cohesivos, el locus de rendimiento extrapolado pasará por el origen equivalente a una tensión de cizallamiento cero. En términos reológicos, la tensión debida a la cohesión junto con el locus hallado pueden denominarse tensión de rendimiento y el polvo sería un sólido plástico.

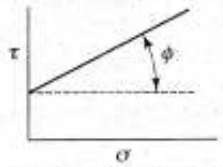
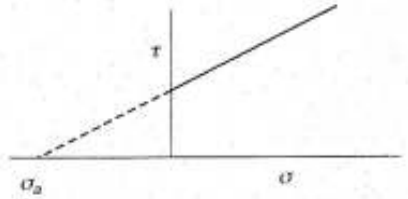
Fuerza de tensión. La fuerza de tensión de un lecho de polvo es una característica de la fricción interna o la cohesión de las partículas, pero, a diferencia de las determinaciones de la fuerza de cizallamiento, se hace que el lecho de polvo sufra una tensión por división, en lugar de por deslizamiento. El polvo se compacta en una placa dividida, una de cuyas mitades está fija y la otra puede moverse libremente mediante unas pequeñas ruedas o bolas que corren por rieles sobre una mesa (Figura 14.4). A continuación, se inclina la mesa hacia la vertical hasta que se alcanza el ángulo en el que se supera la cohesión del polvo y la mitad móvil de la placa se separa de la mitad estática. La fuerza de tensión, σ_t, del polvo puede determinarse entonces mediante la ecuación 14.1:

$$\sigma_t = \frac{M \operatorname{sen}\theta}{A} \times 10^5 \text{ Pa} \qquad (14.1)$$

donde M es la masa de la mitad móvil de la placa + el polvo, θ es el ángulo de inclinación de la mesa en relación con el plano horizontal en el punto en que se produce el fallo y A es el área transversal del lecho de polvo.

Se observó que existe una correlación razonablemente buena entre los valores de la fuerza de tensión de distintos polvos y otra medida de la cohesión del polvo, el ángulo de reposo.

Tabla 14.1 Algunas de las propiedades que relacionan la cohesión y la fluidez de los polvos y que pueden obtenerse a partir de los diagramas de Mohr

Parámetro	Propiedad medida	Características del polvo
1 Ángulo agudo del *locus* de rendimiento extrapolado en el eje de tensión de cizallamiento 	Ángulo de fricción interna, ϕ	Dificultad para mantener un flujo de volumen constante
2 Tan ϕ o pendiente del *locus* de rendimiento	Coeficiente de fricción	Medida indirecta de la fluidez del polvo
3 Diámetro de un círculo con tangente t que une las tensiones menores cuando $\sigma = 0$ a la tensión de rendimiento no confinada mayor σ_1	Equilibrio de tensiones del arco de polvo en ausencia de flujo	Dimensiones mínimas del orificio para evitar la formación de arcos
4 Extrapolación del *locus* de rendimiento para que corte el eje de tensión normal 	Fuerza de tensión aparente σ_a del lecho de polvo	Resistencia al fallo en tensión
5 Tensión de cizallamiento t_a para una tensión normal σ_a	Coeficiente de cohesión	Cohesión; cuando el polvo no es cohesivo, el *locus* de rendimiento pasa por el origen y la tensión de cizallamiento = 0

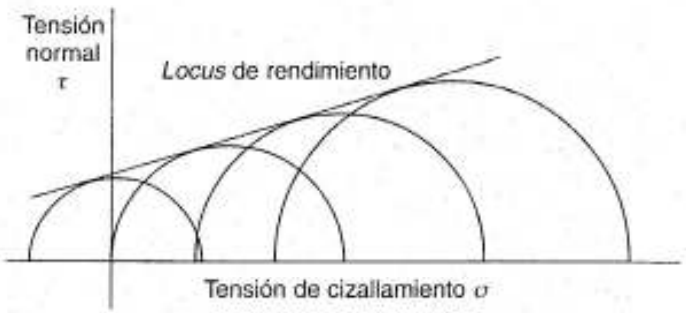


Figura 14.3 Diagrama de Mohr.

Ángulo de reposo. De lo dicho anteriormente se deduce que un objeto, por ejemplo una partícula, comenzará a deslizarse cuando el ángulo de inclinación sea suficientemente grande para superar las fuerzas de fricción. Por el contrario, un objeto en movimiento dejará de deslizarse cuando el ángulo de inclinación sea inferior al necesario para superar la adherencia/cohesión. Este equilibrio de fuerzas hace que el polvo vertido desde un contenedor sobre una superficie horizontal forme un montículo: en un principio las partículas se unen hasta que el ángulo de aproximación de las partículas siguientes que se unen al montículo es lo bastante grande como para superar la fricción, por lo que las partículas se deslizan y ruedan unas sobre otras hasta que las fuerzas gravitatorias se equilibran con las fuerzas que tienden a mantener unidas a las partículas. Los lados del montículo así formado dibujan un ángulo con el plano horizontal que se llama ángulo de reposo y que es característico de la fricción interna o la cohesión de las partículas. El valor del ángulo de reposo será alto si el polvo es cohesivo y bajo si no lo es. Cuando los polvos son muy cohesivos, el montículo puede tener más de un ángulo de reposo. Al principio, la cohesión entre las partículas forma un cono de pendiente muy pronunciada, pero cuando se añade más polvo este cono alto puede sufrir un colapso brusco, permitiendo la entrada de aire entre las partículas y fluidificando de forma parcial el lecho, con lo que aumenta su movilidad. El montículo resultante tiene dos ángulos de reposo: uno grande, que se mantiene desde el montículo inicial, y otro más plano, formado por el polvo que se ha desplazado desde el montículo inicial (Figura 14.5).

Para resolver este problema, se ha propuesto hacer las determinaciones de los ángulos de reposo usando distintas concentraciones de polvos muy cohesivos y no cohesivos. Los ángulos de reposo se representan con respecto a la concentración de la mezcla y se extrapolan a un contenido del 100% de polvo muy cohesivo para obtener así el ángulo de reposo adecuado (Figura 14.6).

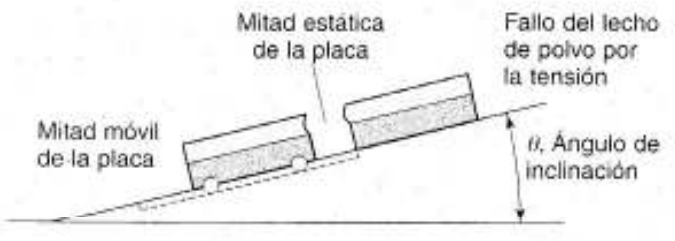


Figura 14.4 Medición de la fuerza de tensión de un lecho de polvo usando el método de la mesa basculante.

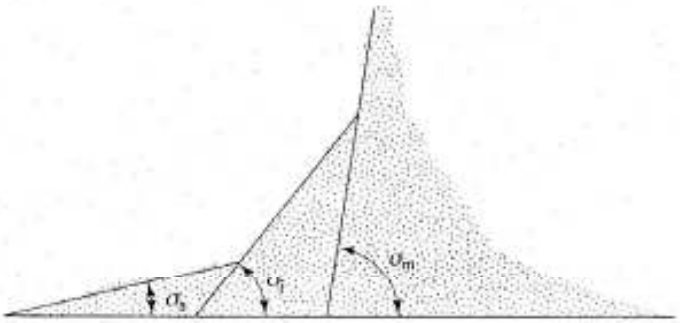


Figura 14.5 Polvo cohesivo vertido en un montículo mostrando distintos ángulos de reposo: σ_m, ángulo máximo formado por las partículas cohesivas; σ_a, ángulo más agudo formado por el colapso del montículo de partículas cohesivas, con el consiguiente vertido. En algunos casos se identifica un tercer ángulo, σ_j, como una pendiente intermedia producida por las partículas cohesivas que se adhieren al polvo vertido.

Propiedades de las partículas y flujo de masa

En el estudio de la adherencia/cohesión quedó claro que existe un equilibrio entre las fuerzas responsables de facilitar el flujo del polvo y las que lo impiden, es decir, en equilibrio:

$$\sum f \text{ (fuerzas favorables)} = \sum f \text{ (fuerzas de frenado)} \quad (14.2)$$

esto es,

$$\sum f \text{ (fuerza de la gravedad, masa de las partículas, ángulo de inclinación del lecho de polvo, cabecera estática del polvo, fuerza mecánica...)} = \sum f \text{ (fuerzas de adherencia, fuerzas de cohesión, otras fuerzas de superficie, entrelazado mecánico...)} \quad (14.3)$$

Varios factores externos relacionados con las propiedades de las partículas modifican o controlan algunas de estas fuerzas.



Figura 14.6 Determinación del ángulo de reposo de polvos muy cohesivos.

Efectos del tamaño de las partículas

Como la adherencia y la cohesión son fenómenos que ocurren en las superficies, el tamaño de las partículas debe influir en la fluidez de un polvo. En general, las partículas finas con una relación muy alta entre superficie y masa son más cohesivas que las partículas más gruesas, sobre las que actúa en mayor medida la fuerza de la gravedad. Las partículas mayores de 250 μm suelen fluir con relativa libertad, pero cuando el tamaño disminuye por debajo de 10 μm los polvos se vuelven cohesivos y es probable que surjan problemas de flujo. Los polvos con partículas menores de 10 μm suelen ser muy cohesivos y resistentes al flujo provocado por la acción de la gravedad, salvo, posiblemente, cuando forman grandes aglomerados.

Forma de las partículas

Los polvos con partículas de tamaño similar pero con formas distintas poseen propiedades de flujo muy diferentes debidas a las variaciones de las áreas de contacto entre las partículas. Por ejemplo, un grupo de esferas mantiene el mínimo contacto entre partículas posible, por lo que sus propiedades de flujo suelen ser óptimas, mientras que en un grupo de partículas dendríticas o con forma de escama, la relación entre superficie y volumen es muy alta y sus propiedades de flujo son escasas.

Densidad de las partículas (densidad verdadera)

Como en condiciones normales los polvos fluyen por efecto de la gravedad, a igualdad de forma y tamaño, las partículas más densas suelen ser menos cohesivas que las menos densas.

Geometría de la compactación

Un grupo de partículas puede llenar un volumen de espacio para producir un lecho de polvo que se encuentra en equilibrio estático debido a la interacción de las fuerzas gravitatorias y de adherencia/cohesión. Estas partículas pueden movilizarse con una ligera vibración y, cuando ésta cesa, el lecho vuelve a quedar en equilibrio estático, pero ocupando un volumen espacial distinto al anterior. El cambio del volumen de la masa se produce por una reordenación de la geometría de compactación de las partículas. En general, estos reordenamientos geométricos producen transiciones desde partículas laxamente empaquetadas a otras agrupadas de una forma más compacta, lo que hace que el equilibrio se desplace de izquierda a derecha en la ecuación 14.2 y que la cohesión aumente. Esto significa también que los polvos más densamente compactados requieren una fuerza impulsora para producir un flujo mayor que la que necesitarían esas mismas partículas agrupadas de manera más laxa.

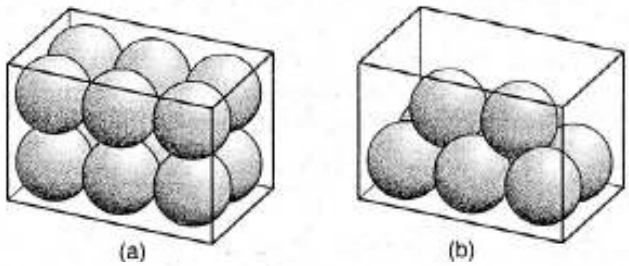


Figura 14.7 Distintas compactaciones geométricas de partículas esféricas: *a)* compactación cúbica; *b)* Compactación romboédrica.

Caracterización de la geometría de compactación por la porosidad y la densidad de masa

Un conjunto de partículas esféricas del mismo tamaño puede ordenarse en muchas configuraciones geométricas diferentes. En un extremo, cuando las esferas forman una ordenación cúbica, las partículas se encuentran empaquetadas de forma más laxa, con una porosidad de 48% [Figura 14.7(a)]. En el otro extremo, cuando las esferas adoptan una organización romboédrica, se encuentran empaquetadas de una forma más densa y la porosidad es de sólo el 26% [Figura 14.7(b)]. La porosidad utilizada para caracterizar la geometría de la compactación guarda relación con la densidad de masa del polvo. La densidad de masa, ρ_M, es una característica del polvo en su conjunto, más que de cada partícula individual, y viene dada por la masa, M, de polvo que ocupa un volumen conocido, V, según la relación:

$$\rho_M = \frac{M}{V} \text{ kg/m}^3 \qquad (14.4)$$

La densidad de masa de un polvo es siempre menor que la densidad verdadera de las partículas que lo componen, ya que el polvo contiene también poros o vacíos entre las partículas. Esta afirmación revela que si bien la densidad verdadera de un polvo es única, su densidad de masa puede ser múltiple, dependiendo de la forma en que sus partículas se compacten y de la porosidad del lecho. Sin embargo, una densidad de masa elevada no significa necesariamente que las partículas estén estrechamente empaquetadas y que la porosidad del lecho sea baja, ya que esta densidad también es directamente proporcional a la densidad verdadera.

densidad de masa α densidad verdadera
es decir,

densidad de masa = k densidad verdadera (14.5)

o

$$k = \frac{\text{densidad de masa}}{\text{densidad verdadera}} \qquad (14.6)$$

La constante de proporcionalidad, k, se denomina ***fracción de compactación*** o ***contenido fraccional de***

sólidos. Por ejemplo, la fracción de compactación de unas esferas empaquetadas aleatoriamente de manera densa es de alrededor de 0,63, mientras que la fracción de compactación de un grupo de discos empaquetados aleatoriamente de manera densa es de 0,83.

También:

$$1 - k = e \tag{14.7}$$

donde e es el vacío fraccional del lecho del polvo, que suele expresarse mediante porcentaje y que es conocido como porosidad del lecho. Otra forma de expresar el vacío fraccional consiste en usar el cociente entre el volumen de partículas V_P y el volumen de la masa de polvo V_M, es decir,

$$e = \frac{1 - V_P}{V_M} \tag{14.8}$$

Un simple cociente entre el volumen vacío V_v y el volumen de las partículas, V_p, representa la relación de vacíos:

$$\frac{V_v}{V_p} = \frac{e}{(1 - e)} \tag{14.9}$$

que proporciona información sobre la estabilidad de la masa de polvo.

Entre polvos con una densidad verdadera similar, un aumento de la densidad de masa significa que la porosidad es menor, con el consiguiente aumento del número de contactos entre las partículas y de áreas de contacto que da lugar a una mayor cohesión. En las partículas muy gruesas, ello puede ser aún insuficiente para superar la influencia de la gravedad. Por el contrario, la disminución de la densidad de masa puede asociarse a una reducción del tamaño de las partículas y a la producción de lechos de polvo de compactación más laxos que, aunque porosos, es poco probable que fluyan por la cohesividad inherente a las partículas finas. En ocasiones, el uso de la porosidad como medio para caracterizar la geometría de la compactación puede provocar errores. Por ejemplo, podría pensarse que los cristales cúbicos del mismo tamaño con una porosidad del 20% se disponen en un empaquetamiento laxo, ya que la porosidad de la organización más estrecha posible de la compactación de los cubos es casi 0%. Como comparación, en un sistema de cristales esferonizados del mismo tamaño y con una porosidad del 30%, se pensaría que su compactación es más densa, ya que la organización esférica más estrecha posible tiene una porosidad del 26%. En este ejemplo, el polvo con mayor porosidad se encuentra compactado de forma más densa que el de menor porosidad.

En los polvos en los que la forma o la cohesividad de las partículas favorecen la formación de arcos o puentes, existen dos estados de equilibrio que podrían tener una porosidad similar, pero geometrías de compactación muy distintas. En estos casos, las distribuciones del tamaño de los poros entre las partículas pueden ayudar a comparar la geometría de la compactación.

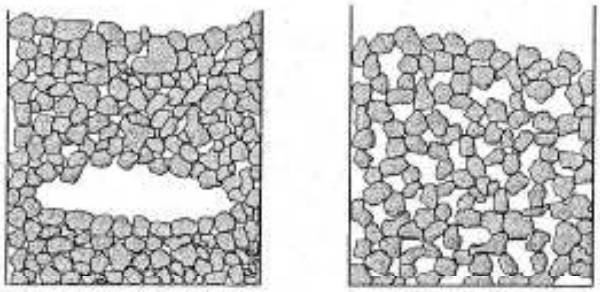


Figura 14.8 Dos polvos equidimensionales de la misma porosidad, pero de geometrías de compactación diferentes.

Por ejemplo, la Figura 14.8(a) muestra un grupo de partículas que han formado un arco y en la Figura 14.8(b) se presenta un grupo de partículas similar pero en el que no se ha formado un arco. Puede verse que la porosidad total de los dos sistemas es similar, pero las distribuciones del tamaño de los poros (Figura 14.9) revelan que el polvo que ha formado un arco está, en general, compactado de una forma más densa que el que carece de arco.

Factores que influyen sobre la geometría de la compactación

1. *Tamaño de las partículas y distribución por tamaños:* en un polvo con un intervalo de tamaño muy amplio, los espacios vacíos entre las partículas pueden llenarse con partículas más finas, lo que hace que la compactación del polvo sea más densa y su cohesividad, mayor.
2. *Forma y textura de las partículas:* influyen en la porosidad mínima del lecho de polvo. Los arcos o puentes en el interior de un lecho de polvo se forman con mayor facilidad mediante interconexiones de las partículas no isométricas y de textura elevada.
   Esta tendencia de las partículas irregulares a producir estructuras abiertas soportadas por arcos de polvo grandes o pequeños hace que existan mayores

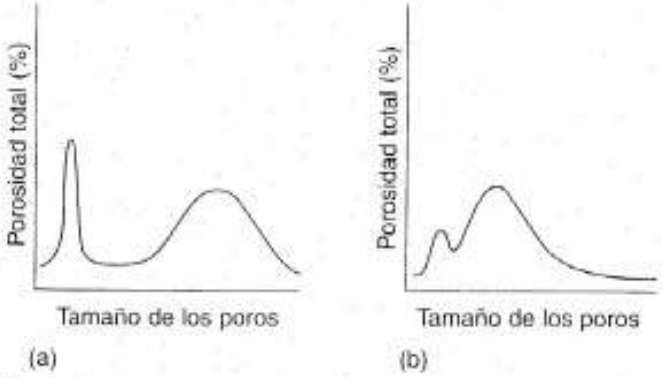


Figura 14.9 *a)* Distribución del tamaño de los poros entre las partículas correspondiente a un lecho de compactación densa que contiene un arco de polvo. *b)* Distribución del tamaño de los poros correspondientes a un lecho de compactación laxa.

diferencias de porosidad entre las geometrías de compactación laxas y densas, en comparación con las de los polvos de partículas más homogéneas.
3. *Propiedades de superficie:* la presencia de fuerzas electrostáticas puede añadir atracciones entre las partículas y facilitar una compactación más estrecha entre ellas, con el consiguiente aumento de la cohesión.
4. *Condiciones de manipulación y procesamiento:* la forma en que se manipula un polvo antes de que fluya o se compacte influye en el tipo de la geometría de la compactación.

CONDICIONES DEL PROCESO: DISEÑO DE LA TOLVA

Flujo a través de un orificio

Son muchos los ejemplos de este tipo de flujo que pueden encontrarse en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo cuando los gránulos o los polvos fluyen a través de apertura en una tolva o silo utilizado para alimentar con polvo a las máquinas de comprimidos o a las que rellenan cápsulas o sobres. Dada la gran importancia de este tipo de flujo en la producción de dosis unitarias que contienen una masa de polvo idéntica o muy similar y la importancia del comportamiento del flujo en otras industrias, el comportamiento de las partículas que pasan a través de orificios ha sido objeto de amplios estudios.

Una tolva puede adoptar la forma de un envase cilíndrico alto con un orificio cerrado en su base y que se llena primero con un polvo que fluye libremente y que forma una superficie superior horizontal [Figura 14.10(a)]. Cuando se abre el orificio de la base del contenedor, se producen distintos patrones de flujo a medida que el polvo sale [Figura 14.10(a)-(f)].

La secuencia observada es la siguiente:

1. La apertura del orifico no produce un movimiento instantáneo en la superficie, sino que las partículas situadas inmediatamente por encima del orificio caen libremente a su través [Figura 14-10(b)].
2. En la superficie superior se forma una depresión que se propaga hacia fuera en dirección a los lados de la tolva [Figura 14.10(c) y (d)].
3. Si el contenedor es alto y no demasiado estrecho, el patrón de flujo ilustrado en la Figura 14.10(e) y mostrado de forma esquemática en la Figura 14.11 se establecerá enseguida. Las partículas de la

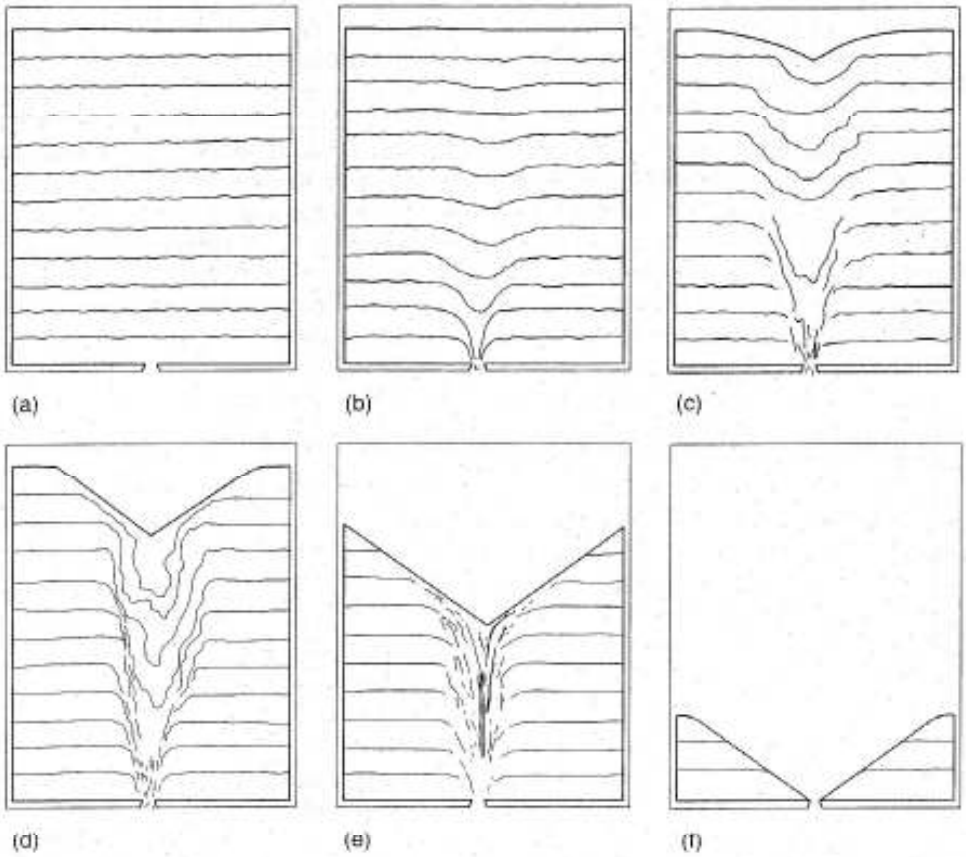


Figura 14.10 Desarrollo del flujo a través de un orificio. Las líneas horizontales corresponden a partículas indicadoras que demuestran el curso de la descarga.

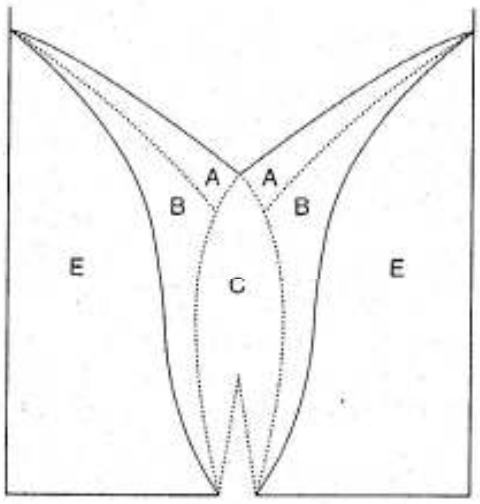


Figura 14.11 Desarrollo completo de un flujo libre de polvo a través de un orificio.

zona A se desplazan con rapidez sobre las partículas de la zona B, que se mueven con mayor lentitud, mientras que las de la zona E permanecen estacionarias. Las partículas de la zona A penetran en la zona C, donde se mueven con rapidez hacia abajo para salir por el orificio. Las partículas más lentas de la zona B no penetran en la zona C.

4. Las corrientes de polvo de las zonas B y C convergen en una «lengua» inmediatamente por encima del orificio, donde el movimiento es más rápido y el empaquetamiento de las partículas menos denso. En la zona inmediatamente superior al orificio, las partículas entran en caída libre.

Las consecuencias prácticas importantes de este patrón de flujo son que si se llena repetidamente una tolva de fondo cuadrado antes de que se vacíe por completo, las partículas de una zona cercana a la base y a los lados del contenedor nunca se descargarán [Figura 14.10(f)] y podrían llegar a degradarse; además, en esta zona estacionaria puede producirse una segregación de polvos que antes eran homogéneos.

Factores que influyen en la velocidad de flujo a través de orificios

Los patrones de flujo antes descritos y las velocidades del flujo del polvo a través de orificios dependen de muchos factores distintos, algunos de los cuales están relacionados con las partículas y otros, con el proceso. Los efectos relacionados con las partículas, en especial su tamaño, se estudiaron ya. Los efectos relacionados con el proceso son los siguientes.

Diámetro del orificio. Velocidad de flujo $\alpha\ D_o^A$. La velocidad del flujo de un polvo a través de un orificio es proporcional a una función del diámetro del orificio, D_o (A es una constante cuyo valor aproximado es de 2,6). Siempre que la altura del lecho del polvo, llamada cabeza del polvo, sea considerablemente mayor que el diámetro del orificio, la velocidad del flujo será prácticamente independiente de la cabeza del polvo. No sucede lo mismo cuando lo que fluye a través del orificio es un líquido, ya que en este caso la velocidad del flujo disminuye de manera continua a medida que lo hace la cabeza. La velocidad constante del flujo de los polvos es una propiedad útil, pues significa que si una masa de polvo se utiliza para llenar moldes, sobres, cápsulas u otros envoltorios cerrados, todos ellos recibirán un peso igual si el llenado se hace en tiempos iguales.

Anchura de la tolva. Con distintas posiciones en el lecho del polvo, las tensiones de consolidación y las tensiones de cizallamiento o tensiles también son distintas [Figura 14.12(b)]. Si la fuerza del lecho en un punto determinado de la tolva es lo bastante grande como para resistir las fuerzas impulsoras que estimulan el flujo, se formará un arco estable. En todos los demás puntos del polvo, la fuerza del lecho no será suficiente para sostener un arco en contra de las tensiones existentes en el interior del polvo, por lo que éste fluirá. Las tensiones que actúan sobre un arco estable son proporcionales a la anchura del vaso y varían con su diámetro, tal como muestra la Figura 14.12(a) y (b). La relación entre la tensión sobre el arco y la fuerza de éste, consecuencia en parte de las presiones de consolidación en distintos puntos de la tolva [Figura 14.12(c)], revelan

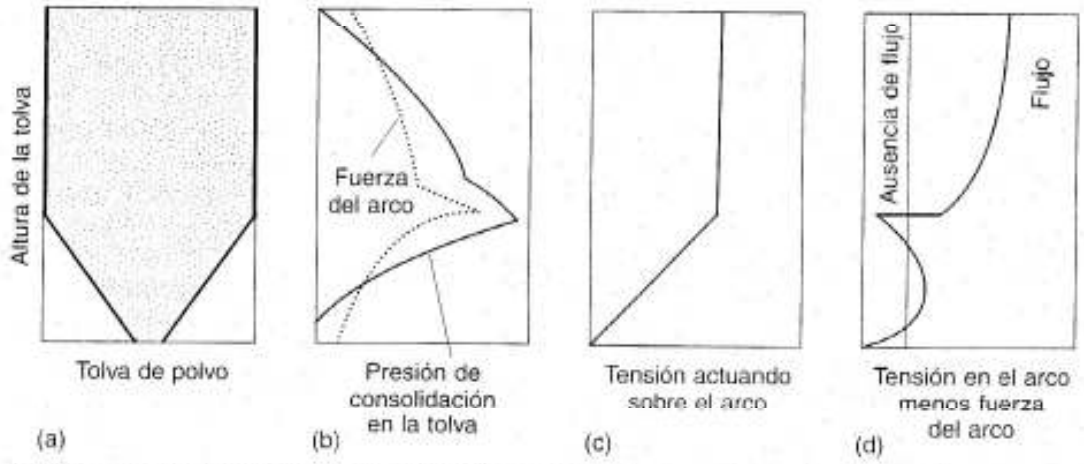


Figura 14.12 Influencia de las interacciones de tensión sobre el flujo del polvo en el interior de una tolva.

que, con excepción de una zona cercana a la salida de la tolva y otra en el punto en el que la sección cilíndrica de la tolva se une a la cónica, los arcos de polvo son más débiles que las tensiones ejercidas sobre ellos. Ello indica que el polvo fluirá en todas las demás regiones [Figura 14.12(d)], lo que permite ajustar el diseño de la tolva de forma que su anchura mínima sea siempre suficientemente grande para que las tensiones ejercidas sobre los arcos sean superiores a la fuerza de éstos, garantizando así un flujo uniforme y continuo del polvo.

Tamaño de la cabeza. La Figura 14.12(b) demuestra el cambio de presión de los sólidos a medida que varía la forma de la cabeza (profundidad del polvo). La presión por debajo de la superficie superior libre aumenta hasta una constante que depende de los factores de fricción. Por otra parte, la presión también disminuye hacia la salida de la tolva y cae por debajo de la atmosférica en el orificio, lo que permite que el aire penetre en la región inmediata a la base e igualar esta presión negativa, manteniendo el flujo.

Ángulo de la pared de la tolva. Al describir el flujo a través de un orificio, se dijo que una tolva de base plana retiene un cierto volumen de polvo que adopta la forma de un cono de drenaje centrado en el orificio. Con el fin de evitar este comportamiento y asegurar la salida de la totalidad del polvo, a menudo se fabrican con las paredes anguladas en las zonas próximas a la salida. El ángulo de la pared necesario para garantizar que el polvo se vacía por completo dependerá del componente de fricción de adherencia entre partículas y la pared de cada polvo y se describe como un ángulo de fricción-pared, ϕ. Los polvos con ángulos de fricción-pared muy bajos se vaciarán por completo, incluso en tolvas con pendientes muy poco pronunciadas, mientras que los polvos con ángulos de fricción-pared altos se vaciarán mal, incluso en tolvas de paredes empinadas. Entre estos dos extremos, las características de descarga de los polvos se determinan por la relación entre la fricción de la pared y el ángulo de la tolva, tal como se muestra en la Figura 14.13.

Flujo de masa y flujo de embudo

Se dice que los polvos que salen libremente de una tolva sufren flujo de masa cuando las partículas que primero

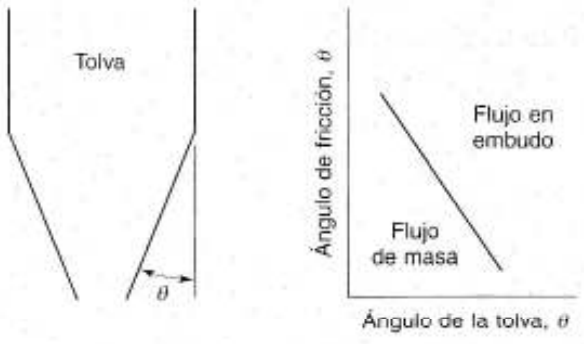


Figura 14.13 Influencia del ángulo de la pared de la tolva y de la fricción entre partículas y pared en el flujo del polvo.

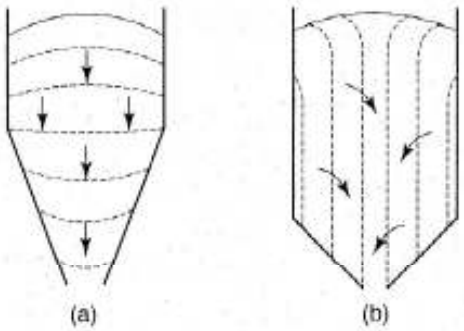


Figura 14.14 *a)* Tolva con flujo de masa, *b)* tolva con flujo de embudo.

penetran en ella son las que primero salen. Esta secuencia de «primero que entra-primero que sale» se mantiene en todo el lecho, por lo que puede considerarse que el polvo depositado en bandas casi horizontales se desplaza hacia abajo por la tolva *en masse* [Figura 14.14(a)].

Cuando el polvo no se descarga libremente, debido bien a una elevada adherencia/cohesión, o a que el ángulo de la tolva es demasiado llano, puede sufrir un flujo de embudo [Figura 14.14(b)]. Las últimas partículas que se introducen en la tolva son de las primeras en salir, formando un «tubo», «madriguera de rata» o «embudo» que se extiende desde la superficie superior libre del polvo a la salida de la tolva y provoca un flujo errático e irregular. Otro problema asociado a flujo de embudo puede aparecer cuando el «tubo» colapsa, causando una descarga brusca y rápida de polvo que puede contener volúmenes relativamente grandes de aire, lo que hace que las partículas se fluidifiquen parcialmente y salgan con gran rapidez de la tolva. Esta «inundación» puede ir seguida de períodos en los que el lecho se mantiene estacionario y el flujo es lento o incluso se interrumpe.

En general, en las tolvas con ángulos θ de alrededor de 20°, la mayoría de los polvos salen siguiendo un flujo de masa, mientras que el flujo de embudo ocurre en las tolvas con ángulos de alrededor de 50°.

Velocidad del flujo de masa

En esta sección se demostró que las propiedades específicas de las partículas y los criterios de diseño individual influyen sobre el flujo del polvo. Sin embargo, en una situación práctica concreta, la fluidez del polvo es el resultado de las influencias relativas de todos estos factores. Se ha propuesto una ecuación en la que se relacionan algunas de las propiedades de las partículas, como la densidad de masa, ρ_M, y el ángulo de reposo, α, y las características de las tolvas, tales como el diámetro del orificio, D_o, y el coeficiente de descarga, C, con la velocidad del flujo de masa de un polvo, M:

$$M = \pi/4\, C\rho_M \rho\, [(gD^5{}_o)/2 \tan \alpha]^{\frac{1}{2}} \qquad (14.10)$$

donde g es la aceleración producida por la gravedad.

CARACTERIZACIÓN DEL FLUJO DE POLVO

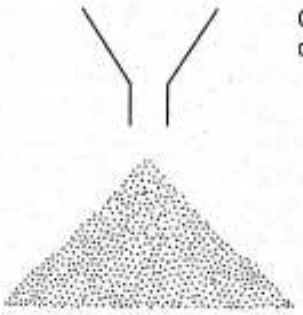
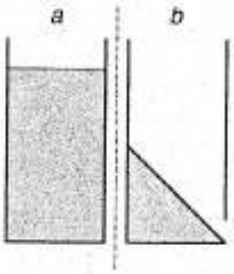
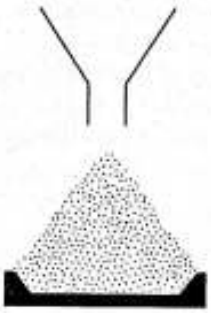
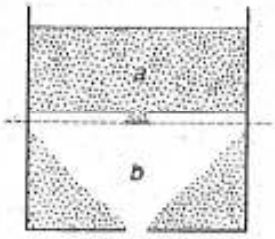
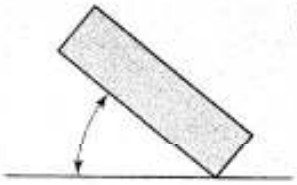
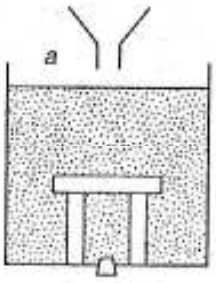
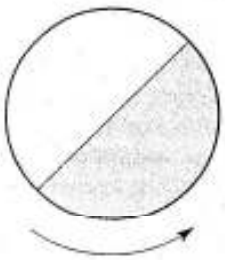
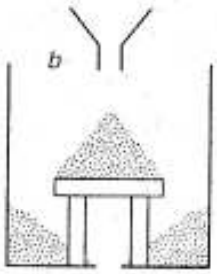
Cuando se estudian las características del flujo de un polvo, resulta útil poder cuantificar el tipo de comportamiento, para lo que se dispone de muchos métodos, bien de forma directa, utilizando procedimientos dinámicos o cinéticos, bien de forma indirecta, en general con mediciones efectuadas en lechos estáticos.

Métodos indirectos

Ángulo de reposo

Los ángulos de reposo se utilizan como métodos indirectos para cuantificar la fluidez de un polvo debido a su relación con la cohesión entre las partículas. Existen muchos métodos distintos para determinar los ángulos de reposo y algunos de ellos se recogen en la Tabla 14.2. Estos diversos métodos pueden proporcionar valores diferentes para el mismo polvo, aunque pueden ser

Tabla 14.2 Métodos para medir el ángulo de reposo

Aparato	Método	Ángulo definido	Aparato	Método	Ángulo definido
	Cono de altura fina	Ángulo de reposo		Cornisa	Ángulo de reposo drenado
	Cono de base fija	Ángulo de reposo		Cráter	Ángulo de reposo drenado
	Mesa basculante	Ángulo de reposo		Plataforma	Ángulo de reposo drenado
	Cilindro rotatorio	Ángulo dinámico de reposo			

compatibles entre sí. También es posible que se obtengan ángulos de reposo distintos de un mismo polvo debidos a diferencias de la manipulación de las muestras antes de la medición. Por todo ello, los ángulos de reposo tienden a ser variables y no siempre son representativos del flujo en determinadas condiciones.

Como norma general, las propiedades de flujo de los polvos con ángulos de reposo superiores a 50° son insatisfactorias, mientras que los ángulos mínimos cercanos a 25° corresponden a propiedades de flujo muy buenas.

Determinaciones en celdillas de cizalladura

Es posible caracterizar la fluidez de manera indirecta a partir del comportamiento del polvo en una celdilla de cizalladura. Puede obtenerse un factor de flujo, f.f., determinando la pendiente recíproca de una curva o de la tangente a una curva de tensión de rendimiento no confinada σ_u representada con respecto a la tensión normal máxima del locus de rendimiento σ_m [Figura 14.15(a)]. Estas tensiones de rendimiento no confinadas son las de los semicírculos de Mohr construidos a través del origen; las tensiones normales máximas tienen un semicírculo que pasa a través de la mayor tensión normal [Figura 14.15(b)]. Con un gráfico que represente una serie de loci de rendimiento distintos se obtendrán diversos valores de σ_u y σ_m.

En la Tabla 14.3 se muestra la relación entre los factores de flujo y la fluidez del polvo.

Mediciones de la densidad de masa

La densidad de masa de un polvo depende de la compactación de las partículas y de los cambios que se producen a medida que el polvo se consolida. Es probable que la fuerza de arco de un polvo consolidado sea mayor que la de uno menos consolidado, por lo que aquél puede ser más resistente al flujo. La facilidad con la que un polvo se consolida puede utilizarse como método indirecto para cuantificar el flujo.

La Figura 14.16 muestra un aparato de martilleo o medidor de volumen de sacudida que puede utilizarse

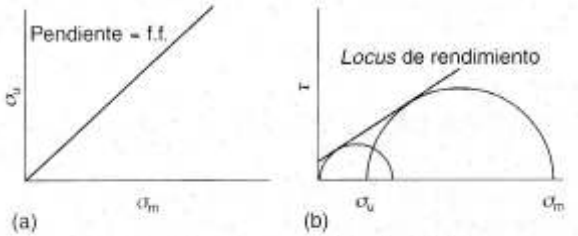


Figura 14.15 *a)* Gráfico de una tensión de rendimiento no confinada, σ_u, frente a la tensión máxima, σ_m, con la pendiente correspondiente al factor de flujo, f.f. *b)* Ejemplo de diagrama de Mohr usado para obtener un par de valores de σ_u y σ_m.

Tabla 14.3 Relación entre los factores de flujo (f.f.) y la fluidez de un polvo

Valor f.f.	Descripción del flujo
>10	Flujo libre
4-10	Flujo fácil
1,6-4	Cohesivo
<1,6	Muy cohesivo

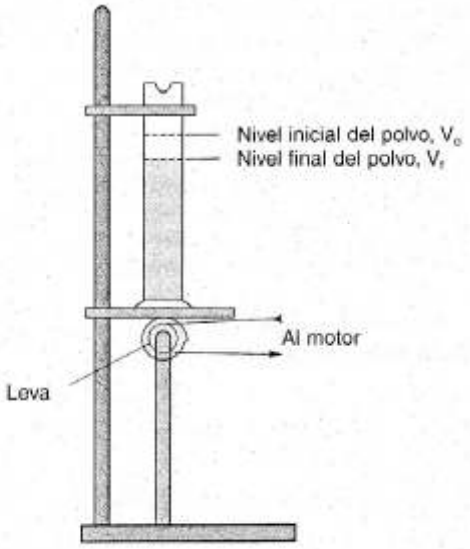


Figura 14.16 Aparato de martilleo mecánico (medidor de volumen de sacudida).

para seguir el cambio en el volumen de compactación que se produce cuando el espacio vacío disminuye y ocurre la consolidación. Una leva que rota a velocidad constante golpea mecánicamente al polvo contenido en el cilindro de medición, aumentando de manera constante desde la densidad de masas inicial D_0 (también conocida por densidad de masa de espumaje o vertida) hasta la densidad de masa final D_f (también conocida como densidad de masa de equilibrio, martilleada o consolidada) cuando se ha logrado el ordenamiento más estable, es decir, cuando ya no cambia.

Hausner observó que el cociente D_f/D_0 está relacionado con la fricción entre las partículas, por lo que podría utilizarse para predecir las propiedades de flujo del polvo. Demostró que los polvos con poca fricción entre partículas, como las esferas gruesas, tenía cocientes de alrededor de 1,2, mientras que los polvos más cohesivos, de flujo menos libre, como las escamas, tenían cocientes de Hausner mayores de 1,6.

Carr desarrolló otro método indirecto para medir el flujo de polvo a partir de las densidades de masa. El porcentaje de compresibilidad de un polvo es una medida

directa de la fuerza de arco potencial y de la estabilidad del polvo y se calcula según la ecuación 14.11.

$$\% \text{ de compresibilidad} = \frac{D_f - D_o}{D_f} \times 100 \quad (14.11)$$

La tabla 14.4 muestra la relación generalizada entre las descripciones del flujo del polvo y la compresibilidad porcentual, según Carr.

Diámetro crítico del orificio

Con el fin de efectuar mediciones del diámetro crítico del orificio, se coloca polvo en una bandeja plana a una profundidad uniforme, empaquetándolo de manera casi homogénea. En la base de la bandeja se practican una serie de agujeros graduados que se bloquean colocando la bandeja sobre una superficie plana o con un solo obturador. El diámetro crítico del orificio es el tamaño del agujero de menor tamaño por el que el polvo sale cuando se levanta la bandeja o se retira el obturador. A veces, la repetición del experimento proporciona valores distintos del diámetro crítico del orificio, y en estos casos suelen registrarse los valores máximo y mínimo.

El diámetro crítico del orificio es una medida directa de la cohesión del polvo y de la fuerza del arco porque:

$$\tan \alpha = \frac{r}{x} \quad (14.12)$$

donde r es el radio de la partícula y x es el radio del orificio, y

$$\tan F' = \frac{\tan \phi}{1 - \tan \phi \left(\frac{r}{x} - \frac{r^2}{x^2} \right)} \quad (14.13)$$

donde F' es el ángulo de forma, que es el ángulo obtuso existente entre la cúpula del polvo en contracción y la horizontal, y tan ϕ es un coeficiente de fricción.

Tabla 14.4 Relación entre la fluidez de un polvo y el porcentaje de compresibilidad

% compresibilidad, límites	Descripción del flujo
5-15	Excelente (flujo libre de gránulos)
12-16	Bueno (flujo libre de gránulos en polvo)
18-21	Regular (gránulos en polvo)
23-28	Malo (polvos muy fluidos)
28-35	Malo (polvos cohesivos fluidos)
35-38	Muy malo (polvos cohesivos fluidos)
>40	Extraordinariamente malo (polvos cohesivos)

En otro método del orificio crítico para determinar la fluidez de un polvo se utiliza un cilindro con una serie de discos intercambiables en la placa base que tienen orificios de distintos diámetros. Con este sistema se han utilizado índices de fluidez relacionados con los diámetros de los orificios como método para especificar los materiales a usar en el llenado de cápsulas de tamaños preestablecidos o para producir comprimidos de tamaños concretos a una velocidad determinada.

Métodos directos

Velocidad de flujo en la tolva

El método más sencillo para determinar directamente la fluidez de un polvo consiste en medir la velocidad a la que dicho polvo sale de la tolva. Se coloca un obturador en la salida de la tolva y ésta se llena con el polvo. Se retira el obturador y se mide el tiempo que tarda el polvo en salir por completo. Dividiendo la masa de polvo descargada entre este tiempo, se obtiene una velocidad de flujo que puede utilizarse para hacer comparaciones cuantitativas entre distintos polvos.

Es necesario seleccionar tolvas o salidas de tubos de descarga que proporcionen un buen modelo para una aplicación de flujo determinada. Por ejemplo, si un polvo sale bien de una tolva hacia la estructura de alimentación de una máquina de comprimidos pero no fluye de manera reproducible en el molde del comprimido, será más probable que la información útil se obtenga seleccionando condiciones experimentales semejantes a las que tienen lugar en el flujo desde el alimentador al molde y no a las que ocurren en el flujo desde la tolva al alimentador.

Medidor registrador de flujo

Un medidor registrador de flujo usa un método que es, en esencia, similar al antes descrito, salvo por el hecho de que se permite hacer la descarga del polvo de la tolva o el silo hacia una balanza.

Cuando se emplean balanzas análogas, se utiliza un gráfico para producir un registro permanente del aumento de la masa de polvo en función del tiempo. En algunos sistemas, la señal procedente de la balanza se digitaliza y se procesa en una computadora. Los medidores registradores de flujo permiten determinar la velocidad de flujo de masa y proporcionan un sistema para cuantificar el flujo de manera uniforme.

MEJORA DE LA FLUIDEZ DEL POLVO

Alteración del tamaño de las partículas y de la distribución por tamaños

Como en general la cohesión de las partículas gruesas es menor que la de las finas y existe un tamaño óptimo

para el flujo libre, el uso de un polvo más fino de lo necesario resulta claramente inconveniente.

La distribución por tamaños también puede modificarse para mejorar la fluidez, eliminando una parte de la fracción de partículas finas o aumentando la proporción de las más gruesas, como sucede durante la granulación.

Alteración de la forma o la textura de las partículas

En general, para un tamaño dado de las partículas, las esféricas tienen mejores propiedades de flujo que las irregulares. El proceso de aerosol-secado puede utilizarse para producir excipientes casi esféricos, por ejemplo la lactosa desecada en aerosol. En determinadas circunstancias, puede hacerse que las partículas de un fármaco que normalmente son aciculares sean más esféricas, utilizando para ello la cristalización por ciclos de temperatura.

La textura de sus partículas también puede influir sobre la capacidad de un polvo para fluir, ya que las que tienen superficies muy rugosas serán más cohesivas y tendrán mayor tendencia a entrelazarse que las de superficie lisa. La forma y la textura de las partículas pueden modificarse controlando los métodos de producción como, por ejemplo, las condiciones de cristalización.

Alteración de las fuerzas de superficie

La reducción de las cargas electrostáticas puede mejorar la capacidad de flujo de un polvo y para ello se modifican las condiciones del proceso, con el fin de reducir los contactos con fricción. Por ejemplo, cuando el polvo se vierte mediante rampas o se desplaza por tuberías neumáticas, deben reducirse al mínimo la velocidad y la longitud del transporte. Las cargas electrostáticas existentes en los contenedores de polvo pueden evitarse o eliminarse mediante conexiones a tierra eficaces.

El contenido de humedad de las partículas es otro factor importante para la capacidad de flujo del polvo, ya que las películas de humedad adsorbidas a la superficie aumentan la densidad de masa y reducen la porosidad. Cuando la humedad es excesiva, es necesario secar el polvo y, si es higroscópico, almacenarlo y procesarlo en condiciones de baja humedad.

Aditivos a la formulación: activadores del flujo

En la industria farmacéutica, los activadores del flujo suelen conocerse como «deslizantes», aunque algunos tienen también propiedades lubricantes o antiadherentes. Los activadores del flujo mejoran la capacidad del polvo para fluir por reducción de su adherencia y cohesión.

Algunos de los deslizantes de uso habitual son el talco, el almidón de maíz y el estearato de magnesio, que pueden reducir o alterar las interacciones electrostáticas. Un activador del flujo con un área superficial específica excepcionalmente alta es el dióxido de silice coloidal, que reduce la densidad de masa de los polvos estrechamente compactados. Este producto mejora la fluidez de las formulaciones incluso aunque contengan otros deslizantes, pero en algunos casos puede producir derramamiento.

Cuando un aumento del contenido de humedad altera la fluidez de un polvo, puede usarse como activador del flujo una pequeña proporción de óxido de magnesio muy fino. Utilizado de esta forma, el óxido de magnesio parece romper la película continua de agua adsorbida alrededor de las partículas húmedas.

El uso de polvos tratados con silicona, por ejemplo talco revestido o bicarbonato sódico revestidos con silicona, también puede mejorar la fluidez de los polvos húmedos o higroscópicos.

Alteración de las condiciones del proceso

Uso de tolvas con vibración

Cuando la fuerza del arco del polvo en el interior de una tolva o silo es mayor que la tensión, a causa de los efectos de la gravedad, el flujo del polvo se interrumpe o no se inicia. Si no es posible diseñar una nueva tolva que proporcione tensiones adecuadas ni se pueden ajustar las propiedades físicas de las partículas o modificar la formulación, será necesario recurrir a una medida extrema. Un método para facilitar el flujo del polvo cuando en el interior de la tolva se han formado arcos consiste en añadir a la tensión causada por las interacciones gravitatorias la producida por una vibración mecánica de la tolva. Tanto la amplitud como la frecuencia de la vibración pueden adaptarse para producir el efecto deseado y pueden variar entre un solo ciclo o golpe producido por un aparato o martillo de aire comprimido a frecuencias más altas producidas, por ejemplo, por motores eléctricos desequilibrados montados en la estructura de la tolva.

Uso de alimentadores forzados

Es posible mejorar el flujo de polvos que descargan de la tolva de manera irregular o excesiva adaptando deflectores vibrátiles, conocidos como alimentadores de «fondo vivo» en la base de la sección cónica del interior de la tolva.

El flujo de salida de una tolva puede potenciarse desplazándolo hasta el lugar deseado, usando para ello una cinta sin fin ligeramente inclinada o, en el caso de algunas máquinas de comprimidos, usando alimentadores forzados mecánicos. Los alimentadores forzados suelen fabricarse con una pala rotatoria o dos que giran en sentido contrario en la base de la tolva, inmediatamente por encima de la tabla del molde, en lugar de una estructura de alimentación. Es probable que las palas actúen evitando que el polvo forme arcos sobre los mol-

des, con lo que se mejora el llenado, sobre todo a velocidades de torre elevadas.

¡Advertencia!

En la mayor parte de las operaciones de tecnología farmacéutica es difícil alterar un proceso sin causar influencias perjudiciales en otro. Por ejemplo, el aumento de la presión de compresión para producir comprimidos más duros puede también alterar su desintegración y prolongar su disolución; el aumento del tiempo de mezcla de los fármacos con los excipientes en presencia de estearato de magnesio con el fin de mejorar la homogeneidad puede asimismo alterar la potencia del comprimido.

En el caso de las alteraciones que se efectúan para mejorar el flujo del polvo, se facilita el movimiento relativo de las partículas y ello puede facilitar su segregación. En el extremo, la mejora del flujo del polvo para mejorar la uniformidad del peso puede reducir la uniformidad del contenido por aumento de la segregación.

BIBLIOGRAFÍA

Gioia, A. (1980) Intrinsic flowability. A new technology for powder-flowability classification. *Pharm. Techn.*, **4** (Feb.), 65–68.

Lieberman, H.A. and Lachman, L. (eds) (1981) *Pharmaceutical Dosage Forms*, Volume 2, Marcel Dekker Inc., New York and Basel.

McNaughton, K. (ed.) (1981) *Solids Handling*, McGraw-Hill Publications Co., New York.

Sadek, H.M., Olsen, J.L., Smith, H.L. and Onay, S. (1982) A systematic approach to glidant selection. *Pharm. Tech.*, **6** (Feb.), 42–44, 46, 50, 52, 54, 56, 59–60, 62.

Shahinpoor, M. (ed.) (1983) *Advances in the Mechanics and the Flow of Granular Materials*, Volumes 1 and 2. Gulf Publishing Co., Houston and London.

Singley, M.E. and Chaplin, R.V. (1982) Flow of particulate materials, *Trans. ASAE*, **25**, 1360–1373.

Taubmann, H.J. (1982) The influence of flow activators on the flow behaviour of powders. *Aufbereitungs-Technik*, **23**, 423–428.

PRINCIPIOS BIOFARMACÉUTICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

15
Introducción a la biofarmacia

Marianne Ashford

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

¿Qué es la biofarmacia? 215
Introducción 215

Concepto de biodisponibilidad 216

Concepto de biofarmacia 217

Comentarios finales 217

Bibliografía 218

¿QUÉ ES LA BIOFARMACIA?

La biofarmacia puede definirse como el estudio de la influencia de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, su presentación y sus vías de administración sobre la velocidad y magnitud de su absorción.

La interacción entre el fármaco, su formulación y su vía de administración determina qué cantidad de fármaco llega a la circulación sistémica y a qué velocidad. Para que un fármaco sea eficaz, debe llegar en cantidad suficiente al lugar o lugares de acción y permanecer ahí el tiempo suficiente para ejercer su efecto farmacológico. Esto depende de la vía, la formulación y la velocidad de administración.

Introducción

Salvo en la vía intravenosa, en la cual el fármaco se introduce directamente en el torrente sanguíneo, en las demás vías de administración, cuando se desea una acción sistémica, el fármaco debe absorberse desde el lugar de administración a la sangre. Tras llegar a la sangre, el fármaco se reparte entre el plasma y los glóbulos rojos, los eritrocitos. El fármaco plasmático se divide a su vez entre las proteínas plasmáticas (principalmente la albúmina) y el agua plasmática. Este último es el fármaco libre, no unido a proteínas, que puede salir del plasma a través del endotelio capilar y pasar a otros líquidos y tejidos corporales, donde se encuentran el lugar o los lugares de acción.

Se establece un equilibrio dinámico entre la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo y en el lugar o lugares de acción. A este fenómeno se le denomina ***distribución*** y depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, sobre todo de su lipofilia. Como resulta difícil determinar la concentración real del fármaco en su lugar o lugares de acción, se suele sustituir por la concentración plasmática. Aunque la concentración de fármaco plasmático libre sería una aproximación más exacta de la concentración en el lugar o lugares de acción, para determinarla es necesaria una técnica analítica mucho más complicada y sensible que para determinar la concentración total del fár-

maco (es decir, la suma del fármaco libre y unido a proteínas) en el plasma sanguíneo. Por tanto, con fines clínicos se suele determinar la concentración plasmática total del fármaco. En consecuencia, la fijación a proteínas plasmáticas es un parámetro importante a tener en cuenta al investigar el efecto terapéutico de una molécula farmacológica.

La concentración del fármaco en el plasma sanguíneo depende de numerosos factores. Entre ellos están la porción de la dosis administrada que es ***absorbida*** y llega a la circulación sanguínea; la magnitud de la ***distribución*** del fármaco entre la circulación sistémica y otros tejidos y líquidos (que es habitualmente un proceso rápido y reversible), y la velocidad de ***eliminación*** del fármaco del organismo. El fármaco puede ser eliminado sin cambios, o bien ser escindido enzimáticamente o transformado bioquímicamente. En tal caso se dice que ha sido ***metabolizado.*** El estudio y caracterización de la evolución temporal de la **a**bsorción, **d**istribución, **m**etabolismo y **e**liminación del fármaco (ADME) se denomina ***farmacocinética.*** La farmacocinética se utiliza clínicamente para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento de los distintos pacientes.

La Figura 15.1 muestra algunos de los factores que pueden influir sobre la concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo y en su lugar o lugares de acción. La biofarmacia se ocupa de la primera fase, el paso del fármaco desde su lugar de administración a la sangre.

CONCEPTO DE BIODISPONIBILIDAD

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa se introduce directamente en la sangre y, por tanto, podemos estar seguros que todo el fármaco llega a la circulación sistémica. Decimos entonces que el fármaco es ***biodisponible*** al 100%. Sin embargo, cuando se administra el fármaco por otra vía, no existe garantía de que toda la dosis llegue intacta a la circulación sistémica. La fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica sin sufrir cambios se conoce como ***dosis biodisponible.*** La cantidad relativa de la dosis administrada de un fármaco que llega intacta a la circulación sistémica y la velocidad a la que lo hace determinan su ***biodisponibilidad.*** La biodisponibilidad se define, por tanto, como la velocidad y magnitud de la absorción del fármaco. La biodisponibilidad de un fármaco es uno de los principales factores que condicionan si el fármaco alcanzará una concentración terapéuticamente eficaz en el lugar o lugares de acción.

Al definir la biodisponibilidad en estos términos, presuponemos que la forma terapéuticamente activa es el fármaco intacto. Esta definición no es válida en el caso de los profármacos, cuya acción terapéutica depende normalmente de su conversión en la forma terapéuticamente activa antes o durante su llegada a la circulación sistémica. Hay que precisar además que, al hablar de

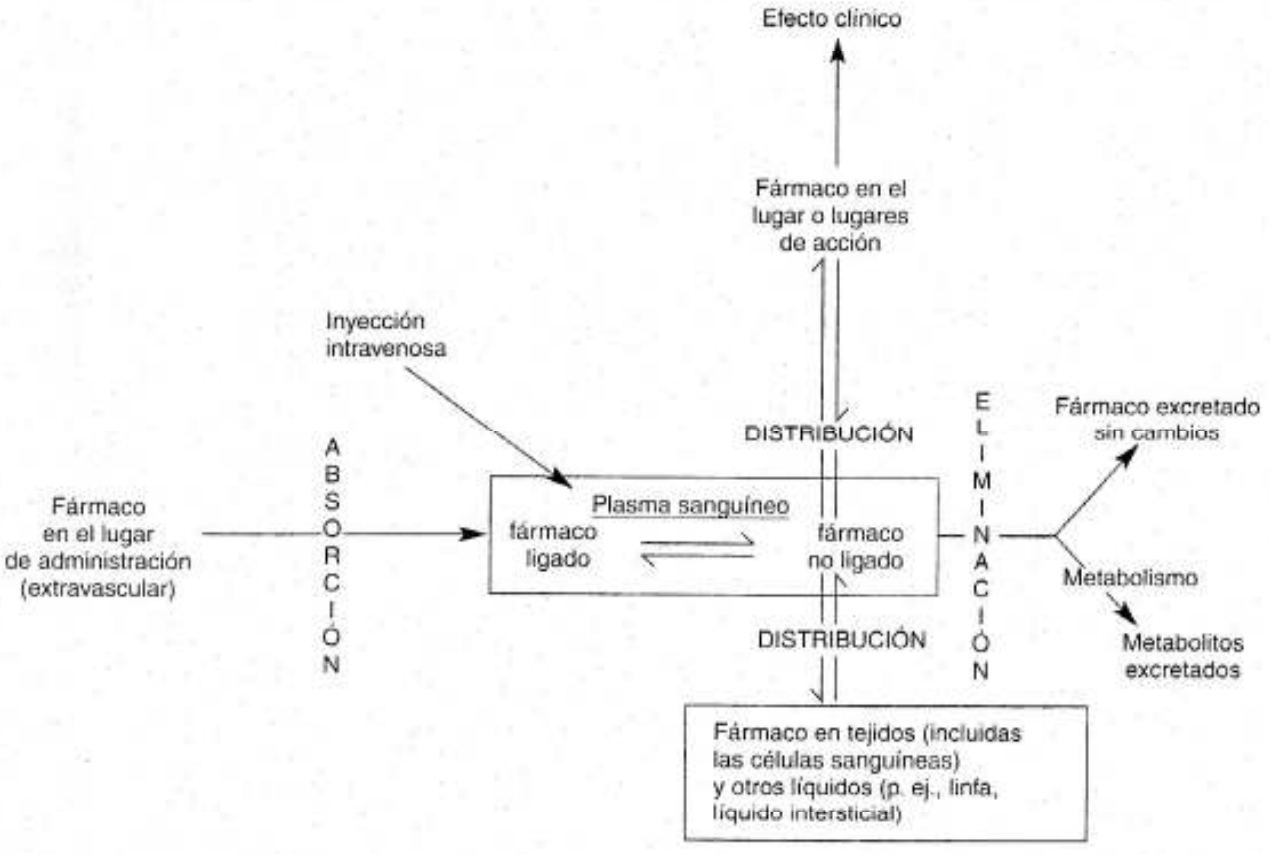


Figura 15.1 Representación esquemática de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.

biodisponibilidad, el término circulación sistémica se refiere sobre todo a la sangre venosa (con exclusión de la vena porta hepática, que lleva sangre del tubo digestivo al hígado en la fase de absorción) y a la sangre arterial, que transporta el fármaco intacto a los tejidos.

Por tanto, para que un fármaco administrado por vía oral sea biodisponible al 100% toda la dosis debe pasar de la formulación farmacéutica a la circulación sistémica. Esto significa que el fármaco debe:

- Ser liberado por completo de la formulación.
- disolverse por completo en los líquidos gastrointestinales.
- Ser estable al disolverse en los líquidos gastrointestinales.
- Atravesar la barrera gastrointestinal hasta la circulación mesentérica sin ser metabolizado.
- Atravesar el hígado hasta la circulación sistémica sin sufrir ningún cambio.

Cualquier hecho que afecte negativamente a la liberación del fármaco a partir de la formulación, a su disolución en los líquidos gastrointestinales, a su paso por la barrera gastrointestinal y su estabilidad en ella, o a su estabilidad en la circulación portal hepática, influirá sobre la biodisponibilidad de ese fármaco en la forma de administración utilizada.

CONCEPTO DE BIOFARMACIA

Se han observado muchos factores que influyen sobre la velocidad y la magnitud de la absorción y, por tanto, sobre la evolución temporal de un fármaco en el plasma y en su lugar o lugares de acción. Entre ellos están los alimentos consumidos por el paciente, los efectos de la enfermedad sobre la absorción del fármaco, la edad del paciente, el lugar o lugares de absorción del fármaco administrado, la coadministración de otros fármacos, el tipo de formulación farmacéutica, la composición y el método de fabricación de la formulación, el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración.

Por tanto, un fármaco concreto puede presentar diferencias de biodisponibilidad si se administra:

- Bajo la misma presentación pero por diferentes vías de administración, por ejemplo una solución acuosa de un fármaco administrada por vías oral e intramuscular.
- Por la misma vía de administración pero bajo una presentación distinta, por ejemplo, en forma de comprimido, de cápsula de gelatina dura o de suspensión acuosa, administrados por vía oral.
- Bajo la misma presentación y por la misma vía de administración, pero con una formulación farmacéutica distinta, por ejemplo diferentes formulaciones de suspensión acuosa.

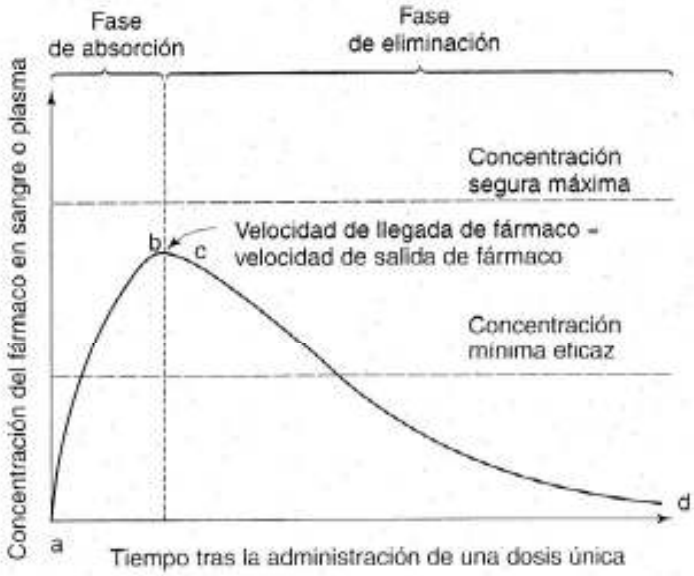
Las variaciones de la biodisponibilidad de un fármaco dado con formulaciones distintas de una misma presentación, o con presentaciones diferentes o vías de administración diferentes, pueden hacer que la concentración plasmática del fármaco sea excesiva, dando lugar a efectos secundarios, o demasiado baja, con lo cual el fármaco sería ineficaz. La Figura 15.2 muestra la curva de concentración plasmática-tiempo tras una dosis oral única; en ella se señalan los parámetros relacionados con el efecto terapéutico.

Si las propiedades biofarmacéuticas no son óptimas, el resultado suele ser:

- Biodisponibilidad escasa y variable.
- Dificultades para la evaluación toxicológica.
- Dificultades con la bioequivalencia de las formulaciones.
- Múltiples dosis diarias.
- Necesidad de un sistema de administración no convencional.
- Fase de desarrollo prolongada y costosa.

COMENTARIOS FINALES

Los próximos capítulos (Capítulos 16 y 17) se ocupan con más detalle de los factores fisiológicos, los factores relacionados con la formulación y las propiedades intrínsecas de los fármacos que influyen sobre la velocidad y magnitud de la absorción. El Capítulo 18 analiza



a-b velocidad de absorción del fármaco > velocidad de eliminación del fármaco

c-d velocidad de eliminación del fármaco > velocidad de absorción del fármaco

Figura 15.2 Típica curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una dosis única del fármaco en forma de comprimido.

los métodos para evaluar las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos.

Es importante comprender bien las propiedades biofarmacéuticas de un fármaco candidato, tanto en la fase de descubrimiento, durante la cual se evalúan los posibles fármacos, como en la fase de desarrollo, en la cual hay que prever los problemas de formulación y determinar si el fármaco puede presentarse en fórmulas de liberación controlada.

BIBLIOGRAFÍA

Dressman J.B., Lennernäs, H. (2000), *Oral Drug Absorption, Prediction & Assessment*, Marcel Dekker, New York.

Gibaldi, M. (1991). *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th edn, Lea & Febiger, Philadelphia.

Johnson, L.R. (1994). *Physiology of the Gastro-intestinal Tract*, Volume 2, 3rd edn. Raven Press, New York.

Macheras, P., Reppas, C. & Dressman, J.B. (1995) *Biopharmaceutics of Orally Administered Drugs*, Ellis Horwood, London.

Washington, N. and Wilson, C. (2000) *Physiological Pharmaceutics* 2nd edn. Taylor and Francis, London.

16

El aparato digestivo: fisiología y absorción farmacológica

Marianne Ashford

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Factores fisiológicos que influyen sobre la absorción farmacológica oral 220

Fisiología del aparato digestivo 221
El esófago 221
El estómago 222
El intestino delgado 222
El colon 224

El tránsito de los preparados farmacéuticos por el tubo digestivo 224
Vaciamiento gástrico 224
Tránsito por el intestino delgado 225
Tránsito colónico 225

Barreras a la absorción farmacológica 226
El medio luminal 226
pH gastrointestinal 226
Enzimas luminales 227
Influencia de los alimentos en el tubo digestivo 227
Formación de complejos con los componentes de la dieta 227
Alteración del pH 227
Alteración del vaciamiento gástrico 227
Estimulación de las secreciones gastrointestinales 227
Competición entre los componentes de los alimentos y los fármacos por mecanismos de absorción especializados 227
Aumento de la viscosidad del contenido gastrointestinal 227
Cambios del metabolismo presistémico inducidos por los alimentos 228
Cambios del flujo sanguíneo inducidos por los alimentos 228
Enfermedades y trastornos fisiológicos 228
La capa acuosa estática 228
La membrana gastrointestinal 228
Estructura de la membrana 228
Mecanismos de transporte a través de la membrana 229
Vías transcelulares 229
Difusión pasiva 229
Transporte mediado por portador 230
Transporte activo 230
Difusión o transporte facilitado 232
Endocitosis 232
Pinocitosis 232
Endocitosis mediada por receptor 232
Fagocitosis 232
Transcitosis 232
Vía paracelular 232
Salida de fármacos del intestino 233
Metabolismo presistémico 233
Metabolismo en la pared intestinal 233
Metabolismo hepático 234

Resumen 234

Referencias y bibliografía 234

Los factores que influyen sobre la velocidad y magnitud de la absorción dependen de la vía de administración. Como se señala en el Capítulo 15, la vía intravenosa proporciona acceso directo a la circulación sistémica y toda la dosis administrada por esta vía pasa a estar disponible en el plasma para su distribución a otros tejidos y al lugar o los lugares de acción del fármaco. Otras vías requieren una fase de absorción para que el fármaco llegue a la circulación sistémica. Los factores que influyen sobre esta absorción dependerán de la fisiología del lugar o lugares de administración y de las barreras de membrana que el fármaco debe atravesar para alcanzar la circulación sistémica. En el Capítulo 1 se resumen algunas de las propiedades de cada vía de administración.

El aparato digestivo se describe con detalle en este capítulo y en la Parte 4 se expone la fisiología de otras vías de administración importantes. La administración por vía oral es con diferencia la más popular, por ser la más natural y cómoda para el paciente y por que es relativamente fácil elaborar formulaciones orales. Las formulaciones orales no necesitan esterilización, son de pequeño tamaño y pueden producirse en gran cantidad con máquinas

automatizadas. Dedicaremos, por tanto, este capítulo y el siguiente a analizar los factores biofarmacéuticos (es decir, factores fisiológicos, posológicos y farmacológicos), que influyen sobre la absorción oral de los fármacos.

FACTORES FISIOLÓGICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCIÓN FARMACOLÓGICA ORAL

El aparato digestivo es complejo. En la Figura 16.1 se representa el tubo digestivo y se señalan algunas de las principales estructuras y parámetros fisiológicos implicados en la absorción farmacológica oral. Para exponer mejor los numerosos factores que pueden influir en la velocidad y magnitud de la absorción de los fármacos hacia la circulación sistémica, la Figura 16.2 presenta un esquema de las fases involucradas en la liberación y absorción de un fármaco a partir de un comprimido. Del esquema se desprende que la velocidad y magnitud de la aparición del fármaco en la circulación sistémica dependen de una sucesión de procesos cinéticos.

El paso más lento de la serie, conocido como **paso limitante de la velocidad,** controla la velocidad general y la magnitud de la aparición del fármaco intacto en la circulación sistémica. El paso limitante de la velocidad varía de un fármaco a otro. Para un fármaco muy poco hidrosoluble el paso limitante suele corresponder a su disolución en los líquidos gastrointestinales y por ello se dice que la biodisponibilidad del fármaco está ***limitada por la velocidad de disolución.*** Por el contrario, un fármaco muy hidrosoluble se disolverá con rapidez y el paso limitante puede ser la velocidad a la que atraviesa la membrana gastrointestinal (limitado por la permeabilidad). Otros factores potencialmente limitantes son la velocidad de liberación del fármaco a partir de la presentación (que puede haber sido diseñada para comportarse así en el caso de las formulaciones de liberación controlada), la velocidad de vaciamiento del estómago hacia el intestino delgado, la velocidad de metabolización del fármaco por las enzimas de las células de la mucosa intestinal durante su paso a través de ellas hacia los vasos sanguíneos mesentéricos y la velocidad de metabolización durante el primer paso hepático, que da lugar al efecto conocido como de ***«primer paso».***

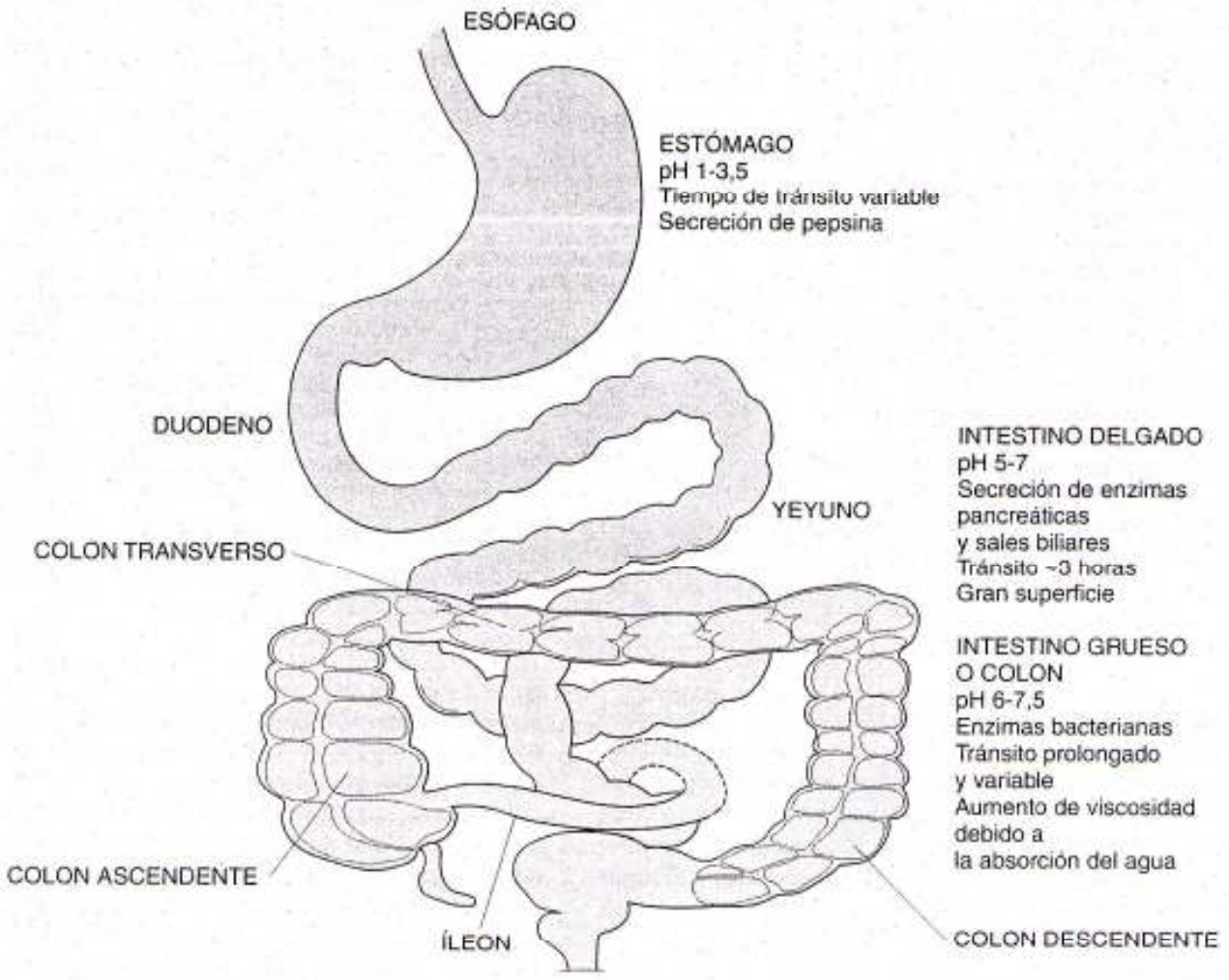


Figura 16.1 El tubo digestivo.

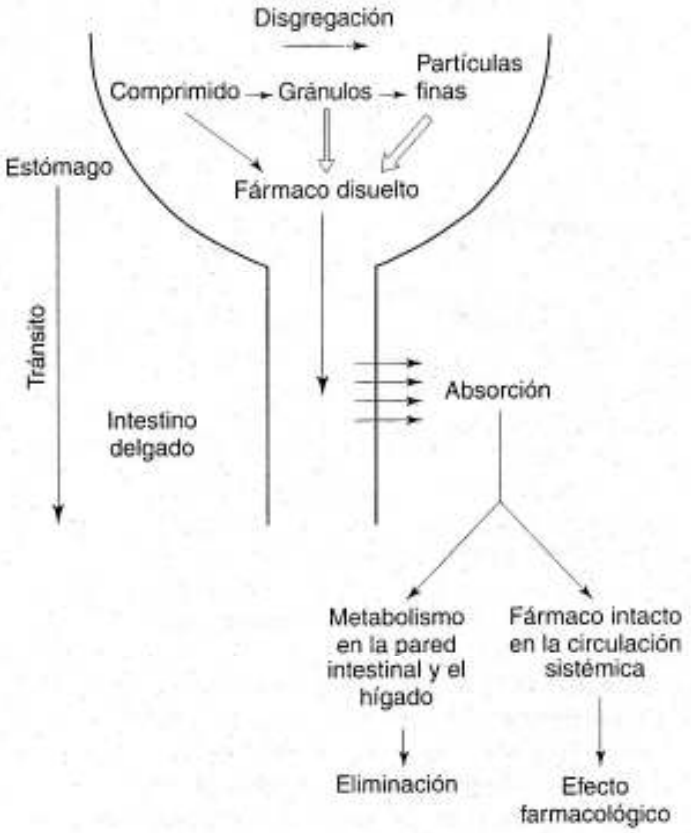


Figura 16.2 Fases previas al efecto farmacológico tras la administración de un comprimido de disgregación rápida.

FISIOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo es un tubo muscular de unos 6 m de longitud y de diámetro variable. Se extiende desde la boca hasta el ano y se divide en cuatro zonas anatómicas principales: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso o colon. La superficie luminal del tubo no es lisa, sino muy rugosa, con lo que aumenta la superficie de absorción.

La estructura de la pared del tubo digestivo es básicamente similar a lo largo de toda su longitud y consta de cuatro capas histológicas principales (Figura 16.3):

1. La serosa, formada por una capa externa constituida por epitelio y tejido conectivo.
2. La muscular externa, que consta de dos capas de tejido muscular liso, una capa externa más delgada de orientación longitudinal y una capa interna más gruesa cuyas fibras siguen un patrón circular. Las contracciones de estos músculos hacen desplazarse al contenido intestinal.
3. La submucosa, que es una capa de tejido conectivo con algo de tejido secretor y muy rica en vasos sanguíneos y linfáticos. En esta capa se localiza también una red de células nerviosas conocida como plexo submucoso.
4. La mucosa, formada básicamente por tres capas, la muscular de la mucosa, que puede modificar la conformación local de la mucosa, una capa de tejido conectivo conocida como lámina propia, y el epitelio.

La mayor parte del epitelio digestivo está recubierto por una capa de moco. Éste es un gel acuoso translúcido que se secreta a lo largo de todo el tubo digestivo y que sirve de capa protectora y de barrera mecánica. El moco es una mezcla en constante cambio de muchas secreciones y de células epiteliales exfoliadas. Tiene un gran componente acuoso (~95%). Sus otros componentes principales, que le confieren sus propiedades físicas y funcionales, son grandes glucoproteínas llamadas mucinas. Las mucinas están formadas por un eje proteico de unos 800 aminoácidos de longitud y cadenas laterales de oligosacáridos, típicamente de hasta 18 residuos de longitud.

La capa mucosa tiene un grosor de entre 5 μm y 500 μm en distintas zonas del tubo digestivo, con una media de 80 μm. Se cree que la capa es continua en el estómago y el duodeno, pero no siempre en los intestinos delgado y grueso.

El moco es eliminado continuamente de la superficie luminar del tubo digestivo, debido a la abrasión y a su degradación por el ácido y las enzimas, y es sustituido continuamente a partir de la pared. El tiempo de recambio del moco se ha calculado en 4-5 horas, aunque es posible que sea más rápido y probablemente varíe a lo largo del aparato digestivo.

El esófago

La boca es el punto de entrada de la mayoría de los fármacos (llamados de administración oral o a través de la boca). El contacto con la mucosa oral suele ser breve. La cavidad oral está conectada con el estómago por el esófago. Éste está formado por una capa muscular gruesa de unos 250 mm de longitud y 20 mm de diámetro. Se une al estómago en la unión gastroesofágica, conocida también como cardias.

El esófago, salvo los 20 mm más bajos, que son similares a la mucosa gástrica, está revestido por un epitelio

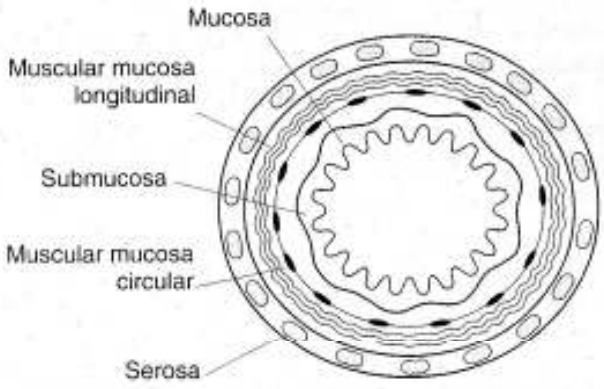


Figura 16.3 Corte transversal a través del tubo digestivo.

escamoso bien diferenciado constituido por células no proliferativas. La función de las células epiteliales es fundamentalmente protectora: existen glándulas mucosas simples que secretan moco hacia la estrecha luz para lubricar los alimentos y proteger a la porción inferior del esófago del ácido gástrico. El pH de la luz esofágica suele oscilar entre 5 y 6.

Los alimentos se desplazan a lo largo del esófago con la deglución. Tras la deglución, una contracción peristáltica de amplitud proporcional al tamaño del material deglutido recorre todo el esófago a una velocidad de 20-60 mm por segundo, que se acelera progresivamente. Cuando se traga repetidamente con rapidez, la deglución siguiente interrumpe la onda peristáltica previa y sólo una onda recorre el final del esófago hasta la unión gastrointestinal, arrastrando el contenido de la luz. Cualquier distensión del esófago provoca ondas peristálticas secundarias involuntarias que sirven para desplazar materiales difíciles de tragar o contenido gástrico refluido. En posición erguida la gravedad ayuda a que los alimentos atraviesen el esófago. El tránsito esofágico de los preparados farmacéuticos es extremadamente rápido, generalmente del orden de 10-14 segundos.

El estómago

La porción siguiente del tubo digestivo a donde pasan los alimentos y los fármacos es el estómago. Las dos funciones principales del estómago son:

- Actuar como reservorio temporal de los alimentos ingeridos y transferirlos al duodeno a una velocidad controlada.
- Convertir los sólidos ingeridos en una pasta uniforme, conocida como quimo, mediante la acción del ácido y la digestión enzimática. Esto facilita el contacto del material ingerido con la membrana mucosa intestinal y, por tanto, su absorción.

Otra función, quizás menos evidente, del estómago es que reduce la cantidad de elementos nocivos que llegan al intestino.

El estómago es la porción más dilatada del tubo digestivo y se sitúa entre el extremo inferior del esófago y el intestino delgado. Su comunicación con el duodeno está regulada por el esfínter pilórico. El estómago puede dividirse en cuatro regiones anatómicas (Figura 16.4): fondo, cuerpo, antro y píloro.

El estómago posee una capacidad de alrededor de 1,5 litros, aunque en situación de ayuno no suele contener más de 50 ml de líquido, compuesto sobre todo por secreciones gástricas. Éstas están formadas por:

- Ácido secretado por las células parietales, que mantiene el pH gástrico entre 1 y 3,5 en situación de ayuno.
- La hormona gastrina, potente estimuladora de la producción gástrica de ácido. La liberación de gastrina es estimulada por los péptidos, los aminoácidos y la distensión del estómago.
- Pepsinas, secretadas por las células principales gástricas en forma de su precursor pepsinógeno. Las pepsinas son peptidasas que descomponen las proteínas en péptidos a pH bajo. Por encima de un pH de 5 la pepsina se desnaturaliza.
- Moco, secretado por las células mucosas superficiales y que recubre la mucosa gástrica. En el estómago el moco protege a la mucosa de la autodigestión por la combinación de pepsina y ácido.

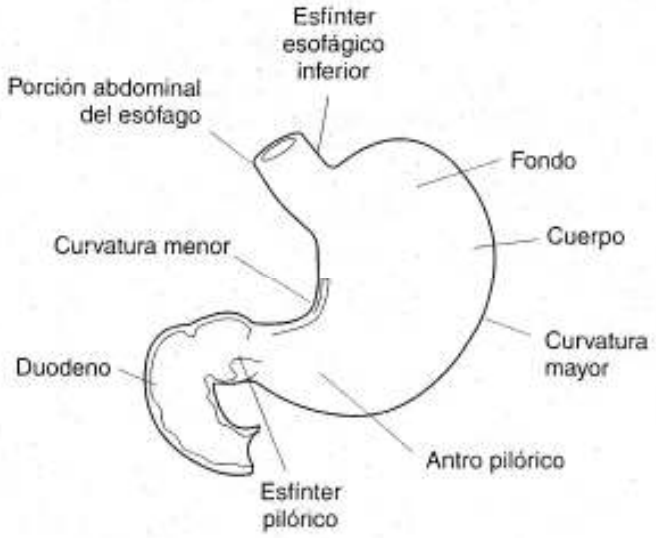


Figura 16.4 Anatomía del estómago.

Al contrario de lo que suele creerse, la absorción farmacológica gástrica es muy escasa debido a su pequeña superficie en comparación con la del intestino delgado. La velocidad del vaciamiento gástrico puede ser uno de los factores que controlan el inicio de la absorción del fármaco en el principal lugar de absorción, el intestino delgado. Nos ocuparemos del vaciamiento gástrico más adelante en la sección sobre el tránsito gastrointestinal.

El intestino delgado

El intestino delgado es la porción más larga (4-5 m) y contorneada del tubo digestivo. Se extiende desde el esfínter pilórico del estómago hasta la unión ileocecal, donde se continúa con el intestino grueso. Sus principales funciones son:

- Digestión: el proceso de digestión enzimática, que comenzó en el estómago, se completa en el intestino delgado.
- Absorción: el intestino delgado es la región donde se absorben la mayor parte de los nutrientes y otras sustancias.

El intestino delgado se divide en duodeno, que tiene una longitud de 200-300 mm; yeyuno, con una longitud de unos 2 m, e íleon, de unos 3 m de longitud.

La pared del intestino delgado posee una rica red de vasos sanguíneos y linfáticos. La circulación gastrointestinal es la más extensa de las circulaciones regionales sistémicas; casi un tercio del gasto cardíaco fluye a través de las vísceras gastrointestinales. Los vasos sanguíneos del intestino delgado reciben la sangre a través de la arteria mesentérica superior, que se ramifica en múltiples arteriolas. La sangre que sale del intestino delgado se dirige hacia la vena porta hepática, que la transporta hasta la circulación sistémica a través del hígado. Los fármacos metabolizados por el hígado son degradados antes de llegar a la circulación sistémica: este fenómeno se conoce como aclaramiento hepático presistémico o metabolismo de primer paso.

La pared del intestino delgado contiene también vasos quilíferos, que contienen linfa y forman parte del sistema linfático. El sistema linfático es importante para la absorción de las grasas desde el tubo digestivo. En el íleon existen acúmulos de tejido linfoide cercanos a la superficie epitelial, conocidos como placas de Peyer. Estas células juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria, ya que transportan macromoléculas implicadas en la captación de antígenos.

La superficie del intestino delgado se ve enormemente incrementada (unas 600 veces la que le correspondería a un simple cilindro hasta alcanzar unos 200 m^2 en el adulto) gracias a varias adaptaciones que convierten al intestino en un órgano especializado en la absorción:

- Pliegues de Kerckring: son pliegues de la submucosa a lo largo de la mayor parte de la circunferencia intestinal y especialmente desarrollados en el duodeno y el yeyuno. Tienen varios milímetros de profundidad.
- Vellosidades: se han descrito como prolongaciones digitiformes hacia la luz (de alrededor de 0,5-1,5 mm de longitud y 0,1 mm de diámetro). Están ricamente vascularizadas. Cada vellosidad contiene una arteriola, una vénula y un vaso linfático de extremo ciego (vaso quilífero). La Figura 16.5 muestra la estructura de una vellosidad.
- Microvellosidades: Cada vellosidad está recubierta por 600-10.000 de estas estructuras en cepillo (~1 μm de longitud y 0,1 μm de anchura), con lo que consiguen el máximo incremento de superficie. Están recubiertas por una sustancia fibrosa conocida como glucocáliz.

El pH luminal del intestino delgado aumenta hasta entre 6 y 7,5. Las secreciones que originan estas cifras de pH en el intestino delgado proceden de:

- Glándulas de Brunner, localizadas en el duodeno y responsables de la secreción de bicarbonato que neutraliza el ácido procedente del estómago.

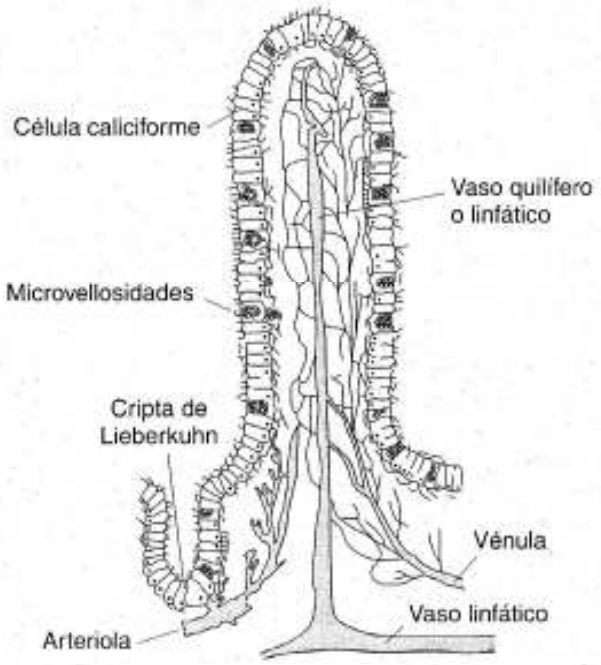


Figura 16.5 Estructura de una vellosidad.

- Células intestinales, presentes a lo largo de todo el intestino delgado y que secretan moco y enzimas. Estas enzimas, hidrolasas y proteasas, continúan el proceso digestivo.
- Secreciones pancreáticas. El páncreas es una glándula de gran tamaño que secreta 1-2 litros diarios de jugo pancreático hacia el intestino delgado a través de un conducto. El jugo pancreático contiene bicarbonato sódico y enzimas. Estas enzimas son proteasas, sobre todo tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasas; se secretan en forma de precursores inactivos o zimógenos y son convertidas en sus formas activas en la luz por la enzima enterocinasa. La lipasa y la amilasa se secretan en sus formas activas. El bicarbonato está regulado en gran medida por el pH del quimo llegado al intestino delgado desde el estómago.
- Bilis, secretada por los hepatocitos del hígado hacia los canalículos biliares, concentrada en la vesícula biliar y en el sistema biliar mediante retirada de iones de sodio, cloro y agua, y vertida al duodeno. La bilis es una mezcla acuosa compleja de solutos orgánicos (ácidos biliares, fosfolípidos, sobre todo lecitina, colesterol y bilirrubina) y compuestos inorgánicos (electrólitos plasmáticos; sodio y potasio). Los pigmentos biliares, de los cuales el más importante es la bilirrubina, se excretan con las heces, pero los ácidos biliares son absorbidos mediante un proceso activo en el íleon terminal. Desde ahí vuelven al hígado a través de la vena porta hepática y, dado que presentan un elevado aclaramiento hepático, son secretados de nuevo con la bilis. Este proceso se conoce como recirculación enterohepática. Las principales funciones de la bilis son facilitar

la absorción eficaz de las grasas de la dieta, como los ácidos grasos y el colesterol, al favorecer su emulsificación y solubilización micelar, y proporcionar vías para la excreción de productos de degradación.

El colon

El colon es la porción final del aparato digestivo. Se extiende desde la unión ileocecal hasta el ano y constituye aproximadamente los últimos 1,5 m de los 6 m del tubo digestivo. Está formado por el ciego (~85 mm de longitud), el colon ascendente (~200 mm), el ángulo hepático, el colon transverso (generalmente mayor de 450 mm), el ángulo esplénico, el colon descendente (~300 mm), el colon sigmoide (~400 mm) y el recto, como muestra la Figura 16.6. Las porciones ascendente y descendente del colon están relativamente fijas, ya que están ancladas a través de los ángulos hepático y esplénico y el ciego. El colon transverso y el sigmoide son mucho más móviles.

El colon, a diferencia del intestino delgado, no posee vellosidades especializadas. Sin embargo, las microvellosidades de las células epiteliales absortivas, la presencia de criptas y los pliegues irregulares de la mucosa consiguen aumentar la superficie del colon hasta 10-15 veces la de un simple cilindro. No obstante, la superficie es 30 veces menor que la del intestino delgado.

Las principales funciones del colon son:

- La absorción de iones sodio y cloruro y agua a partir de la luz, en intercambio por iones bicarbonato y potasio. Así pues, el colon ejerce una importante función homeostática en el organismo.
- Almacenamiento y compactación de las heces.

El colon está colonizado permanentemente por una gran cantidad (alrededor de 10^{12} por gramo de contenido) y variedad de bacterias. Esta gran masa bacteriana puede realizar varias reacciones metabólicas, como la hidrólisis de ésteres de ácidos grasos y la reducción de fármacos conjugados inactivos a su forma activa. Las bacterias obtienen su energía y sus carbonos a partir de los polisacáridos no digeridos de la dieta y los componentes hidrocarbonatos de secreciones como el moco. Degradan los polisacáridos dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (ácidos acético, propiónico y butírico), que reducen el pH luminal, y gases como hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Por ello el pH del ciego es de alrededor de 6-6,5. Éste aumenta hasta 7-7,5 en las porciones más distales del colon.

Recientemente se ha producido un notable interés por la explotación de las enzimas producidas por estas bacterias para dirigir específicamente algunos fármacos a esta región del aparato digestivo.

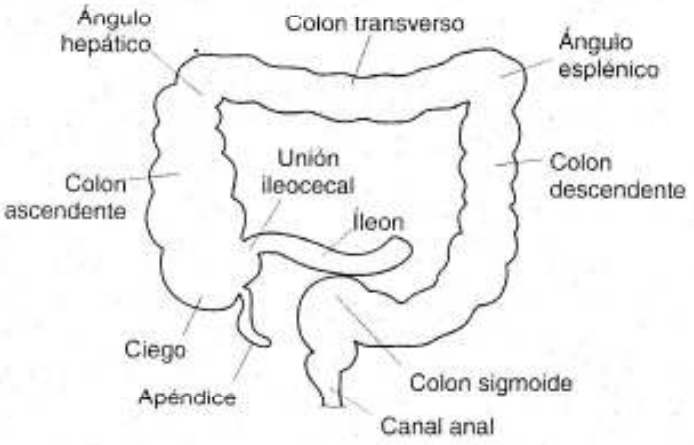


Figura 16.6 Anatomía del colon.

EL TRÁNSITO DE LOS PREPARADOS FARMACÉUTICOS POR EL TUBO DIGESTIVO

Dado que la vía oral es la empleada para administrar la mayoría de los fármacos, es importante conocer cómo se comportan estos productos durante su paso a lo largo del tubo digestivo. Es sabido que el intestino delgado es el principal lugar de absorción farmacológica y, por tanto, el tiempo que permanezca un fármaco en esta parte del tubo digestivo tiene gran importancia. En el diseño de formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida o controlada hay que tener en cuenta factores que afectarán a su actividad, sobre todo los tiempos de tránsito a través de ciertas regiones del tubo digestivo.

En general, la mayoría de las formulaciones, cuando se toman en posición erguida, atraviesan el esófago con rapidez, habitualmente en menos de 15 segundos. El tránsito esofágico depende de la formulación y de la postura.

Los comprimidos/cápsulas tomados en decúbito supino, sobre todo si se toman sin agua, pueden quedar detenidos en el esófago. La deshidratación parcial en la zona de contacto y la formación de un gel entre la formulación y el esófago pueden hacer que ésta se pegue a la pared esofágica. El riesgo de adherencia dependerá del tamaño, forma y tipo de formulación. Se ha observado, por ejemplo, que el tránsito de líquidos es siempre rápido, en general más rápido que el de los sólidos. El retraso de la llegada al estómago puede retrasar el inicio de la acción de un fármaco o lesionar o irritar la pared esofágica, por ejemplo en el caso de los comprimidos de cloruro potásico.

Vaciamiento gástrico

El tiempo que una formulación tarda en atravesar el estómago suele denominarse ***tiempo de permanencia gástrica, tiempo de vaciamiento gástrico*** o ***velocidad de vaciamiento gástrico.***

El vaciamiento gástrico de los preparados farmacéuticos es muy variable y depende de la formulación y del

estado de repleción/ayuno del estómago. Los tiempos de permanencia gástrica suelen oscilar entre 5 minutos y 2 horas, aunque se han observado tiempos mucho más prolongados (más de 12 horas), sobre todo con unidades de gran tamaño. En situación de ayuno la actividad eléctrica del estómago, o ciclo mioeléctrico interdigestivo o complejo mioeléctrico migratorio (CMM), como también se le conoce, controla su actividad y, por tanto, el tránsito de las formulaciones farmacéuticas. Esta actividad se caracteriza por un ciclo repetitivo con cuatro fases.

La fase I es un período relativamente inactivo de 40-60 minutos durante el cual se producen muy pocas contracciones. En la fase II, cuya duración es similar a la de la fase I, va aumentando el número de contracciones. La fase III se caracteriza por contracciones peristálticas intensas que abren el píloro y expulsan del estómago cualquier material residual. Estas contracciones suelen recibir el nombre de ***onda de limpieza.*** La fase IV es un breve período de transición entre la intensa actividad de la fase III y la inactividad de la fase I. El ciclo se repite cada 2 horas hasta que se ingiere una comida y se inicia el estado posprandial o de motilidad. En este estado se han observado dos patrones distintos de actividad. El estómago proximal se relaja para recibir los alimentos y contracciones progresivas de esta región desplazan el alimento distalmente. El peristaltismo, con contracciones del estómago distal, mezcla y desmenuza las partículas alimenticias y las empuja hacia el esfínter pilórico. El esfínter pilórico permite el paso de líquidos y pequeñas partículas de alimento, pero rechaza materiales de mayor tamaño devolviéndolos hacia el antro gástrico, donde se ve sometido a nuevas ondas peristálticas que reducen su tamaño antes del vaciamiento.

Por tanto, en estado posprandial, los líquidos, granulados y comprimidos desintegrados tenderán a vaciarse con el alimento, mientras las formulaciones de liberación sostenida o controlada de gran tamaño pueden permanecer en el estómago durante un tiempo mayor. En situación de ayuno el estómago no discrimina tanto entre las diferentes formulaciones y el vaciamiento parece comportarse como un proceso exponencial relacionado con la fase del CMM durante la cual se ha ingerido la formulación.

Numerosos factores influyen sobre el vaciamiento gástrico, además del tipo de formulación y la presencia de alimentos. Entre ellos están la postura, la composición de los alimentos, el efecto de los fármacos y la enfermedad. En general, los alimentos, sobre todo los grasos, retrasan el vaciamiento gástrico y, por tanto, la absorción de los fármacos. Por tanto, un fármaco llegará más rápido al intestino si el paciente lo toma con agua y con el estómago vacío. Se ha demostrado que metoclopramida, que es un fármaco que aumenta la velocidad del vaciamiento gástrico, aumenta la velocidad de absorción de paracetamol, mientras que propantelina, un fármaco que retrasa el vaciamiento gástrico, la retrasa (Nimmo y cols., 1973).

Tránsito por el intestino delgado

Existen dos tipos principales de movimientos intestinales: propulsivos y de mezcla. Los movimientos propulsivos determinan el tiempo de tránsito intestinal y, por tanto, el tiempo de permanencia del fármaco o la formulación en el intestino delgado. Dado que para la mayoría de los fármacos éste es el principal lugar de absorción de todo el aparato digestivo, el tiempo de tránsito por el intestino delgado (es decir, el tiempo de tránsito entre el estómago y el ciego) es un factor importante para la biodisponibilidad del fármaco.

Se ha observado que el tiempo de tránsito por el intestino delgado es relativamente constante, de unas 3 horas. A diferencia del estómago, el intestino delgado no discrimina entre sólidos y líquidos ni, por tanto, entre distintas formulaciones, ni entre estado de ayuno o posprandial.

El tiempo de permanencia en el intestino delgado es especialmente importante en el caso de las formulaciones que liberan el fármaco con lentitud (es decir, los sistemas de liberación controlada, sostenida y prolongada) mientras recorren el tubo digestivo; de las presentaciones de revestimiento entérico que sólo liberan el fármaco cuando llegan al intestino delgado; de los fármacos que se disuelven lentamente en los líquidos intestinales, y de los fármacos que se absorben mediante sistemas de transporte intestinal mediados por portadores.

Tránsito colónico

El tránsito de los fármacos por el colon es prolongado y variable, dependiendo del tipo de presentación, la dieta, el tipo de comidas y la enfermedad.

La actividad contráctil del colon puede ser de dos tipos:

- Contracciones propulsivas o movimientos masivos, que producen un desplazamiento distal del contenido (alejándolo de la boca).
- Contracciones segmentarias o haustrales, que sirven para mezclar el contenido luminal y sólo producen un mínimo desplazamiento en sentido distal. Las contracciones segmentarias se deben a la contracción del músculo circular y son las más frecuentes, mientras que las contracciones propulsivas, que se deben a contracciones del músculo longitudinal, sólo se producen 3-4 veces al día en individuos normales.

El tránsito colónico se caracteriza, por tanto, por episodios breves de gran actividad, seguidos por largos períodos de quietud. El movimiento es principalmente distal, es decir, hacia el ano. El tránsito colónico puede variar desde 2 hasta 48 horas. En la mayoría de los individuos el tránsito entre la boca y el ano tarda más de 24 horas.

BARRERAS A LA ABSORCIÓN FARMACOLÓGICA

La Figura 16.7 muestra algunas de las barreras que un fármaco puede encontrar para su absorción tras ser liberado de la formulación y disolverse en los líquidos digestivos. El fármaco debe permanecer en solución y no fijarse a los alimentos o a otros materiales del tubo digestivo. Debe ser químicamente estable para resistir el pH del tubo digestivo y debe ser resistente frente a la degradación enzimática en la luz. Además, el fármaco debe difundir a través de la capa mucosa, sin fijarse a ella, a través de la capa acuosa estática y, por último, a través de la membrana gastrointestinal, la principal barrera celular. Tras atravesar esta barrera celular el fármaco se encuentra con el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Cualquiera de estas barreras puede impedir que parte o la totalidad del fármaco alcance la circulación sistémica, ejerciendo un efecto negativo sobre su biodisponibilidad.

El medio luminal

El medio del interior de la luz del tubo digestivo influye mucho sobre la velocidad y magnitud de la absorción de un fármaco.

pH gastrointestinal

El pH de los líquidos varía considerablemente a lo largo del tubo digestivo. El líquido gástrico es muy ácido, con un pH habitual de 1-3,5 en sujetos normales en ayunas. Tras la ingestión de alimentos, el pH se hace menos ácido, en mayor o menor grado según la composición de la comida. Los pH gástricos típicos tras una comida son de 3-7. En función de la cantidad de alimentos, el pH gástrico vuelve a los niveles de ayuno en 2-3 horas. Por tanto, sólo las formulaciones ingeridas con la comida o poco después encontrarán estas cifras de pH más elevadas. Este factor puede influir mucho sobre la estabilidad química de un fármaco, o para lograr la disolución o absorción de un fármaco.

El pH intestinal es más elevado que el pH gástrico debido a la neutralización del ácido gástrico por los iones bicarbonato secretados por el páncreas al intestino delgado. Se observa un aumento gradual del pH a lo largo del intestino delgado, desde el duodeno hasta el íleon. La Tabla 16.1 resume algunas de las cifras de pH del intestino delgado observadas en situación de ayuno y posprandial. El pH desciende de nuevo en el colon debido a que las enzimas bacterianas descomponen los carbohidratos no digeridos en ácidos grasos de cadena corta; esto hace que el pH del colon disminuya a alrededor de 6,5.

El pH gastrointestinal puede influir sobre la absorción farmacológica de varias formas. Puede afectar a la estabilidad química del fármaco en la luz, a su disolución o a su absorción, si el fármaco es un electrólito débil.

En el tubo digestivo puede producirse una degradación química por hidrólisis dependiente del pH. El resultado de esta inestabilidad es una biodisponibilidad incompleta, ya que sólo una fracción de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica en forma de fármaco intacto. El grado de degradación de la penici-

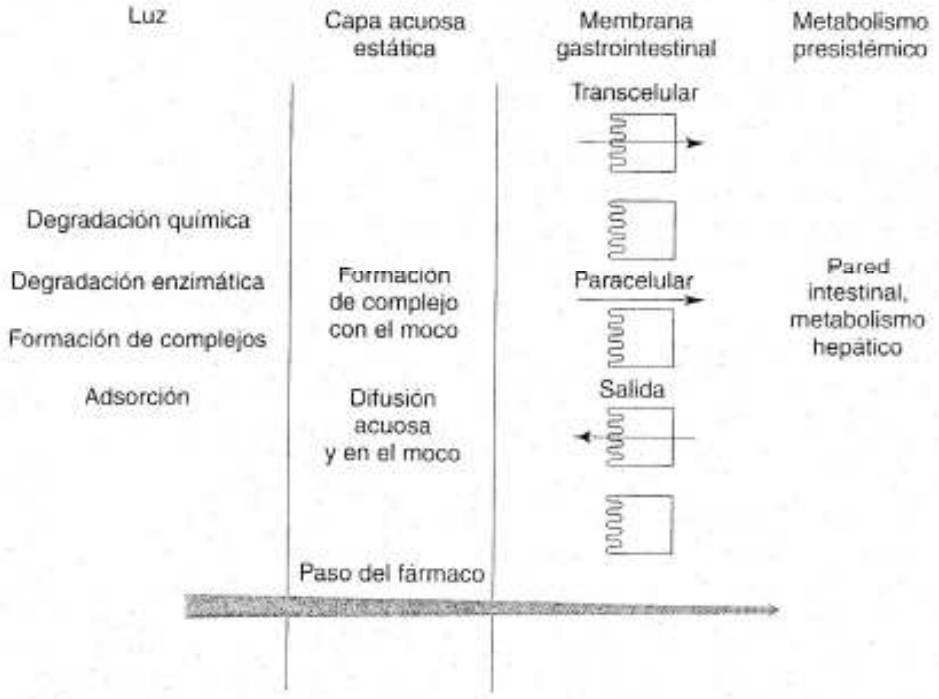


Figura 16.7 Barreras a la absorción.

Tabla 16.1 pH en el intestino delgado en seres humanos sanos en estado de ayuno y posprandial

Localización	pH en ayunas	pH posprandial
Duodeno medio-distal	4,9 6,1 6,3 6,4	5,2 5,4 5,1
Yeyuno	4,4-6,5 6,6	5,2-6 6,2
Íleon	6,5 6,8-8 7,4	6,8-7,8 6,8-8 7,5

Datos de Gray y Dressman, 1996.

lina G (bencilpenicilina), la primera de las penicilinas, tras su administración oral depende del tiempo de permanencia en el estómago y del pH gástrico. Esta inestabilidad gástrica dificulta su uso oral. El antibiótico eritromicina y los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) se degradan rápidamente a pH ácidos, por lo que deben formularse con revestimiento entérico para asegurar una buena biodisponibilidad (véase Capítulo 17).

Los efectos del pH sobre los procesos de disolución y absorción de los fármacos se exponen también en el Capítulo 17.

Enzimas luminales

La principal enzima del jugo gástrico es la pepsina. El páncreas secreta lipasas, amilasas y proteasas al intestino delgado en respuesta a la ingestión de alimentos. Estas enzimas son las responsables de la mayor parte de la digestión de los nutrientes. Las pepsinas y proteasas son las responsables de la degradación de las proteínas y los péptidos farmacológicos en la luz intestinal. Otros fármacos que se asemejan a nutrientes, como los nucleótidos y los ácidos grasos, también pueden ser susceptibles de degradación enzimática. Las lipasas pueden afectar también a la liberación de los fármacos a partir de formulaciones que contengan grasas o aceites. Los fármacos ésteres también pueden sufrir hidrólisis en la luz intestinal.

Las bacterias, localizadas sobre todo en la región colónica del tubo digestivo, pueden secretar también enzimas capaces de diversas reacciones. Estas enzimas se han utilizado para diseñar fármacos o formulaciones que actúen sobre el colon. Sulfasalazina, por ejemplo, es un profármaco del ácido 5-aminosalicílico unido mediante un enlace azo a sulfapiridina. La porción sulfapiridina hace que el fármaco sea demasiado grande e hidrófilo para ser absorbido en porciones más altas del tubo digestivo, lo que le permite llegar intacto a la región colónica, donde las enzimas bacterianas reducen el enlace azo y liberan el fármaco activo, ácido 5-aminosalicílico, que actúa localmente sobre enfermedades del colon, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

Influencia de los alimentos en el tubo digestivo

La presencia de alimento en el tubo digestivo puede influir sobre la velocidad y magnitud de la absorción, directa o indirectamente, a través de diversos mecanismos.

Formación de complejos con los componentes de la dieta. Los fármacos pueden fijarse a componentes de la dieta. En general, esto sólo ocasiona problemas (respecto a la biodisponibilidad) cuando se forma un complejo irreversible o insoluble. En tal caso, la fracción de la dosis administrada que forma complejo no puede ser absorbida. Tetraciclina, por ejemplo, forma complejos no absorbibles con calcio y hierro, por lo que se aconseja que los pacientes no tomen productos que contengan calcio o hierro, como leche, preparados de hierro o remedios contra la indigestión, el mismo día que toman tetraciclina. Sin embargo, si el complejo formado es hidrosoluble y se disocia con facilidad dejando el fármaco «libre», el efecto sobre la absorción farmacológica es escaso.

Alteración del pH. En general, los alimentos tienden a aumentar el pH gástrico por un efecto tampón. Esto puede reducir la velocidad de disolución y, por consiguiente, la absorción de un fármaco ligeramente básico y aumentar la de un fármaco ligeramente ácido.

Alteración del vaciamiento gástrico. Como ya hemos mencionado, algunos alimentos, sobre todo los ricos en grasas, y algunos fármacos, tienden a reducir el vaciamiento gástrico y retrasan, por tanto, el comienzo de acción de ciertos fármacos.

Estimulación de las secreciones gastrointestinales. Las secreciones gastrointestinales (p. ej., pepsina) producidas en respuesta a los alimentos pueden provocar la degradación de fármacos susceptibles al metabolismo enzimático, reduciendo así su biodisponibilidad. La ingestión de alimentos, sobre todo de grasas, estimula la secreción de bilis. Las sales biliares son agentes que reducen la tensión superficial y pueden aumentar la disolución de fármacos poco solubles, favoreciendo su absorción. Sin embargo, se ha demostrado que las sales biliares forman complejos insolubles, y por tanto no absorbibles, con algunos fármacos, como neomicina, kanamicina y nistatina.

Competición entre los componentes de los alimentos y los fármacos por mecanismos de absorción especializados. En el caso de los fármacos de estructura química similar a la de nutrientes requeridos por el organismo y para los cuales existen mecanismos de absorción especializados, es posible que se produzca una inhibición competitiva de la absorción farmacológica.

Aumento de la viscosidad del contenido gastrointestinal. La presencia de alimentos en el tubo digestivo propor-

ciona un medio viscoso que puede reducir la velocidad de disolución de los fármacos. Además, la velocidad de difusión de un fármaco desde la luz hasta la membrana absortiva del tubo digestivo puede disminuir al aumentar la viscosidad. Ambos efectos tienden a reducir la biodisponibilidad del fármaco.

Cambios del metabolismo presistémico inducidos por los alimentos. Algunos alimentos pueden aumentar la biodisponibilidad de fármacos susceptibles de metabolismo intestinal presistémico al interferir con el proceso metabólico. El zumo de uva, por ejemplo, puede inhibir al citocromo P450 (familia CYP3A) intestinal, por lo que, cuando se toma junto con fármacos susceptibles de ser metabolizados por CYP3A, puede aumentar su biodisponibilidad. Existen interacciones clínicamente significativas entre el zumo de uva y el antihistamínico terfenadina, el inmunosupresor ciclosporina, el inhibidor de la proteasa saquinavir y el antagonista del calcio verapamilo.

Cambios del flujo sanguíneo inducidos por los alimentos. El flujo sanguíneo al tubo digestivo y al hígado aumenta poco después de una comida, acelerando así la llegada de los fármacos al hígado. El metabolismo de algunos fármacos (p. ej., propranolol, hidralacina, dextropropoxifeno) es sensible a su velocidad de presentación en el hígado: cuanto más rápida sea la presentación, mayor es la fracción del fármaco que escapa del metabolismo de primer paso. Esto se debe a que los sistemas enzimáticos responsables de su metabolismo se ven saturados al presentarse con mayor rapidez el fármaco en el lugar de biotransformación. Por ello, los alimentos aumentan la biodisponibilidad de algunos fármacos susceptibles de metabolismo de primer paso.

Es evidente que los alimentos pueden influir sobre la absorción de muchos fármacos desde el tubo digestivo por diversos mecanismos. Las interacciones entre alimentos y fármacos suelen clasificarse en cinco tipos: las que reducen, retrasan, aumentan y aceleran la absorción, y aquellas en las cuales el alimento no tiene ningún efecto. Se remite al lector a los trabajos de Fleischer y cols, (1999), Welling (1996) y Evans (2000) para información más detallada sobre los efectos de los alimentos sobre la velocidad y magnitud de la absorción farmacológica.

Enfermedades y trastornos fisiológicos

Las enfermedades y los trastornos fisiológicos del aparato digestivo pueden influir sobre la absorción y, por tanto, sobre la biodisponibilidad de los fármacos orales. Las enfermedades locales pueden provocar alteraciones del pH gástrico que afecten a la estabilidad, disolución o absorción de un fármaco. La cirugía gástrica puede hacer que algunos fármacos presenten una biodisponibilidad distinta que en individuos normales. Por ejemplo, la gastrectomía parcial o total hace que los fármacos lleguen al duodeno más rápido que en los individuos normales. Este aumento de la velocidad de presentación en el intestino delgado puede aumentar la velocidad global de absorción de los fármacos absorbidos principalmente en el intestino delgado. Sin embargo, los fármacos que requieren un tiempo de permanencia en el estómago para facilitar su disolución pueden mostrar una menor biodisponibilidad en estos pacientes.

La capa acuosa estática

La capa acuosa estática es una capa de agua, moco y glucocáliz, más o menos estacionaria, adyacente a la pared intestinal. Su formación se atribuye al mezclado incompleto de los contenidos luminares cerca de la superficie de la mucosa intestinal y se cree que tiene un grosor de alrededor de 30-100 μm. Esta capa puede suponer una barrera a la difusión de los fármacos. Algunos fármacos pueden formar complejos con el moco, con lo que disminuye su absorción.

La membrana gastrointestinal

Estructura de la membrana

La membrana gastrointestinal separa la luz gástrica e intestinal de la circulación sistémica. Constituye la principal barrera celular a la absorción farmacológica en el tubo digestivo. La membrana es de naturaleza compleja. Está formada por lípidos, proteínas, lipoproteínas y polisacáridos, y posee una estructura de doble capa (Figura 16.8). Es una membrana semipermeable; permite el paso rápido de algunos materiales y dificulta o impide el paso de otros. Es permeable a aminoácidos, azúcares, ácidos grasos y otros nutrientes, e impermeable a las proteínas plasmáticas. La membrana puede considerarse una criba lipídica semipermeable que permite el paso de moléculas liposolubles a través de sus capas, y de agua y pequeñas moléculas hidrófilas a través de sus numerosos poros acuosos. Además, en la

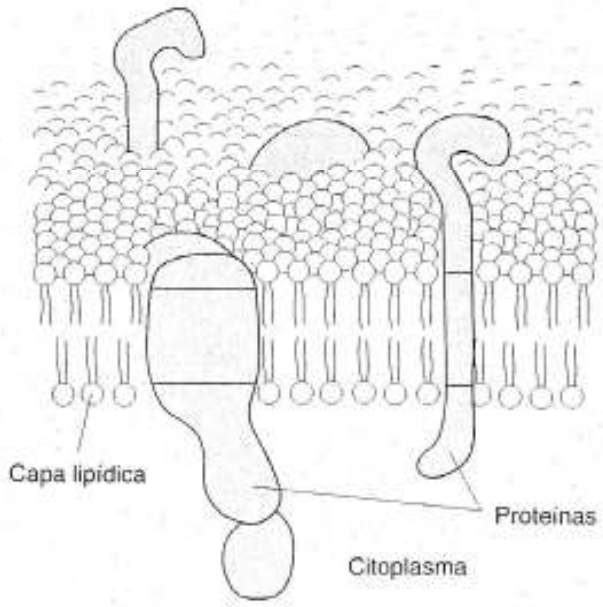
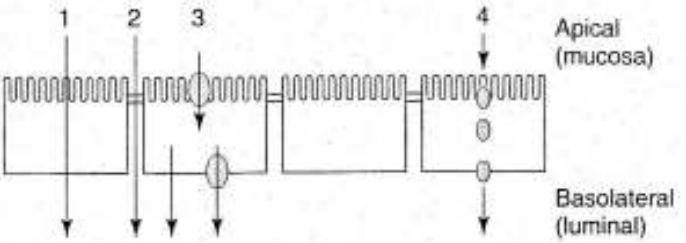


Figura 16.8 Estructura de la membrana.

membrana existen una serie de proteínas transportadoras o portadores que, utilizando energía, transportan materiales hacia uno y otro lado.

Mecanismos de transporte a través de la membrana

Existen dos mecanismos principales para el transporte de fármacos a través del epitelio gastrointestinal: transcelular, es decir, a través de células, y paracelular, es decir, entre las células. La vía transcelular se divide a su vez en difusión pasiva simple, transporte mediado por portadores (transporte activo y difusión facilitada) y endocitosis. Estas vías se esquematizan en la Figura 16.9.



1. Transcelular
2. Paracelular
3. Mediada por portador
4. Transcitosis

Figura 16.9 Mecanismos de permeabilidad (absortiva).

Vías transcelulares

Difusión pasiva. Ésta es la principal vía de transporte para moléculas lipófilas relativamente pequeñas y, por tanto, para muchos fármacos. En este proceso, las moléculas del fármaco atraviesan la membrana lipoidea mediante difusión pasiva desde una región de alta concentración, la luz, hasta una región de menor concentración, la sangre. Esta concentración menor se mantiene gracias sobre todo al flujo sanguíneo. La velocidad de transporte viene determinada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la naturaleza de la membrana y el gradiente de concentración del fármaco a través de la membrana. El proceso comienza con el reparto del fármaco entre los líquidos acuosos del tubo digestivo y la membrana lipoidea del revestimiento epitelial. A continuación, el fármaco disuelto en la membrana difunde a través de la células o células epiteliales de la barrera gastrointestinal hasta la sangre del lecho capilar de la lámina propia. Tras llegar a la sangre, al fármaco es rápidamente distribuido, manteniéndose así una concentración mucho menor que en el lugar de absorción. Si consideráramos que las membranas celulares y los medios líquidos que integran la barrera gastrointestinal-hemática constituyen una única membrana, las fases de la absorción gastrointestinal podrían representarse con el modelo de la Figura 16-10.

La difusión pasiva de los fármacos a través de la barrera gastrointestinal-hemática a menudo puede describirse matemáticamente con la primera ley de Fick de la difusión. Ésta afirma que la velocidad de difusión a través de una membrana *(dC/dt)* es proporcional a la diferencia de concentración entre los dos lados de esa membrana. Por tanto, la velocidad de aparición del fármaco en la sangre en el lugar de absorción sería:

$$dC/dt = k(C_g - C_b) \qquad (16.1)$$

donde dC/dt es la velocidad de aparición del fármaco en la sangre en el lugar de absorción, k es la constante de proporcionalidad, C_g es la concentración del fármaco en el líquido gastrointestinal en el lugar de absorción y C_b es la concentración sanguínea del fármaco en el lugar de absorción.

La constante de proporcionalidad k incorpora el coeficiente de difusión del fármaco en la membrana gastrointestinal *(D)* y el grosor *(h)* y la superficie *(A)* de la membrana.

$$k = \frac{DA}{h} \qquad (16.2)$$

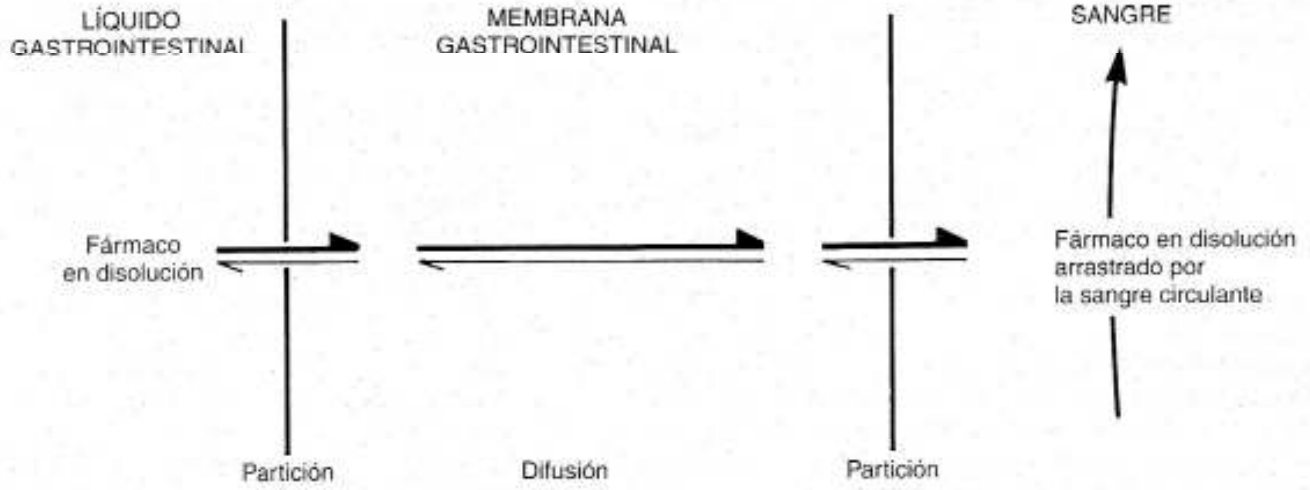


Figura 16.10 Representación diagramática de la absorción por difusión pasiva.

Estas ecuaciones indican que la velocidad de absorción intestinal de un fármaco por difusión pasiva depende de la superficie de membrana disponible para la absorción. Por ello el principal lugar de absorción farmacológica es el intestino delgado, sobre todo el duodeno, debido fundamentalmente a la presencia de vellosidades y microvellosidades que proporcionan una gran superficie de absorción (véase antes).

La ecuación 16.1 indica también que la velocidad de absorción farmacológica depende de que exista un elevado gradiente de concentración a través de la membrana gastrointestinal. Este gradiente de concentración depende de los coeficientes de partición aparentes del fármaco respecto a las superficies de contacto membrana gastrointestinal/líquido y membrana gastrointestinal/sangre. Es importante que el fármaco posea suficiente afinidad (solubilidad) por la fase de membrana para que difunda rápidamente a la membrana gastrointestinal. Además, tras difundir a través de la membrana el fármaco debe poseer suficiente solubilidad en la sangre para difundir rápidamente fuera de la fase membrana, hacia la sangre.

Al llegar a la sangre del lecho capilar de la lámina propia, el fármaco será alejado del lugar de absorción por la rápida circulación gastrointestinal y se diluirá en un gran volumen de sangre (es decir, en la circulación sistémica), en los tejidos y otros líquidos corporales, y será metabolizado y excretado. Además, el fármaco puede fijarse a proteínas plasmáticas, con lo que disminuirá aún más la concentración de fármaco libre (es decir, difusible) en la sangre. Por tanto, la sangre actúa como «sumidero» del fármaco absorbido y asegura que la concentración del fármaco en la sangre del lugar de absorción sea baja respecto a la de los líquidos gastrointestinales en el lugar de absorción, es decir, $C_g >> C_b$. El efecto de «sumidero» proporcionado por la circulación sistémica asegura que se mantenga un elevado gradiente de concentración a través de la membrana gastrointestinal durante todo el proceso de absorción.

El proceso de absorción pasiva es impulsado solamente por el gradiente de concentración de la forma difusible del fármaco existente a través de la barrera gastrointestinal-hemática. Por tanto, las ecuaciones 16.1 y 16.2 pueden combinarse y expresarse del siguiente modo:

$$dC / dt = \frac{DAC_g}{h} \qquad (16.3)$$

y dado que para una membrana dada, D, A y h pueden considerarse constantes, la ecuación 16.3 se convierte en:

$$dC/dt = kC_g \qquad (16.4)$$

La ecuación 16.4 expresa una cinética de primer orden (véase Capítulo 7) e indica que la velocidad de absorción pasiva será proporcional a la concentración de fármaco absorbible en solución en los líquidos gastrointestinales en el lugar de absorción y, por tanto, que la absorción gastrointestinal de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de primer orden.

En esta descripción se ha dado por supuesto que el fármaco existe sólo en una única forma absorbible. Muchos fármacos, sin embargo, son electrólitos débiles que en solución acuosa se encuentran en dos formas, ionizada y no ionizada. Dado que la forma no ionizada de un fármaco electrólito débil muestra mayor liposolubilidad que la forma ionizada correspondiente, la membrana gastrointestinal es más permeable a la forma no ionizada. Por tanto, la velocidad de absorción pasiva de un electrólito débil depende de la fracción no ionizada del fármaco en los líquidos gastrointestinales en el lugar de absorción. Esta fracción es determinada por la constante de disociación del fármaco (es decir, por su valor de pK_a) y por el pH del medio acuoso, de acuerdo con las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch para ácidos y bases débiles (véanse Capítulos 3 y 8). La absorción gastrointestinal de un fármaco electrólito débil aumenta cuando el pH en el lugar de absorción favorece la presencia de una gran proporción del fármaco no ionizado en solución acuosa. Ésta es la base de la hipótesis de la partición en función del pH (véase Capítulo 17).

Transporte mediado por portador. Como ya hemos señalado, la mayoría de los fármacos se absorben a través de las células (es decir, transcelularmente) mediante difusión pasiva. Sin embargo, algunos compuestos y muchos nutrientes son absorbidos transcelularmente por un mecanismo de transporte mediado por portadores, que puede ser de dos tipos, ***transporte activo*** y ***difusión*** o ***transporte facilitados.***

Transporte activo. A diferencia de la difusión pasiva, en el transporte activo interviene activamente la membrana celular apical de las células absortivas cilíndricas. Un portador o transportador de membrana es el responsable de ligar el fármaco y transportarlo a través de la membrana mediante un proceso ilustrado en la Figura 16.11.

La absorción mediada por portadores suele compararse con un proceso de acarreo a través de la membrana epitelial. La molécula del fármaco o el ion forma un complejo con el portador/transportador de la superficie de la membrana celular apical de una célula absortiva cilíndrica; el complejo fármaco-portador se desplaza entonces a través de la membrana y libera el fármaco en el otro lado de la membrana. El portador (ahora libre) vuelve a su posición inicial en la superficie de la membrana celular adyacente al tubo digestivo para esperar la llegada de otra molécula farmacológica o ion.

El transporte activo es un proceso mediante el cual se pueden transportar sustancias en contra de un gradiente de concentración a través de la membrana, es decir, el transporte puede ser de una región de menor concentración a otra de concentración más elevada. Por tanto, el transporte activo es un proceso que consume energía. La energía se obtiene de la hidrólisis de ATP o a partir del gradiente de sodio de la membrana o de su potencial eléctrico.

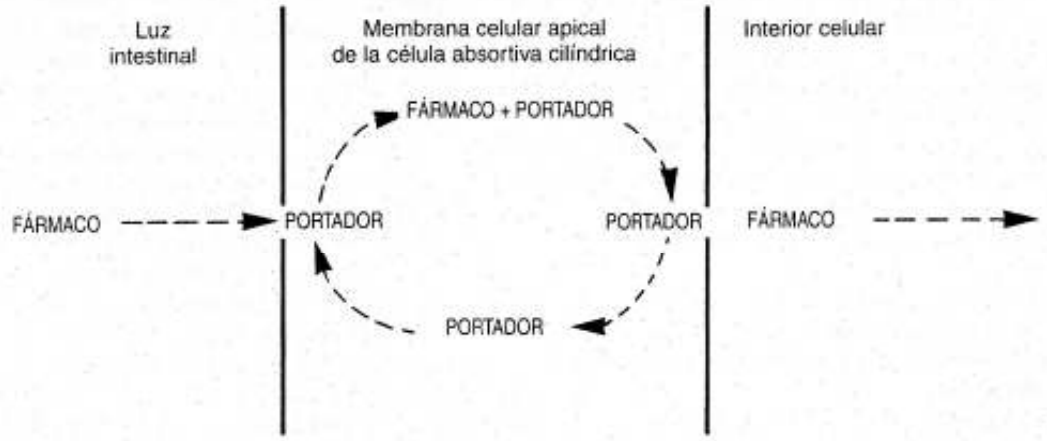


Figura 16.11 Representación diagramática del transporte activo de un fármaco a través de una membrana celular.

Existe un gran número de sistemas de transporte activo mediados por portadores o transportadores de membrana en el intestino delgado, tanto en la membrana apical (borde en cepillo) como en la basolateral. Entre ellos están los transportadores de péptidos, los transportadores de nucleósidos, los transportadores de azúcares, los transportadores de ácidos biliares, los transportadores de aminoácidos, los transportadores de aniones orgánicos y los transportadores de vitaminas.

Muchos nutrientes, como aminoácidos, azúcares, electrólitos (p. ej. sodio, potasio, calcio, hierro, cloruro, bicarbonato), vitaminas (tiamina (B_1), ácido nicotínico, riboflavina (B_2), piridoxina (B_6 y B_{12}) y sales biliares son transportados activamente. Cada sistema portador suele ser más abundante en un segmento concreto del tubo digestivo. Por ello, la sustancia transportada por ese portador se absorberá preferentemente en la zona de mayor densidad de portador. Por ejemplo, los transportadores de ácidos biliares sólo se encuentran en la porción distal del intestino delgado, el íleon. Cada portador/transportador posee su propia especificidad de sustrato respecto a la estructura química de la sustancia que transporta. Algunos portadores/transportadores presentan mayor especificidad que otros. Por tanto, si un fármaco se parece estructuralmente a alguna sustancia natural transportada activamente, es probable que sea también transportado por el mismo mecanismo transportador.

Muchos fármacos similares a péptidos, como penicilinas, cefalosporinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) e inhibidores de la renina, dependen de los transportadores de péptidos para ser absorbidos eficazmente. Los nucleósidos y sus análogos, utilizados como fármacos antivíricos y antineoplásicos, dependen de los transportadores de nucleósidos para su captación. L-dopa y α-metildopa son transportados por el sistema transportador para aminoácidos. L-dopa posee una permeabilidad mucho mayor que metildopa, lo cual se ha atribuido a la menor afinidad de metildopa por el portador de aminoácidos.

A diferencia de la absorción pasiva, en la cual la velocidad de absorción es directamente proporcional a la concentración de la forma absorbible del fármaco en el lugar de absorción, la velocidad del transporte activo sólo es proporcional a la concentración del fármaco a concentraciones bajas. A concentraciones más altas el mecanismo portador se satura y aunque aumente la concentración del fármaco no aumentará la velocidad de absorción, es decir, la velocidad de absorción permanece constante. En la Figura 16.12 se comparan las relaciones entre velocidad y concentración en los procesos activos y pasivos.

La competición entre dos sustancias similares por el mismo mecanismo de transferencia y la inhibición de la absorción de uno o ambos compuestos son otra de las características del transporte mediado por portadores. Se puede observar también una inhibición de la absorción con sustancias, como fluoruro sódico, cianuro o dinitrofenol, que interfieren con el metabolismo celular.

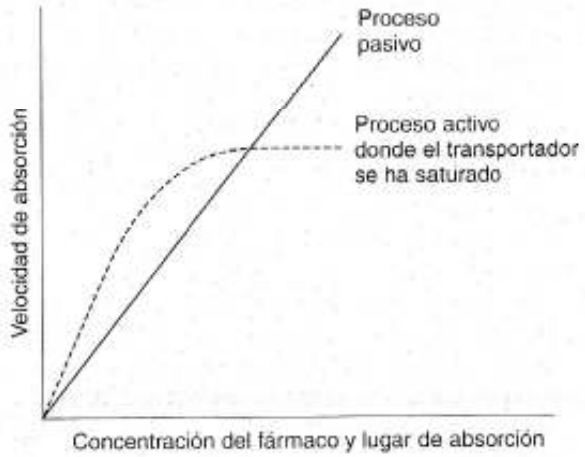


Figura 16.12 Relación entre la velocidad de absorción y la concentración en el lugar de absorción de los procesos activos y pasivos.

Algunas sustancias pueden absorberse simultáneamente por mecanismos de transporte mediados por portadores y pasivos. Por ejemplo, algunas pirimidinas, como uracilo y timina, se absorben tanto pasivamente como a través de un portador. La contribución del mecanismo mediado por portador a la absorción global disminuye al aumentar la concentración y a concentraciones suficientemente altas es insignificante.

En resumen, los mecanismos de transporte activo:

- Deben poseer una molécula portadora.
- Deben poseer una fuente de energía.
- Pueden ser inhibidos por inhibidores metabólicos como dinitrofenol.
- Muestran dependencia de la temperatura.
- Pueden ser inhibidos competitivamente por análogos del sustrato.

El transporte activo juega también un papel importante en la excreción intestinal, renal y biliar de muchos fármacos.

Difusión o transporte facilitado. Este proceso mediado por portador difiere del transporte activo en que no puede transportar a la sustancia contra su gradiente de concentración. Por tanto, la difusión facilitada no necesita como fuerza propulsora ninguna fuente de energía, pero sí un gradiente de concentración, al igual que la difusión pasiva. El transporte por difusión facilitada se efectúa a favor del gradiente de concentración, pero a velocidad mucho mayor de la esperada para el peso molecular y la polaridad de la molécula. Este proceso, al igual que el transporte activo, es saturable y puede ser inhibido por inhibidores competitivos. La importancia de la difusión facilitada para la absorción de los fármacos parece bastante escasa.

Se puede obtener más información sobre el transporte de fármacos mediado por portadores en las monografías de Oh y cols. (1999), Tsuji y Tamia (1996) y Yang y cols. (1999).

Endocitosis. La endocitosis es el proceso a través del cual la membrana plasmática de la célula se invagina y las invaginaciones se desprenden de la membrana, formando pequeñas vesículas intracelulares rodeadas por una membrana y que contienen un volumen de material. De este modo, el material puede ser transportado al interior celular. Tras la invaginación, el material suele ser transferido a otras vesículas o lisosomas y es digerido. Parte del material escapará de la digestión y emigrará a la superficie basolateral de la célula, donde sufre una exocitosis. Este proceso de captación consume energía. La endocitosis puede subdividirse en cuatro procesos principales: endocitosis de fase líquida o pinocitosis, endocitosis mediada por receptores, fagocitosis y transcitosis. La endocitosis se considera el principal mecanismo de transporte de macromoléculas. El proceso y las vías de la endocitosis son complejos.

Pinocitosis. La endocitosis de fase líquida o pinocitosis consiste en el englobamiento de pequeñas gotitas de líquido extracelular por vesículas de membrana. La célula internalizará este material independientemente de su importancia metabólica para esa célula. La eficacia de este proceso es baja. Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se absorben mediante pinocitosis.

Endocitosis mediada por receptor. Muchas células del organismo poseen receptores en su superficie capaces de fijar a ciertos ligandos formando complejos ligando-receptor en la superficie celular. Estos complejos se acumulan en algunos puntos de la superficie celular y se invaginan y desprenden de la membrana, dando lugar a vesículas recubiertas. Se cree que el proceso de fijación del ligando al receptor de la superficie celular provoca un cambio conformacional en la membrana que desencadena este proceso. Una vez dentro del citoplasma celular las vesículas recubiertas pierden rápidamente su cobertura y las vesículas no recubiertas resultantes transfieren rápidamente sus contenidos a endosomas precoces. Dentro de los endosomas, los ligandos suelen disociarse de sus receptores, muchos de los cuales son reciclados a continuación y pasan a la membrana plasmática. Los ligandos disociados y los solutos pasan después a los prelisosomas y, por último, a los lisosomas, el final de la vía endocítica. Los lisosomas son orgánulos esféricos u ovalados rodeados por una membrana única. Contienen enzimas digestivas que destruyen bacterias y moléculas grandes, como proteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos, que han penetrado en la célula mediante endocitosis.

Fagocitosis. La fagocitosis puede definirse como el englobamiento por la membrana celular de partículas mayores de 500 nm. Este proceso es importante para la absorción de la vacuna antipoliomielítica y otras vacunas del tubo digestivo.

Transcitosis. La transcitosis es el proceso mediante el cual el material internalizado a través de la membrana es transportado a través de la célula y secretado en el lado opuesto.

Vía paracelular

La vía paracelular difiere de las demás vías de absorción en que el transporte de los materiales se produce a través de los poros acuosos intercelulares en vez de a través de las células. Las células están unidas entre sí por uniones estrechas firmes en su lado apical. Los espacios intercelulares ocupan sólo en torno al 0,01% de la superficie total del epitelio. El grado de impermeabilidad de estas uniones puede variar considerablemente en los distintos epitelios del organismo. En general, los epitelios absortivos, como el del intestino delgado, tienden a dejar pasar más materiales que otros epitelios. La importancia de la vía paracelular disminuye a lo largo del tubo digestivo, al disminuir el número y tamaño de los poros entre las células epiteliales.

La vía de absorción paracelular es importante para el transporte de iones como el calcio y de azúcares, aminoácidos y péptidos a concentraciones superiores

a la capacidad de sus portadores. Los fármacos hidrófilos pequeños y cargados que no pueden atravesar las membranas celulares atraviesan el epitelio gastrointestinal por vía paracelular. Se considera que el peso molecular límite para que un fármaco se absorba por vía paracelular es de 200 Da, aunque se ha demostrado que algunos fármacos mayores son absorbidos por esta vía.

La vía paracelular puede dividirse en un componente convectivo («arrastre por el disolvente») y un componente difusivo. El componente convectivo es la velocidad a la cual el compuesto es transportado a través del epitelio por el flujo hídrico.

Salida de fármacos del intestino

Actualmente sabemos que existen proteínas contratransportadoras que vuelven a expulsar de nuevo a ciertos fármacos hacia la luz del tubo digestivo después de haber sido absorbidos. Una de las principales proteínas contratransportadoras es la glucoproteína. La P-glucoproteína se expresa en gran cantidad en la superficie apical de las células cilíndricas (membrana del borde en cepillo) del yeyuno. También está presente en la superficie de muchos otros epitelios y endotelios del organismo, así como en la superficie de las células tumorales. Las glucoproteínas fueron descubiertas debido a su capacidad de causar resistencia multifarmacológica en las células tumorales al impedir la acumulación intracelular de muchos fármacos antineoplásicos citotóxicos al sacarlos de los tumores. Distintos fármacos de estructuras muy diversas (Tabla 16.2) pueden ser expulsados del intestino por la glucoproteína. Este fenómeno tiene un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del fármaco. Estas proteínas contratransportadoras expulsan a los fármacos de las células de modo similar a la absorción activa de nutrientes y fármacos a través de la membrana gastrointestinal. Por tanto, este proceso requiere energía, puede actuar contra el gradiente de concentración, puede ser inhibido competitivamente por análogos estructurales o inhibido por inhibidores del metabolismo celular, y es un proceso saturable.

La Tabla 16.2 resume los principales mecanismos de transporte de fármacos a través de los epitelios gastrointestinales para diversos fármacos empleados habitualmente.

Tabla 16.2 Ejemplos de mecanismos de transporte de fármacos frecuentemente utilizados a través de los epitelios absortivos gastrointestinales (adaptado de Brayden, 1997)

Vía	Ejemplos	Clase terapéutica
Difusión pasiva transcelular	Propranolol	Betabloqueante
	Testosterona	Esteroide
	Ketoprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo
	Cisaprida	Antiespasmódico
	Estadiol	Hormona sexual
	Naproxeno	Antiinflamatorio no esteroideo
Paracelular	Cimetidina	Antagonista H_2
	Loperamida	Antidiarreico
	Atenolol	Betabloqueante
	Manitol	Azúcar utilizado como marcador paracelular
	Tiludronato	Bifosfonato
Mediada por portador	Cefalexina	Antibacteriano
	Captopril	Inhibidor de la ECA
	Bestatina	Antineoplásico
	Levodopa	Dopaminérgico
	Foscarnet	Antivírico
Difusión transcelular dependiente de salida de P-glucoproteína	Ciclosporina	Inmunosupresor
	Nifedipina	Bloqueante de canales de calcio
	Verapamilo	Bloqueante de canales de calcio
	Paclitaxel	Antineoplásico
	Celiprolol	Betabloqueante
	Digoxina	Glucósido cardíaco

Metabolismo presistémico

Además de poder atravesar la membrana gastrointestinal por una de las vías descritas, los fármacos deben ser resistentes a la degradación/metabolismo durante este paso. Todos los fármacos absorbidos del estómago, intestino delgado y colon proximal pasan al sistema porta hepático y son presentados al hígado antes de llegar a la circulación sistémica, Por tanto, para que el fármaco esté disponible en la circulación sistémica, debe ser resistente también al metabolismo hepático. Es decir, una dosis oral puede ser absorbida por completo pero no estar disponible por completo en la circulación sistémica debido al metabolismo ***de primer paso*** o ***presistémico*** en la pared intestinal o el hígado.

Metabolismo en la pared intestinal

Hasta hace relativamente poco no se conocía bien la magnitud del metabolismo en la pared intestinal. Watkins y cols. fueron los primeros que señalaron que una de las principales enzimas del citocromo P450, CYP3A, presente en el hígado y responsable del metabolismo hepático de muchos fármacos, está presente también en la mucosa intestinal y que el metabolismo intestinal puede ser importante para los sustratos de esta enzima (Watkins y cols., 1987; Kolars y cols., 1992). Este efecto se conoce también como ***metabolismo de primer paso*** intestinal. Un fármaco cuyo metabolismo intestinal puede disminuir significativamente su biodisponibilidad es ciclosporina (Benet y cols., 1996).

Metabolismo hepático

El hígado es el principal lugar de metabolismo farmacológico y, por tanto, supone una barrera final a la absorción oral. En el primer paso del fármaco absorbido a través del hígado puede ser metabolizado gran parte del mismo, de modo que una fracción significativa nunca alcanzará la circulación sistémica, lo que da lugar a una baja biodisponibilidad de los fármacos metabolizados rápidamente por el hígado. La biodisponibilidad de algunos fármacos puede disminuir en tal medida que haga que la administración gastrointestinal sea ineficaz, o que la dosis oral necesaria sea varias veces mayor que la dosis intravenosa, como ocurre, por ejemplo, con propranolol. Aunque propranolol se absorbe bien, solo el 30% de la dosis oral llega a la circulación sistémica debido al efecto de primer paso. La biodisponibilidad del propranolol de liberación sostenida es aún menor, ya que el fármaco llega a la vena porta hepática más lentamente que con las presentaciones de liberación inmediata, por lo que el hígado puede extraer y metabolizar una fracción mayor. Otros fármacos que pueden sufrir un efecto de primer paso muy intenso son el anestésico lidocaína, el antidepresivo tricíclico imipramina y el analgésico pentazocina.

RESUMEN

Numerosos factores fisiológicos influyen sobre la velocidad y magnitud de la absorción farmacológica; estos factores dependen inicialmente de la vía de administración. En el caso de la vía oral la biodisponibilidad puede depender de factores ambientales del tubo digestivo, de la membrana gastrointestinal y del metabolismo presistémico.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

Benet, L.Z., Wu, C., Hevert, M. Wacher V.J. (1996) Intestinal drug metabolism and antitransport processes: a potential paradigm shift in oral drug delivery. *J. Cont. Rel.* **39**, 139–143.

Brayden, D. (1997) Human intestinal epithelial monolayers as prescreens for oral drug delivery. *Pharmaceutical News*, 4 (1), 11–13.

Evans A.M. (2000) Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. **22**, 131–136.

Fleisher, D. Cheng, L. Zhou, Y. Li-Heng, P and Karim, A (1999) Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clin Pharmacokinet*, **36**, 233–254.

Gray, V. and Dressman J. (1996) Simulated intestinal fluid TS – Change to pH 6.8. *Pharmacopeial Forum* **22**, 1943–1945.

Kolars, J.C., Schmiedlin-Ren, P., Schuetz, J.D., Fang, C. and Watkins, P.B. (1992) Identification of rifampicin-inducible P450IIIA4 (CYP 3A4) in human bowel enterocytes. *J. Clin. Invest.* **90**, 1871–1878.

Lennernas, H. (1998) Human intestinal permeability. *J. Pharm Sci.*, **87**, 403–410.

Nimmo, J. Heading, R.C., Tothill, P. and Prescott, L.F. (1973) Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption. *Br. Med. J.* **1**, 587–589.

Oh, D.M. Han, H.K. and Amidon, G.L. (1999) Drug transport and targeting. *Intest. Transport Pharml. Biotech.* **12**, 59–88.

Tsuji, A. and Tamia, I. (1996) Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm. Res.* **13**, 963–977.

Watkins, P.B., Wrighton, S.A., Schuetz, E.G., Molowa, D.T. and Guzelian, P.S. (1987) Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.* **80**, 1029–1036.

Welling, P.G. (1996) Effects of food on drug absorption. *Annu. Rev. Nutr.*, **16**, 383–414.

Yang, C.Y., Dantzig, A H, Pidgeon, C. (1999) *Pharm. Res.* **16**, 1331–43.

17

Biodisponibilidad: factores fisicoquímicos y de la forma farmacéutica

Marianne Ashford

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Factores fisicoquímicos que influyen sobre la biodisponibilidad 235
Disolución y solubilidad 235
Factores fisiológicos que influyen sobre la velocidad de disolución de los fármacos 236
Factores farmacológicos que influyen sobre la velocidad de disolución 237
Superficie y tamaño de la partícula 237
Solubilidad en la capa de difusión, C_s 238
Sales 238
Forma cristalina 240
Factores que influyen sobre la concentración de un fármaco en disolución en los líquidos gastrointestinales 241
Formación de complejos 241
Solubilización micelar 241
Adsorción 241
Estabilidad química del fármaco en los líquidos gastrointestinales 242
Fármacos de baja solubilidad 242
Absorción de los fármacos 242
Disociación del fármaco y liposolubilidad 242
Hipótesis de partición por el pH de la absorción farmacológica 242
Limitaciones de la hipótesis de la partición por el pH 243
Liposolubilidad 243
Tamaño molecular y enlaces de hidrógeno 244
Resumen 245

Factores de la forma farmacéutica que influyen sobre la biodisponibilidad 245
Introducción 245
Influencia del tipo de forma farmacéutica 245
Soluciones acuosas 245
Suspensiones acuosas 246
Cápsulas de contenido líquido 246
Cápsulas con polvo 247
Comprimidos 249
Comprimidos no revestidos 249
Comprimidos revestidos 249
Comprimidos con revestimiento entérico 250
Influencia de los excipientes en las formas farmacéuticas convencionales 251
Diluyentes 251
Surfactantes 251
Lubricantes 252
Desintegrantes 252
Potenciadores de la viscosidad 252

Resumen 252

Referencias 252

Bibliografía 253

Como se ha expuesto en el Capítulo 16, la velocidad y magnitud de la absorción dependen de factores fisiológicos relacionados con la estructura y la función del tubo digestivo. Este capítulo se ocupa de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la formulación que influyen sobre la biodisponibilidad. Para que un fármaco se absorba debe disolverse y, en segundo lugar, atravesar la membrana; en el caso de los fármacos administrados por vía oral esta membrana es el epitelio gastrointestinal. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que influirán sobre la disolución y el paso a través de las membranas son, entre otras, la velocidad de disolución, pK_a, la liposolubilidad, la estabilidad química y el potencial de formación de complejos.

FACTORES FISICOQUÍMICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD

Disolución y solubilidad

Los fármacos sólidos deben disolverse para poder ser absorbidos. La disolución de los fármacos puede expre-

sarse con la ecuación de Noyes-Whitney (ecuación 17.1). Esta ecuación, propuesta en 1897, describe la velocidad de disolución de partículas esféricas cuando el proceso de disolución depende de la difusión y no implica ninguna reacción química:

$$dC / dt = \frac{DA(C_s - C)}{h} \qquad (17.1)$$

donde dC/dt es la velocidad de disolución de las partículas del fármaco, D es el coeficiente de difusión del fármaco en solución en los líquidos gastrointestinales, A es la superficie eficaz de las partículas farmacológicas en contacto con los líquidos gastrointestinales, h es el grosor de la capa de difusión alrededor de cada partícula, C_s es la solubilidad de saturación del fármaco en la capa de difusión y C es la concentración del fármaco en los líquidos gastrointestinales.

Las limitaciones de la ecuación de Noyes-Whitney para describir la disolución de partículas farmacológicas se analizan en el Capítulo 2. A pesar de estas limitaciones, la ecuación sirve para ilustrar y explicar la influencia de diversos factores fisicoquímicos y fisiológicos sobre la velocidad de disolución en el tubo digestivo. Estos factores se resumen en la Tabla 17.1 y se analizan con más detalle en la próxima sección.

La Figura 17.1 representa la disolución de una partícula farmacológica esférica en los líquidos gastrointestinales.

Factores fisiológicos que influyen sobre la velocidad de disolución de los fármacos

El medio del tubo digestivo puede influir sobre los parámetros de la ecuación de Noyes-Whitney (ecuación 17.1) y, por tanto, sobre la velocidad de disolución de un fármaco. Por ejemplo, el coeficiente de difusión, D, del fármaco en los líquidos gastrointestinales puede disminuir debido a la presencia de sustancias que aumenten la viscosidad de estos líquidos. De este modo, la presencia de alimentos en el tubo digestivo puede reducir la velocidad de disolución de un fármaco al disminuir la velocidad a la que las moléculas del fármaco difunden a partir de la capa de difusión que rodea a cada partícula farmacológica no disuelta. Los surfactantes del jugo gástrico y las sales biliares afectan tanto a la humectabilidad del fármaco, y por tanto a la superficie eficaz, A, expuesta al líquido gastrointestinal, como a la solubilidad del fármaco en los líquidos gastrointestinales mediante micelización. El espesor de la capa de difusión, h, dependerá del grado de agitación experimentado por cada partícula del fármaco en el tubo digestivo. Por tanto, cualquier aumento de la motilidad gástrica o intestinal puede aumentar la velocidad de disolución de un fármaco moderadamente soluble al reducir el grosor de la capa de difusión que rodea a cada partícula del fármaco. La concentración, C, del fármaco en disolución en el resto del líquido gastrointestinal dependerá de factores como la velocidad de eliminación del fármaco disuelto mediante absorción a través de la barrera gastrointestinal-hemática y del volumen de líquido disponible para la disolución, que dependerá a su vez de la posición del fármaco en el tubo digestivo y de la diferencia de tiempo con la ingestión de alimentos. En el estómago el volumen del líquido dependerá de la ingesta de líquido con la dieta. Según la ecuación de Noyes-Whitney, un valor bajo de C favorecerá la disolución rápida del fármaco al aumentar el valor de la expresión $(C_s - C)$. En el caso de los fármacos cuya absorción está limitada por la disolución, el valor de C suele mantenerse muy bajo debido a la absorción del fármaco. Por tanto, la disolución se produce en presencia de un efecto sumidero, es decir, cuando el valor de $(C_s - C)$ se aproxima a C_s. De este modo, para la disolución de un fármaco en el tubo digestivo en condiciones de sumidero la ecuación de Noyes-Whitney puede expresarse así:

$$dC / dt = \frac{DAC_s}{h} \qquad (17.2)$$

Tabla 17.1 Factores fisicoquímicos y fisiológicos que influyen sobre la disolución de fármacos en el tubo digestivo (adaptado de Dressman y cols., 1998)

Factor	Parámetro fisicoquímico	Parámetro fisiológico
Superficie eficaz del fármaco	Tamaño de la partícula, humectabilidad	Surfactantes del jugo gástrico y la bilis
Solubilidad en la capa de difusión	Hidrofilia, estructura cristalina, solubilización	pH, capacidad de tamponamiento, bilis, componentes de los alimentos
Cantidad de fármaco ya disuelta		Permeabilidad, tránsito
Difusibilidad del fármaco	Tamaño molecular	Viscosidad del contenido luminal
Grosor de la capa limitante		Patrón de motilidad y velocidad del flujo
Volumen de disolvente disponible		Secreciones gastrointestinales, líquidos coadministrados

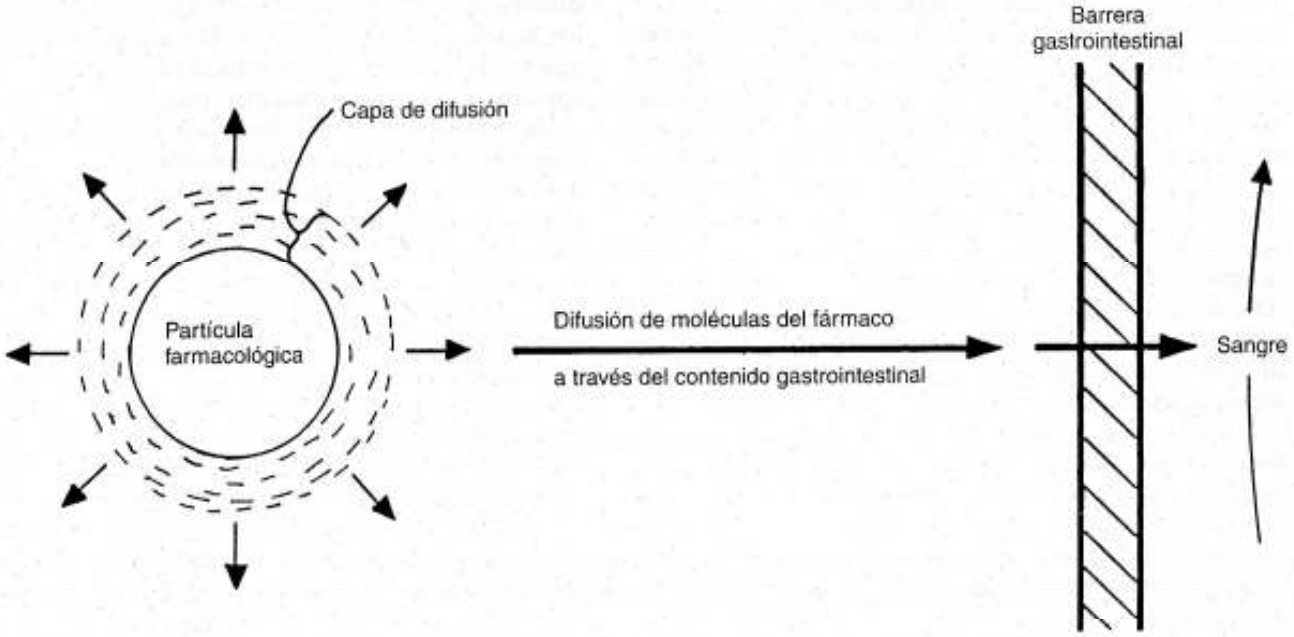


Figura 17.1 Representación esquemática de la disolución de una partícula farmacológica en los líquidos gastrointestinales.

Factores farmacológicos que influyen sobre la velocidad de disolución

Los factores farmacológicos que pueden influir sobre la velocidad de disolución son el tamaño de la partícula, la humectabilidad, la solubilidad y la forma del fármaco (sal o forma libre, cristalino o amorfo).

Superficie y tamaño de la partícula. Según la ecuación 17.1, al aumentar la superficie total de fármaco en contacto con los líquidos gastrointestinales aumenta la velocidad de disolución. Suponiendo que cada partícula de fármaco esté completamente bañada por los líquidos gastrointestinales, su superficie eficaz será directamente proporcional al tamaño de las partículas del fármaco. Por tanto, cuanto menor sea el tamaño de la partícula, mayor será la superficie eficaz mostrada por una masa dada de fármaco y mayor su velocidad de disolución. Por tanto, lo más probable es que, cuando la absorción del fármaco esté limitada por la velocidad de disolución, la reducción del tamaño de la partícula aumente su biodisponibilidad.

Uno de los ejemplos clásicos de los efectos del tamaño de la partícula sobre la biodisponibilidad de los compuestos poco solubles es el de griseofulvina, cuyo tamaño de partícula se redujo de 10 μm (superficie específica = 0,4 m^2/g) a 2,7 μm (superficie específica = = 1,5 m^2/g) y con ello duplicaba aproximadamente la cantidad de fármaco absorbido en seres humanos. Muchos fármacos poco solubles y de disolución lenta suelen formularse en forma micronizada para aumentar su superficie.

La Tabla 17.2 muestra ejemplos de fármacos en los que la reducción del tamaño de la partícula ha mejorado la velocidad y magnitud de la absorción oral y, por tanto, su biodisponibilidad. Este aumento de la biodisponibilidad puede incrementar la incidencia de efectos secundarios, por ello en el caso de algunos fármacos es importante que el tamaño de las partículas esté bien controlado y muchas farmacopeas especifican el tamaño de partícula adecuado.

Para algunos fármacos, sobre todo los de naturaleza hidrófoba, la micronización y otras técnicas de reduc-

Tabla 17.2 Ejemplos de fármacos cuya biodisponibilidad ha mejorado al reducir el tamaño de la partícula

Fármaco	Clase terapéutica
Digoxina	Glucósido cardíaco
Nitrofurantoína	Antimicótico
Acetato de medroxiprogesterona	Hormona
Danazol	Esteroide
Tolbutamida	Antidiabético
Aspirina	Analgésico
Sulfadiacina	Antibacteriano
Naproxeno	Antiinflamatorio no esteroideo
Ibuprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo
Fenacetina	Analgésico

ción del tamaño en seco de las partículas pueden provocar la agregación del material, con la consiguiente reducción de la superficie eficaz expuesta a los líquidos gastrointestinales y, por tanto, de su velocidad de disolución y biodisponibilidad. Aspirina, fenacetina y fenobarbital tienden a agregarse cuando se reduce el tamaño de sus partículas; una forma de solucionar este problema es micronizarlos o mezclar el fármaco con un agente humectante o un portador hidrófilo. Para evitar la agregación y lograr tamaños de partícula del orden de nanómetros, se ha empleado el molido húmedo en presencia de estabilizantes. Se ha conseguido aumentar en un 400% la biodisponibilidad relativa de danazol administrando partículas de nivel nano en vez de micro.

Otra forma de aumentar la superficie de los fármacos hidrófobos, además de molerlos junto con agentes humectantes, es añadir un agente humectante a la formulación. La presencia de polisorbato-80 en una suspensión fina de fenacetina (partícula menor de 75 μm) ha logrado aumentar mucho la velocidad y magnitud de la absorción de fenacetina en voluntarios humanos en comparación con una suspensión del mismo tamaño sin ningún agente humectante. Polisorbato-80 actúa favoreciendo la humectación y penetración del disolvente en las partículas y reduciendo al mínimo la agregación de las partículas suspendidas, con lo que mantiene una amplia superficie eficaz. Los efectos de la humectación son muy específicos de cada fármaco.

Si el aumento de la superficie eficaz de un fármaco no incrementa su velocidad de absorción, lo más probable es que el proceso de disolución no sea el limitante de la velocidad. Para fármacos como penicilina G y eritromicina, inestables en los líquidos gástricos, la degradación química se reduce al mínimo mientras permanecen en estado sólido. Por tanto, la reducción del tamaño de la partícula no sólo serviría para aumentar su velocidad de disolución, sino que también aumentaría su degradación química, reduciendo la cantidad de fármaco intacto disponible para ser absorbido.

Solubilidad en la capa de difusión, C_s. La velocidad de disolución de un fármaco en condiciones de sumidero es, según la ecuación de Noyes-Whitney, directamente proporcional a su solubilidad intrínseca en la capa de difusión que rodea a las partículas del fármaco que se disuelve, C_s. La solubilidad acuosa de un fármaco depende de las interacciones intermoleculares dentro del entramado cristalino, de las interacciones entre las moléculas y la solución en la que se está disolviendo y de los cambios de entropía asociados con la fusión y disolución. En el caso de los fármacos que son electrólitos débiles, la solubilidad acuosa depende del pH (véase Capítulo 2). Por tanto, en el caso de una formulación sólida oral que contenga un fármaco electrólito débil, la velocidad de disolución del fármaco dependerá de su solubilidad y del pH en la capa de difusión que rodea a cada partícula del fármaco. El pH de la capa de difusión (o pH del microclima) para un electrólito débil dependerá del pK_a y de la solubilidad del fármaco que se disuelve, y del pK_a y la solubilidad de los tampones de los líquidos gastrointestinales. Por tanto, es de esperar que se observen diferentes velocidades de disolución en regiones distintas del tubo digestivo.

La solubilidad de los fármacos débilmente ácidos aumenta con el pH, por lo que si un fármaco se desplaza del estómago al intestino su solubilidad aumentará. Por el contrario, la solubilidad de las bases débiles disminuye al aumentar el pH y, por tanto, al avanzar el fármaco por el tubo digestivo. En consecuencia, es importante que las bases débiles poco solubles se disuelvan rápidamente en el estómago, ya que la velocidad de disolución en el intestino será mucho más lenta. El fármaco antimicótico ketoconazol, una base débil, es especialmente sensible al pH gástrico. Si se administra ketoconazol 2 horas después de administrar el antagonista H_2 cimetidina, que reduce la secreción gástrica de ácido, la velocidad y magnitud de su absorción son considerablemente menores (van der Meer y cols., 1980). Del mismo modo, en el caso del antiagregante plaquetario dipirimidol, el pretratamiento con el antagonista H_2 famotidina disminuye en hasta 10 veces la concentración plasmática máxima (Russell y cols., 1994).

Sales. La velocidad de disolución de un fármaco débilmente ácido en el jugo gástrico (pH 1-3,5) será relativamente baja. Si se pudiera aumentar el pH de la capa de difusión, aumentaría la solubilidad, C_s, del fármaco ácido en esta capa y, por tanto, su velocidad de disolución en los líquidos gástricos, aunque la mayor parte del líquido gástrico siguiera teniendo un pH muy bajo. Para aumentar el pH de la capa de difusión habría que modificar la naturaleza química del fármaco débilmente ácido, convirtiéndolo en una sal básica, por ejemplo la forma sódica o potásica del ácido libre. El pH de la capa de difusión que rodea a cada partícula de la forma sal sería mayor (p. ej., 5-6) que el del resto del jugo gástrico (1-3,5) por la acción neutralizante de los potentes aniones (Na^+ o K^+) presentes en la capa de difusión (Figura 17.2).

Dado que la sal del fármaco débilmente ácido presenta una solubilidad relativamente alta con el pH elevado de la capa de difusión, las partículas del fármaco se disolverán más rápidamente. Cuando el fármaco disuelto difunde fuera de la capa de difusión hacia el resto del líquido gástrico, cuyo pH es menor que el de la capa de difusión, es probable que la forma ácido débil precipite. Éste sería el resultado de la solubilidad global del fármaco a pH más bajo. Por tanto, la forma ácido débil del fármaco en disolución, que supera su solubilidad al pH del volumen principal del jugo gástrico, precipitará, dejando una disolución saturada (o casi saturada) de ácido libre en el líquido gástrico. A menudo este ácido libre precipita en forma de partículas humectadas no ionizadas muy finas, que presentan una superficie eficaz de contacto con los líquidos gástricos muy grande. Esta gran superficie eficaz total facilitará la redisolución rápida de las partículas de ácido libre precipitadas cuando exista más líquido gástrico disponible debido a

la absorción del fármaco disuelto, a la acumulación de más líquido en el estómago o la evacuación de las partículas finas precipitadas desde el estómago hacia el intestino. Esta rápida redisolución asegurará que la concentración de ácido libre disuelto en el conjunto de los líquidos gástricos esté saturada o se aproxime a la saturación.

Por tanto, es de esperar que una formulación sólida administrada por vía oral que contenga una sal básica fuerte o un fármaco débilmente ácido se disuelva más rápidamente y que (en el caso de los fármacos de absorción limitada por la velocidad de disolución) la velocidad de absorción del fármaco sea más rápida que cuando el fármaco se encuentra en forma de ácido libre.

Existen muchos ejemplos de los efectos de las sales para mejorar la velocidad y magnitud de la absorción. La velocidad de disolución del hipoglucemiante oral tolbutamida sódica en HCl 0,1 M es 5.000 veces más rápida que la del ácido libre. La administración oral de un disco no disgregable de la sal sódica de tolbutamida, que se disuelve más rápido, logró una disminución muy rápida de la glucemia (a consecuencia de la rápida absorción del fármaco), seguida de una rápida recuperación. Por el contrario, la administración de un disco no disgregrable de tolbutamida en forma de ácido libre dio lugar a un descenso de la glucemia mucho más lento (a consecuencia de la mayor lentitud de la absorción del fármaco) pero que se mantuvo durante un tiempo más prolongado. Los barbitúricos se suelen administrar en forma de sales sódicas para lograr una sedación de comienzo rápido y obtener un efecto más predecible.

El fármaco antiinflamatorio no esteroideo naproxeno fue comercializado inicialmente en forma de ácido libre para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis. Sin embargo, la sal sódica (naproxeno sódico) se absorbe más rápido y es más eficaz en nuevas indicaciones, como el dolor leve o moderado (Sevelius y cols., 1980).

Por el contrario, las sales fuertemente ácidas de fármacos débilmente básicos, por ejemplo clorhidrato de clorpromazina, se disuelven más rápidamente en los líquidos gástrico e intestinal que las bases libres (p. ej., clorpromazina). La presencia de aniones fuertemente ácidos (p. ej., iones Cl^-) en la capa de difusión que rodea a cada partícula farmacológica asegura que el pH de esa capa sea menor que el pH del resto del líquido, tanto en el caso del líquido gástrico como del intestinal. Este menor pH aumentará la solubilidad del fármaco C_s en la capa de difusión. La administración oral de una forma sal de un fármaco débilmente básico en formulación oral sólida generalmente asegura que la disolución se produzca en el líquido gástrico, antes de que el fármaco llegue al intestino delgado, donde las condiciones de pH son desfavorables. Por tanto, el fármaco debe llegar a su principal lugar de absorción, el intestino delgado, en disolución. Si la absorción es lo bastante rápida, es poco probable que la precipitación del fármaco disuelto influya significativamente sobre la biodisponibilidad. Es importante saber que las sales clorhidrato pueden experimentar un efecto de ion común debido a la presencia de iones cloruro en el estómago (véase Capítulo 8). La disolución *in vitro* de una sal sulfato de un análogo inhibidor de la proteasa del VIH es significativamente mayor en ácido clorhídrico que la de una sal clorhidrato. La biodisponibilidad de la sal sulfato es más de tres veces mayor que la de la sal clorhidrato. Estas observaciones se atribuyen al efecto de ion común del clorhidrato (Loper y cols., 1999).

Las sales sódicas de los fármacos ácidos y las sales clorhidrato de los fármacos básicos son, con diferencia, las más utilizadas. Sin embargo, cada vez se emplean más otros tipos de sales (véase Capítulo 8). Algunas sales presentan una menor solubilidad y una velocidad de disolución más lenta que la forma libre, por ejemplo las sales de aluminio de los ácidos débiles y las sales



Figura 17.2 Representación esquemática del proceso de disolución de la forma sal de un fármaco débilmente ácido en el líquido gástrico.

pamoato de las bases débiles. En estos casos se observa la formación de películas insolubles de hidróxido alumínico o ácido pamoico que revisten los sólidos que se están disolviendo, cuando las sales se ven expuestas a un medio básico o ácido, respectivamente. En general, las sales poco solubles retrasan la absorción, por lo que pueden utilizarse para prolongar la liberación del fármaco. En las presentaciones en forma de suspensión suelen emplearse sales poco solubles.

Aunque en general se emplean las sales con mejor biodisponibilidad, existen otros factores, como la estabilidad química, higroscopicidad, fabricabilidad y cristalinidad, que hay que tener en cuenta al elegir la sal y que pueden desaconsejar la elección de una sal determinada. La sal sódica de aspirina, acetilsalicilato sódico, tiene una tendencia a la hidrólisis mucho mayor que la propia aspirina, o ácido acetilsalicílico. Una forma de superar las inestabilidades químicas u otras características indeseables de las sales es formar la sal *in situ* o añadir excipientes básicos/ácidos a la formulación de un fármaco débilmente ácido o básico. La presencia de excipientes básicos en la formulación de los fármacos ácidos asegura la formación de una capa de difusión relativamente básica alrededor de cada partícula en disolución. La inclusión de los ingredientes básicos dihidroxiaminoacetato de aluminio y carbonato magnésico en los comprimidos de aspirina logró aumentar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad.

Forma cristalina

Polimorfismo. Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, por ejemplo palmitato de cloranfenicol, acetato de cortisona, tetraciclinas y sulfatiazol. Esta propiedad se conoce como ***polimorfismo*** y cada forma cristalina se llama forma polimorfa (véase Capítulo 9). Como se expuso en el Capítulo 2, los polimorfos metaestables suelen disolverse más rápido que los polimorfos estables correspondientes. En consecuencia, el polimorfo metaestable de un fármaco poco soluble puede presentar una biodisponibilidad mayor que el polimorfo estable.

Un ejemplo clásico de la influencia del polimorfismo sobre la biodisponibilidad de un fármaco es el palmitato de cloranfenicol. Este fármaco puede encontrarse en tres formas cristalinas designadas A, B y C. A temperatura y presión normales A es el polimorfo estable, B es el polimorfo metaestable y C es el polimorfo inestable. El polimorfo C es demasiado inestable para ser incluido en una formulación, pero el polimorfo B, metaestable, sí es lo bastante estable. Se investigaron los perfiles plasmáticos de suspensiones orales con proporciones variables de los polimorfos A y B. La magnitud de la absorción de cloranfenicol aumenta al aumentar la proporción del polimorfo B de palmitato de cloranfenicol en cada suspensión. Esto se atribuyó a la mayor velocidad de disolución *in vivo* del polimorfo metaestable, B, de palmitato de cloranfenicol. Tras su disolución, palmitato de cloranfenicol se hidroliza dando lugar a cloranfenicol libre disuelto, que es absorbido. El polimorfo estable A de palmitato de cloranfenicol se disuelve tan lentamente y, por tanto, es hidrolizado tan lentamente a cloranfenicol *in vivo* que resulta prácticamente ineficaz. Dada la importancia del polimorfismo para la biodisponibilidad gastrointestinal de cloranfenicol, se ha establecido un límite para el contenido de polimorfo inactivo A, en la formulación del palmitato de cloranfenicol.

Sólidos amorfos. Además de las diferentes formas cristalinas, un fármaco puede existir en forma amorfa (véase Capítulo 9). Dado que la forma amorfa suele disolverse con mayor rapidez que la forma o formas cristalinas correspondientes, se pueden producir diferencias significativas ente la biodisponibilidad de las formas amorfas y cristalinas de los fármacos que presentan una biodisponibilidad limitada por la velocidad de disolución.

Un ejemplo clásico de la influencia de las formas amorfas y cristalinas de un fármaco sobre su biodisponibilidad gastrointestinal es el antibiótico novobiocina. La forma amorfa de novobiocina, más soluble y de disolución más rápida, se absorbió con rapidez tras la administración oral de una suspensión acuosa a seres humanos y perros. Sin embargo, la forma cristalina de novobiocina, menos soluble y de disolución más lenta, no se absorbió en grado significativo. La forma cristalina resultó, por tanto, terapéuticamente ineficaz. Otra observación importante fue la realizada sobre las suspensiones acuosas de novobiocina. La forma amorfa de novobiocina se convierte lentamente en la forma cristalina, más estable termodinámicamente, con la consiguiente pérdida de eficacia terapéutica. Por tanto, si no se toman precauciones adecuadas para asegurar la estabilidad de la forma amorfa, menos estable pero de mayor eficacia terapéutica, se pueden producir variaciones inaceptables en la eficacia del fármaco.

Diversas tecnologías para la administración de fármacos poco solubles actúan estabilizando el fármaco en su forma amorfa para facilitar su disolución y aumentar su biodisponibilidad.

Solvatos. Algunos fármacos pueden asociarse con moléculas del disolvente, dando lugar a otro tipo de formas cristalinas conocidas como solvatos. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado se llama hidrato. En general, cuanto mayor sea la solvatación del cristal, menores serán su solubilidad y su velocidad de disolución en un disolvente idéntico a las moléculas de solvatación. Dado que las formas solvatadas y no solvatadas suelen mostrar diferentes velocidades de disolución, también pueden presentar diferencias de biodisponibilidad, sobre todo en el caso de los fármacos poco solubles cuya biodisponibilidad está limitada por la velocidad de disolución.

Un buen ejemplo es el del antibiótico ampicilina: la forma anhidra de ampicilina, que se disuelve más rápido, se absorbió mejor a partir de cápsulas de gela-

tina dura y de una suspensión acuosa que la forma trihidrato, que se disuelve con mayor lentitud. La forma anhidra de la sal clorhidrato de un inhibidor de la proteasa de VIH, un análogo de indinavir, presenta una velocidad de disolución mucho más rápida que la forma hidratada en agua; esto determina una velocidad y magnitud de absorción significativamente mayores y un aumento a más del doble de la biodisponibilidad de la forma anhidra (Loper y cols., 1999).

Factores que influyen sobre la concentración de un fármaco en disolución en los líquidos gastrointestinales

La velocidad y magnitud de la absorción de un fármaco dependen de su concentración eficaz, es decir, su concentración en forma absorbible en los líquidos gastrointestinales. La formación de complejos, la solubilización micelar, la adsorción y la estabilidad química son las principales propiedades fisicoquímicas que pueden influir sobre la concentración eficaz de un fármaco en los líquidos gastrointestinales.

Formación de complejos. Un fármaco puede formar complejos dentro de la presentación farmacológica o en los líquidos gastrointestinales. Este hecho puede favorecer o dificultar la absorción.

La mucina, un componente normal de los líquidos gastrointestinales, forma complejos con algunos fármacos. El antibiótico estreptomicina se une a la mucina, con lo cual disminuye la concentración de fármaco absorbible. Se cree que esto contribuye a su baja biodisponibilidad. Otro tipo de complejos son los que se producen entre fármacos y componentes de la dieta, como es el caso de las tetraciclinas, que se expone en el Capítulo 16.

La biodisponibilidad de algunos fármacos puede disminuir debido a la presencia de algunos excipientes de la presentación. La presencia de calcio (p. ej., procedente del diluyente fosfato dicálcico) en los preparados farmacológicos de tetraciclina reduce su biodisponibilidad debido a la formación de un complejo poco soluble. Otros ejemplos de complejos que reducen la biodisponibilidad del fármaco son los que se producen entre anfetamina y carboximetilcelulosa sódica, y entre fenobarbitona y polietilenglicol 4000. La formación de complejos entre fármacos y excipientes parece ser muy frecuente en las presentaciones líquidas.

A veces se utiliza la propiedad de formar complejos para aumentar la solubilidad de algunos fármacos, sobre todo los poco hidrosolubles. Un tipo de agentes formadores de complejos cada vez más utilizado son los de la familia de las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son almidones modificados enzimáticamente. Están formados por unidades de glucopiranosa que forman un anillo de seis (α-ciclodextrina), siete (β-ciclodextrina) u ocho (γ-ciclodextrina) unidades. La superficie externa del anillo es hidrófila y la cavidad interna es hidrófoba. Dentro del anillo pueden instalarse moléculas lipófilas, formando complejos de inclusión solubles. El anillo de β-ciclodextrina posee el tamaño adecuado para la mayoría de las moléculas farmacológicas; normalmente una molécula de fármaco se asocia a una molécula de ciclodextrina formando complejos reversibles, aunque son posibles otras estequiometrías. Por ejemplo, el antimicótico miconazol presenta una baja biodisponibilidad oral debido a su escasa solubilidad. Sin embargo, en presencia de ciclodextrina la solubilidad y la velocidad de disolución de miconazol aumentan significativamente (en 55 y 255 veces, respectivamente). Esta potenciación de la velocidad de disolución aumentó la biodisponibilidad oral a más del doble en un estudio con ratas (Terjarla y cols., 1998). Existen numerosos ejemplos publicados de fármacos cuya solubilidad, y por tanto su biodisponibilidad, aumentan gracias a las ciclodextrinas: entre ellos están piroxicam, itraconazol, indametacina, pilocarpina, naproxeno, hidrocortisona, diacepam y digitoxina. El primer producto con ciclodextrina comercializado en el Reino Unido fue itraconazol, un antimicótico poco soluble, formulado en presentación líquida junto con el derivado más soluble de β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Solubilización micelar. La solubilización micelar también puede aumentar la solubilidad de los fármacos en el aparato digestivo. La capacidad de las sales biliares de solubilizar los fármacos depende sobre todo de la lipofilia del fármaco (Taylor y cols., 1995). Se puede obtener más información sobre solubilización y formación de complejos en Florence y Attwood (1998).

Adsorción. La administración simultánea de fármacos y medicaciones que contengan adsorbentes sólidos (p. ej., mezclas antidiarreicas) puede hacer que los adsorbentes interfieran con la absorción de los fármacos a partir del tubo digestivo. La adsorción de un fármaco por adsorbentes sólidos, como caolín o carbón activado, puede reducir la velocidad o magnitud de su absorción, debido a la disminución de la concentración eficaz del fármaco en solución disponible para la absorción. Una consecuencia de la menor concentración de fármaco libre en solución en el lugar de absorción será la disminución de la velocidad de absorción farmacológica. Dependiendo de si la interacción entre fármaco y adsorbente es fácilmente reversible, es posible que se produzca también una disminución de la magnitud de absorción. Si el fármaco adsorbido no se libera con rapidez del adsorbente sólido para sustituir al fármaco libre absorbido del tubo digestivo, se observará también una disminución de la magnitud de absorción.

Algunos ejemplos de interacciones entre fármaco y adsorbente que reducen la absorción son promazina-carbón activado y linomicina-kaopectato. Las propiedades adsortivas del carbón activado han permitido utilizarlo como antídoto en intoxicaciones farmacológicas.

Hay que tener cuidado también con los excipientes insolubles incluidos en las presentaciones farmacológicas, ya que podrían adsorbe el fármaco. El talco, que puede formar parte de algunos comprimidos para ha-

cerlos más deslizables, podría interferir con la absorción de cianocobalamina debido a su capacidad de adsorber esta vitamina.

Se puede encontrar más información sobre las implicaciones biofarmacéuticas de la adsorción en Florence y Attwood (1998).

Estabilidad química del fármaco en los líquidos gastrointestinales. Si el fármaco es inestable en los líquidos gastrointestinales, la cantidad de fármaco disponible para ser absorbido y su biodisponibilidad serán menores. La inestabilidad en los líquidos gastrointestinales suele deberse a hidrólisis por el ácido o por enzimas. La degradación de un fármaco inestable en el líquido gástrico se reduciría al mínimo (y su biodisponibilidad aumentaría) si su disolución en el líquido gástrico fuera mínima, pero fuera rápida en el líquido intestinal. La posibilidad de retrasar la disolución de un fármaco hasta que llegue al intestino delgado se ha utilizado para mejorar la biodisponibilidad de eritromicina en el tubo digestivo. El revestimiento entérico de los comprimidos que contienen eritromicina en forma de base libre es uno de los métodos utilizados para proteger a este fármaco del ácido gástrico. El revestimiento entérico resiste al líquido gástrico, pero se rompe o disuelve en el pH menos ácido del intestino delgado (véase más adelante y Capítulo 28). Otro método para proteger a un fármaco sensible al ácido gástrico, y que también se ha utilizado con eritromicina, es la administración de derivados químicos del fármaco. Estos derivados, o profármacos, presentan una solubilidad limitada (y por tanto una mínima disolución) en el líquido gástrico, pero al llegar al intestino delgado liberan al fármaco original para que sea absorbido. Por ejemplo, estearato de eritromicina, tras atravesar el estómago sin disolverse, se disuelve y disocia en el líquido intestinal, liberando eritromicina en forma de base libre, que es absorbida.

La inestabilidad en los líquidos gastrointestinales es una de las razones por las que muchos fármacos de tipo peptídico se absorben mal por vía oral.

Fármacos de baja solubilidad

Los fármacos de baja hidrosolubilidad están dando cada vez más problemas para obtener dentro del tubo digestivo la disolución necesaria para una buena biodisponibilidad. No son sólo los fármacos existentes los que causan problemas, sino que supone un reto para los químicos farmacéuticos encontrar nuevos fármacos que no sólo sean activos farmacológicamente, sino que posean una solubilidad suficiente para disolverse con rapidez en el lugar de administración, a menudo el aparato digestivo. Esta dificultad afecta en especial a ciertas clases de fármacos, como los inhibidores de la proteasa de VIH, los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y muchos fármacos antiinfecciosos y antineoplásicos. Los químicos farmacéuticos han empleado distintas tácticas para mejorar la solubilidad, como introducir grupos ionizables, reducir los puntos de fusión, cambiar los polimorfismos o introducir profármacos. Se puede obtener más información sobre estas técnicas en las monografías de Lipinski y cols. (1997) y Panchagnula y Thomas (2000). Los científicos farmacéuticos están aplicando además diversas técnicas de formulación para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos de baja solubilidad. Entre ellas están la formulación en el orden de nanogramos; las formulaciones en solución o dispersión sólida o mediante sistemas de autoemulsificación de fármacos; la estabilización del fármaco en forma amorfa, o la formulación con ciclodextrinas. Muchas compañías se han especializado en crear tecnologías para mejorar la administración de fármacos poco solubles.

Absorción de los fármacos

Cuando un fármaco se ha disuelto con éxito ya puede ser absorbido. En el Capítulo 16 se señalaron numerosos factores fisiológicos que influyen sobre la absorción de los fármacos. La absorción, y por tanto la biodisponibilidad de un fármaco disuelto, depende también de muchos factores del fármaco, sobre todo de su pK_a, liposolubilidad, peso molecular, número de enlaces de hidrógeno en la molécula y estabilidad química.

Disociación del fármaco y liposolubilidad

La constante de disociación y la liposolubilidad de un fármaco, así como el pH en el lugar de absorción, suelen influir sobre la absorción de un fármaco en cualquier parte del tubo digestivo. La relación entre el grado de ionización de un fármaco electrólito débil (que viene determinado por su constante de disociación y por el pH en el lugar de absorción) y la magnitud de la absorción puede explicarse mediante la hipótesis de partición por el pH de la absorción farmacológica, propuesta inicialmente por Overton en 1899. Aunque se trata de una simplificación del complicado proceso de la absorción, la hipótesis de la partición por el pH proporciona un marco útil para comprender la vía transcelular pasiva de absorción, que es la preferida por la mayoría de los fármacos.

Hipótesis de partición por el pH de la absorción farmacológica. Según la hipótesis de la partición por el pH, el epitelio gastrointestinal actúa como una barrera lipídica para los fármacos que se absorben mediante difusión pasiva, mientras que los fármacos liposolubles la atraviesan sin dificultad. Dado que la mayoría de los fármacos son electrólitos débiles, la forma no ionizada de los fármacos débilmente ácidos o básicos (es decir, la forma liposoluble) atravesará el epitelio gastrointestinal, mientras que este epitelio será impermeable para la forma ionizada (es decir, poco liposoluble) de esos mismos fármacos. En consecuencia, según la hipótesis de la partición por el pH, la absorción de un electrólito débil vendrá determinada principalmente por la proporción del fármaco que se encuentra en forma no ionizada en el lugar de absorción.

La proporción en la que un fármaco débilmente ácido o básico se ioniza al disolverse en el líquido gastrointestinal puede calcularse mediante la forma apropiada de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (véase Capítulo 3). Para un fármaco débilmente ácido con un único grupo ionizable (p. ej., aspirina, fenilbutazona, ácido salicílico) la ecuación toma la forma siguiente:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a \qquad (17.3)$$

donde pK_a es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida del fármaco y [HA] y [A–] son las concentraciones respectivas de las formas ionizada y no ionizada del fármaco débilmente ácido, que se encuentran disueltas en equilibrio en el líquido gastrointestinal, y pH es el pH del medio donde se hallan las moléculas ionizadas y no ionizadas, es decir, los líquidos gastrointestinales.

Para un fármaco débilmente básico que posea un único grupo ionizable (p. ej., clorpromazina) la ecuación equivalente es:

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_a - pH \qquad (17.4)$$

donde $[BH^+]$ y [B] son las concentraciones respectivas de las formas ionizada y no ionizada del fármaco débilmente básico, que se encuentran disueltas en equilibrio en el líquido gastrointestinal.

Por tanto, según estas ecuaciones, un fármaco débilmente ácido, pK_a 3, estará predominantemente en forma no ionizada en el líquido gástrico, a un pH de 1,2 (98,4%), y casi totalmente ionizado en el líquido intestinal, a un pH de 6,8 (99,98%), mientras que un fármaco débilmente básico, pK_a 5, estará casi totalmente ionizado (99,98%) al pH gástrico de 1,2 y predominantemente no ionizado al pH intestinal de 6,8 (98,4%). Esto significa que, según la hipótesis de la partición por el pH, un fármaco débilmente ácido se absorberá probablemente en el estómago, donde se encuentra no ionizado, y un fármaco débilmente básico lo hará en el intestino, donde se encuentra predominantemente no ionizado. En la práctica, sin embargo, deben tenerse en cuenta también otros factores.

Limitaciones de la hipótesis de la partición por el pH. La proporción de forma no ionizada de un fármaco no es el único factor que determina la velocidad y magnitud de la absorción de una molécula farmacológica en el tubo digestivo. A pesar de su alto grado de ionización, los ácidos débiles se absorben bastante bien en el intestino delgado. De hecho, la velocidad de la absorción intestinal de un ácido débil es a menudo mayor que su velocidad de absorción gástrica, aunque el fármaco se encuentre en forma no ionizada en el estómago. La superficie disponible para la absorción, que es mucho mayor en el intestino, compensa con creces el mayor grado de ionización de los fármacos débilmente ácidos al pH intestinal. Además, se cree que el mayor tiempo de permanencia en el intestino delgado y el microclima de pH existente en la superficie de la mucosa intestinal, y que es menor que el pH luminal del intestino delgado, favorecen la absorción de los ácidos débiles en el intestino delgado.

La capa estática mucosa es otro componente conocido de la barrera gastrointestinal que debe atravesar los fármacos y que no está contemplada en la hipótesis de la partición por el pH. Durante su absorción, las moléculas farmacológicas deben difundir a través de esta capa, antes de atravesar la capa lipídica. Es probable que la difusión a través de esta capa sea un componente significativo del proceso global de absorción para los fármacos que atraviesan la capa lipídica con rapidez. La difusión a través de esta capa también dependerá del peso molecular relativo del fármaco.

La hipótesis de la partición por el pH no puede explicar el hecho de que ciertos fármacos (p. ej., compuestos de amonio cuaternario y tetraciclinas) se absorban con rapidez a pesar de encontrarse ionizados a cualquier pH del tubo gastrointestinal. Una posible explicación es que la barrera gastrointestinal no es completamente impermeable para los fármacos ionizados. Se acepta actualmente que las formas ionizadas de los fármacos también se absorben en el intestino delgado, aunque a mucha menor velocidad que las formas no ionizadas. Otra posibilidad es que estos fármacos interaccionen con iones orgánicos endógenos de carga opuesta dando lugar a una especie neutra absorbible (un ***par iónico***) capaz de particionarse en la barrera lipídica gastrointestinal y absorberse mediante difusión pasiva.

Otro factor fisiológico que provoca desviaciones respecto de la hipótesis de la partición por el pH es el ***flujo convectivo*** o ***arrastre por el disolvente***. El movimiento de las moléculas de agua hacia dentro y fuera del tubo digestivo influirá sobre el paso de pequeñas moléculas hidrosolubles a través de la barrera gastrointestinal. Los desplazamientos del agua se deben a diferencias de presión osmótica entre la sangre y el contenido luminal, y a diferencias de presión hidrostática entre la luz y el tejido perivascular. La absorción de fármacos hidrosolubles aumentará cuando el agua fluye de la luz hacia la sangre, siempre que el fármaco y el agua empleen la misma vía de absorción; este efecto se produce sobre todo en el yeyuno, donde los desplazamientos del agua son más intensos. El flujo acuoso también influye sobre la absorción de los fármacos liposolubles. Se cree que esto se debe a que la concentración del fármaco aumenta cuando el agua fluye hacia fuera del intestino, lo cual favorece un mayor gradiente de concentración del fármaco y una mayor absorción.

Liposolubilidad. Algunos fármacos se absorben con dificultad en el tubo digestivo a pesar de predominar la forma no ionizada. Por ejemplo, los barbitúricos barbitona y tiopentona tienen constantes de disociación similares (pK_a 7,8 y 7,6, respectivamente) y, por tanto, grados de ionización similares al pH intestinal. Sin

embargo, tiopentona se absorbe mucho mejor que barbitona. Esta diferencia se explica porque en la absorción influye también la liposolubilidad del fármaco. Tiopentona, al ser más liposoluble que barbitona, presenta una mayor afinidad por la membrana gastrointestinal y, por ello, se absorbe mucho mejor.

Un indicador de la liposolubilidad de un fármaco, y por tanto de la facilidad con la que atravesará las membranas, es su capacidad de partición entre un disolvente de tipo lipídico y agua o un tampón acuoso. Este indicador se conoce como ***coeficiente de partición*** del fármaco y mide su lipofilia. El valor del coeficiente de partición P se determina midiendo la partición del fármaco entre agua y un disolvente adecuado a temperatura constante. Dado que este índice abarca varios órdenes de magnitud, normalmente se suele expresar en forma logarítmica. El disolvente orgánico utilizado habitualmente para simular la membrana biológica, debido a sus muchas propiedades similares, es el octanol.

$$\text{Coeficiente de partición} = \frac{\text{concentración del fármaco en la fase orgánica}}{\text{concentración en la fase acuosa}} \qquad (17.5)$$

El coeficiente de partición eficaz, teniendo en cuenta el grado de ionización del fármaco, se conoce como ***coeficiente de distribución,*** que también se suele expresar en forma logarítmica (log D); viene expresado por las siguientes ecuaciones para ácidos y bases:
Para ácidos:

$$D = \frac{[HA]_{org}}{[HA]_{aq} + [A^-]_{aq}} \qquad (17.6)$$

$$\log D = \log P - [1 + \text{antilog}\,(\text{pH} - \text{p}K_a)] \qquad (17.7)$$

Para bases:

$$D = \frac{[B]_{org}}{[B]_{aq} + [BH^+]_{aq}} \qquad (17.8)$$

$$\log D = \log P - [1 + \text{antilog}\,(\text{p}K_a - \text{pH})] \qquad (17.9)$$

La lipofilia de un fármaco es fundamental dentro del proceso de desarrollo de un fármaco. Las moléculas polares poco liposolubles (log P <0), como gentamicina, ceftriaxona, heparina y estreptocinasa, son relativamente grandes y se absorben escasamente tras la administración oral y, por tanto, deben administrarse mediante inyección. Moléculas más pequeñas y también poco liposolubles, es decir, de naturaleza hidrófila, como el β-bloqueante atenolol, pueden absorberse a través de la vía paracelular. Las moléculas liposolubles con coeficientes de partición favorables (es decir, log P >0) suelen absorberse bien tras su administración oral. Los fármacos muy liposolubles (log P >3) tienden a absorberse bien, pero también son más sensibles al metabolismo y aclaramiento biliar. Aunque no existe una regla general aplicable a todas las moléculas, dentro de una serie homóloga la absorción suele aumentar conforme aumenta la lipofilia. Esto lo han demostrado Schanker y cols. (1960) para una serie de barbitúricos y Taylor y cols. (1985) para una serie de β-bloqueantes.

A veces, si la estructura de un compuesto no puede modificarse para que sea liposoluble y mantenga su actividad farmacológica, los farmacéuticos químicos pueden investigar la probabilidad de desarrollar profármacos lipídicos que mejoren la absorción. Un profármaco es una modificación química, a menudo un éster, de un fármaco existente, que se convierte de nuevo en el compuesto original tras ser metabolizado en el organismo. El profármaco carece de actividad farmacológica por sí mismo. La Tabla 17.3 presenta ejemplos de profármacos que se han utilizado con éxito para mejorar la liposolubilidad y, por tanto, la absorción del fármaco original.

Tamaño molecular y enlaces de hidrógeno. Otras dos propiedades farmacológicas importantes para la permeabilidad son el número de enlaces de hidrógeno en la molécula y el tamaño molecular.

El peso molecular ideal para la absorción paracelular es inferior a 200 Da; sin embargo, existen ejemplos de moléculas mayores (hasta pesos moleculares de 400 Da) que se han absorbido por esta vía. La forma también es un factor importante para la absorción paracelular.

En general, para la difusión pasiva transcelular es preferible un peso molecular menor de 500 Da. Los fármacos con pesos moleculares superiores pueden absorberse con menor eficacia. Existen pocos ejemplos de fármacos de peso molecular superior a 700 Da que se absorban bien.

Demasiados enlaces de hidrógeno dentro de una molécula dificultan su absorción. En general, para que una molécula se absorba bien no deben existir más de cinco donantes de enlaces de hidrógeno ni más de 10 aceptores (a menudo se emplea la suma de átomos de nitrógeno y oxígeno de la molécula como aproximación del número de aceptores de enlaces de hidrógeno). El gran número de enlaces de hidrógeno de los péptidos es

Tabla 17.3 Profármacos que mejoran la liposolubilidad y la absorción oral

Fármaco original	Profármaco	Éster
Ampicilina	Pivampicilina	Pivaloiloximetilo
Ampicilina	Bacampicilina	Carbonato
Carbenicilina	Indanilcarbenicilina	Indanilo
Cefuroxima	Cefuroxima axetilo	Acetiletilo
Enalaprilato	Enalapril	Éster del ácido 1-carboxílico
Terbutalina	Ibuterol	Dibutilo

una de las razones por las cuales los fármacos peptídicos se absorben mal.

Resumen

Los propios fármacos presentan numerosas propiedades que influyen sobre su disolución en el tubo digestivo y su absorción a través de la membrana gastrointestinal, y por tanto sobre la velocidad y magnitud de su absorción.

FACTORES DE LA FORMA FARMACÉUTICA QUE INFLUYEN SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD

Introducción

La velocidad o magnitud de absorción de un fármaco del tubo digestivo dependen de muchos factores fisiológicos y de muchas propiedades fisicoquímicas del propio fármaco. La biodisponibilidad de un fármaco puede depender también de factores asociados a la formulación y producción de la forma farmacéutica. Se están diseñando cada vez más formas farmacológicas para modificar la liberación y absorción de los fármacos, por ejemplo sistemas de liberación controlada (véase Capítulo 20) y sistemas de administración para fármacos poco solubles. Esta sección resume la influencia de las formas farmacológicas y los excipientes utilizados en las presentaciones orales convencionales sobre la velocidad y magnitud de la absorción farmacológica.

Influencia del tipo de forma farmacéutica

El tipo de forma farmacéutica y las técnicas de preparación o fabricación pueden influir sobre la biodisponibilidad. Así pues, la administración de un fármaco determinado en forma de solución, suspensión o una forma farmacéutica sólida puede influir sobre la velocidad o magnitud de absorción en el tubo digestivo. El tipo de formulación oral influirá sobre el número de pasos intermedios entre la administración y la aparición del fármaco disuelto en los líquidos gastrointestinales, es decir, la formulación influirá sobre la disolución del fármaco en los líquidos gastrointestinales (Figura 17.3).

En general, los fármacos deben estar disueltos en los líquidos gastrointestinales para poder ser absorbidos. Por tanto, cuanto mayor sea el número de pasos intermedios, mayor será el número de obstáculos potenciales a la absorción y mayor la probabilidad de que ese tipo de formulación disminuya la biodisponibilidad del fármaco. Así pues, la biodisponibilidad de un fármaco determinado tiende a aumentar en el siguiente orden según el tipo de formulación farmacéutica: soluciones acuosas > suspensiones acuosas > formas farmacéuticas sólidas (p. ej., cápsulas de gelatina dura o comprimidos). Aunque este escalonamiento no es universal, constituye una guía útil. En general, las soluciones y suspensiones son más adecuadas para administrar fármacos que deban ser absorbidos con rapidez. Sin embargo, hay que tener en cuenta que otros factores (p. ej., estabilidad, aceptación por el paciente, etc.) pueden influir también sobre la forma farmacéutica mediante la cual se administra cada fármaco por vía gastrointestinal.

Soluciones acuosas

Para los fármacos hidrosolubles y químicamente estables en solución acuosa, la formulación en forma de solución suele eliminar el paso de disolución *in vivo* y presenta el fármaco en la forma más fácilmente disponible para ser absorbido. Sin embargo, cuando se utilizan técnicas de formulación como codisolución, formación

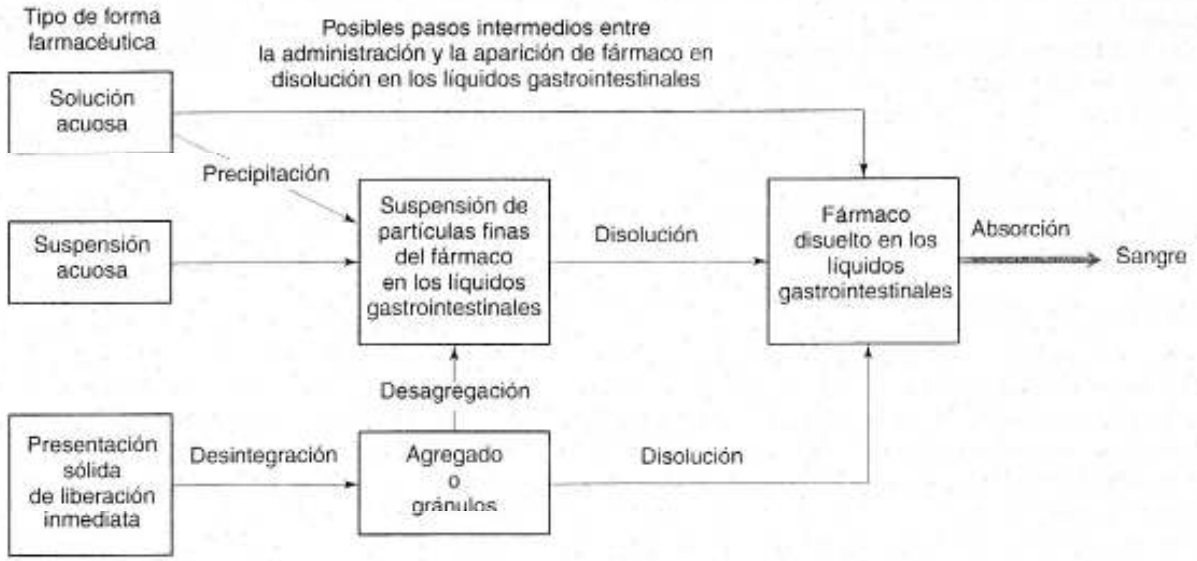


Figura 17.3 Esquema de la influencia de la forma farmacéutica sobre la aparición de fármaco disuelto en el tubo digestivo.

de complejos o solubilización, con el fin de mejorar la solubilidad acuosa de un fármaco poco hidrosoluble, es posible que se produzca la precipitación del fármaco en los líquidos gástricos. De modo similar, la exposición de una solución acuosa de una sal de un compuesto débilmente ácido al pH gástrico puede dar lugar a la precipitación de la forma de ácido libre del fármaco. En la mayoría de los casos, la naturaleza extremadamente fina del precipitado resultante permite una velocidad de disolución más rápida que si el fármaco se hubiera administrado mediante otro tipo de presentación, como suspensión acuosa, cápsula de gelatina dura o comprimido. Sin embargo, en algunos fármacos esta precipitación puede afectar mucho a la biodisponibilidad. Se administró la misma dosis de un fármaco experimental a perros en tres soluciones distintas, una solución de polietilenglicol y dos concentraciones diferentes de hidroxipropil-β-ciclodextrina. Se obtuvieron biodisponibilidades del 19%, 57% y 89% con polietilenglicol y con las concentraciones más baja y más alta de hidroxipropil-β-ciclodextrina, respectivamente. La diferente biodisponibilidad de las tres soluciones se atribuyó a las distintas velocidades de precipitación del fármaco estudiado en las tres soluciones. Se observó que el fármaco investigado precipitaba más rápido en la solución de polietilenglicol y más lento en la solución más concentrada de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Entre los factores de la formulación en solución acuosa que pueden influir sobre la biodisponibilidad del fármaco están:

- La estabilidad química del fármaco en solución acuosa y en los líquidos gastrointestinales.
- La formación de complejos entre el fármaco y uno de los excipientes añadidos para aumentar la solubilidad acuosa, la estabilidad química del fármaco o la viscosidad de la formulación.
- La solubilización, es decir, la incorporación del fármaco a micelas para aumentar su solubilidad acuosa.
- La viscosidad de la solución farmacéutica, sobre todo si incluye alguna sustancia para aumentar la viscosidad.

Ya se ha expuesto el posible efecto de cada uno de estos factores. Para más detalles sobre las formulaciones en forma de solución oral, véase el Capítulo 21.

Suspensiones acuosas

La suspensión acuosa es una forma farmacéutica útil para administrar fármacos insolubles o poco hidrosolubles. Generalmente la absorción de un fármaco a partir de este tipo de formulación está limitada por la velocidad de disolución. La administración oral de una suspensión acuosa provoca la presentación inmediata de una gran superficie total de fármaco dispersado a los líquidos gastrointestinales. Esto facilita su disolución y, por tanto, su absorción. A diferencia de las cápsulas de gelatina dura con polvo y de los comprimidos, la disolución de todas las partículas de fármaco comienza inmediatamente después de disolverse la suspensión en los líquidos gastrointestinales. Un fármaco contenido en un comprimido o en una cápsula de gelatina dura puede acabar alcanzando el mismo grado de dispersión en los líquidos gastrointestinales, pero lo hace con cierto retraso. Por tanto, una suspensión bien formulada y finamente subdividida se considera un sistema de administración oral de fármacos muy eficaz, superado únicamente por la presentación en forma de solución no precipitante.

Entre los factores de la formulación en suspensión acuosa que pueden influir sobre la biodisponibilidad de los fármacos en el tubo digestivo están:

- El tamaño de las partículas y la superficie eficaz del fármaco dispersado.
- La forma cristalina del fármaco.
- Cualquier formación de complejos, por ejemplo la formación de complejos no absorbibles entre el fármaco y un excipiente, por ejemplo un agente suspensor.
- La inclusión de un surfactante, como un agente humectante, floculante o desfloculante.
- La viscosidad de la suspensión.

En secciones previas se incluye información sobre la posible influencia de estos factores sobre la biodisponibilidad. Para más información sobre la formulación y el uso de las suspensiones, véase el Capítulo 23.

Cápsulas de contenido líquido

Se pueden introducir líquidos en cápsulas de gelatina blanda o dura. Ambas combinan las ventajas de una forma farmacéutica en unidades con la rapidez de absorción característica de las soluciones y suspensiones acuosas. Los fármacos encapsulados en cápsulas de contenido líquido para administración oral se disuelven o dispersan en vehículos no tóxicos y no acuosos. Estos vehículos pueden ser miscibles con el agua (lipófilos) o no miscibles (hidrófilos). Los aceites vegetales son vehículos no miscibles con el agua muy populares, mientras que los polietilenglicoles y ciertos surfactantes no iónicos (p. ej., polisorbato-80) no son miscibles con el agua. A veces los vehículos poseen propiedades térmicas que hacen que puedan introducirse en las cápsulas mientras están calientes, pero se convierten en sólidos a temperatura ambiente.

La liberación del contenido de las cápsulas de gelatina dura se efectúa mediante la disolución y rotura de la cápsula flexible. Tras la liberación, los vehículos miscibles con el agua se dispersan o disuelven con rapidez en los líquidos gastrointestinales, liberando el fármaco (según su hidrosolubilidad) en forma de solución o suspensión fina, con lo que se logra una rápida absorción.

En el caso de las cápsulas de gelatina que contienen fármacos disueltos o suspendidos en vehículos no miscibles con el agua, la liberación del contenido se seguirá, casi invariablemente, de su dispersión en los líquidos gastrointestinales. La dispersión es facilitada por emulsionantes incluidos en el vehículo y presentes también en la bilis. Una vez dispersado, el fármaco puede acabar en forma de emulsión, solución, suspensión fina o nano/microemulsión. Las cápsulas de contenido líquido bien formuladas para mejorar la absorción de fármacos poco solubles deben lograr que no se produzca la precipitación del fármaco en nano o microemulsión en los líquidos gastrointestinales. Si el vehículo lipófilo es un aceite digerible y el fármaco es muy soluble en el aceite, es posible que el fármaco permanezca disuelto en la fase lípida dispersa y que se absorba (junto con el aceite) a través de los procesos de absorción de grasas. En el caso de los fármacos menos lipófilos o disueltos en un aceite no digerible, la absorción probablemente se produzca tras la partición del fármaco del vehículo lípido hacia los líquidos gastrointestinales. En tal caso, la velocidad de absorción farmacológica parece depender de la velocidad con la que el fármaco se propaga a partir de la fase lípida dispersa. El aumento de la superficie de contacto entre las fases resultantes de la dispersión del vehículo acuoso en los líquidos gastrointestinales facilitará la partición del fármaco en la superficie de contacto lípido-agua. Para los fármacos suspendidos en un vehículo lipídico la liberación puede consistir en la disolución en el vehículo, la difusión hacia la superficie de contacto lípido-agua y la partición a través de la misma.

Muchos fármacos poco hidrosolubles presentan una mayor biodisponibilidad cuando se formulan en cápsulas de contenido líquido. Se ha demostrado que el glucósido cardíaco digoxina, por ejemplo, se absorbe más rápido cuando se disuelve en una mezcla de polietilenglicol, etanol y propilenglicol y se introduce en cápsulas de gelatina blanda que con los comprimidos comerciales habituales.

Más recientemente se han investigado formulaciones en cápsula mucho más complejas para mejorar la absorción de fármacos poco solubles. Ciclosporina es un fármaco hidrófobo poco soluble en los líquidos gastrointestinales. Su formulación original en cápsulas de gelatina blanda de contenido líquido (Sandimmun) presentaba una biodisponibilidad oral variable y escasa, y era especialmente sensible a la presencia de grasa en la dieta y a los ácidos biliares. Su nueva formulación (Sandimmun Neoral), que es una mezcla compleja de fase hidrófila y lipófila, surfactantes, cosurfactantes y un codisolvente, forma una microemulsión no precipitante al disolverse en los líquidos gastrointestinales. Su biodisponibilidad es significativamente mayor, menos variable e independiente de la presencia de alimentos (Drewe y cols., 1992).

Muchos inhibidores de la proteasa (fármacos antivirales) son de naturaleza peptidomimética. Poseen pesos moleculares elevados y baja solubilidad acuosa, pueden ser degradados en la luz y presentan un intenso metabolismo hepático, por lo que su biodisponibilidad es baja (Barry y cols., 1997). La formulación de saquinavir ha sido modificada recientemente, pasando de cápsulas de gelatina dura rellenas de polvo (Invirase) a una formulación compleja en gelatina blanda (Fortovase). Esta última muestra una biodisponibilidad significativamente mayor (3-4 veces) que la formulación convencional de gelatina dura y, por tanto, logra una mayor reducción de la carga viral (Perry y Noble, 1998).

Entre los factores de la formulación en cápsulas de gelatina de contenido líquido que pueden influir sobre la biodisponibilidad de los fármacos administrados de esta manera están:

- La solubilidad del fármaco en el vehículo (y en los líquidos gastrointestinales).
- El tamaño de las partículas del fármaco (si éste está en suspensión en el vehículo).
- La naturaleza del vehículo, es decir, si es hidrófilo o lipófilo (y en caso de ser lipófilo, si es un aceite digerible o no digerible).
- La inclusión de un surfactante como humectante/emulsionante en un vehículo lipófilo o como vehículo propiamente dicho.
- La inclusión de un agente suspensor (potenciador de la viscosidad) en el vehículo.
- La formación de complejos no absorbibles entre el fármaco y algún excipiente.

Cápsulas con polvo

En general, la biodisponibilidad de un fármaco bien formulado en forma de cápsula de gelatina dura llena de polvo será mejor, o al menos igual, que la del mismo fármaco en un comprimido. Siempre que la envoltura de gelatina dura se disuelva rápidamente en los líquidos gastrointestinales y la masa encapsulada se disperse rápida y eficazmente, una gran superficie eficaz del fármaco quedará expuesta a los líquidos gastrointestinales, facilitando así su disolución. Sin embargo, no es correcto suponer que un fármaco formulado en cápsulas de gelatina dura se presenta finamente dividido y rodeado por una envoltura hidrosoluble, y que no puede producirse ningún problema de biodisponibilidad. La velocidad global de disolución de los fármacos formulados en cápsulas parece ser una función compleja de las velocidades de diferentes procesos, como la velocidad de disolución de la envoltura de gelatina, la velocidad de penetración de los líquidos gastrointestinales en la masa encapsulada, la velocidad a la cual la masa se disgrega (es decir, se dispersa) en los líquidos gastrointestinales y la velocidad de disolución de las partículas farmacológicas dispersadas.

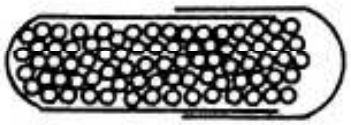
La inclusión de excipientes (p. ej., disolventes, lubricantes y surfactantes) en una cápsula puede influir mucho sobre la velocidad de disolución de los fármacos, sobre todo los poco solubles e hidrófobos. La Figura 17.4 muestra que un disolvente hidrófilo (p. ej., sorbitol, lac-

tosa) suele aumentar la velocidad de penetración de los líquidos gastrointestinales acuosos en el contenido de la cápsula, facilitando la dispersión y disolución del fármaco en estos líquidos. Sin embargo, el disolvente no debe presentar tendencia a adsorber o a formar complejos con el fármaco, ya que en ambos casos podría dificultar su absorción en el tubo digestivo.

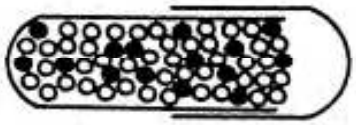
Tanto la formulación como el tipo de proceso de llenado de la cápsula y las condiciones en que se efectúe pueden influir sobre la densidad y la permeabilidad del contenido. En general, cuanto mayor sea la densidad (es decir, menor la porosidad) de la masa encapsulada, menores serán la permeabilidad a los líquidos y la velocidad de disolución, sobre todo si el fármaco es hidrófobo, o si se mezcla un fármaco hidrófilo con un lubricante hidrófobo, como estearato de magnesio. Si la masa está densamente apretada en la cápsula y el fármaco es hidrófobo, lo más probable es que la velocidad de disolución disminuya cuando se reduce el tamaño de la partícula, salvo que se haya incluido un surfactante para facilitar la penetración del líquido.

En resumen, entre los factores de la formulación que pueden influir sobre la biodisponibilidad de los fármacos presentados en forma de cápsulas de gelatina dura están:

- La superficie y el tamaño de las partículas del fármaco (sobre todo la superficie eficaz mostrada por el fármaco en los líquidos gastrointestinales).
- El empleo de la forma sal de un fármaco con preferencia sobre el ácido o base débiles originales.
- La forma cristalina del fármaco.

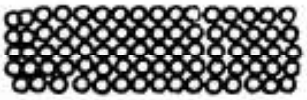


Cápsula de gelatina dura que contiene sólo partículas farmacológicas hidrófobas



Cápsula de gelatina dura que contiene partículas farmacológicas hidrófobas (o) y partículas de diluyente hidrófilas (•)

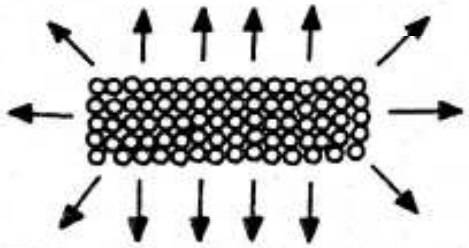
En los líquidos gastrointestinales la cubierta de la cápsula de gelatina dura se disuelve, exponiendo su contenido a los líquidos



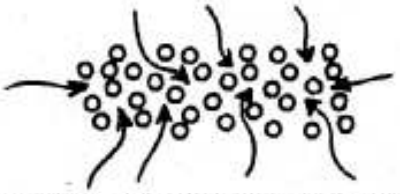
El contenido conserva la forma de la cápsula. La naturaleza hidrófoba del contenido impide la penetración de los líquidos gastrointestinales



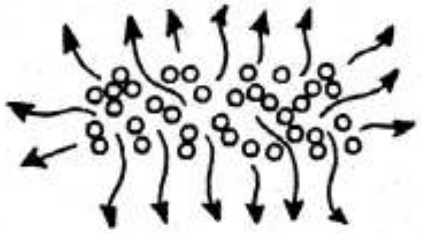
Las partículas de diluyente hidrófilo se disuelven en los líquidos gastrointestinales, dejando una masa porosa de fármaco



El fármaco sólo se diluye a partir de la superficie de la masa en forma de cápsula. Disolución relativamente lenta



Los líquidos gastrointestinales pueden penetrar en la masa porosa



Aumenta la superficie efectiva del fármaco y, por tanto, su velocidad de disolución

Figura 17.4 Representación esquemática de cómo un diluyente hidrófilo puede aumentar la velocidad de disolución de un fármaco hidrófobo poco soluble a partir de una cápsula de gelatina dura.

- La estabilidad química del fármaco (en la formulación y en los líquidos gastrointestinales).
- La naturaleza y cantidad de los disolventes, lubricantes y humectantes.
- Las interacciones entre fármaco y excipientes (p. ej., adsorción, formación de complejos).
- El tipo y condiciones del proceso de llenado.
- La densidad del contenido de las cápsulas.
- La composición y propiedades de la envoltura de la cápsula (incluidas las cápsulas entéricas).
- Las interacciones entre la envoltura de la cápsula y su contenido.

Comprimidos

Comprimidos no revestidos. Los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada. Cuando un fármaco se formula en forma de comprimidos se produce una enorme disminución de la superficie eficaz del fármaco, debido a los procesos de granulación y compresión durante su fabricación. Estos procesos exigen de la adición de excipientes, que sirven para recuperar la superficie del fármaco previa a la compresión. Pueden aparecer problemas de biodisponibilidad cuando la administración de un comprimido no logra una buena dispersión de partículas del fármaco en los líquidos gastrointestinales. Como la superficie eficaz de un fármaco poco soluble es un factor que influye mucho sobre su velocidad de disolución, cuando se requiere una liberación, disolución y absorción rápidas, es especialmente importante que los comprimidos se desintegren con rapidez y por completo en los líquidos gastrointestinales. La velocidad general de desintegración de un comprimido depende de varios factores interrelacionados, entre ellos la concentración y el tipo de fármaco, disolvente, fijador, desintegrante, lubricante y humectante, así como la presión de compactación (véase Capítulo 27).

La disolución de un fármaco poco soluble a partir de un comprimido intacto suele ser extremadamente limitada debido a la superficie eficaz relativamente pequeña del fármaco expuesta a los líquidos gastrointestinales. La desintegración del comprimido en gránulos logra un aumento relativamente grande de la superficie eficaz del fármaco y la velocidad de disolución puede aproximarse a la de una suspensión agregada y gruesa. La desintegración aún mayor en pequeñas partículas primarias de fármaco aumenta aún más la superficie eficaz y la velocidad de disolución. La velocidad de disolución, probablemente, es comparable a la de una suspensión fina bien dispersada. Por tanto, la desintegración de un comprimido en partículas primarias es importante, ya que asegura una gran superficie eficaz del fármaco para facilitar su disolución y su absorción.

Sin embargo, que un comprimido se desintegre con rapidez no garantiza necesariamente que las partículas farmacológicas primarias liberadas se disolverán en los líquidos gastrointestinales, ni que la velocidad y magnitud de la absorción sean suficientes. En el caso de los fármacos pocos solubles, el paso que condiciona la velocidad suele ser la velocidad de disolución de las partículas farmacológicas liberadas en los líquidos gastrointestinales. La velocidad general de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble a partir de un comprimido convencional no revestido dependen de muchos factores relacionados con la formulación y elaboración de este tipo de forma farmacéutica. Entre estos factores están:

- Las propiedades fisicoquímicas de las partículas farmacológicas liberadas en los líquidos gastrointestinales, por ejemplo su humectabilidad, superficie eficaz, forma cristalina y estabilidad química.
- La naturaleza y cantidad del disolvente, el fijador, el desintegrante, el lubricante y cualquier agente humectante.
- Interacciones entre el fármaco y los excipientes (p. ej., formación de complejos), el tamaño de los gránulos y el método de elaboración.
- La presión de compactación y la velocidad de compresión utilizadas para fabricar los comprimidos.
- Las condiciones de almacenamiento y la caducidad del comprimido.

Como la absorción de un fármaco y, por tanto, su biodisponibilidad dependen de que el fármaco se encuentre disuelto, las características de la disolución pueden ser una propiedad importante de los comprimidos, sobre todo de los que contienen un fármaco poco soluble. Por ello, la Farmacopea Británica especifica las pruebas de disolución y los límites de disolución para los comprimidos (y las cápsulas de gelatina dura) que contengan ciertos fármacos, por ejemplo digoxina. Si un producto farmacológico cumple las condiciones de una disolución normalizada y bien descrita, se puede confiar en que el fármaco se liberará satisfactoriamente de la formulación *in vivo* y se absorberá en cantidad suficiente (véase también Capítulo 18).

Comprimidos revestidos. Los revestimientos de los comprimidos pueden tener como objetivo únicamente mejorar el aspecto del comprimido o portar el nombre de la empresa fabricante, o pueden emplearse para enmascarar un sabor u olor desagradables o para proteger a algún ingrediente de la descomposición durante su almacenamiento. Actualmente la mayoría de los comprimidos están revestidos con películas; sin embargo, algunos preparados más antiguos, como vitaminas e ibuprofeno, todavía llevan revestimientos de azúcar. La presencia de un revestimiento supone una barrera física entre el núcleo del comprimido y los líquidos gastrointestinales; los comprimidos revestidos, por tanto, no están sometidos sólo a todos los posibles problemas de biodisponibilidad de los comprimidos convencionales no revestidos, sino también a los posibles problemas

causados por el hecho de estar rodeados por una barrera física. Si se desea que un comprimido revestido se desintegre y disuelva rápidamente en los líquidos gastrointestinales, el revestimiento debe disolverse o romperse antes para que puedan producirse estos procesos. Por tanto, la naturaleza fisicoquímica y el grosor del revestimiento pueden influir sobre la velocidad de liberación del fármaco del comprimido.

En el proceso de revestimiento con azúcar, el núcleo del comprimido se suele cubrir con una película continua de un polímero poco hidrosoluble como laca o acetato de ftalato de celulosa. Este revestimiento cerrado sirve para proteger al núcleo del comprimido y su contenido de los líquidos acuosos empleados en las siguientes fases del proceso de revestimiento con azúcar. Por tanto, la presencia de esta capa cerrada impermeable al agua puede retardar la liberación del fármaco a partir de los comprimidos revestidos con azúcar. Para solucionar este problema, reducir el efecto barrera y acelerar la liberación del fármaco, se pueden añadir a la capa selladora agentes endurecedores, como polietilenglicoles o carbonato cálcico, que no reducen significativamente la impermeabilidad de la capa selladora durante el revestimiento con azúcar, pero que se disuelven rápidamente en el líquido gástrico.

El revestimiento del núcleo de un comprimido con una fina película de un polímero hidrosoluble, como hidroxipropilmetilcelulosa, no debería tener un efecto significativo sobre la velocidad de desintegración del núcleo del comprimido y la disolución del fármaco, para lo cual la película de revestimiento debe disolverse rápidamente y con independencia del pH de los líquidos gastrointestinales. Sin embargo, si se utilizan materiales hidrófobos, no solubles en agua, para elaborar la película de revestimiento, como etilcelulosa o ciertas resinas acrílicas (véase Capítulo 28), la capa resultante actúa como barrera que retrasa o reduce la velocidad de liberación del fármaco. Por tanto, este tipo de materiales forman barreras que pueden influir mucho sobre la absorción del fármaco. Aunque la formación de estas barreras sería un inconveniente cuando se desea que el fármaco contenido en el comprimido revestido se absorba rápidamente, el concepto de revestimiento-barrera se ha utilizado (junto con otras técnicas) para lograr un control más preciso de la liberación del fármaco que el que es posible con los comprimidos no revestidos convencionales (véase Capítulo 20). En este contexto, los revestimientos se han empleado para controlar en cierta medida el lugar en el que el fármaco se libera del comprimido en el tubo digestivo.

Comprimidos con revestimiento entérico. Los comprimidos con revestimiento entérico son un buen ejemplo del empleo de revestimientos-barrera para controlar el lugar de liberación de un fármaco oral. Los revestimientos entéricos están diseñados para resistir el pH bajo de los líquidos gástricos y romperse o disolverse cuando el comprimido pasa al duodeno, donde el pH es más alto. Pueden utilizarse como revestimiento entérico polímeros como acetato de ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros del ácido metacrílico y sus ésteres, y acetato de ftalato de polivinilo. Todos estos materiales resisten el pH gástrico, pero se disuelven rápidamente a pH menos ácidos (en torno a 5), como los del intestino delgado. Lo ideal es que los revestimientos entéricos comiencen a disolverse a un pH de 5, con el fin de asegurar la disponibilidad de los fármacos que se absorben fundamentalmente en la región proximal del intestino delgado. El revestimiento entérico consigue, por tanto, retrasar la liberación de un fármaco hasta que la forma farmacéutica llegue al intestino delgado. Esta liberación retardada protege a los fármacos que, de otro modo, se destruirían en caso de liberarse en el líquido gástrico. Por tanto, el revestimiento entérico sirve para mejorar la biodisponibilidad oral de estos fármacos respecto a la que presentan cuando se administran mediante comprimidos convencionales. El revestimiento entérico protege también al estómago frente a fármacos que pueden provocar náuseas o irritación de la mucosa (p. ej., aspirina, ibuprofeno) si se liberasen en ese lugar.

Además de la protección ofrecida por el revestimiento entérico, la liberación retardada del fármaco también produce un retraso significativo del comienzo de la respuesta terapéutica de un fármaco. El comienzo de la respuesta terapéutica depende en gran medida del tiempo de permanencia del comprimido con revestimiento entérico en el estómago. El vaciamiento gástrico de estos comprimidos es un proceso de todo-o-nada, es decir, el comprimido o está en el estómago o está en el duodeno. En consecuencia, el fármaco o se está liberando o no se está liberando. El tiempo de permanencia de un comprimido con revestimiento entérico intacto en el estómago puede variar desde 5 minutos hasta varias horas (véase Capítulo 16). Por ello se observa una considerable variación intra e interindividual en el comienzo de la acción terapéutica de los fármacos administrados mediante comprimidos con revestimiento entérico.

La formulación de un producto con revestimiento entérico en forma de pequeños gránulos con su propio revestimiento entérico, contenidos dentro de una cápsula de gelatina dura de disolución rápida o de un comprimido de desintegración rápida, elimina en gran medida la dependencia de este tipo de forma farmacéutica del proceso de vaciado gástrico de todo-o-nada que se observa con los comprimidos de revestimiento intacto normales (monolíticos). Si los gránulos revestidos o bolitas son lo bastante pequeños (menores de 1 mm de diámetro), podrán pasar del estómago al intestino con los líquidos. Por ello, los gránulos de revestimiento entérico pasan del estómago al intestino de forma gradual pero continua. Este tipo de liberación evita también que toda la dosis se libere en el duodeno, como ocurre con los comprimidos con revestimiento entérico. De este modo la mucosa intestinal no queda expuesta localmente a una concentración potencialmente tóxica del fármaco.

En el Capítulo 28 se proporciona más información sobre los comprimidos revestidos y multiparticulados.

Influencia de los excipientes en las formas farmacéuticas convencionales

Los fármacos no se administran casi nunca solos, sino en formas farmacéuticas que generalmente consisten en un fármaco (o fármacos) junto con un número variable de otras sustancias (llamadas ***excipientes***). Los excipientes se añaden a la formulación para facilitar la preparación, la aceptación por los pacientes y el funcionamiento de la forma farmacéutica como sistema de administración del fármaco. Entre los excipientes hay agentes desintegradores, diluyentes, lubricantes, sustentadores, emulsionantes, saborizantes, colorantes, estabilizadores químicos, etc. Aunque históricamente los excipientes se consideraban inertes, ya que por sí mismos no ejercen ninguna acción terapéutica o biológica, ni modifican la acción biológica del fármaco presente en la forma farmacéutica, actualmente se considera que pueden influir sobre la velocidad o la magnitud de la absorción del fármaco. Por ejemplo, la posible influencia de los excipientes sobre la biodisponibilidad de un fármaco se ha puesto de manifiesto por la formación de complejos fármaco-excipiente poco solubles y no absorbibles entre tetraciclinas y fosfato dicálcico, entre anfetamina y carboximetilcelulosa sódica y entre fenobarbitona y polietilenglicol 4000.

Diluyentes

El ejemplo clásico de la influencia que los excipientes utilizados como diluyentes pueden tener sobre la biodisponibilidad de un fármaco es el brote australiano de intoxicaciones por difenilhidantoína de pacientes epilépticos a consecuencia de una modificación del diluyente de las cápsulas de difenilhidantoína sódica. Muchos pacientes epilépticos que habían permanecido en situación estable con cápsulas de difenilhidantoína sódica que contenían como diluyente sulfato cálcico dihidratado presentaron datos clínicos de sobredosificación de difenilhidantoína al tomar cápsulas de difenilhidantoína sódica que contenían como diluyente lactosa, a pesar de que la cantidad de fármaco en ambas formulaciones era idéntica. Más tarde se demostró que el excipiente sulfato cálcico dihidrato había reducido la absorción gastrointestinal de difenilhidantoína, probablemente porque parte de la dosis administrada formaba un complejo calcio-difenilhidantoína poco absorbible. Por tanto, aunque con la dosis y la frecuencia de administración de las cápsulas de difenilhidantoína sódica con sulfato cálcico dihidrato se lograban concentraciones terapéuticas de difenilhidantoína en pacientes epilépticos, la eficiencia de la absorción del fármaco estaba disminuida por la incorporación de ese excipiente en las cápsulas de gelatina dura. Cuando el sulfato cálcico dihidrato fue sustituido por lactosa sin modificar la cantidad de fármaco en cada cápsula, ni la frecuencia de administración, la biodisponibilidad de difenilhidantoína aumentó. En muchos pacientes las concentraciones plasmáticas superaron la concentración segura máxima y dieron lugar a efectos secundarios indeseables.

Surfactantes

Los surfactantes se emplean a menudo en las formas farmacéuticas como emulsionantes, solubilizantes, estabilizantes de la suspensión o humectantes. Sin embargo, los surfactantes no pueden considerarse, en general, excipientes «inertes», ya que han demostrado ser capaces de aumentar, disminuir o no tener efecto alguno sobre el paso de los fármacos a través de las membranas biológicas.

Los monómeros de surfactante tienen la capacidad de alterar la integridad y el funcionamiento de una membrana biológica. Este efecto tendería a favorecer la penetración del fármaco y, por tanto, su absorción a través de la barrera gastrointestinal, pero también puede dar lugar a efectos secundarios indeseables. La absorción puede resultar inhibida a consecuencia de la incorporación de un fármaco a micelas de surfactante. Si estas micelas de surfactante no son absorbidas, como suele ocurrir habitualmente, la solubilización del fármaco puede provocar una disminución de la concentración de fármaco «libre» en los líquidos gastrointestinales disponible para ser absorbido. La inhibición de la absorción de un fármaco en presencia de concentraciones micelares de surfactante afectará sobre todo a los fármacos que son solubles normalmente, es decir, en ausencia de surfactante, en los líquidos gastrointestinales. Por el contrario, en el caso de los fármacos poco solubles, cuya absorción está limitada por la velocidad de disolución, el aumento de la solubilidad de saturación del fármaco debido a la solubilización en las micelas de surfactante podría lograr que la disolución y, por tanto, la absorción sean más rápidas.

La liberación de fármacos poco solubles a partir de comprimidos y cápsulas de gelatina dura puede facilitarse añadiendo surfactantes a sus formulaciones. La capacidad de los surfactantes para reducir la tensión de las superficies de contacto sólido/líquido permite a los líquidos gastrointestinales humectar con mayor eficacia los sólidos y permite, por tanto, que establezcan un contacto más íntimo con las formas farmacéuticas sólidas. Este efecto humectante puede facilitar la penetración de los líquidos gastrointestinales en la masa del contenido de la cápsula que suele quedar tras la disolución de la cubierta de gelatina dura, o reducir la tendencia de las partículas de fármacos poco solubles a agregarse en los líquidos gastrointestinales. En ambos casos, el aumento resultante de la superficie total eficaz de fármaco en contacto con los líquidos gastrointestinales tendería a aumentar las velocidades de disolución y absorción del fármaco. Es interesante recordar que la mejor absorción gastrointestinal de fenacetina en seres humanos al aña-

dir polisorbato-80 a una suspensión acuosa de este fármaco se atribuyó a que el surfactante impedía la agregación y, por tanto, aumentaba la superficie eficaz y la velocidad de disolución de las partículas de fármaco en los líquidos gastrointestinales.

Los posibles mecanismos a través de los cuales los surfactantes influyen sobre la absorción de un fármaco son variados y raramente actúa uno solo. En la mayoría de los casos el efecto global sobre la absorción del fármaco se debe a múltiples acciones distintas del surfactante (algunas de las cuales pueden tener efectos opuestos sobre la absorción) y el efecto observado dependerá de cuál de las diferentes acciones predomina sobre las demás. La capacidad de un surfactante para influir sobre la absorción de un fármaco dependerá también de sus características fisicoquímicas y de su concentración, de la naturaleza del fármaco y del tipo de membrana biológica implicada.

Lubricantes

Tanto los comprimidos como las cápsulas deben contener lubricantes en su formulación para reducir la fricción entre las superficies pulverulentas y metálicas durante su fabricación. Los lubricantes suelen ser de naturaleza hidrófoba. Habitualmente se emplea estearato magnésico como lubricante durante las operaciones de compresión de comprimidos y de relleno de las cápsulas. Su naturaleza hidrófoba a menudo retrasa la penetración de los líquidos en los ingredientes de la cápsula, por lo que al disolverse la cubierta en los líquidos gastrointestinales queda un tapón con la forma de la cápsula, sobre todo cuando el contenido se ha introducido mecánicamente en forma de tapón consolidado (Capítulo 29). Pueden observarse disminuciones similares de la velocidad de disolución cuando se incluye estearato magnésico en los comprimidos. Sin embargo, estos efectos suelen compensarse añadiendo un agente humectante (es decir, un surfactante hidrosoluble) y empleando un diluyente hidrófilo.

Desintegrantes

Los desintegrantes son necesarios para romper las cápsulas, los comprimidos y los gránulos en partículas primarias de polvo con el fin de aumentar la superficie de fármaco expuesta a los líquidos gastrointestinales. Un comprimido que no se desintegra o que lo hace lentamente puede hacer que la absorción sea incompleta o retrasar el comienzo de acción del fármaco. La fuerza de compactación empleada al fabricar el comprimido puede influir sobre la desintegración: en general, cuanto mayor sea la fuerza, menor será el tiempo de desintegración. Incluso ligeros cambios en la formulación pueden tener efectos importantes sobre la disolución y la biodisponibilidad. Un ejemplo clásico es tolbutamida; se administraron a voluntarios sanos dos formulaciones, el producto comercial y la misma formulación, pero con la mitad de desintegrante. Ambos comprimidos se desintegraron *in vitro* en menos de 10 minutos, cumpliendo así las especificaciones de la farmacopea, pero el comprimido comercial presentó una biodisponibilidad significativamente mayor y una mayor respuesta hipoglucemiante.

Potenciadores de la viscosidad

Al elaborar formas farmacéuticas líquidas orales se suelen emplear potenciadores de la viscosidad para mejorar propiedades como la palatabilidad, la facilidad para verter el líquido y, en el caso de las suspensiones, la velocidad de sedimentación de las partículas dispersadas. Los potenciadores de la viscosidad suelen ser polímeros hidrófilos.

Existen numerosos mecanismos a través de los cuales un potenciador de la viscosidad puede modificar la absorción gastrointestinal de un fármaco. La formación de complejos entre un fármaco y un polímero hidrófilo podría reducir la concentración de fármaco disponible para ser absorbido. La administración de soluciones o suspensiones viscosas puede aumentar la viscosidad del contenido gastrointestinal. Esto podría reducir la velocidad de disolución o disminuir la rapidez de la llegada de las moléculas a la membrana absortiva.

Normalmente, una disminución de la velocidad de disolución no sería aplicable a las formas farmacéuticas en solución, salvo que la dilución de la solución administrada en los líquidos gastrointestinales provocase la precipitación del fármaco.

En el caso de las suspensiones que contienen fármacos cuya biodisponibilidad depende de la velocidad de disolución, un aumento de la viscosidad podría provocar una disminución de la velocidad de disolución del fármaco en el tubo digestivo.

Resumen

Además de los factores fisiológicos y farmacológicos, las formas farmacéuticas también pueden influir en gran medida sobre la velocidad y magnitud de la absorción. A menudo están diseñadas para hacerlo. Sin embargo, incluso en el caso de las formas farmacéuticas convencionales, es importante considerar si un cambio en la forma farmacéutica o en los excipientes afectaría a la biodisponibilidad del fármaco. Algunos fármacos serán más susceptibles que otros de ver modificadas su velocidad y magnitud de absorción con los cambios de forma farmacéutica: esto dependerá de las propiedades biofarmacéuticas del fármaco (véase Capítulo 18).

REFERENCIAS

Barry, M., Gribous, Back D., Mulcahy F. (1997) Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* **32** (3) 194–209.

Dressman, J.B., Amidon, G.L., Reppas, C., Shah, V.P. (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption; immediate release dosage forms. *Pharm. Res*, **15**, 11–22.

Drewe, J., Meier, R., Vonderscher, J., Kiss, D., Posanki, U., Kissel, T., Gyr, K. (1992). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 60.

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998). Physicochemical principles of Pharmacy, 3rd edn. Macmillan Press.

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. and Feeney, P.J. (1997) Experimental and computational approaches to estimate the solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Del. Rev.* **23**, 3–29.

Loper, A., Hettrick, L., Novak, L., Landis, E., Yeh, S., Asgharnejad, M., Gehret, J. and Ostovic, D. (1999) Factors influencing the absorption of an HIV protease inhibitor analogue of indinavir in beagle dogs. *AAPS Pharm. Sci.*, 4243.

Naylor, L.J. et al. (1995) Dissolution of steroids in bile salt and lecithin solutions, with references to bile salt concentrations in the GI tract. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 346–353.

Panchagnula, R. and Thomas, N.S. (2000) Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. *Int. J. Pharm.*, **201**, 131–150.

Perry, C.M. Noble, S. (1998) Saquinavir soft-gel capsule formulation. A review of its use in patients with HIV infection. *Drugs* (3) 461–486.

Russell T.L. et al (1994). Influence of gastric pH and emptying on dipyridamole absorption. *Pharm. Res.*, **11**; 136–143.

Sevelius, H. et al. (1980); Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 259.

Taylor, D.C., Pownall, R., Burke, W. (1985). Absorption of beta-adrenoceptor antagonists in the rat in situ small intestine. *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 280–283.

Terjarla, S., Puranjoti, P., Kasina, P., Mandal, J. (1998) Preparation, characterisation and evaluation of miconazole–cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery. *J. Pharm. Sci.*, **87**; 425–429.

BIBLIOGRAFÍA

Brayden, D. (1997) Human intestinal epithelial monolayers as prescreens for oral drug delivery. *Pharm. News*, **4** (1). 11–13.

Dressman, J.B., Amidon, G.L., Reppas, C., Shah, V.P. (1998). Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption; immediate release dosage forms. *Pharm. Res*, **15**, 11–22.

Lennernäs, H. (1998) Human intestinal permeability. *J. Pharm. Sci.*, **87**, 403–410.

vander Meer, J.W., Keuning, J.J., Scheijgrond, H.W., Heykants, J., Van Cutsem J., Brugmans, J. (1980) The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole. *Antimicrob. Chemother*, **6** (4). 552–554.

18

Evaluación de las propiedades biofarmacéuticas

Marianne Ashford

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 254

Evaluación de las principales propiedades biofarmacéuticas 255
Liberación del fármaco de la forma farmacéutica a la solución 255
Estabilidad en los líquidos fisiológicos 256
Permeabilidad 257
Coeficientes de partición 258
Técnicas con cultivos celulares 258
Técnicas tisulares 260
Estudios de perfusión 261
Evaluación de la permeabilidad en seres humanos 262
Estudios de perfusión intestinal 262
Métodos no invasivos 262
Metabolismo presistémico 263

Evaluación de la biodisponibilidad 263
Curvas concentración plasmática-tiempo 263
Concentración plasmática eficaz (o terapéutica) mínima 264
Concentración segura máxima 264
Ventana terapéutica 264
Comienzo de acción 265
Duración 265
Concentración máxima 265
Tiempo de concentración máxima 265
Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo 265
Utilización de las curvas de concentración plasmática-tiempo del fármaco en los estudios de biodisponibilidad 265
Curvas de excreción urinaria acumulada del fármaco 266
Utilización de las curvas de excreción urinaria del fármaco en los estudios de biodisponibilidad 267
Biodisponibilidad absoluta y relativa 268
Biodisponibilidad absoluta 268
Biodisponibilidad relativa 269
Bioequivalencia 270

Evaluación del lugar de liberación *in vivo* 273

Esquema de clasificación biofarmacéutica 273
Fármacos de clase I 273
Fármacos de clase II 273
Fármacos de clase III 273
Fármacos de clase IV 273

Resumen 274

Referencias 274

INTRODUCCIÓN

La biofarmacia se ocupa de los factores que influyen sobre la velocidad y magnitud de la absorción farmacológica. Como se expuso en los Capítulos 16 y 17, los factores que influyen sobre la liberación de un fármaco de su forma farmacéutica, su disolución en los líquidos fisiológicos, su estabilidad en esos líquidos, su permeabilidad a través de las membranas biológicas más importantes y su metabolismo presistémico, condicionarán la velocidad y magnitud de la absorción del fármaco (Figura 18.1). Una vez absorbido hacia la circulación sistémica, la distribución del fármaco en los tejidos corporales (incluido su lugar de acción), su metabolismo y su eliminación son descritos por la farmacocinética del compuesto. La farmacocinética del compuesto influirá sobre la duración y magnitud del efecto terapéutico o de la respuesta al compuesto, es decir, sobre su farmacodinamia (véase Capítulo 15).

Las principales propiedades biofarmacéuticas que pueden ser medidas y que, por tanto, permiten conocer mejor la absorción de un fármaco son:

- Liberación de la forma farmacéutica a la solución en el lugar de absorción.
- Estabilidad en los líquidos fisiológicos.
- Permeabilidad.
- Posibilidad de aclaramiento presistémico.

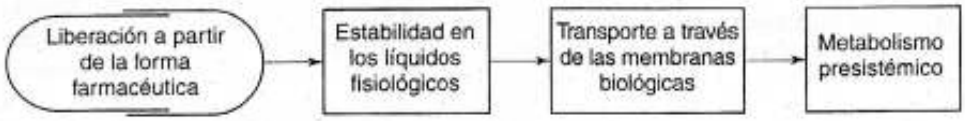


Figura 18.1 Principales propiedades biofarmacéuticas que influyen sobre la absorción farmacológica.

Dado que la mayoría de los fármacos se administran a través de la boca, estas propiedades se analizarán para la vía oral. La biodisponibilidad de un compuesto es una medida global de su disponibilidad en la circulación sistémica, por lo que también se analizará la evaluación de la biodisponibilidad. Otros métodos para evaluar el rendimiento de las formas farmacéuticas *in vivo* serán mencionados brevemente. Se comentará también el esquema de clasificación biofarmacéutica, que clasifica a los fármacos en función de dos de sus principales propiedades biofarmacéuticas, la solubilidad y la permeabilidad.

EVALUACIÓN DE LAS PRINCIPALES PROPIEDADES BIOFARMACÉUTICAS

Liberación del fármaco de la forma farmacéutica a la solución

Tal y como se señala en el Capítulo 17 y en la Parte 4 de este texto, las formas farmacéuticas suelen estar diseñadas para facilitar la liberación del fármaco a partir de ellas. Por ejemplo, los comprimidos de liberación inmediata deben desintegrarse en partículas farmacológicas primarias. Por otro lado, las suspensiones no deben ser tan densas que impidan la difusión del fármaco a partir de las partículas sólidas.

La solubilidad de un fármaco a los distintos pH del tubo digestivo será uno de los principales indicadores de si la disolución es el factor limitante de la velocidad de la absorción. La solubilidad a los distintos pH del tubo digestivo puede determinarse midiendo la solubilidad en equilibro en distintos tampones o mediante un método de titulación con ácido o base.

Los métodos para medir la velocidad de disolución de un fármaco (velocidad de disolución intrínseca) o de sus distintas formulaciones se explican en los Capítulos 8 y 2, respectivamente.

El objetivo de la prueba de disolución es hallar una característica *in vitro* de una posible formulación que refleje su rendimiento *in vivo*. Históricamente, las pruebas de disolución se han desarrollado sobre todo con fines de control de calidad y para ayudar a desarrollar nuevas formulaciones, más que para predecir el rendimiento *in vivo* del producto. Las pruebas tienden a realizarse de forma estandarizada (volúmenes, velocidad de agitación, etc.) y en condiciones de sumidero. Estas condiciones no son representativas de las condiciones fisiológicas, por lo que pueden no correlacionarse adecuadamente con la situación *in vivo*.

Al diseñar una prueba de disolución para evaluar la liberación de un fármaco desde una perspectiva biofarmacéutica, es importante reproducir lo mejor posible las condiciones del tubo digestivo. Los clínicos cada vez confían más en las pruebas de disolución para establecer correlaciones *in vitro/in vivo* entre la liberación del fármaco de la forma farmacéutica y su absorción. Si se consigue esto, la prueba de disolución podría sustituir a algunos de los estudios *in vivo* que es necesario realizar durante el desarrollo y el registro del producto. Gracias a estas correlaciones se pueden reducir el uso de animales para evaluar las formulaciones y el tamaño y número de estudios clínicos costosos para evaluar la biodisponibilidad.

La correlación *in vitro/in vivo* sólo puede establecerse para los fármacos cuya disolución es el paso limitante de la velocidad del proceso de absorción. La determinación de los perfiles completos de disolución de estos fármacos en diferentes medios representativos de situaciones fisiológicas ayudará a conocer mejor los factores que influyen sobre la velocidad y magnitud de la absorción. Los perfiles pueden emplearse también para obtener una correlación *in vitro/in vivo*. Para ello hay que disponer de al menos tres lotes que difieran en su comportamiento, tanto *in vivo* como *in vitro*. Las diferencias entre los perfiles *in vivo* deben reflejarse también en las formulaciones *in vitro*. Normalmente, las condiciones de la prueba *in vitro* pueden modificarse para que se correspondan con los datos *in vivo*, con el fin de lograr una correlación. A menudo se observa que una prueba de disolución *in vitro* bien diseñada resulta más sensible y discriminativa que la prueba *in vivo*. Desde el punto de vista de la calidad, es preferible un método de disolución más discriminativo, ya que la prueba indicará posibles cambios a realizar en el producto antes de que se realicen los estudios *in vivo*.

Una disolución de ácido clorhídrico a pH 1,2 puede simular el ácido gástrico y una solución tamponada con fosfato a pH 6,8 puede simular el líquido intestinal. Sin embargo, los medios de disolución más parecidos a los fisiológicos pueden lograr unas condiciones más representativas. Dressman y cols. (1998) estudiaron con detalle un amplio número de parámetros fisiológicos y sugirieron cuatro medios más adecuados para simular las condiciones gástricas e intestinales en ayunas y en estado posprandial. Cada uno de estos medios tiene en cuenta no sólo el pH de los líquidos en cada estado, sino su composición iónica, tensión superficial, capacidad de tampón y contenido en bilis y lecitina. Las Tablas 18.1 a 18.3 muestran las composiciones propuestas para el

Tabla 18.1 Disolución para simular las condiciones gástricas en fase de ayuno (propuesta por Dressman y cols., 1998)

Componente	Concentración/cantidad
Ácido clorhídrico	0,01-0,05 M
Lauril sulfato sódico	2,5 g
Cloruro sódico	2 g
Agua destilada	c.s.p. 1.000 ml

Tabla 18.2 Disolución para simular las condiciones intestinales en fase de ayuno (propuesta por Dressman y cols., 1998)

Componente	Concentración/cantidad
Fosfato potásico dihidrogenado	0,029 M
Hidróxido sódico	c.s.p. pH 6,8
Taurocolato sódico (sal biliar)	5 mM
Lecitina	1,5 mM
Cloruro potásico	0,22 M
Agua destilada	c.s.p. 1.000 ml

pH = 6,8, osmolaridad = 280-310 mOsm.
Capacidad de tamponamiento = 10 ± 2 mEq/l/pH.

Tabla 18.3 Disolución para simular las condiciones intestinales en fase posprandial (propuesta por Dressman y cols., 1998)

Componente	Concentración/cantidad
Ácido acético	0,144 M
Hidróxido sódico	c.s.p. pH 5
Taurocolato sódico (sal biliar)	15 mM
Lecitina	4 mM
Cloruro potásico	0,19 M
Agua destilada	c.s.p. 1.000 ml

pH = 5, osmolaridad = 485-535 mOsm.
Capacidad de tamponamiento = 76 ± 2 mEq/l/pH.

liquido gástrico en ayunas y para los líquidos intestinales en estado posprandial y en ayunas.

En estado posprandial las condiciones gástricas dependen mucho de la composición de la comida ingerida, por lo que son difíciles de simular. Para obtener una mejor correlación *in vitro/in vivo*, se ha sugerido un método que simula las características del líquido gástrico en estado posprandial, consistente en homogeneizar la comida que se va a utilizar en el estudio clínico y diluirla con agua. También se ha utilizado leche de larga duración para simular las condiciones gástricas en estado posprandial.

Se ha propuesto que la duración de la prueba de disolución dependa del lugar de absorción del fármaco y del momento de la administración. Así, para diseñar una prueba de disolución es conveniente conocer en cierta medida o predecir las propiedades de permeabilidad del fármaco. Si, por ejemplo, el fármaco se absorbe en el intestino proximal y probablemente se administre en ayunas, las condiciones de disolución más adecuadas pueden ser una prueba corta (unos 15-30 minutos) en un medio que simule el líquido gástrico en estado de ayunas (véase Tabla 18.1). Si, por el contrario, se aconseja administrar un fármaco con alimentos y se sabe que se absorbe bien a lo largo de todo el tubo digestivo, sería más adecuada una prueba de disolución más larga, quizás de varias horas de duración, con varios medios, uno para simular el líquido gástrico en estado posprandial, otro para el líquido intestinal posprandial y otro para el líquido intestinal en ayunas.

El volumen y la agitación del contenido gástrico e intestinal varían enormemente, sobre todo entre los estados de ayunas y posprandial, por lo que es difícil escoger un volumen y un grado de agitación representativos. En las últimas normativas *(«Guidances for Industry»)*(1997) para las pruebas de disolución de formulaciones orales sólidas de liberación inmediata de la *Food and Drug Administration* se aconsejan volúmenes de 500, 900 o 1.000 ml y una agitación suave.

Estabilidad en los líquidos fisiológicos

La estabilidad de los fármacos en los líquidos fisiológicos (en el caso de los fármacos orales, los líquidos gastrointestinales) depende de dos factores: la estabilidad química del fármaco a los distintos pH del tubo digestivo, es decir, el perfil de estabilidad del fármaco entre los pH de 1 a 8 y su susceptibilidad a la degradación enzimática por los líquidos gastrointestinales. En los Capítulos 7 y 8 se explican métodos para evaluar la estabilidad química de un fármaco. La estabilidad de un fármaco en los líquidos gastrointestinales puede estudiarse con medios gástricos e intestinales simulados o bien obteniendo líquidos gastrointestinales humanos o de animales. Este último método proporciona una determinación menos precisa de la estabilidad gastrointestinal, pero se parece más a las condiciones *in vivo*. En general, el fármaco se incuba con líquido real o simulado a 37 °C durante 3 horas y se analiza la cantidad de fármaco. Una pérdida superior al 5% indica una posible inestabilidad. Muchos de los métodos de permeabilidad descritos más adelante pueden utilizarse para detectar si un fármaco determinado presenta problemas de estabilidad gastrointestinal.

Para los fármacos que todavía permanecen en la luz gastrointestinal al llegar a la región del colon hay que

tener en cuenta la resistencia a las enzimas bacterianas presentes en esta parte del intestino. Las enzimas bacterianas pueden realizar múltiples reacciones. Los fármacos poco solubles pueden llegar en cantidad significativa a la luz del colon. Si un fármaco de absorción gastrointestinal puede ser degradado o metabolizado por las enzimas bacterianas del tubo digestivo, su absorción y, por tanto, su biodisponibilidad, pueden verse reducidas. Por ello es necesario evaluar el potencial de degradación o metabolismo por las enzimas bacterianas de los productos de liberación sostenida o controlada diseñados para liberar el fármaco a lo largo de todo el tubo digestivo. Si el fármaco se metaboliza a un metabolito absorbible, debe considerarse el riesgo de toxicidad de este metabolito.

Permeabilidad

Existen numerosas técnicas para calcular o determinar la velocidad de paso a través de membranas que pueden utilizarse para estudiar la absorción oral en seres humanos. Estas técnicas van desde predicciones por ordenador (en silicio) hasta métodos fisicoquímicos y biológicos. Los métodos biológicos pueden subdividirse en métodos *in vitro, in situ* e *in vivo*. En general, cuanto más compleja es una técnica, más información permite obtener y más precisa es la evaluación de la absorción oral en seres humanos. Estas técnicas se resumen en la Tabla 18.4. Algunas de las más empleadas se exponen a continuación.

Tabla 18.4 Algunos de los modelos disponibles para predecir o medir la absorción farmacológica

Tipo de modelo	Modelo	Descripción
Informático	cLog*P*	Programas informáticos comerciales que calculan el coeficiente de partición octanol/agua mediante análisis de la molécula en fragmentos, método conocido como de Leo-Hansch
	mLog*P*	Método para calcular log *P*, conocido como método de Moriguchi (véase el texto)
Fisicoquímico	Coeficiente de partición	Medición de la lipofilia de un fármaco, generalmente mediante el método del matraz de agitación con octanol y un medio acuoso
	Membrana artificial inmovilizada	Mide la partición en una fase lípida más sofisticada, sobre una columna de HPLC
Cultivo celular	Monocapa Caco-2	Mide el transporte a través de monocapas de células de adenocarcinoma de colon humanas diferenciadas
	HT-29	Mide el transporte a través de una monocapa de células polarizadas con células productoras de mucina
Tejidos extirpados	Células	Mide la captación por suspensiones celulares, por ejemplo eritrocitos
	Células recién aisladas	Mide la captación por enterocitos; sin embargo, estas células son difíciles de preparar y su vida es corta
	Vesículas de membrana	Mide la captación por vesículas de la membrana del borde en cepillo preparadas a partir de frotis intestinales o enterocitos aislados
	Bolsas evertidas	Mide la captación en segmentos intestinales evertidos
	Anillos intestinales evertidos	Estudia la cinética de captación por la mucosa intestinal
	Placas aisladas	Mide el transporte a través de láminas de intestino
Estudios *in situ*	Perfusión *in situ*	Mide la desaparición del fármaco de una perfusión de asa cerrada o abierta de segmentos intestinales en animales anestesiados
	Intestino perfundido vascularmente	Mide la desaparición del fármaco de la perfusión y su aparición en la sangre
Estudios *in vivo*	Asa intestinal	Mide la desaparición del fármaco de la perfusión en un asa intestinal en un animal despierto
Datos humanos	Loc-I-Gut	Mide la desaparición del fármaco de una perfusión en el intestino humano
	Cápsula de alta frecuencia	Método no invasivo; mide el fármaco en la circulación sistémica
	Cápsula InteliSite	Método no invasivo; mide el fármaco en la circulación sistémica
	Biodisponibilidad	Análisis de datos farmacocinéticos

Coeficientes de partición

Una de las principales propiedades de una molécula que pueden predecirse o determinarse es su coeficiente de partición entre una fase de aceite y otra de agua (log *P*). Este coeficiente mide la lipofilia de la molécula y permite predecir con qué facilidad atravesará las membranas biológicas. Como se explicó en el Capítulo 17, para la fase lípida suele emplearse como disolvente octanol, debido a sus propiedades similares a las de las membranas biológicas. Si la fase acuosa tiene un pH determinado, se mide el coeficiente de distribución a ese pH (log *D*); este coeficiente indica el grado de ionización de la molécula a ese pH. En el caso de un fármaco que sea un ácido débil o una base débil, el log *D* medido al pH intestinal (p. ej., 6,8) puede predecir mejor la capacidad del fármaco de cruzar la membrana lipídica gastrointestinal que su coeficiente de partición, log *P*, ya que este último no tiene en cuenta el grado de ionización.

Uno de los métodos más empleados para determinar los coeficientes de partición es el método del matraz de agitación. Éste se basa en la distribución en equilibrio de un fármaco entre una fase acuosa y otra lipídica. Antes del experimento la fase acuosa debe estar saturada con la fase lipídica y viceversa. El experimento debe llevarse a cabo a temperatura constante. Se añade el fármaco a la fase acuosa y a la fase lipídica que, en el caso del octanol, al ser menos denso que el agua, se situará por encima del agua. Se mezcla el sistema y luego se deja que alcance el equilibrio (generalmente al menos 24 horas). Se separan las dos fases, se mide la concentración del fármaco en cada fase y se calcula el coeficiente de partición (Figura 18.2). Como se señala en el Capítulo 17, dentro de una serie homóloga, al aumentar la lipofilia (log *P*/*D*) tiende a aumentar la absorción. Es poco probable que una molécula atraviese una membrana (es decir, que se absorba mediante la vía transcelular pasiva) si su log *P* es menor de 0.

En vez de determinar directamente log *P* se pueden utilizar métodos informáticos para calcularlo; existen varios paquetes de software que permiten hacerlo. La correlación entre los valores calculados y medidos es razonablemente buena. Log *P* puede calcularse dividiendo la molécula en fragmentos y calculando la contribución de cada fragmento a la lipofilia global (a menudo llamada cLog *P*). Otro método utilizado para calcular log *P* es el de Moriguchi, que emplea 13 parámetros para obtener el coeficiente de partición, entre ellos el número de átomos hidrófobos e hidrófilos, los efectos de proximidad, los enlaces no saturados, los enlaces intramoleculares, las estructuras en anillo, las propiedades anfóteras y varias funcionalidades específicas. A este coeficiente se le suele denominar mLog*P*. Estos métodos son muy útiles en la investigación de nuevos fármacos, ya que permiten obtener una estimación de la lipofilia de muchas moléculas antes de que sean sintetizadas.

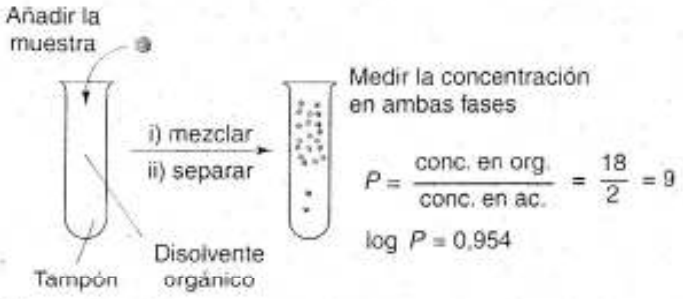


Figura 18.2 Esquema del método del matraz de agitación para determinar el coeficiente de partición.

Otro método fisicoquímico más sofisticado para conocer cómo se distribuirá un fármaco en una fase lipófila es estudiar cómo queda retenida la molécula en una columna de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Las columnas de HPLC pueden simplemente revestirse con octanol para simular la partición octanol-agua, o pueden diseñarse sistemas más sofisticados para simular membranas biológicas, por ejemplo la membrana artificial inmovilizada (MAI). Esta técnica mide cómo un soluto (p. ej., un fármaco) de la fase acuosa pasa a las membranas biológicas (es decir, queda retenido en la columna). Se han obtenido buenas correlaciones entre estos métodos y los métodos biológicos para calcular *in vivo* la absorción pasiva transcelular del fármaco.

Técnicas con cultivos celulares

En las últimas décadas se han utilizado cada vez más las técnicas con cultivos celulares para determinar la absorción intestinal de moléculas; actualmente se aceptan como modelo de la absorción.

La línea celular más utilizada es Caco-2. Las células Caco-2 son una línea de células del carcinoma de colon humano que fueron propuestas como modelo para la absorción oral de fármacos por Hidalgo en 1989. En cultivo, las células Caco-2 se diferencian espontáneamente formando una monocapa de enterocitos polarizados. Estos enterocitos se parecen a los del intestino delgado, ya que poseen microvellosidades y muchos de los sistemas de transporte presentes en el intestino delgado, por ejemplo los de azúcares, aminoácidos, péptidos y el contratransportador P-glucoproteína. Las células Caco-2 adyacentes se unen mediante uniones estrechas. Estas uniones estrechas son más parecidas a las del colon que a las del intestino delgado, que son más permeables.

Se pueden realizar muchas variaciones al hacer experimentos de transporte con monocapas de Caco-2. En general, las células se cultivan sobre soportes porosos, habitualmente durante 15-21 días, en medios de cultivo celular típicos, como Dulbecco's Modified Eagle Medium complementado con un 20% de suero fetal bovino, un 1% de aminoácidos no esenciales y L-glutamina 2 mM. Las células se cultivan a 37 °C en dióxido de carbono al 10% y con una humedad relativa del 95%. El

medio de cultivo se sustituye al menos dos veces por semana. Los experimentos de transporte se realizan sustituyendo el medio de cultivo por tampones, generalmente Hanks Balanced Salt Solution ajustada a pH 6,5 en la superficie apical y Hanks Balanced Salt Solution ajustada a pH 7,4 en la superficie basolateral (Figura 18.3).

Tras un breve periodo de incubación, generalmente de unos 30 minutos, durante el cual las células se mantienen a 37 °C en un baño de agua en movimiento, los tampones son sustituidos por nuevos tampones y se añade una solución diluida del fármaco en el compartimento apical. A intervalos regulares se determina la concentración del fármaco en el compartimento basolateral. El coeficiente de permeabilidad aparente a través de las células puede calcularse como sigue:

$$P_{app} = dQ/dt(1/C_0A) \qquad (18.1)$$

donde P_{app} es el coeficiente de permeabilidad aparente (cm/s), dQ/dt es la velocidad de transporte del fármaco (μg/s), C_0 es la concentración inicial en el compartimento donante (μg/ml) y A es la superficie de la monocapa (cm^2).

Para comprobar si la monocapa ha mantenido su integridad durante todo el proceso de transporte se añade a la superficie apical un marcador de la absorción paracelular, como manitol, a menudo radiomarcado para facilitar su medición. Si menos del 2% del manitol atraviesa la monocapa en una hora, la monocapa ha mantenido su integridad. Otro modo de comprobar la integridad de la monocapa es determinar la resistencia transepitelial, o RTE.

Para utilizar las células Caco-2 como modelo de absorción es necesario elaborar una curva de calibración. Ésta se realiza con compuestos cuya absorción en los seres humanos es conocida. La Figura 18.4 muestra la forma de la curva que representa la fracción absorbida en seres humanos frente al coeficiente de permeabilidad en las células Caco-2. Dado que las células son sistemas biológicos y que pequeños cambios en su origen, método de cultivo o en la forma en que se realiza el experimento

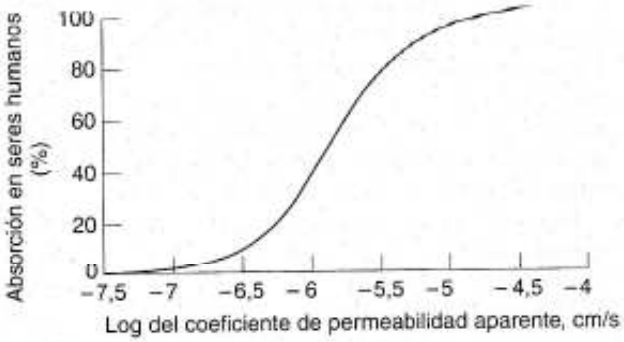


Figura 18.4 Relación entre la fracción absorbida en seres humanos y el coeficiente de permeabilidad aparente en las células Caco.

de transporte pueden influir mucho sobre la permeabilidad aparente para un fármaco, esta curva puede desplazarse significativamente hacia la derecha o hacia la izquierda, o modificar su pendiente. Por tanto, al realizar experimentos con células Caco-2 es importante estandarizar el procedimiento en cada laboratorio y calibrarlo regularmente con una serie de compuestos normalizados.

Las monocapas de Caco-2 pueden emplearse también para dilucidar el mecanismo de la permeabilidad. Si se observa que el coeficiente de permeabilidad aparente aumenta linealmente al aumentar la concentración del fármaco (es decir, el transporte no está saturado), no varía cuando el transporte del fármaco se produce de la parte apical a la basolateral o de la basolateral a la apical, y es independiente del pH, se puede llegar a la conclusión de que el transporte es pasivo y no activo. Si el transporte de la parte basolateral a la apical es significativamente mayor que el de la parte apical a la basolateral, es probable que el fármaco esté siendo expulsado activamente de las células por un contratransportador de membrana como P-glucoproteína. Si el transporte del fármaco es inhibido también por la presencia de inhibidores conocidos de *P*-glucoproteína, como verapamilo, esto constituye otra prueba de que el fármaco es expulsado por P-glucoproteína.

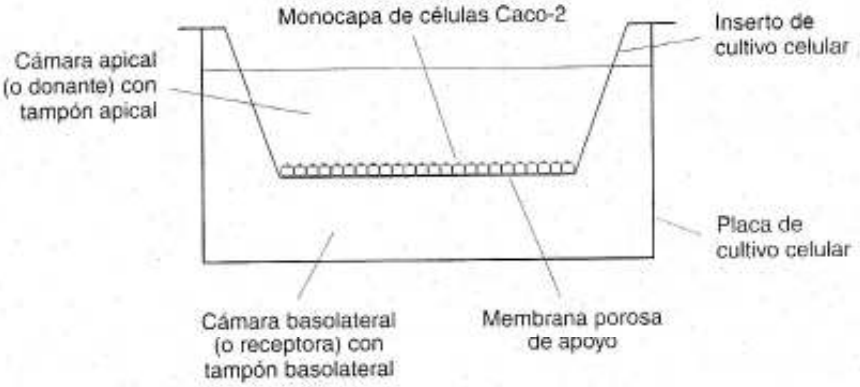


Figura 18.3 Representación de un sistema de cultivo de células Caco-2 para determinar la permeabilidad aparente.

Para aclarar si otros transportadores de membrana participan en la absorción de determinado fármaco, pueden realizarse estudios de inhibición competitiva con inhibidores conocidos de cada transportador. Por ejemplo, el dipéptido glucosilsarcosina puede emplearse para comprobar si el transportador de dipéptidos interviene en la absorción de un fármaco concreto.

Para evaluar si un compuesto se absorbe a través de la vía paracelular o de la transcelular, las uniones estrechas pueden abrirse artificialmente con sustancias como EDTA, un quelante de calcio. El calcio es necesario para mantener las uniones juntas. Si la permeabilidad aparente de un compuesto no se afecta por la apertura de estas uniones, algo que puede evaluarse utilizando un marcador paracelular como manitol, se puede suponer que el fármaco se transporta a través de la vía transcelular.

Si la desaparición del fármaco del lado apical de la membrana no se refleja en su aparición en el lado basolateral, o si el recuento de la masa al final del experimento de transporte no corresponde al 100% del fármaco, puede existir algún problema de fijación al soporte poroso de la membrana. Si se descarta esto, el fármaco podría tener un problema de estabilidad. El fármaco podría ser sensible a enzimas secretadas por las células o a la degradación por enzimas hidrolíticas al atravesar las células, o bien podría ser metabolizado por el citocromo P450 dentro de la célula. Por tanto, las células Caco-2 no sólo sirven para evaluar la permeabilidad de los fármacos, sino también para investigar la posibilidad de que dos de las otras posibles barreras a la absorción, la estabilidad y el metabolismo presistémico, afecten a la velocidad y magnitud de la absorción.

Las células Caco-2 son muy útiles para investigar el mecanismo de absorción de los fármacos y han ayudado mucho a conocer la absorción de diversos fármacos. Otras ventajas de las células Caco-2 son que evitan el uso de modelos animales, requieren pequeñas cantidades del compuesto para los estudios de transporte, pueden emplearse como herramienta de cribado rápido para evaluar la permeabilidad de gran número de compuestos durante el proceso de desarrollo y pueden utilizarse para evaluar la posible toxicidad de los compuestos para las células.

Las principales desventajas de las monocapas de Caco-2 como modelo de absorción son que, debido a su escasa permeabilidad, se parecen más a la permeabilidad paracelular del colon que a la del intestino delgado y que carecen de capa de moco. HT-29-18C1, un subclón de una línea de adenocarcinoma intestinal humano, puede diferenciarse en cultivo dando lugar a células absortivas con microvellosidades y con células caliciformes secretoras de moco. También posee una resistencia similar a la del intestino delgado, por lo que se podría defender que esta línea celular es preferible a la Caco-2 para obtener información sobre las vías de absorción transcelular y paracelular. Sin embargo, esta línea celular no ha sido aún suficientemente caracterizada como modelo de absorción y por ello su uso no se ha extendido.

Puede encontrarse más información sobre el uso de monocapas de Caco-2 como modelo de absorción en Artusson y cols. (1996).

Técnicas tisulares

Se han empleado múltiples técnicas tisulares como modelos de absorción (Tabla 18.4). Dos de las más conocidas son el uso de placas aisladas de mucosa intestinal y el uso de anillos intestinales evertidos. Ambas se exponen con más detalle a continuación.

Las placas de mucosa intestinal aislada se preparan cortando el intestino en tiras; a continuación se elimina la musculatura y la placa se monta y se sujeta en una cámara de difusión o cámara Ussing llena de los tampones biológicos adecuados (Figura 18.5). Se mide la resistencia transepitelial del tejido para comprobar su integridad. El sistema se mantiene a 37 °C y se agita para controlar el grosor de la capa acuosa estática y el oxígeno aportado al tejido. Se agrega el fármaco a la cámara donante y se mide la cantidad que se acumula en la cámara receptora en función del tiempo. De este modo se puede calcular la permeabilidad del tejido.

Al igual que en el caso de las monocapas celulares, pueden tomarse muestras independientemente de ambos lados del tejido, lo que permite medir los flujos de mucosa a serosa y de serosa a mucosa. Se puede comprobar si el transporte depende del pH modificando el pH de los tampones en las cámaras donante o receptora. Este sistema puede emplearse también para estudiar el transporte activo.

Una de las ventajas de esta técnica sobre las técnicas con cultivos celulares es que permite evaluar la permeabilidad de diferentes zonas del intestino. Esto es espe-

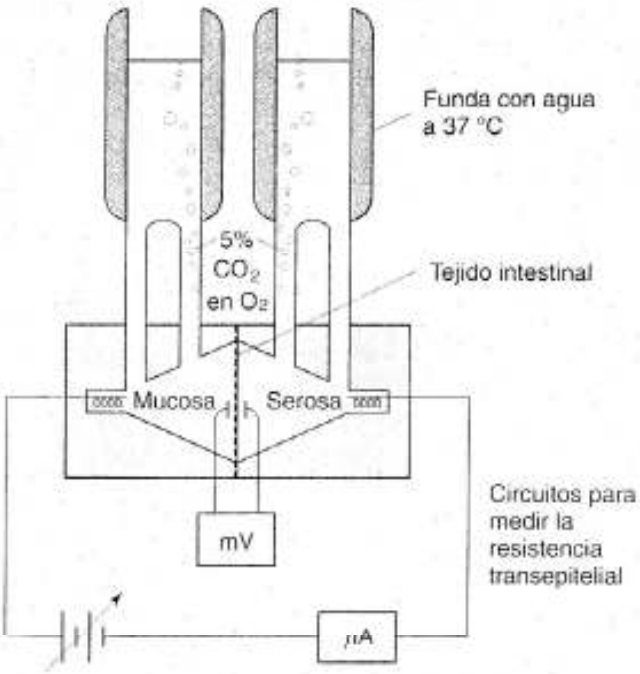


Figura 18.5 Esquema de una cámara de difusión.

cialmente útil para comparar la permeabilidad a través del intestino delgado y del colon, sobre todo cuando se investigan fármacos susceptibles de ser administrados mediante sistemas de liberación controlada. Además, se pueden utilizar distintos tejidos animales, lo que permite evaluar la permeabilidad en diversos modelos preclínicos. Los estudios de absorción suelen realizarse con intestino de rata, ya que su permeabilidad guarda una buena correlación con la del intestino humano. Con este sistema se han utilizado también tejidos y monocapas celulares humanos.

Los anillos intestinales evertidos utilizan segmentos intestinales completos en vez de placas. La musculatura se mantiene, por tanto, intacta. Los segmentos intestinales suelen obtenerse también de ratas; a continuación se anuda un extremo, se evierte cuidadosamente sobre un cilindro de cristal y se corta en pequeñas secciones o anillos. Estos anillos se incuban en un tampón oxigenado que contenga el fármaco a 37 °C y se agitan. Tras un tiempo predeterminado se detiene la captación del fármaco aclarando rápidamente el anillo con tampón muy frío y secándolo con cuidado. A continuación se analiza el contenido de fármaco del anillo y la cantidad de fármaco captado por gramo de tejido húmedo a lo largo de un tiempo determinado (mol/g/tiempo). La ventaja de la utilización de anillos intestinales es que la prueba es relativamente sencilla y rápida. A partir de un segmento intestinal se puede preparar un gran número de anillos, por lo que se puede utilizar a cada animal como su propio testigo. Además, las condiciones del experimento pueden modificarse para conocer mejor los mecanismos de absorción.

La principal desventaja de este sistema es su carácter biológico, por lo que hay que tener cuidado de mantener la viabilidad del tejido durante todo el experimento. Cuando el fármaco es captado por el anillo, el tejido debe ser digerido y el fármaco extraído de él para poder analizarlo, por lo que la preparación de las muestras es prolongada y complica el análisis. Además, al tratarse de un método de captación no permite evaluar la polaridad de la absorción.

Estos dos modelos de absorción pueden calibrarse con una serie de compuestos normalizados, de modo similar al modelo Caco-2. Con esos compuestos se obtiene una curva de forma similar que representa el porcentaje de fármaco absorbido en seres humanos frente a la permeabilidad aparente o la captación (moles por peso de tejido) de la placa aislada y de los anillos evertidos, respectivamente.

Estudios de perfusión

Son muchos los métodos de perfusión intestinal que se han utilizado como modelos de absorción a lo largo de los años. Una vez más se suele preferir el modelo de la rata, debido a su relativa facilidad de uso y a su similitud con la permeabilidad del intestino humano. Los modelos de perfusión intestinal *in situ* poseen la ventaja de emplear el animal completo, con los nervios y los vasos linfáticos y sanguíneos intactos, por lo que no deberían existir problemas de viabilidad tisular y todos los mecanismos de transporte presentes en un animal vivo deberían estar en funcionamiento.

El animal se anestesia y se expone su intestino. En el método de asa abierta se inyecta lentamente una solución diluida del fármaco en el intestino y se calcula la diferencia de concentración entre el líquido que entra y el que sale (Figura 18.6). Se puede calcular una constante de velocidad de absorción o coeficiente de permeabilidad eficaz a través del intestino mediante la ecuación:

$$P_{ef} = Q \cdot \ln (C_i - C_0)/2\pi rl \qquad (18.2)$$

donde P_{ef} es el coeficiente de permeabilidad efectiva (cm/s), Q es el flujo en ml/s, C_i es la concentración inicial del fármaco, C_0 es la concentración final del fármaco, r es el radio del asa intestinal (cm) y l es la longitud del asa intestinal (cm).

En el método del asa cerrada se introduce una solución diluida del fármaco en una sección intestinal y se cierra ese trozo de intestino. Luego el intestino se extirpa y se analiza el contenido inmediatamente y tras los intervalos de tiempo oportunos, en función de la velocidad de absorción esperada. De nuevo, suponiendo que se trata de un proceso de primer orden y que, por tanto, el fármaco desaparece exponencialmente del intestino, se puede calcular la constante de la velocidad de absorción y la permeabilidad eficaz. Al igual que con el método del anillo intestinal, el modelo de perfusión de un asa cerrada *in situ* requiere una digestión prolongada, una extracción y una técnica de análisis para determinar el fármaco que queda en el asa intestinal.

En el intestino entra y sale gran cantidad de líquido, por lo que las concentraciones del fármaco en estos dos

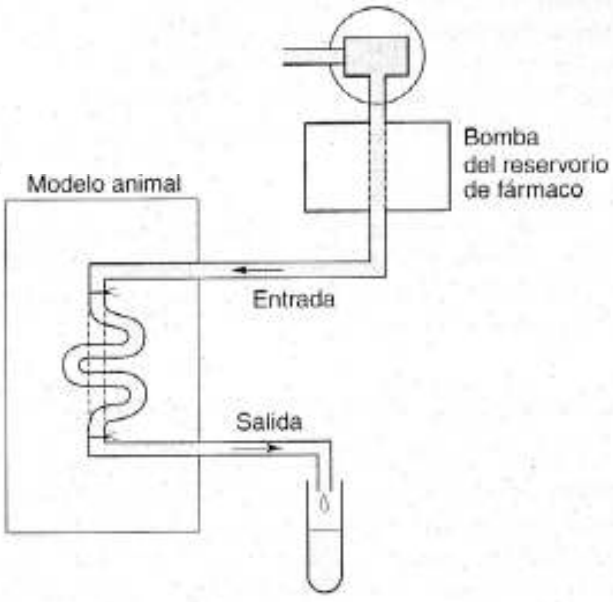


Figura 18.6 Esquema de una perfusión de rata *in situ*.

modelos de perfusión *in situ* deben corregirse en función del flujo del líquido. Esto suele realizarse por métodos gravimétricos o utilizando un marcador no absorbible para evaluar el efecto del flujo de líquido sobre la concentración del fármaco. Al igual que con otros modelos de absorción, se han realizado correlaciones con sustancias cuya fracción de absorción en los seres humanos es conocida y se han obtenido curvas de forma similar (Figura 18.4). En estos modelos la «velocidad de absorción» se calcula midiendo la desaparición del fármaco de la luz y no su acumulación en el plasma. Por ello, es importante comprobar que el fármaco no se degrade en la luz ni en la pared intestinal, ya que en tal caso parte del fármaco desaparecido se considerará erróneamente como absorbido.

Otras técnicas más sofisticadas son las de perfusión vascular. En estas técnicas se canulan un par de vasos mesentéricos que irrigan un segmento intestinal o bien la arteria mesentérica superior y la vena porta, con lo que se irriga casi todo el intestino. También se canula la luz intestinal y, a veces, el conducto linfático, para recoger el líquido luminal y la linfa, respectivamente. Este modelo, aunque complicado, es muy versátil, ya que permite administrar el fármaco en la luz o en la perfusión vascular. Cuando el fármaco se administra en la luz, su absorción puede evaluarse a partir de su desaparición de la luz o de su aparición en la vena porta. Con este método pueden calcularse tanto la velocidad y magnitud de la absorción, como los procesos de transporte mediados por portadores. La recogida de la linfa permite determinar la contribución de la absorción linfática de las sustancias muy lipófilas. Otra de las ventajas de este sistema es la capacidad de determinar si se produce algún metabolismo intestinal antes o después de la absorción.

Una ampliación de este modelo consiste en seguir el paso de los fármacos por el intestino y por el hígado; para ello se han investigado diversas adaptaciones de sistemas de perfusión hepato-intestinal en ratas. Estos sistemas combinados tienen la ventaja de evaluar también el metabolismo de primer paso o presistémico en el hígado y determinar la importancia relativa del intestino y del hígado en el metabolismo presistémico.

Una desventaja de estos sistemas de perfusión es que cuanto más complicados son, mayor es el número de animales necesario para establecer las condiciones de perfusión adecuadas y para conseguir que la técnica sea reproducible. Sin embargo, en general, al aumentar la complejidad aumenta también la información obtenida.

Evaluación de la permeabilidad en seres humanos

Estudios de perfusión intestinal. Hasta hace relativamente poco, el método más habitual para evaluar la absorción de los fármacos en los seres humanos era la realización de estudios de biodisponibilidad y del análisis de los datos obtenidos para calcular la constante de la velocidad de absorción. Esta constante depende, sin embargo, de la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica y se ve afectada por el tránsito intestinal y el metabolismo presistémico. Por tanto, a menudo no refleja la verdadera permeabilidad intrínseca del fármaco.

La permeabilidad en seres humanos se ha investigado ampliamente con una técnica de perfusión regional (Loc-I-Gut). El Loc-I-Gut es un sistema de tubos multicanal con un balón proximal y otro distal (Figura 18.7). Estos globos distan entre sí 100 mm y permiten aislar y perfundir un segmento intestinal de la misma longitud. Cuando el balón proximal ha superado el ligamento de Treitz ambos balones se inflan con aire para evitar que el contenido luminal del segmento estudiado se mezcle con el del resto de la luz intestinal. La solución de perfusión contiene un marcador no absorbible para comprobar que los balones ocluyen bien la región estudiada. Por delante del balón distal se sitúan unas pesas de tungsteno para facilitar su paso a lo largo del tubo digestivo.

La absorción del fármaco se calcula a partir de la velocidad de desaparición del fármaco del segmento perfundido. Esta técnica ha mejorado el control de las perfusiones intestinales en seres humanos, gracias, sobre todo, a que aísla el contenido luminal del segmento estudiado, facilitando así en gran medida el estudio de los mecanismos de permeabilidad y del metabolismo de los fármacos y nutrientes en el intestino humano (Knutson y cols., 1989; Lennernas y cols., 1992).

Métodos no invasivos. Existe la preocupación de que la naturaleza invasiva de las técnicas de perfusión pueda afectar al funcionamiento del tubo digestivo, sobre todo a su contenido líquido, debido a que el proceso de intubación pudiera alterar el equilibrio entre absorción y secreción. Para obviar este problema se han desarrollado diversas técnicas de ingeniería para evaluar la absorción de fármacos en el tubo digestivo. Entre ellas están las cápsulas de alta frecuencia (AF) (Fuhr y cols., 1994) y la cápsula InteliSite (Wilding, 1997).

El tránsito de la cápsula de alta frecuencia a lo largo del tubo digestivo es seguido mediante fluoroscopia de rayos X. Cuando la cápsula llega al lugar deseado para la liberación del fármaco, se procede a liberarlo mediante una señal de alta frecuencia, que provoca la

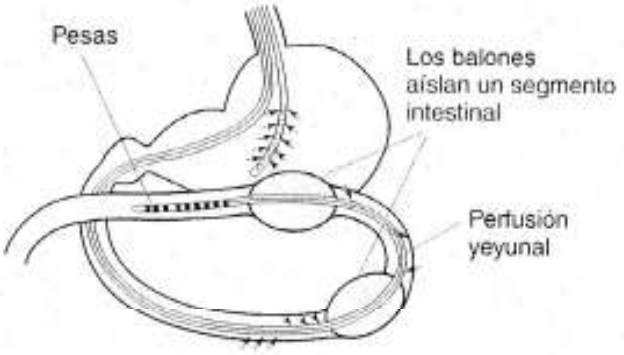


Figura 18.7 Esquema del Loc-I-Gut.

rotura de un balón de látex cargado con el fármaco. Los problemas de la exposición a los rayos X y las dificultades para introducir el fármaco en el balón han limitado la utilización de esta técnica.

La cápsula InteliSite es un sistema más sofisticado para medir la absorción de un fármaco. La cápsula se puede llenar de líquido o de polvo y su tránsito se sigue mediante gammagrafía (véase más adelante). Cuando la cápsula llega al lugar deseado, se activa mediante exposición a un campo radiomagnético que induce una pequeña cantidad de calor en el mecanismo electrónico de la cápsula. El calor hace que unas aleaciones con memoria morfológica térmica se enderecen, rotando la envoltura interior de la cápsula respecto a la exterior, con lo cual una serie de ranuras de ambas envolturas quedan alineadas y permiten la liberación del fármaco. En ambos sistemas es necesario tomar muestras sanguíneas para cuantificar la absorción del fármaco.

Metabolismo presistémico

El metabolismo presistémico es el metabolismo que tiene lugar antes de que el fármaco llegue a la circulación sistémica. Por tanto, para un fármaco administrado por vía oral, incluirá el metabolismo soportado en la pared intestinal y en el hígado. Como se ha expuesto más arriba, los modelos de perfusión que estudian los intestinos y el hígado permiten evaluar el metabolismo presistémico en ambos órganos. En otros modelos a veces es posible diseñar experimentos de recuento de masa que señalan si es probable la existencia de metabolismo presistémico intestinal.

Para estudiar el metabolismo intestinal presistémico también pueden emplearse fracciones de células intestinales, por ejemplo preparados de membrana del borde en cepillo, que contienen abundantes enzimas hidrolíticas, o preparados homogeneizados de segmentos de intestino de rata. Los fármacos se incuban con preparados de membrana del borde en cepillo o con homogeneizados de pared intestinal a 37 °C y se analiza la cantidad de fármaco.

Para estudiar el metabolismo hepático *in vitro* se utilizan diversos preparados hepáticos, por ejemplo fracciones subcelulares como microsomas, hepatocitos aislados o cortes hepáticos. Los microsomas se preparan mediante centrifugación a alta velocidad de homogeneizados de hígado (100.000 *g*) y están formados sobre todo por fragmentos del retículo endoplasmático. Carecen de enzimas citosólicas y cofactores, por lo que sólo sirven para evaluar parte de los procesos metabólicos que pueden ocurrir en el hígado, los conocidos como metabolismo de fase I. Los hepatocitos deben prepararse con cuidado y en fresco, y sólo son viables durante unas pocas horas. Por ello es difícil obtener hepatocitos humanos. Los hepatocitos son muy útiles para realizar estudios sobre el metabolismo hepático, ya que permiten evaluar la mayor parte de las reacciones metabólicas, tanto las de fase I como las de fase II. Los cortes de hígado completo también permiten evaluar el metabolismo de fases I y II. Los cortes hepáticos permiten obtener una mejor correlación *in vivo* que los hepatocitos y los microsomas, debido probablemente a que son cortes titulares, y no suspensiones celulares, por lo que no requieren tratamiento enzimático para prepararlos. Se remite al lector a la revisión de Carlile y cols. (1997).

EVALUACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

La medición de la biodisponibilidad proporciona el resultado neto del efecto de la liberación del fármaco en los líquidos fisiológicos del lugar de absorción, su estabilidad en esos líquidos fisiológicos, su permeabilidad y su metabolismo presistémico, sobre la velocidad y la magnitud de la absorción farmacológica, ya que expresa la relación concentración-tiempo del fármaco en un líquido fisiológico adecuado. La relación concentración-tiempo proporciona también información sobre otros parámetros farmacocinéticos, como la distribución y la eliminación del fármaco. El método más empleado para expresar la biodisponibilidad de un fármaco consiste en elaborar una curva de concentración plasmática-tiempo, aunque también pueden emplearse las concentraciones urinarias del fármaco, como veremos más adelante.

Curvas concentración plasmática-tiempo

Si se administra por vía oral una dosis de un fármaco a un paciente, se extraen varias muestras de sangre seriadas y se analiza la concentración plasmática del fármaco a intervalos determinados; después de la administración, se puede trazar una curva de concentración plasmática-tiempo.

La Figura 18.8 muestra una curva de concentración plasmática-tiempo típica tras la administración de un comprimido oral.

En el tiempo cero, cuando se administra el fármaco, la concentración plasmática del fármaco será cero. Cuando el comprimido llega al estómago o al intestino y se desintegra, el fármaco se disuelve y se produce la absorción. Inicialmente la concentración del fármaco en el plasma aumenta, ya que la velocidad de absorción supera a la velocidad a la cual el fármaco está siendo distribuido y eliminado. La concentración sigue aumentando hasta alcanzar un máximo (o pico). Éste representa la concentración plasmática más alta alcanzada tras la administración de una única dosis, y a menudo se representa como $C_{P_{máx}}$. Se alcanza cuando la velocidad de aparición del fármaco en el plasma es igual a la velocidad de desaparición por distribución y eliminación.

La porción ascendente de la curva de concentración plasmática-tiempo se denomina a veces ***fase de absorción.*** En ella, la velocidad de absorción supera a la velocidad de desaparición del fármaco por distribución y

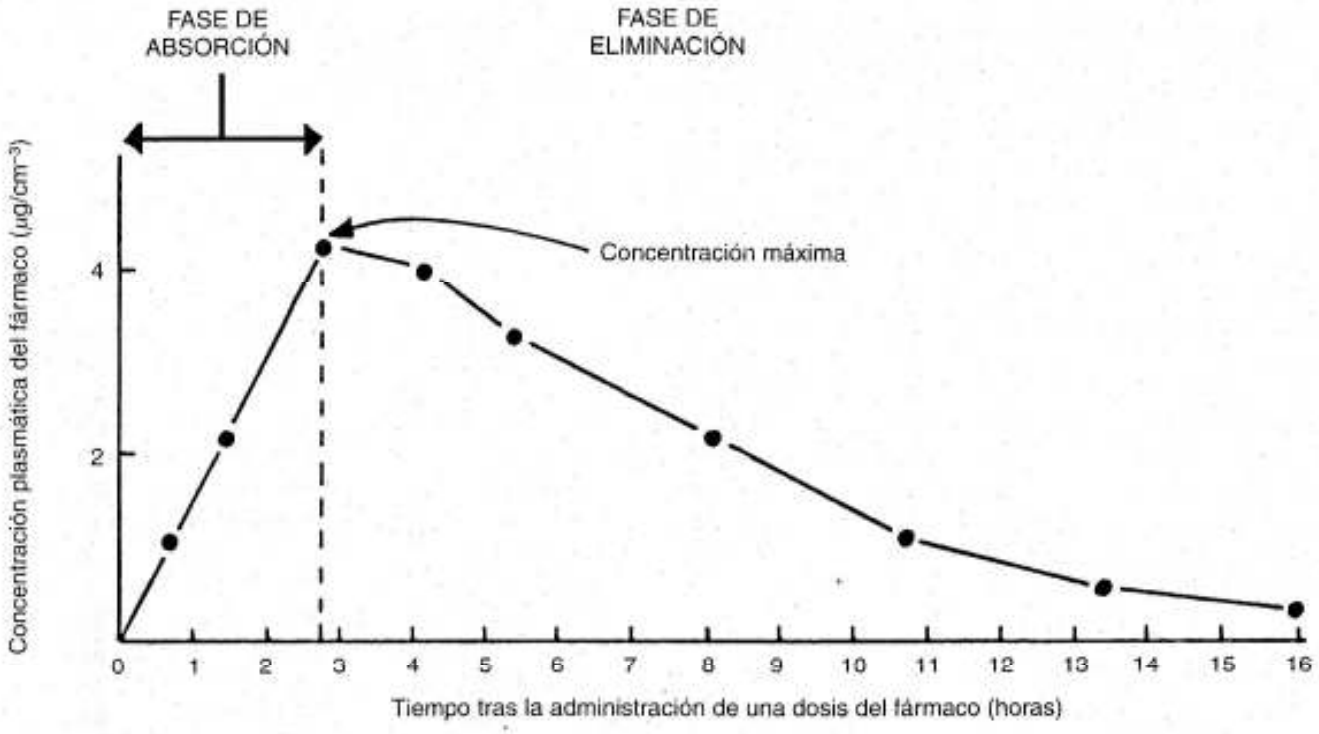


Figura 18.8 Tipica curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una única dosis de fármaco en forma de comprimido.

eliminación. La absorción del fármaco no suele detenerse bruscamente en el momento en el que se alcanza la concentración máxima, sino que puede continuar durante algún tiempo a lo largo de la porción descendente de la curva. La porción descendente inicial de la curva puede reflejar, por tanto, el resultado neto de la absorción del fármaco, su distribución, su metabolismo y su eliminación, pero en esta fase la velocidad de retirada del fármaco de la sangre supera a la velocidad de absorción. Por tanto, la concentración plasmática del fármaco disminuye.

Con el tiempo, la absorción cesa, una vez absorbida la dosis biodisponible, y la concentración plasmática del fármaco depende sólo de la velocidad de eliminación mediante metabolismo o excreción. Esta fase a veces se denomina fase de eliminación de la curva. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la eliminación de un fármaco comienza tan pronto como aparece en la sangre.

La Figura 18.9 muestra diversos parámetros de la curva de concentración plasmática-tiempo que son importantes en los estudios de biodisponibilidad y que se exponen a continuación.

Concentración plasmática eficaz (o terapéutica) mínima. Se supone, en general, que para que se logre el efecto terapéutico o farmacológico deseado, el fármaco debe alcanzar una concentración mínima en el plasma. Esta concentración recibe el nombre de ***concentración plasmática eficaz*** (o ***terapéutica***) ***mínima.*** Su valor no solo varia de un fármaco a otro, sino también de un individuo a otro, así como según el tipo y gravedad de la enfermedad. En la Figura 18.9 la concentración eficaz mínima viene indicada por la línea horizontal inferior.

Concentración segura máxima. La concentración plasmática por encima de la cual aparecen efectos secundarios o tóxicos se conoce como concentración segura máxima.

Ventana terapéutica. Se supone también la existencia de un intervalo de concentraciones plasmáticas a lo largo del cual se obtiene la respuesta deseada pero no se producen efectos tóxicos. Este intervalo se denomina **ventana terapéutica.** En la práctica clínica se intenta mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco dentro de este intervalo.

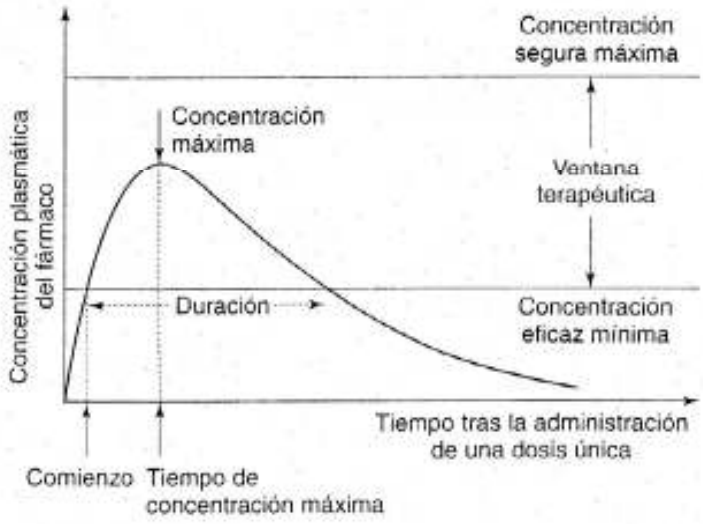


Figura 18.9 Relación entre la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras una dosis única extravascular de fármaco y los parámetros relacionados con la respuesta terapéutica o farmacológica.

Comienzo de acción. El comienzo de acción puede definirse como el tiempo necesario para alcanzar la concentración eficaz mínima tras la administración de la forma farmacéutica.

Duración. La duración del efecto terapéutico del fármaco es el periodo durante el cual la concentración del fármaco en el plasma supera la concentración plasmática eficaz mínima.

Concentración máxima. Representa la concentración más alta alcanzada por el fármaco en el plasma. Se suele representar como $C_{Pmáx}$.

Tiempo de concentración máxima. Es el período de tiempo necesario para que se alcance la concentración plasmática máxima del fármaco tras la administración de una única dosis. Este parámetro se relaciona con la velocidad de absorción del fármaco y puede utilizarse para determinar esa velocidad. También se conoce como $T_{máx}$.

Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. Se relaciona con la cantidad total de fármaco absorbida hasta la circulación sistémica tras la administración de una dosis única y a menudo se expresa como ABC. Sin embargo, los cambios del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo no reflejan necesariamente cambios en la cantidad total de fármaco absorbida, sino que pueden reflejar modificaciones en la cinética de la distribución, el metabolismo y la excreción.

Utilización de las curvas de concentración plasmática-tiempo del fármaco en los estudios de biodisponibilidad

Para ilustrar la utilidad de las curvas de concentración plasmática-tiempo en los estudios de biodisponibilidad realizados para conocer la velocidad y magnitud de la absorción, se pueden administrar tres dosis únicas iguales de diferentes formulaciones, A, B y C, del mismo fármaco a un mismo individuo sano por la misma vía de administración y en tres momentos distintos. Debe dejarse transcurrir tiempo suficiente entre la administración de cada formulación para que la circulación sistémica no contenga ni rastro del fármaco y no exista ningún efecto residual de las administraciones previas. También se asume que la cinética y el patrón de distribución de los fármacos, sus fenómenos de fijación, su cinética de eliminación y las condiciones experimentales bajo las cuales se ha obtenido cada curva de concentración plasmática-tiempo son las mismas en cada ocasión. La Figura 18.10 muestra las curvas de concentración plasmática-tiempo de las tres formulaciones. Las diferencias entre las tres curvas se atribuyen sólo a diferencias en la velocidad o magnitud de la absorción del fármaco a partir de cada formulación.

Los tres perfiles plasmáticos de la Figura 18.10 muestran que cada una de las tres formulaciones (A, B y C), con la misma dosis del mismo fármaco, dan como resultado una concentración plasmática máxima diferente. Sin embargo, las áreas bajo las curvas de las formulaciones A y B son similares, lo que indica que el fármaco se absorbe en cantidad similar a partir de estas dos formulaciones. Observando cuándo se obtienen las concentraciones plasmáticas máximas con las formulaciones A y B se comprueba que el fármaco se absorbe más rápido a partir de A que a partir de B, lo cual significa que el efecto terapéutico es más rápido con la formulación A, pero dado que su concentración plasmática máxima sobrepasa la concentración segura máxima, es probable que esta formulación provoque efectos secundarios indeseables. El comienzo de acción de la formulación B, que consigue una velocidad de absorción menor que A, es más lento que el de A, pero su concentración plasmática máxima se sitúa dentro de la ventana terapéutica. Además, la duración de la acción del efecto terapéutico obtenido con la formulación B es más larga que la obtenida con A. Por tanto, la formulación B parece mejor que la formulación A desde el punto de vista clínico, ya que su concentración plasmática máxima se encuentra dentro de la ventana terapéutica del fármaco y su efecto terapéutico es más prolongado.

La formulación C muestra un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo mucho menor, lo cual indica que se ha absorbido una menor proporción de la dosis. Esto, junto con la menor velocidad de absorción a partir de la formulación C (la concentración máxima tarda más en alcanzarse que con las formulaciones A y B), hacen que la concentración plasmática máxima no alcance la concentración eficaz mínima, es decir, la formulación C no produce el efecto terapéutico y, por consiguiente, es clínicamente ineficaz al administrar una sola dosis.

Este ejemplo hipotético sencillo ilustra cómo las diferencias de biodisponibilidad de un mismo fármaco en formulaciones diferentes pueden hacer que un paciente sea sobremedicado, inframedicado o tratado correctamente.

Hay que tener en cuenta que el estudio de la biodisponibilidad a partir de determinaciones de la concentración del fármaco en el plasma (o en orina o saliva) se complica por el hecho de que estas curvas de concentración-tiempo son modificadas por factores distintos a las propiedades biofarmacéuticas del propio fármaco. Factores como el peso corporal, sexo y edad de los sujetos, la enfermedad que padecen, las diferencias genéticas en el metabolismo, la excreción y distribución de los fármacos, la ingesta de alimentos y agua, la administración simultánea de otros fármacos, el estrés y la hora a la que se administra el fármaco son algunas de las variables que complican la interpretación de los estudios de biodisponibilidad. Los estudios deben diseñarse teniendo en cuenta, dentro de lo posible, estos factores.

Aunque se pueden emplear gráficos como el de la Figura 18.10 para comparar la biodisponibilidad relativa de un mismo fármaco en diferentes formulaciones, no pueden utilizarse indiscriminadamente para comparar fármacos distintos. Es muy frecuente que distintos fármacos difieran en sus velocidades de absorción, metabolismo, excreción y distribución, en sus patrones

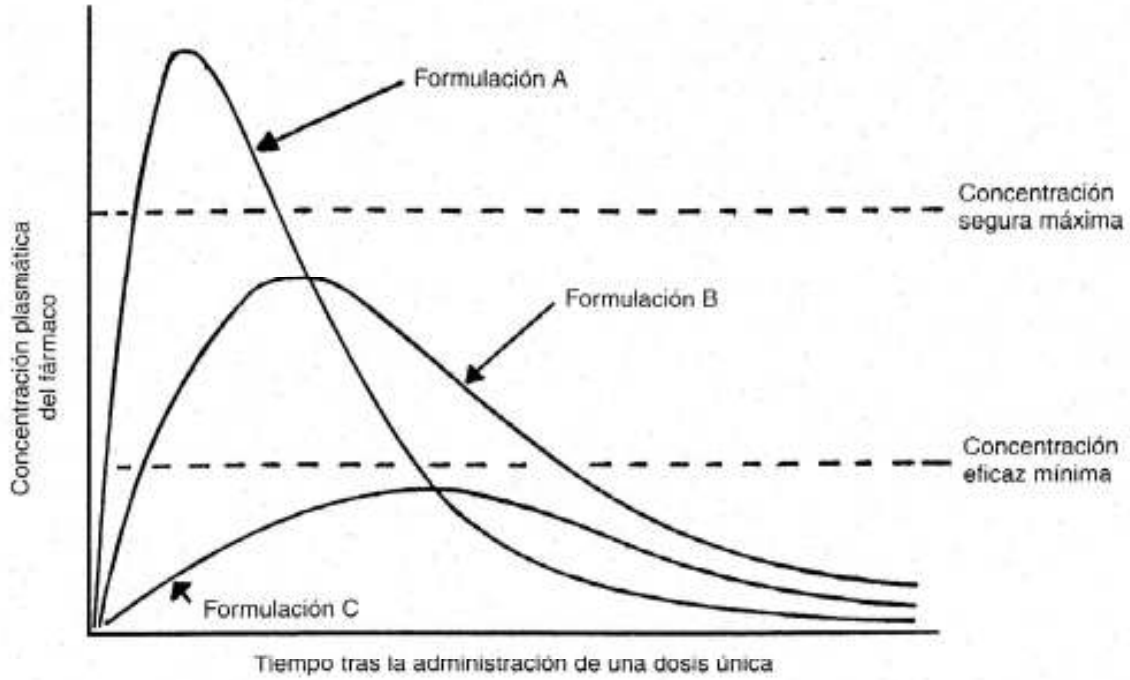


Figura 18.10 Curvas de concentración plasmática-tiempo de tres formulaciones distintas del mismo fármaco administradas a dosis iguales y por la misma vía extravascular.

de distribución y fenómenos de fijación; todo ello podría influir sobre la curva de concentración-tiempo. Por tanto, sería extremadamente difícil poder atribuir las diferencias entre las curvas de concentración-tiempo obtenidas para fármacos distintos y en formulaciones diferentes únicamente a diferencias en sus biodisponibilidades.

Curvas de excreción urinaria acumulada del fármaco

La biodisponibilidad también se puede estudiar midiendo la concentración urinaria de fármaco intacto o de su o sus metabolitos.

Cuando no se dispone de un análisis específico adecuado para determinar la concentración del fármaco intacto en la orina, o el método disponible no es suficientemente sensible, puede ser necesario analizar el metabolito principal o el fármaco original más su o sus metabolitos en la orina para obtener un índice de la biodisponibilidad. Las determinaciones de las concentraciones de metabolitos en orina sólo son válidas cuando el fármaco en cuestión no experimenta metabolismo antes de llegar a la circulación sistémica. Si un fármaco administrado por vía oral sufre metabolismo intestinal o metabolismo de primer paso hepático, la medición de su metabolito principal, o del fármaco intacto más los metabolitos, en la orina sobreestimaría la disponibilidad sistémica de ese fármaco. Hay que recordar que la definición de biodisponibilidad se refiere a la cantidad y velocidad a las cuales el fármaco intacto aparece en la circulación sistémica tras la administración de una dosis conocida.

El estudio de la biodisponibilidad a través de la excreción urinaria se basa en la suposición de que la aparición del fármaco o sus metabolitos en la orina depende de la velocidad y magnitud de la absorción. Esta suposición sólo es válida cuando un fármaco o sus metabolitos son excretados en gran cantidad con la orina y cuando la velocidad de excreción urinaria es proporcional a la concentración del fármaco original en el plasma. Esta proporcionalidad no existe si:

- El fármaco o sus metabolitos son excretados por un proceso de transporte activo en el túbulo contorneado distal del riñón.
- El fármaco original o sus metabolitos son ácidos o bases débiles (es decir, su velocidad de excreción depende del pH urinario).
- La velocidad de excreción depende de la velocidad del flujo urinario.

Los parámetros más importantes en los estudios de excreción urinaria son la cantidad acumulada de fármaco intacto o metabolitos excretada y la velocidad a la que se produce esta excreción. La curva de excreción urinaria acumulada se obtiene recogiendo muestras de orina (resultantes del vaciado total de la vejiga) a intervalos determinados tras administrar una dosis del fármaco. Si se desea comparar la absorción de un fármaco a partir de diferentes formulaciones o formas farmacéutica, deben recogerse muestras urinarias hasta que todo el fármaco o sus metabolitos hayan sido excretados (cuando esto ocurre la curva de excreción urinaria acumulada se hace paralela a las abscisas). La Figura 18.11 presenta una curva de excreción urinaria acumulada

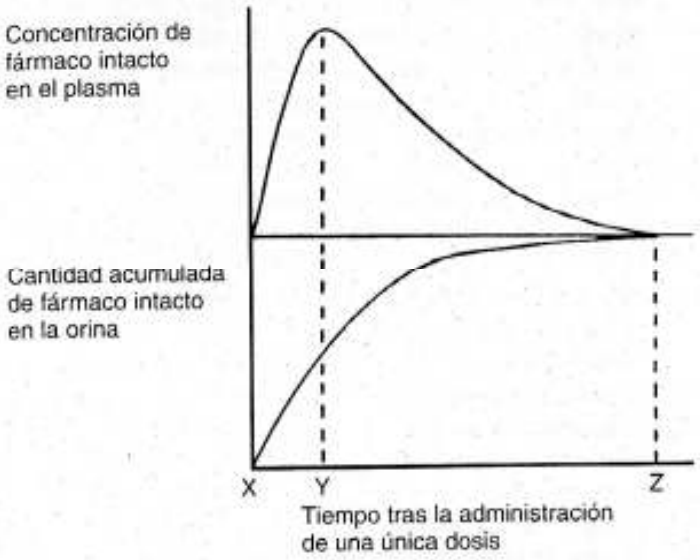


Figura 18.11 Gráficas correspondientes a la curva de concentración plasmática-tiempo *(curva superior)* y a la curva de excreción urinaria acumulada *(curva inferior)* obtenidas tras la administración de una dosis de fármaco por vía oral.

típica y la curva de concentración plasmática-tiempo correspondiente, obtenidas tras la administración de una dosis de un fármaco por vía oral a un sujeto.

Los segmentos iniciales (X-Y) de las curvas reflejan la «fase de absorción» (es decir, la fase en la cual la absorción es el proceso dominante) y la pendiente de este segmento de la curva de excreción urinaria se relaciona con la velocidad de absorción del fármaco hacia la sangre. La cantidad total de fármaco intacto (o su metabolito) excretada con la orina en el punto Z corresponde al momento en el cual la concentración plasmática de fármaco intacto es cero y prácticamente todo el fármaco ha sido eliminado del organismo. La cantidad total de fármaco excretada en el punto Z puede diferir mucho de la cantidad total de fármaco administrada (es decir, la dosis), bien debido a su absorción incompleta o bien a que el fármaco se elimine por sistemas distintos a la excreción urinaria.

Utilización de las curvas de excreción urinaria del fármaco en los estudios de biodisponibilidad

Para ilustrar la utilización de las curvas de excreción urinaria acumulada con el fin de comparar la biodisponibilidad de un mismo fármaco a partir de diferentes formulaciones, tomemos como ejemplo los datos de excreción urinaria que se habrían obtenido tras la administración de dosis iguales de tres formulaciones diferentes, A, B y C, del mismo fármaco, al mismo individuo sano y por la misma vía extravascular, en tres momentos distintos y que quedarían reflejados en las curvas de concentración plasmática-tiempo de la Figura 18.10. Las curvas de excreción urinaria acumulada correspondientes se muestran en la Figura 18.12.

Las curvas de excreción urinaria acumulada muestran que la velocidad de aparición del fármaco en la orina (es decir, la pendiente del segmento inicial de cada curva de excreción urinaria) para cada formulación disminuye en el orden A > B > C. Dado que la pendiente del segmento inicial de la curva de excreción urinaria depende de la velocidad de absorción del fármaco, las curvas de excreción urinaria acumulada indican que las velocidades de

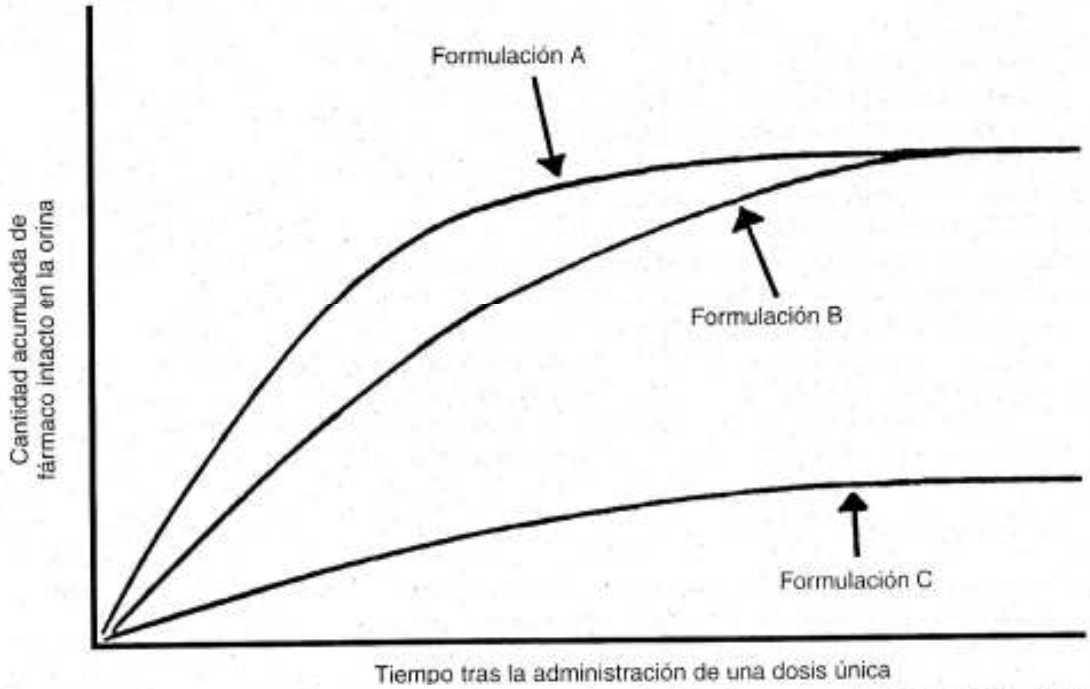


Figura 18.12 Curvas de excreción urinaria acumulada correspondientes a las curvas de concentración plasmática-tiempo de la Figura 18.10, correspondientes a tres formulaciones distintas del mismo fármaco administradas a la misma dosis y por la misma vía extravascular.

absorción del fármaco a partir de las tres formulaciones disminuyen en el orden A > B > C. El análisis de las curvas de concentración plasmática-tiempo correspondientes de la Figura 18.10 muestra que esto es cierto, es decir, los tiempos de concentración máxima (que se relacionan inversamente con la velocidad de absorción del fármaco) para las tres formulaciones aumentan en el orden A > > B > C. Aunque la Figura 18.12 muestra que la aparición del fármaco en la orina con la formulación A es más rápida que con la formulación B, la cantidad total de fármaco excretada finalmente con ambas formulaciones es la misma, es decir, las curvas de excreción urinaria acumulada de las formulaciones A y B acaban convergiendo. Como se supone que la cantidad total de fármaco intacto excretada se relaciona con la cantidad absorbida, las curvas de excreción urinaria acumulada de las formulaciones A y B indican que la cantidad de fármaco absorbido es la misma con ambas formulaciones. Esto se confirma con las curvas de concentración plasmática-tiempo para las formulaciones A y B de la Figura 18.10, que presentan áreas bajo la curva similares.

Por tanto, tanto las curvas de concentración plasmática-tiempo como las curvas de excreción urinaria acumulada correspondientes de las formulaciones A y B muestran que la cantidad de fármaco absorbido con ambas formulaciones es igual, a pesar de la distinta velocidad de cada formulación.

El análisis de la curva de excreción urinaria acumulada de C muestra que con esta formulación no sólo la velocidad de aparición de fármaco intacto en la orina es menor, sino también la cantidad total de fármaco excretada es mucho menor que con las otras dos formulaciones. Por tanto, la curva de excreción urinaria acumulada sugiere que tanto la velocidad como la cantidad de absorción del fármaco son menores con la formulación C. Esto se confirma al observar la curva de concentración plasmática-tiempo de la formulación C mostrada en la Figura 18.10; la formulación C tarda más tiempo en alcanzar la concentración máxima y el área bajo la curva es menor que la de las formulaciones A y B. Por tanto, se puede llegar a la conclusión de que las curvas de excreción urinaria acumulada pueden utilizarse para comparar la velocidad y la cantidad de absorción de un mismo fármaco en distintas formulaciones, siempre que se cumplan las condiciones señaladas más arriba.

Biodisponibilidad absoluta y relativa

Biodisponibilidad absoluta

La biodisponibilidad absoluta de un fármaco determinado a partir de una forma farmacéutica es la fracción (o porcentaje) de la dosis administrada que se absorbe y llega intacta a la circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta puede calcularse comparando la cantidad total de fármaco intacto que llega a la circulación sistémica después de administrar una dosis conocida de la forma farmacéutica a través de una vía de administración, con la cantidad total que llega a la circulación sistémica tras la administración de una dosis equivalente del fármaco en forma de inyección intravenosa rápida. La inyección intravenosa rápida se toma como referencia para comparar la disponibilidad sistémica del fármaco administrado a través de distintas vías, ya que cuando un fármaco se administra intravenosamente toda la dosis administrada se introduce directamente en la circulación sistémica, es decir, el fármaco no debe atravesar ninguna barrera a la absorción y, por tanto, se considera que es biodisponible en su totalidad.

La biodisponibilidad absoluta de un fármaco a partir de las concentraciones plasmáticas puede calcularse comparando las áreas totales bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo obtenidas tras la administración de dosis equivalentes del fármaco a través de un lugar de absorción y a través de la vía intravenosa en el mismo sujeto y en distintos momentos. Las curvas de concentración plasmática-tiempo típicas obtenidas al administrar dosis equivalentes del mismo fármaco por vía intravenosa (inyección rápida) y por vía gastrointestinal se muestran en la Figura 18.13.

Para dosis equivalentes del fármaco:

$$\text{biodisponibilidad absoluta} = \frac{\left(\text{AUC}_\text{T}\right)_\text{abs}}{\left(\text{AUC}_\text{T}\right)_\text{iv}} \qquad (18.3)$$

donde $(ABC_T)_{abs}$ es el área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración de una dosis única a través de un lugar de absorción y $(ABC_T)_{iv}$ es el área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo obtenido tras la administración del fármaco mediante inyección intravenosa rápida.

Si la dosis administrada por cada vía es distinta se puede realizar la siguiente corrección según el tamaño de las dosis:

$$\text{biodisponibilidad absoluta} = \frac{\left(\text{AUC}_\text{T}\right)_\text{abs} / D_\text{abs}}{\left(\text{AUC}_\text{T}\right)_\text{iv} / D_\text{iv}} \qquad (18.4)$$

donde D_{abs} es el tamaño de la dosis administrada en el lugar de absorción y D_{iv} es el tamaño de la dosis administrada en inyección intravenosa rápida. A veces es necesario emplear dosis distintas del fármaco por cada vía. A menudo la dosis intravenosa es menor para evitar efectos secundarios indeseables y para simplificar la formulación. Cuando se utilicen dosis diferentes hay que tener cuidado al calcular la biodisponibilidad, ya que a veces la farmacocinética de un fármaco no es lineal y el cálculo de la biodisponibilidad absoluta mediante un simple cociente, como en la ecuación 18.4, daría como resultado una cifra incorrecta.

La biodisponibilidad absoluta puede calcularse a partir de las cifras de excreción urinaria, comparando la cantidad total acumulada de fármaco intacto que se excreta en la orina tras la administración del fármaco a

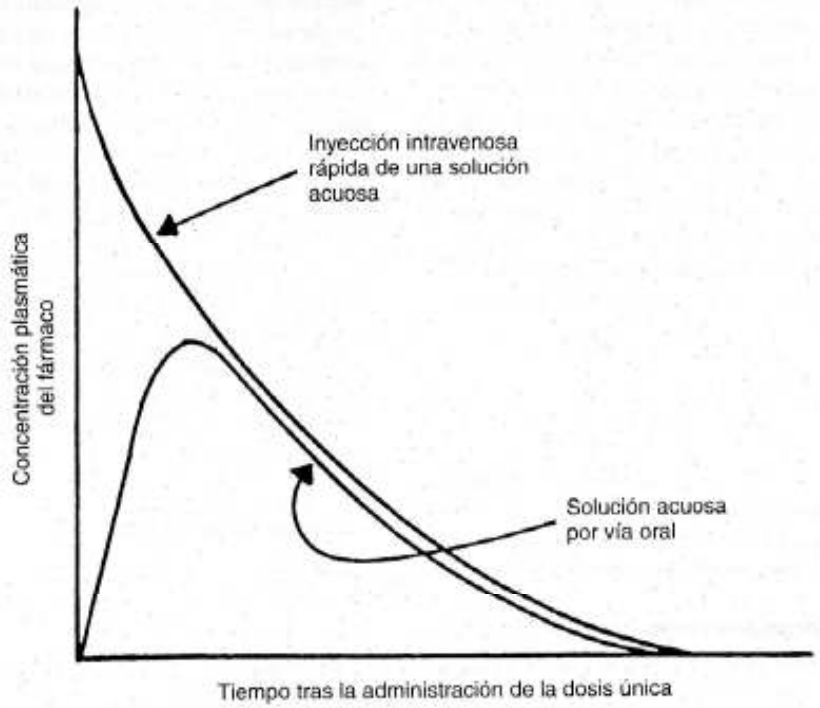


Figura 18.13 Curvas de concentración plasmática-tiempo típicas obtenidas tras administrar dosis equivalentes del mismo fármaco mediante inyección intravenosa rápida y por vía oral.

través de un lugar de administración y a través de la vía intravenosa (inyección rápida), respectivamente, en diferentes momentos y en un mismo sujeto.

Para dosis equivalentes del fármaco:

$$\text{biodisponibilidad absoluta} = \frac{(X_u)_{abs}}{(X_u)_{iv}} \qquad (18.5)$$

donde $(X_U)_{abs}$ y $(X_U)_{iv}$ son las cantidades totales acumuladas de fármaco intacto excretadas en la orina tras la administración de dosis equivalentes del fármaco a través de un lugar de absorción y mediante inyección intravenosa rápida, respectivamente.

Si se administran dosis distintas del fármaco:

$$\text{biodisponibilidad absoluta} = \frac{(X_u)_{abs} / D_{abs}}{(X_u)_{iv} / D_{iv}} \qquad (18.6)$$

La biodisponibilidad absoluta de un fármaco determinado a partir de un tipo de forma farmacéutica puede expresarse en forma de fracción o, más habitualmente, en forma de porcentaje.

Las cifras de biodisponibilidad absoluta obtenidas al administrar un fármaco en forma de solución acuosa simple (que no precipita al diluirse en los líquidos gastrointestinales) por vía oral o intravenosa ayudan a conocer mejor los efectos sobre la biodisponibilidad de los factores asociados con la vía oral, por ejemplo metabolismo presistémico en el intestino o el hígado, formación de complejos entre el fármaco y sustancias endógenas (p. ej., mucina) en el lugar de absorción, y estabilidad del fármaco en los líquidos gastrointestinales.

Hay que subrayar que la cifra de biodisponibilidad absoluta calculada sólo será válida para el fármaco estudiado si sus cinéticas de eliminación y distribución son independientes de la vía de administración, del momento en el que se administra y del tamaño de la dosis administrada (cuando se administren dosis distintas por vía intravenosa y en el lugar de absorción). Si esto no se cumple, no se puede afirmar que las diferencias observadas entre las áreas totales bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo o entre las cantidades acumuladas de fármaco intacto excretadas con la orina se deban por completo a diferencias de biodisponibilidad.

Biodisponibilidad relativa

En el caso de los fármacos que no pueden administrarse mediante inyección intravenosa rápida se determina la biodisponibilidad relativa (o comparativa) en vez de la biodisponibilidad absoluta. Para ello se compara la biodisponibilidad de un fármaco administrado en la forma farmacéutica «de prueba» con la del mismo fármaco administrado mediante la forma farmacéutica «convencional», que puede ser una solución oral (con la cual se sabe que el fármaco se absorbe bien) o un preparado comercial de eficacia clínica demostrada. Por tanto, la biodisponibilidad relativa mide la fracción (o porcentaje)

de un fármaco que se absorbe intacta hasta la circulación sistémica a partir de una forma farmacéutica en relación con la que se absorbe a partir de una formulación habitual (es decir, clínicamente demostrada) del mismo fármaco.

Se puede calcular la biodisponibilidad relativa de un fármaco administrado a dosis iguales mediante una forma farmacéutica de prueba y mediante una forma farmacéutica habitual reconocida, por la misma vía de administración y al mismo sujeto, en diferentes momentos, a partir de las curvas de concentración plasmática-tiempo correspondientes con la siguiente fórmula:

$$\text{biodisponibilidad relativa} = \frac{(AUC_T)_{prueba}}{(AUC_T)_{conv}} \quad (18.7)$$

donde $(ABC_T)_{prueba}$ y $(ABC_T)_{conv}$ son las áreas totales bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo tras la administración de una dosis de la formulación de prueba y de la formulación convencional, respectivamente.

Cuando se administran dosis distintas de las formulaciones de prueba y convencional, se realiza la siguiente corrección para tener en cuenta el tamaño de las dosis:

$$\text{biodisponibilidad relativa} = \frac{(AUC_T)_{abs} / D_{prueba}}{(AUC_T)_{conv} / D_{conv}} \quad (18.8)$$

donde D_{prueba} y D_{conv} son los tamaños de las dosis administradas con la forma farmacéutica de prueba y la convencional, respectivamente.

Igual que la biodisponibilidad absoluta, la biodisponibilidad relativa puede expresarse en forma de fracción o de porcentaje.

La biodisponibilidad relativa también puede calcularse con datos de excreción urinaria:

$$\text{biodisponibilidad relativa} = \frac{(X_u)_{prueba}}{(X_u)_{conv}} \quad (18.9)$$

donde $(X_u)_{prueba}$ y $(X_u)_{conv}$ son las cantidades acumuladas totales de fármaco intacto excretado con la orina tras la administración de dosis únicas de la formulación de prueba y de la formulación convencional, respectivamente.

Si se administran dosis distintas de las formulaciones de prueba y convencional en distintos momentos, pueden emplearse las cantidades totales de fármaco eliminadas con la orina por unidad de dosis en la ecuación anterior.

Las determinaciones de biodisponibilidad absoluta y relativa basadas en cifras de excreción urinaria también pueden basarse en las cantidades totales del principal metabolito del fármaco o del fármaco original más sus metabolitos eliminadas con la orina. Sin embargo, la determinación de la biodisponibilidad absoluta y relativa a partir de cifras de excreción urinaria se basan en la suposición de que la cantidad total de fármaco intacto (o de sus metabolitos) excretada con la orina refleja la cantidad total de fármaco que llega a la circulación sistémica (como se ha expuesto en la sección anterior sobre las curvas de excreción urinaria acumulada).

Las cifras de biodisponibilidad relativa suelen utilizarse para determinar los efectos de diferentes formas farmacéuticas sobre la biodisponibilidad sistémica de un fármaco. Los factores que pueden influir sobre la biodisponibilidad de un fármaco son numerosos. Entre ellos están el tipo de forma farmacéutica (es decir, comprimido, solución, suspensión, cápsula de gelatina dura), diferencias en la formulación de una forma farmacéutica determinada y diferencias en la elaboración. En el Capítulo 17 se analiza con mayor detalle el efecto de estos factores sobre la biodisponibilidad.

Bioequivalencia

Una extensión del concepto de biodisponibilidad relativa, que consiste básicamente en comparar la cantidad total de un fármaco que llega sin cambios a la circulación sistémica a partir de una forma farmacéutica de prueba y de otra convencional, es la determinación de si dos formas farmacéuticas, de prueba y convencional, que contengan dosis iguales del mismo fármaco, son equivalentes o no en cuanto a la velocidad y magnitud de su absorción (es decir, su disponibilidad sistémica). A esto se le denomina ***bioequivalencia***.

Se dice que dos o más productos químicamente equivalentes (es decir, que contienen dosis iguales del mismo ingrediente terapéuticamente activo en formas farmacéuticas idénticas y que cumplen todos los requisitos fisicoquímicos oficiales) son bioequivalentes si sus biodisponibilidades no difieren significativamente cuando se administra la misma dosis en condiciones experimentales similares. Por tanto, cuando la biodisponibilidad se evalúa mediante curvas de concentración plasmática-tiempo, dos o más productos farmacológicos químicamente equivalentes pueden considerarse bioequivalentes si no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros siguientes: concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$), tiempo de concentración máxima ($T_{máx}$) y áreas bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo (ABC).

Al llevar a cabo un estudio de bioequivalencia es habitual que uno de los productos farmacológicos químicamente equivalentes a probar sea un producto clínicamente demostrado y terapéuticamente eficaz, y que sirva de referencia con la cual comparar los productos «de prueba». Si se comprueba que un producto de prueba y su correspondiente producto convencional son bioequivalentes, entonces es razonable suponer que el producto de prueba también será terapéuticamente eficaz, es decir, que los productos de prueba y el de referencia serán terapéuticamente equivalentes. Los estudios de bioequivalencia son, por tanto, importantes para comprobar si productos farmacológicos químicamente

equivalentes pero fabricados por compañías distintas son terapéuticamente equivalentes, es decir, obtienen respuestas terapéuticas idénticas en los pacientes.

Si dos productos farmacológicos químicamente equivalentes son absolutamente bioequivalentes, sus curvas de concentración plasmática-tiempo o de excreción urinaria acumulada deberían ser superponibles. En tal caso no habría ningún problema para concluir que ambos productos son bioequivalentes. Tampoco lo habría para deducir que no son bioequivalentes cuando los parámetros asociados a las curvas de concentración plasmática-tiempo o a las curvas de excreción urinaria acumulada del producto de prueba difirieran en un 50%, por ejemplo. Sin embargo, el problema surge a la hora de decidir si el producto de prueba y el convencional son bioequivalentes cuando ambos productos muestran diferencias relativamente pequeñas en sus curvas de concentración plasmática-tiempo o excreción urinaria acumulada.

El problema es qué diferencia puede permitirse entre dos fármacos químicamente equivalentes para considerarlos bioequivalentes. ¿Debería ser del 10%, 20%, 30% o superior? La magnitud de la diferencia que podría permitirse dependerá de la influencia de esta diferencia sobre la seguridad y la eficacia terapéutica de cada fármaco. Por tanto, dependerá de factores como la toxicidad, la ventana terapéutica y la utilización del fármaco. En el caso de un fármaco con una amplia ventana terapéutica, cuyos efectos tóxicos sólo aparecen a concentraciones relativamente altas, productos químicamente equivalentes que den lugar a curvas de concentración plasmática-tiempo muy diferentes (Figura 18.14) pueden considerarse satisfactorios desde el punto de vista terapéutico, aunque no sean estrictamente bioequivalentes.

En el caso del ejemplo hipotético de la Figura 18.14, suponiendo que la diferencia observada en las velocidades de absorción (calculadas en función de los tiempos de concentración plasmática máxima) y, por tanto, en el comienzo de acción, entre las formulaciones X e Y no se considere terapéuticamente significativa, ambas formulaciones pueden considerarse satisfactorias. Sin embargo, si el fármaco en cuestión fuese un hipnótico, en cuyo caso el comienzo de acción de la respuesta terapéutica es importante, la diferencia observada entre las velocidades de acción sería más significativa.

Si los tiempos que se tarda en conseguir la concentración plasmática máxima de las formulaciones X e Y fueran 0,5 y 1 horas, respectivamente, es probable que ambas formulaciones seguirían considerándose terapéuticamente satisfactorias a pesar de una diferencia del 100% en sus tiempos de concentración plasmática máxima. Sin embargo, si los tiempos de concentración máxima de las formulaciones X e Y fueran de 2 y 4 horas, respectivamente, estas formulaciones ya no podrían considerarse terapéuticamente equivalentes, aunque la diferencia porcentual entre sus concentraciones máximas fuera la misma.

Es difícil citar una diferencia porcentual tolerable que pueda aceptarse universalmente para considerar que dos productos farmacológicos químicamente equivalentes no son bioequivalentes o no son terapéuticamente equivalentes. En el caso de dos productos farmacológicos químicamente equivalentes que contengan un fármaco con una ventana terapéutica estrecha entre su

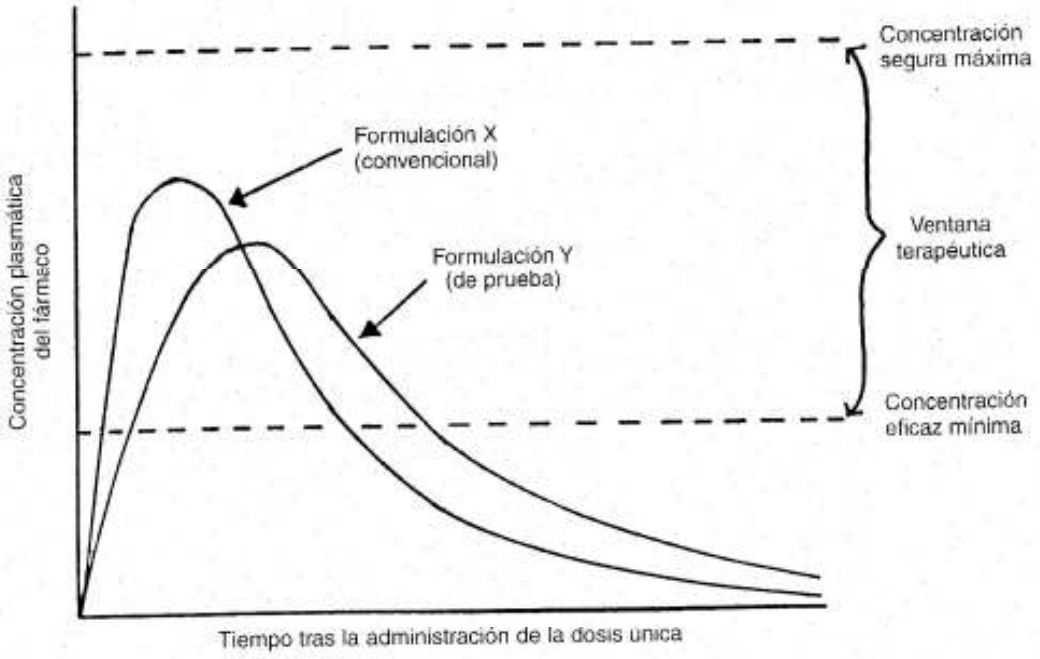


Figura 18.14 Curvas de concentración plasmática-tiempo correspondientes a dos productos farmacológicos químicamente equivalentes administrados a la misma dosis y por la misma vía extravascular.

concentración mínima eficaz y su concentración segura máxima (p. ej., digoxina), el concepto de bioequivalencia es gran importancia, ya que en estos casos pequeñas diferencias entre las curvas de concentración plasmática-tiempo de dos productos farmacológicos químicamente equivalentes podrían hacer que algunos pacientes estuvieran sobremedicados (es decir, presentarían toxicidad) o inframedicados (es decir, sufrirían un fracaso terapéutico). Estas dos situaciones terapéuticamente desfavorables se ilustran en las Figuras 18.15(a) y (b), respectivamente.

A pesar de las dificultades para concretar la diferencia tolerable entre dos productos farmacológicos químicamente equivalentes para considerarlos bioequivalentes, se suele tomar la cifra del 20% como criterio general más adecuado para determinar la bioequivalencia. Así pues, si todos los parámetros principales de las curvas de concentración plasmática-tiempo o de las curvas de excreción urinaria acumulada de dos o más productos químicamente equivalentes difieren entre sí en menos de un 20%, ambos productos se juzgan como bioequivalentes. Sin embargo, si al menos uno de estos parámetros difiere en más del 20%, podrían existir problemas con la bioequivalencia del producto de prueba respecto al producto convencional. En cualquier caso, recientemente, algunas autoridades reguladoras han adoptado requisitos más estrictos para definir la bioequivalencia, utilizando modelos estadísticos y teniendo en cuenta la farmacocinética individual y de la población.

Otro factor básico para establecer la bioequivalencia o para determinar la influencia del tipo de forma farmacéutica, la vía de administración, etc., sobre la biodisponibilidad de un fármaco, es que los estudios estén bien diseñados, sean controlados y se interpreten correctamente.

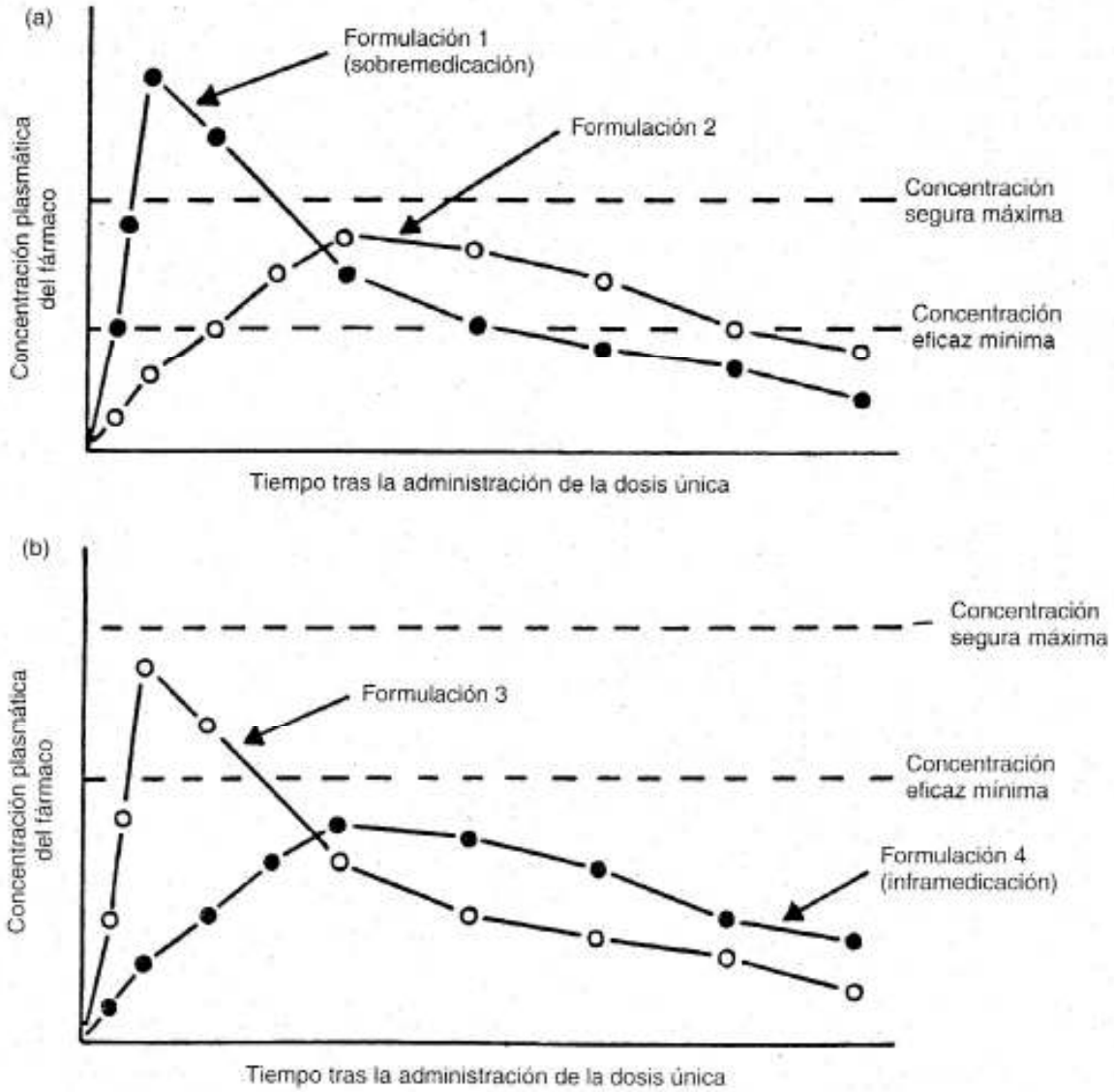


Figura 18.15 Curvas de concentración plasmática-tiempo correspondientes a productos farmacológicos químicamente equivalentes administrados a la misma dosis y por la misma vía extravascular. Se observan las posibles consecuencias de la falta de bioequivalencia de un fármaco de ventana terapéutica estrecha: *a)* sobremedicación y *b)* inframedicación. (Según Chodos y Di Santo, 1973.)

EVALUACIÓN DEL LUGAR DE LIBERACIÓN *IN VIVO*

La capacidad de evaluar el comportamiento de una forma farmacéutica *in vivo*, así como el lugar y el patrón de liberación del fármaco, es muy útil. La posibilidad de seguir el tránsito de la forma farmacéutica y la liberación del fármaco a partir de ella es ventajosa sobre todo en el caso de los fármacos con baja biodisponibilidad oral o al diseñar y desarrollar sistemas de liberación controlada o sostenida. En la actualidad se utiliza ampliamente la técnica de la gammagrafía, que permite conocer y entender mejor el tránsito de los productos farmacéuticos en el tubo digestivo.

La gammagrafía es una técnica versátil, no invasiva y éticamente aceptable, capaz de obtener información cuantitativa y continua. La técnica consiste en el radiomarcado de una forma farmacéutica con un isótopo emisor de radiación gamma de semivida y actividad adecuadas. El isótopo más utilizado en los estudios farmacéuticos es tecnecio-99m, por su semivida corta (6 horas). La forma farmacéutica radiomarcada se administra a un sujeto situado frente a una cámara gamma. La radiación gamma emitida por el isótopo es enfocada por un colimador y detectada por un cristal de centelleo electrónico. Las señales son procesadas por ordenador y dan una imagen bidimensional de la forma farmacéutica en el tubo digestivo. Las formas farmacéuticas líquidas permiten ver claramente la anatomía del tubo digestivo e identificar el lugar de desintegración de las formas farmacéuticas sólidas. La liberación del radiotrazador a partir de la forma farmacéutica puede seguirse observando la intensidad de la radiación. Si se administran simultáneamente con la misma forma farmacéutica un radiotrazador y un fármaco, y al mismo tiempo se toman imágenes y se extraen muestras sanguíneas, se pueden determinar el lugar de absorción y la velocidad de liberación del fármaco (p. ej., con la cápsula InteliSite; véase más arriba). Cuando se utiliza de este modo, esta técnica suele denominarse ***farmacogammagrafía.***

ESQUEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

Se ha propuesto un esquema de clasificación biofarmacéutica que clasifica a los fármacos en cuatro clases en función de su solubilidad a los diferentes pH del tubo digestivo y de su permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal (Amidon y cols., 1995). El esquema tiene en cuenta, por tanto, dos de las cuatro posibles barreras a la absorción (véase Figura 18.1).

Esta clasificación fue propuesta inicialmente para identificar productos orales sólidos de liberación inmediata para los cuales podría no ser necesario realizar pruebas de bioequivalencia *in vivo*, pero también es útil para clasificar los fármacos y predecir problemas de biodisponibilidad que puedan surgir durante las diversas fases de su investigación. Las cuatro clases son:

- Clase I: solubilidad alta/permeabilidad baja.
- Clase II: solubilidad baja/permeabilidad alta.
- Clase III: solubilidad alta/permeabilidad baja.
- Clase IV: solubilidad baja/permeabilidad baja.

Se considera que un fármaco es muy soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 ml o menos de un medio acuoso a pH de 1 a 8. Se toma este volumen porque es el volumen mínimo esperado en el estómago cuando se toma una forma farmacéutica en ayunas con un vaso de agua. Si el volumen de medio acuoso necesario para disolver el fármaco en condiciones de pH de 1 a 8 es mayor de 250 ml, se considera que el fármaco es de baja solubilidad. La clasificación tiene en cuenta, por tanto, la dosis del fármaco además de su solubilidad. Se considera que un fármaco es muy permeable cuando se espera que su absorción en seres humanos sea de más del 90% de la dosis administrada. La permeabilidad puede determinarse mediante uno de los métodos expuestos más arriba, calibrados con compuestos conocidos habituales, o mediante estudios farmacocinéticos.

Fármacos de clase I. Los fármacos de clase I se disuelven rápidamente cuando se presentan en formulaciones de liberación inmediata y también son transportados rápidamente a través de la pared intestinal. Por tanto, salvo que formen complejos insolubles, sean inestables en los líquidos gástricos o sufran aclaramiento presistémico, estos fármacos deberían absorberse rápidamente y presentar una buena biodisponibilidad. Ejemplos de fármacos de clase I son los betabloqueantes, propranolol y metoprolol.

Fármacos de clase II. A diferencia de los anteriores, en los fármacos de clase II la velocidad de disolución suele ser el paso limitante de la velocidad de absorción oral. Para los fármacos de clase II debería ser posible, por tanto, establecer una fuerte correlación entre la disolución *in vitro* y la absorción *in vivo* (véase más arriba). Ejemplos de fármacos de clase II son el antiinflamatorio no esteroideo, ketoprofeno, y el antiepiléptico, carbamacepina. Estos fármacos son apropiados para formulaciones que mejoren la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad oral.

Fármacos de clase III. Los fármacos de clase III son los que se disuelven rápidamente, pero son poco permeables; ejemplos son el antagonista H_2, ranitidina, y el betabloqueante, atenolol. Es importante que las formas farmacéuticas que contengan fármacos de clase III los liberen con rapidez, para que estos fármacos, que atraviesan lentamente el epitelio gastrointestinal, pasen el mayor tiempo posible en contacto con él.

Fármacos de clase IV. Los fármacos de clase IV son poco solubles y poco permeables. Estos fármacos tien-

den a presentar una baja disponibilidad y su absorción oral puede ser tan lenta que no pueden administrarse por vía oral. Los diuréticos hidroclorotiazida y furosemida son ejemplos de fármacos de clase IV. Para mejorar la absorción de estos fármacos hacia la circulación sistémica pueden adoptarse medidas como formar profármacos de clave IV o hallar vias de administración alternativas.

RESUMEN

Este capítulo expone los métodos actuales para evaluar las propiedades biofarmacéuticas de los fármacos administrados por vía oral. Se describen métodos para medir e interpretar los datos de biodisponibilidad. Se presentan el concepto de bioequivalencia y la clasificación biofarmacéutica de los fármacos. Es imprescindible comprender bien las propiedades biofarmacéuticas de los fármacos, tanto al seleccionar fármacos candidatos durante el proceso de investigación, como al diseñar y desarrollar formas farmacéuticas de liberación inmediata y controlada eficaces.

REFERENCIAS

Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. and Crison, J.R.A., (1995) Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res., 12, 413–420.

Artusson, P., Palm, K., Luthman, K., (1996) Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv. Drug Del. Rev.*, **22**, 67–84.

Carlile, D.J., Zomorodi, K., Houston, J.B. (1997) Scaling factors to relate drug metabolic clearance in heptaic microsomes, isolated hepatocytes and the intact liver – studies with induced livers involving diazepam. *Drug Metab. Dispos.* **25**, 903–911.

Chodos, D.J. and Di Santo, A.R. (1973) *Basis of Bioavailability.* The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan.

Dressman, J.B., Amidon, G.L., Reppas, C. and Shah, V.P. (1998) Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, **15**, 11–22.

Fuhr U., Staib, A.N., Harder, S. et al. (1994) Absorption of ipsapirone along the human gastrointestinal. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 83–86.

Hidalgo, I.J., Raub, T.J., Borchardt, R.T. (1989) Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelium permeability. *Gastroenterology*, **96**, 736–749.

Knutson, L., Odlind, B., Hallgren, R. (1989) A new technique for segmental jejunal perfusion in man. *Am. J. Gastroenterol.*, **84**, 1278–1284.

Lennernäs, H., Abrenstedt, O., Hallgren, R., Knutson L., Ryde, M., Paalzow, L.K. (1992) Regional jejunal perfusion, a new in vivo approach to study oral drug absorption in amn. *Pharm. Res.*, **9**, 1243–1251.

Wilding (1997) Non invasive techniques to study human drug absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 5 518–519.

19
Regímenes posológicos

Stuart Proudfoot (actualizado por John Collett)

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Regímenes posológicos: su influencia sobre la curva de concentración-tiempo de un fármaco en el organismo 275

Modelo abierto monocompartimental de reparto del fármaco en el organismo 276
Velocidad de entrada del fármaco frente a velocidad de salida del fármaco 276
Constante de la velocidad de eliminación y semivida biológica de un fármaco 277
Curva de concentración-tiempo de un fármaco en el organismo tras la administración oral de dosis iguales a intervalos regulares de tiempo 278

Factores importantes que influyen sobre la concentración plasmática de un fármaco en equilibrio 281
Tamaño de la dosis y frecuencia de administración 281
Tamaño de la dosis 281
Intervalo entre dosis iguales sucesivas 281
Resumen de los efectos del tamaño de la dosis y de la frecuencia de administración 282
Concepto de «dosis de carga» 284
Influencia de los cambios en la constante de velocidad de eliminación aparente de un fármaco: el problema de los pacientes con insuficiencia renal 285
Influencia del «período nocturno sin dosis» 286
Comentarios finales 288

Bibliografía 288

REGÍMENES POSOLÓGICOS: SU INFLUENCIA SOBRE LA CURVA DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO DE UN FÁRMACO EN EL ORGANISMO

El estudio de los regímenes posológicos se ocupa de la dosis, el momento de administración y las alteraciones de la concentración plasmática de un fármaco cuando la dosificación del fármaco es ***múltiple***. La influencia que factores fisiológicos, las propiedades fisicoquímicas de un fármaco y los factores de la forma farmacéutica pueden ejercer para determinar si se alcanza una concentración terapéuticamente eficaz de un fármaco en el plasma tras la administración oral de una ***única*** dosis del fármaco se ha analizado ya en los Capítulos 16, 17 y 18.

Algunos fármacos, como hipnóticos, analgésicos y antieméticos, pueden ser eficaces tras la administración de una única dosis. Sin embargo, la duración de la mayoría de las enfermedades es mayor que la del efecto terapéutico de una única dosis de un fármaco administrada mediante una forma farmacéutica convencional, es decir, una forma farmacéutica formulada para conseguir la liberación rápida y completa del fármaco. En tal caso se suelen administrar dosis repetidas del fármaco a lo largo de un tiempo determinado por la naturaleza de la enfermedad. Por ejemplo, se puede administrar una cápsula de 250 mg de ampicilina cada 6 horas durante 5 días para tratar una infección bacteriana. Este régimen, en el cual la dosis total de fármaco (es decir, en este ejemplo, 5 g), administrada a lo largo de 5 días, se da en múltiples dosis (de 250 mg cada una) y a intervalos regulares (cada 6 horas) se conoce como ***régimen multidosis.***

Es importante elegir adecuadamente el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración, puesto que estos factores determinarán si se alcanza una concentración plasmática terapéutica satisfactoria y mantenida a lo largo del período prescrito. Por tanto, el diseño de los regímenes multidosis es decisivo para el éxito del tratamiento.

MODELO ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL DE REPARTO DEL FÁRMACO EN EL ORGANISMO

Para entender cómo el diseño de un régimen posológico puede influir sobre la evolución temporal de un fármaco en el organismo, estimada a partir de su curva de concentración plasmática-tiempo, podemos considerar que los complejos procesos cinéticos de entrada, salida y distribución del fármaco en el organismo pueden representarse mediante un modelo farmacocinético de reparto del fármaco, el modelo abierto monocompartimental mostrado en la Figura 19.1. En este modelo se considera que el fármaco se distribuye instantáneamente por todo el organismo tras su liberación y absorción a partir de la forma farmacéutica. Por tanto, el organismo actúa como un compartimiento único en el cual el fármaco absorbido se distribuye con tanta rapidez que en todo momento existe una concentración de equilibrio entre el plasma, otros líquidos corporales y los tejidos en los cuales se ha distribuido el fármaco.

La suposición de que el organismo se comporta como un modelo abierto monocompartimental no significa necesariamente que la concentración del fármaco sea igual en todos los tejidos corporales en un momento dado. El modelo supone, sin embargo, que cualquier cambio que se produzca en el plasma se reflejará cuantitativamente en un cambio en la concentración del fármaco en el lugar o lugares de acción.

Velocidad de entrada del fármaco frente a velocidad de salida del fármaco

En un modelo abierto monocompartimental, los procesos cinéticos de entrada y salida del fármaco siguen una cinética de primer orden. En el caso de una forma farmacéutica administrada por vía oral, el proceso de entrada del fármaco en el compartimiento corporal implica la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica y el paso a través de las membranas celulares que constituyen la barrera gastrointestinal. La velocidad de entrada o absorción representa el resultado neto de todos estos procesos. La velocidad de entrada (absorción) en un momento dado es proporcional a la concentración del fármaco, que se supone que se encuentra disuelto en forma absorbible, en los líquidos gastrointestinales en el lugar o lugares de absorción, es decir, la concentración eficaz, C_e, del fármaco en el momento t. Por tanto:

$$\text{velocidad de entrada del fármaco en el momento } t \propto C_e \qquad (19.1)$$

y

$$\text{velocidad de entrada del fármaco en el momento } t = -k_a C_e \qquad (19.2)$$

donde k_a es la constante de la velocidad de absorción aparente.

El signo negativo de la ecuación 19.2 indica que la concentración eficaz del fármaco en el lugar o lugares de absorción disminuye con el tiempo. La constante de la velocidad de absorción aparente determina la proporción (o fracción) de fármaco que entra en el compartimiento corporal por unidad de tiempo. Sus unidades son tiempo^{-1}, es decir, h^{-1}.

A diferencia de la velocidad de entrada del fármaco en el compartimiento corporal, la constante de la velocidad de absorción aparente, k_a, es independiente de la concentración eficaz del fármaco en el lugar o lugares de absorción. Dado que la velocidad de entrada de fármaco es proporcional a su concentración eficaz, será máxima tras la administración de una dosis contenida en una preparación oral que proporcione una liberación rápida y completa del fármaco. La velocidad de entrada de fármaco disminuirá progresivamente con el tiempo debido a que la cocentración efectiva de fármaco en el lugar o lugares de absorción disminuye con el tiempo, a consecuencia sobre todo de la absorción hacia el compartimiento corporal. Otros procesos, como la degradación química y el alejamiento del fármaco del lugar o lugares de absorción, contribuirán también a la progresiva disminución de la concentración eficaz de fármaco con el tiempo.

En el modelo abierto monocompartimental la velocidad de salida o eliminación del fármaco es un proceso de primer orden. En consecuencia, la magnitud de este parámetro en un momento dado dependerá de la concentración del fármaco en el compartimiento corporal en ese momento. Inmediatamente después de la administración de la primera dosis de una forma farmacéutica oral, la velocidad de salida del fármaco del organismo será baja, ya que la porción del fármaco absorbida hacia el compartimiento corporal es baja. Sin embargo, al continuar absorbiéndose el fármaco, inicial-



Figura 19.1 Modelo abierto monocompartimental para un fármaco administrado por vía oral.

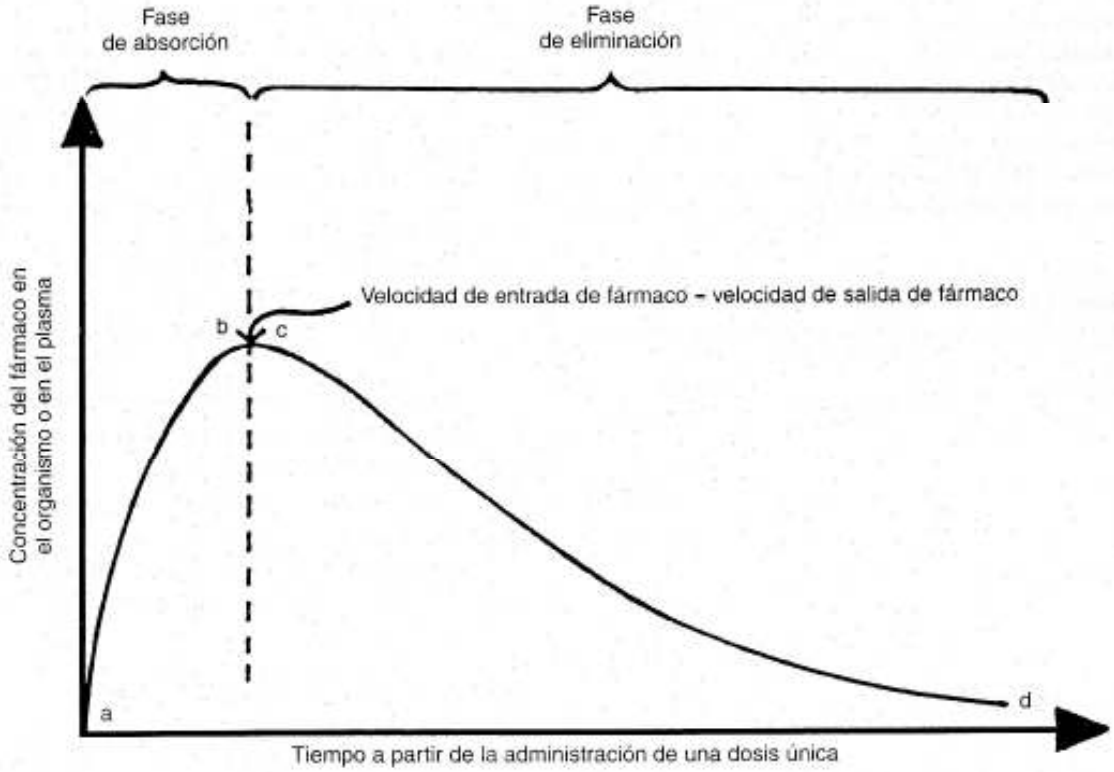
mente a mayor velocidad de la que se elimina, la concentración neta de fármaco en el organismo aumentará con el tiempo. Del mismo modo, la velocidad de salida de fármaco del compartimiento corporal también aumentará con el tiempo. Dado que la velocidad de salida del fármaco del compartimiento corporal aumenta con el tiempo y la velocidad de entrada disminuye, al final la velocidad de salida supera a la de entrada. Por tanto, la concentración neta de fármaco en el compartimiento corporal alcanzará un máximo y comenzará a disminuir con el tiempo. La disminución de la concentración neta de fármaco en el organismo hará que la velocidad de salida de fármaco disminuya con el tiempo.

Estos cambios relativos entre las velocidades de entrada y salida en función del tiempo son los responsables de la forma característica de la curva de concentración-tiempo de un fármaco en el organismo, representada en la Figura 19.2, correspondiente a la administración oral de una dosis única.

Es evidente, teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y la Figura 19.2, que cuanto mayor sea la velocidad relativa de entrada de fármaco en el compartimiento corporal respecto a la de salida durante la fase de absorción neta, mayor será la concentración máxima alcanzada en el organismo o en el plasma tras administrar una dosis del fármaco. Esta interdependencia explica por qué los incrementos de la dosis y los cambios de formulación de las formas farmacéuticas que aumentan la concentración eficaz de fármaco en el lugar o lugares de absorción, hacen que se obtengan concentraciones plasmáticas máximas y concentraciones tisulares más altas para un fármaco determinado. Hay que tener en cuenta, asimismo, que cualquier disminución inesperada en la velocidad de salida del fármaco en relación con su velocidad de entrada, por ejemplo a consecuencia de una insuficiencia renal, tenderá a aumentar las concentraciones plasmáticas y tisulares respecto a las esperadas, con el consiguiente riesgo de aparición de efectos secundarios indeseables. El ajuste de los regímenes posológicos en pacientes con insuficiencia renal grave se aborda más adelante en este capítulo.

Constante de la velocidad de eliminación y semivida biológica de un fármaco

En el modelo abierto monocompartimental la velocidad de eliminación o salida de un fármaco del compartimiento corporal sigue una cinética de primer orden



a-b velocidad de absorción del fármaco > velocidad de eliminación del fármaco
c-d velocidad de eliminación del fármaco > velocidad de absorción del fármaco

Figura 19.2 Curva de concentración-tiempo de un fármaco tras la administración por vía oral de una dosis única de un fármaco que sigue un modelo abierto monocompartimental en el organismo.

(Capítulo 7) y se relaciona con la concentración del fármaco, C_t, que queda en el compartimiento corporal en el momento t, según la siguiente ecuación:

$$\text{velocidad de eliminación en el momento } t = -k_e C_t \qquad (19.3)$$

donde k_e es la constante de la velocidad de eliminación aparente. El signo negativo de la ecuación 19.3 indica que la eliminación está retirando fármaco **del** compartimiento corporal.

La constante de la velocidad de eliminación aparente de un fármaco indica la proporción o fracción del fármaco que se elimina del organismo por unidad de tiempo. Sus unidades son de tiempo^{-1}. La constante de eliminación aparente de un fármaco dado constituye, por tanto, un índice cuantitativo de la persistencia de ese fármaco en el organismo.

Otro parámetro alternativo es la semivida biológica o de eliminación del fármaco, $t_{1/2}$. Este parámetro expresa el tiempo que tarda el organismo en eliminar el 50% del fármaco que contenía. Por tanto, cuanto mayor sea la semivida biológica de un fármaco, más lenta será su eliminación del organismo o del plasma.

Para los fármacos cuya eliminación sigue una cinética de primer orden, el valor de la semivida biológica es independiente de la concentración de fármaco restante en el organismo o en el plasma. Por tanto, si se administra una dosis oral única de un fármaco con una semivida biológica de 4 horas, tras alcanzarse la concentración plasmática máxima su concentración disminuirá en un 50% cada 4 horas hasta que todo el fármaco se haya eliminado o se administre una nueva dosis. La Tabla 19.1 muestra la relación entre el número de semividas transcurridas y el porcentaje de fármaco eliminado del organismo tras la administración de una dosis única.

Tabla 19.1 Relación entre la cantidad de fármaco eliminada y el número de semividas transcurridas

Número de semividas transcurridas	Porcentaje de fármaco eliminado
0,5	29,3
1	50
2	75
3	87,5
3,3	90
4	94
4,3	95
5	97
6	98,4
6,6	99
7	99,2

Tabla 19.2 Semivida biológica de fenobarbitona, digoxina y teofilina

Fármaco	Semivida biológica (h)
Fenobarbitona	50-120
Digoxina	36-51
Teofilina	3-8

Es útil conocer la relación entre el porcentaje de fármaco eliminado del organismo y el número de semividas biológicas transcurridas entre dosis sucesivas para saber qué proporción del fármaco se elimina del organismo durante el intervalo entre dosis sucesivas en los regímenes multidosis. La semivida biológica varía de un fármaco a otro, e incluso para un fármaco determinado de un paciente a otro. La Tabla 19.2 recoge las semividas biológicas de algunos fármacos.

Para un fármaco cuya eliminación sigue una cinética de primer orden, la semivida biológica, $t_{1/2}$, se relaciona con la constante de la velocidad de eliminación aparente, k_e, de ese fármaco, según la siguiente ecuación

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{k_e} \qquad (19.4)$$

Por tanto, la semivida biológica de un fármaco se verá influida por cualquier factor que influya sobre la constante de la velocidad de eliminación aparente de ese fármaco. Esto explica por qué factores como diferencias genéticas interindividuales, la edad y las enfermedades pueden afectar a la semivida biológica de un fármaco. La semivida biológica es uno de los principales factores que determinan la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de un régimen multidosis.

Curva de concentración-tiempo de un fármaco en el organismo tras la administración oral de dosis iguales a intervalos regulares de tiempo

Para analizar cómo el diseño de los regímenes posológicos orales de dosis múltiples puede influir sobre la curva de concentración-tiempo de un fármaco en el organismo, haremos las siguientes suposiciones:

1. El fármaco sigue en el organismo un modelo abierto monocompartimental.
2. Los valores de las constantes de la velocidad de absorción aparente y de la velocidad de eliminación aparente para un fármaco dado no cambian durante la administración del régimen posológico a un paciente.

3. La fracción de cada dosis administrada que es absorbida por el compartimiento corporal permanece constante para un mismo fármaco.
4. El objetivo del tratamiento es alcanzar rápidamente y mantener una concentración del fármaco en el lugar o lugares de acción que sea clínicamente eficaz y segura durante toda la duración del tratamiento. Se supone cumplido este objetivo cuando se alcanzan rápidamente y se mantienen concentraciones dentro de la ventana terapéutica de ese fármaco.

Si el intervalo entre cada dosis oral es mayor que el tiempo necesario para la eliminación completa de la dosis previa, el trazado de la curva de concentración plasmática-tiempo de un fármaco presentará una serie de trazados aislados correspondientes a cada dosis, como muestra la Figura 19.3.

Al analizar la curva de concentración plasmática-tiempo de la Figura 19.3 en relación con las concentraciones mínima eficaz y segura máxima (CME y CSM, respectivamente) del fármaco se comprueba que el diseño de este régimen posológico no es satisfactorio. La concentración plasmática sólo se sitúa dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un período relativamente breve después de la administración de cada dosis, y el paciente permanece sin medicar durante períodos relativamente prolongados. Si se redujera el intervalo entre dosis de modo que sea menor que el tiempo necesario para la eliminación completa de la dosis previa, la curva de concentración plasmática-tiempo resultante mostraría un trazado similar al de la Figura 19.4.

La Figura 19.4 muestra que al principio de este régimen posológico multidosis las concentraciones máxima y mínima de fármaco observadas durante cada intervalo entre dosis tienden a aumentar con dosis sucesivas. Este incremento se debe a que el tiempo transcurrido entre dosis sucesivas es inferior al necesario para la eliminación completa de la dosis previa absorbida. En consecuencia, la cantidad total de fármaco que queda en el compartimiento corporal en un momento dado después de la dosis es la suma de la cantidad restante de todas las dosis previas. La acumulación del fármaco en el organismo y en el plasma al administrar dosis sucesivas no prosigue indefinidamente. Si la eliminación del fármaco sigue una cinética de primer orden, la velocidad de eliminación aumentará al hacerlo la concentración media del fármaco en el organismo (y en el plasma). Si la cantidad de fármaco que llega al compartimiento corporal por unidad de tiempo entre dosis permanece constante, se acaba alcanzando una situación en la cual la velocidad de eliminación de fármaco del organismo durante el intervalo entre dos dosis iguala a la velocidad de llegada de fármaco al compartimiento corporal durante ese tiempo, es decir, la velocidad de eliminación compensa exactamente la velocidad de llegada de fármaco. Este efecto se debe a que la velocidad de eliminación aumenta al aumentar la concentración residual de fármaco en el plasma (ya que la eliminación sigue en este caso una cinética de primer orden).

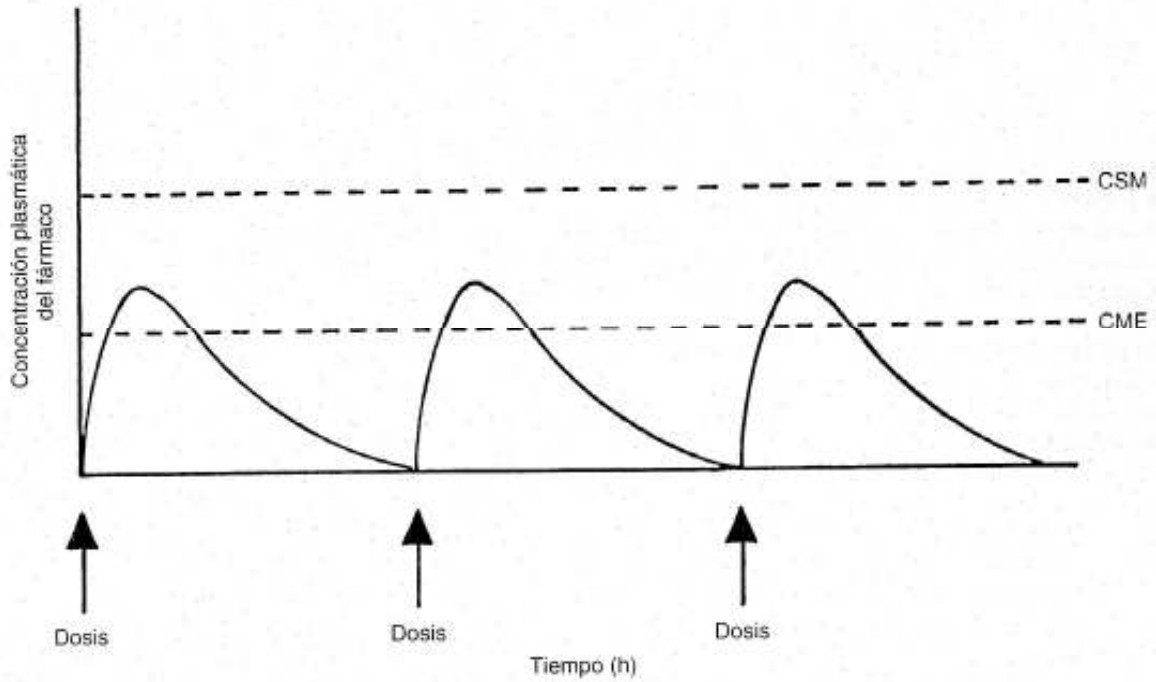


Figura 19.3 Curva de concentración plasmática-tiempo tras la administración por vía oral de dosis iguales de un fármaco a intervalos que permiten la eliminación completa de la dosis previa. (CSM, concentración segura máxima del fármaco; CME, concentración plasmática mínima eficaz del fármaco.)

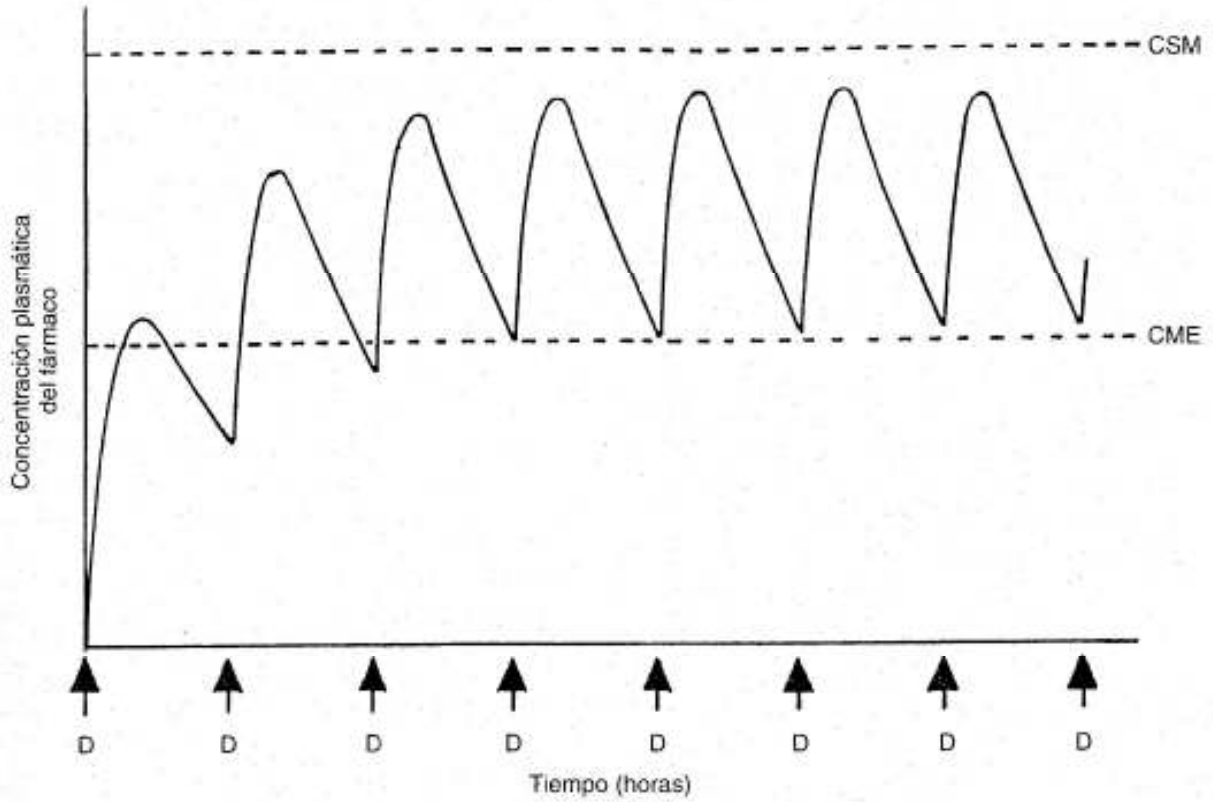


Figura 19.4 Curva de concentración plasmática-tiempo tras la administración por vía oral de dosis iguales, *D*, de un fármaco cada 4 horas. (CSM, concentración segura máxima del fármaco; CME, concentración plasmática mínima eficaz del fármaco.)

Cuando la velocidad de llegada de fármaco al compartimiento corporal iguala a la velocidad de salida se alcanza un ***estado de equilibrio*** de la concentración media de fármaco que queda en el organismo al final de cada intervalo entre dosis. En el estado de equilibrio, la cantidad de fármaco eliminado del organismo en cada intervalo es igual a la cantidad de fármaco absorbida hacia el compartimiento corporal después de la administración de la dosis previa.

La Figura 19.5 muestra que la cantidad de fármaco en el organismo, medida por la concentración plasmática, fluctúa entre valores máximos y mínimos que permanecen más o menos constantes entre una dosis y la siguiente. En el estado de equilibrio la concentración media de fármaco en el plasma, C^{ee}_{media}, permanece constante a lo largo de intervalos sucesivos.

Para un fármaco administrado repetidamente a dosis e intervalos iguales, el tiempo necesario para que la concentración plasmática media alcance el estado de equilibrio depende únicamente de la semivida biológica del fármaco y es independiente del tamaño de la dosis administrada y de la duración del intervalo entre dosis. El tiempo necesario para que la concentración plasmática media alcance el 95% del valor en equilibrio correspondiente a un régimen posológico multidosis es de 4,3 veces la semivida biológica del fármaco. Para alcanzar el 99%, la cifra es de 6,6 veces. Por tanto, en función de la semivida biológica del fármaco administrado, el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática de equilibrio puede oscilar entre pocas horas y varios días.

Desde el punto de vista clínico, el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio es importante, ya que en un régimen multidosis adecuado, la llegada al estado de equilibrio corresponde al momento en que se alcanza y mantiene la eficacia clínica máxima del fármaco en el paciente.

Hay que subrayar que con fármacos como difenilhidantoína, cuya eliminación no sigue una cinética de primer orden, puede ocurrir que la administración oral de dosis iguales a intervalos fijos no logre alcanzar un estado de equilibrio. Si la concentración de estos fármacos en el organismo aumenta lo suficiente tras su administración repetitiva, la vía responsable de su eliminación puede saturarse. En tal caso la velocidad de eliminación sería la máxima posible y no podría aumentar para compensar nuevos aumentos de la concentración media de fármaco en el organismo. Por tanto, la velocidad de eliminación global del fármaco no sería igual a la velocidad de llegada de fármaco durante cada intervalo entre dosis, y no se cumpliría la condición necesaria para alcanzar un estado de equilibrio. Si se continuara administrando el fármaco repetidamente al mismo ritmo, la concentración plasmática media del fármaco tendería a aumentar progresivamente en vez de alcanzar una meseta.

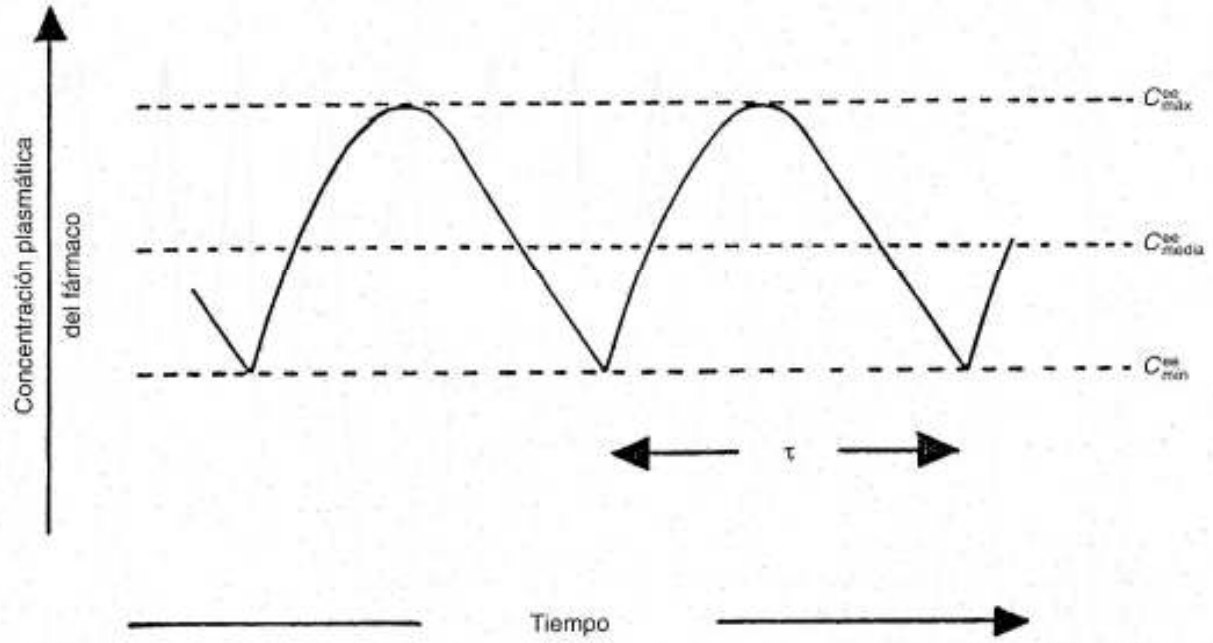


Figura 19.5 Fluctuación de la concentración plasmática de un fármaco en el estado de equilibrio resultante de la administración oral repetida de dosis iguales, *D*, del fármaco a intervalos regulares de tiempo, τ. $C^{ee}_{máx}$, C^{ee}_{min} y C^{ee}_{media} representan, respectivamente, las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y media de fármaco alcanzadas en el estado de equilibrio.

FACTORES IMPORTANTES QUE INFLUYEN SOBRE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE UN FÁRMACO EN EQUILIBRIO

Tamaño de la dosis y frecuencia de administración

Al diseñar un régimen multidosis que tenga en cuenta tanto la comodidad del paciente como la consecución y el mantenimiento de una máxima eficacia clínica, sólo existen dos parámetros que puedan ajustarse para un determinado fármaco: el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración. Consideraremos cómo influyen estos dos parámetros sobre las concentraciones máxima, mínima y media en estado de equilibrio.

Tamaño de la dosis

La Figura 19.6 muestra los efectos de los cambios del tamaño de la dosis sobre la concentración plasmática del fármaco tras la administración repetida de dosis orales a intervalos regulares. Al aumentar el tamaño de la dosis, aumentan las concentraciones plasmáticas máxima, mínima y media del fármaco en el estado de equilibrio, $C^{ee}_{máx}$, C^{ee}_{min}, C^{ee}_{media}, respectivamente. Lo que quizá no es tan evidente es que cuanto mayor sea la dosis, mayor será la fluctuación entre $C^{ee}_{máx}$ y C^{ee}_{min} durante cada intervalo entre dosis. Las fluctuaciones acentuadas entre $C^{ee}_{máx}$ y C^{ee}_{min} pueden ser peligrosas, sobre todo en el caso de fármacos como digoxina, con una ventana terapéutica estrecha. En estos casos es posible que $C^{ee}_{máx}$ supere la concentración plasmática segura máxima. La Figura 19.6 demuestra también que el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática del estado de equilibrio es independiente del tamaño de la dosis administrada.

Intervalo entre dosis iguales sucesivas

La Figura 19.7 muestra los efectos de la administración de dosis constantes a distintos intervalos, todos ellos múltiplos de la semivida biológica del fármaco, $t_{1/2}$. La curva de concentración plasmática tiempo superior de la Figura 19.7 muestra cómo la administración repetida de dosis con un intervalo menor que la semivida biológica del fármaco da lugar a concentraciones plasmáticas más altas en el estado de equilibrio. Esto es consecuencia de que la eliminación del fármaco del organismo durante un intervalo equivalente a 0,5 $t_{1/2}$ es menor que la eliminación cuando el intervalo es igual a $t_{1/2}$ (véase Tabla 19.1).

La Figura 19.7 muestra también que la administración repetida de dosis a intervalos superiores a la semivida biológica del fármaco da lugar a concentraciones plasmáticas menores en el estado de equilibrio. Esto es consecuencia de la eliminación de una mayor proporción del fármaco cuando el intervalo entre dosis es igual a $2t_{1/2}$ que cuando el intervalo es igual a $t_{1/2}$.

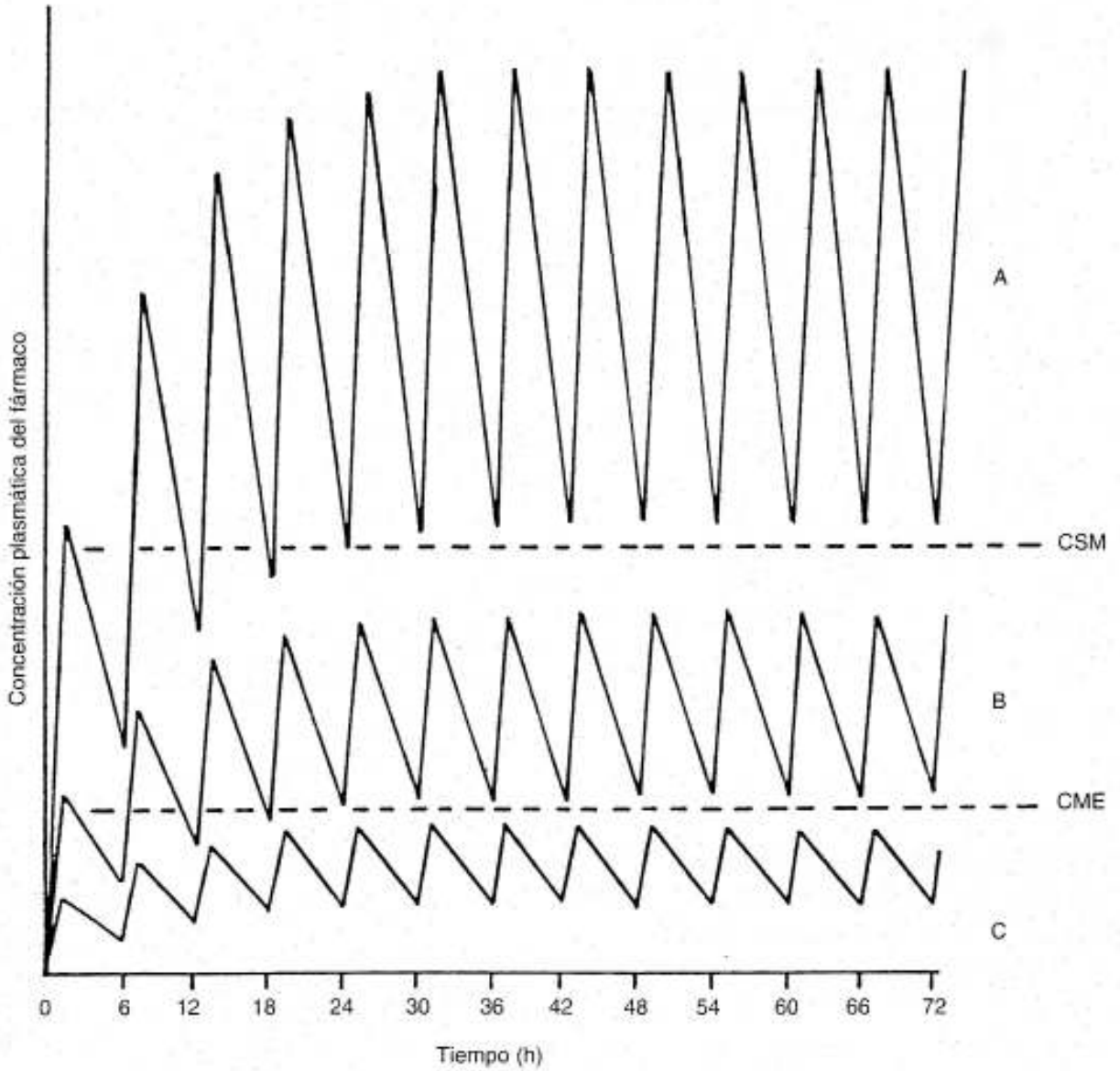


Figura 19.6 Representación esquemática del efecto del tamaño de la dosis sobre la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración por vía oral de dosis iguales de un mismo fármaco a intervalos de tiempo equivalentes a la semivida biológica del fármaco. Curva A, dosis = 250 mg. Curva B, dosis = 100 mg. Curva C, dosis = 40 mg.

Resumen de los efectos del tamaño de la dosis y de la frecuencia de administración

El análisis de los efectos del tamaño de la dosis y del intervalo entre dosis sobre la cantidad de un fármaco en el organismo, medida por la concentración plasmática, tras la administración oral repetida de dosis iguales, ha puesto de manifiesto las siguientes relaciones:

1. La magnitud de las fluctuaciones entre las cantidades máximas y mínimas de fármaco en el organismo en estado de equilibrio viene determinada por el tamaño de la dosis administrada o, más precisamente, por la cantidad de fármaco absorbida tras la administración de cada dosis.
2. Es importante tener en cuenta la magnitud de las fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima en estado de equilibrio en el caso de los fármacos con ventana terapéutica estrecha, por ejemplo, digoxina. Una forma de reducir las fluctuaciones sin alterar la concentración plasmática media en el estado de equilibrio es administrar dosis menores y más frecuentes. Por ejemplo, una dosis de 500 mg cada 6 horas proporcionará la misma C^{ee}_{media} que una dosis de 250 mg del mismo fármaco cada 3 horas, mientras que las fluctuaciones de C^{ee}_{max} y C^{ee}_{min} con esta última dosis disminuirán a la mitad.
3. Las cantidades máximas y mínimas medias de fármaco alcanzadas en el organismo en el estado de equilibrio dependen del tamaño de la dosis, de la relación entre el intervalo entre dosis y la semivida biológica del fármaco, o de ambos. Cuanto mayor sea el tamaño de la dosis y menor el

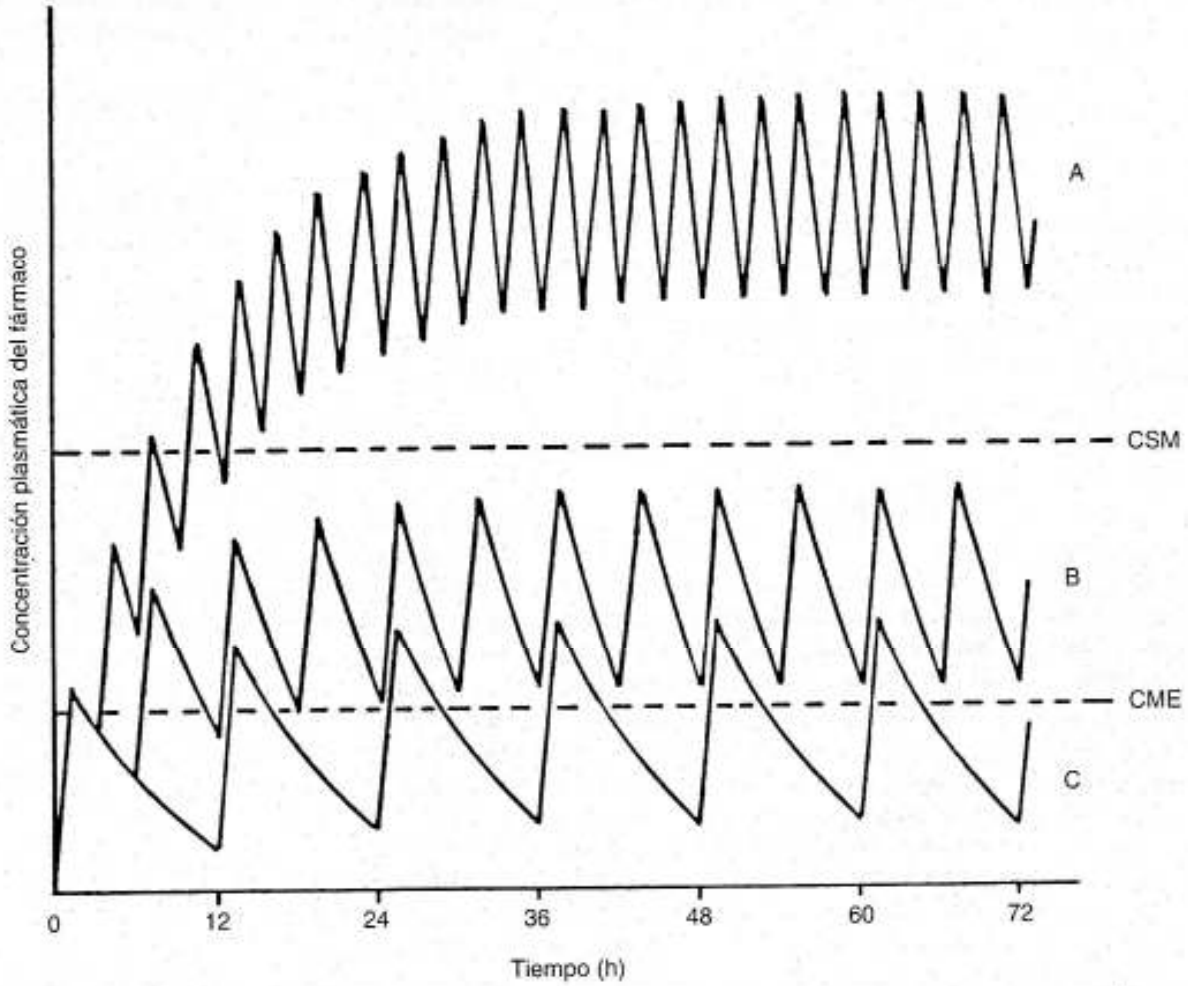


Figura 19.7 Representación esquemática del efecto de la modificación del intervalo entre dosis, τ, sobre la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral repetida de dosis iguales de un mismo fármaco. Curva A, intervalo entre dosis = 3 horas ($0{,}5t_{1/2}$). Curva B, intervalo entre dosis = 6 horas ($t_{1/2}$). Curva C, intervalo entre dosis = 12 horas ($2t_{1/2}$).

intervalo entre dosis en relación con la semivida biológica del fármaco, mayores serán las cantidades máximas y mínimas medias de fármaco en el estado de equilibrio.

4. Para un fármaco dado, el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio es independiente del tamaño de la dosis y del intervalo entre dosis.
5. Si la concentración segura máxima y la concentración mínima eficaz del fármaco son representadas por las líneas discontinuas de las Figuras 19.6 y 19.7, respectivamente, es evidente que la selección adecuada del tamaño de dosis y del intervalo entre dosis son importantes para alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio situadas dentro de la ventana terapéutica del fármaco.

De todo ello se desprende que la selección adecuada del tamaño de la dosis y del intervalo entre dosis es fundamental para lograr que un régimen multidosis proporcione concentraciones de fármaco en el organismo en estado de equilibrio que sean a la vez clínicamente eficaces y seguras.

Se han utilizado relaciones matemáticas que predicen el valor de diversos parámetros del estado de equilibrio alcanzado en el organismo tras la administración repetida de una dosis a intervalos regulares, con el fin de facilitar el diseño de regímenes posológicos multidosis clínicamente aceptables. Por ejemplo, una ecuación útil para predecir la cantidad media de fármaco en el organismo en el estado de equilibrio, D^{ee}_{media}, tras la administración oral de dosis orales iguales repetidas, D, a un intervalo fijo, τ, es:

$$D^{ee}_{media} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2} \cdot 1{,}44}{\tau} \qquad (19.5)$$

donde F es la fracción del fármaco absorbida tras la administración de una dosis, D, del fármaco; así, $F \cdot D$ es la dosis biodisponible del fármaco, y $t_{1/2}$ es la semivida biológica de ese fármaco. La cantidad media de un fármaco determinado en el organismo en estado de equilibrio, D^{ee}_{media}, es proporcional a la concentración plasmática media correspondiente multiplicada por un

factor conocido como ***volumen de distribución aparente,*** es decir:

$$D^{ee}_{media} = V_d\, C^{ee}_{media} \qquad (19.6)$$

donde V_d es el volumen de distribución aparente del fármaco y C^{ee}_{media} es la concentración plasmática media en el estado de equilibrio. La ecuación 19.5 puede rescribirse despejando la concentración plasmática media en el estado de equilibrio del modo siguiente:

$$C^{ee}_{media} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2} \cdot 1{,}44}{\tau \cdot V_d} \qquad (19.7)$$

Si se conoce la cantidad corporal media o la concentración plasmática media de un fármaco dado en el estado de equilibrio que logra una respuesta terapéutica satisfactoria en un paciente, pueden utilizarse las ecuaciones 19.5 ó 19.7 para calcular, respectivamente, el tamaño de la dosis que debería administrarse repetidamente a un intervalo entre dosis prefijado, o el intervalo entre dosis que debería emplearse para administrar una dosis constante prefijada. Para ilustrar el cálculo de un régimen posológico tomando como base la concentración plasmática media en estado de equilibrio de un fármaco, consideraremos el siguiente ejemplo.

Se desea administrar de forma repetida un antibiótico a un varón que pesa 76 kg. El antibiótico se comercializa en forma de comprimidos que contienen 250 mg del fármaco. La fracción del fármaco que se absorbe tras la administración oral de un comprimido de 250 mg es 0,9. Se ha demostrado que el antibiótico presenta una semivida biológica de 3 horas y el paciente tiene un volumen de distribución aparente de 0,2 l kg^{-1} de peso corporal. ¿Qué intervalo entre dosis debe fijarse para administrar este fármaco de forma repetida si se desea lograr una concentración plasmática media terapéutica en estado de equilibrio de 16 mg l^{-1}?

Empleando la ecuación 19.7:

$$C^{ee}_{media} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2} \cdot 1{,}44}{\tau \cdot V_d} \qquad (19.8)$$

donde la concentración plasmática media en estado de equilibrio del fármaco, C^{ee}_{media}, es 16 mg/l, la fracción absorbida de cada dosis administrada; F = 0,9, el tamaño de la dosis administrada; D = 250 mg, la semivida biológica del fármaco; $t_{1/2}$ = 3 h, y el volumen de distribución aparente, V_d = 0,2 l/kg de peso corporal del paciente.

Así, para un paciente de 76 kg el valor de

$$V_d = 0{,}2 \times 76\ \text{l} = 15{,}2\ \text{l}.$$

Para calcular el intervalo entre dosis, τ, se sustituyen los valores anteriores en la ecuación 19.7, obteniéndose:

$$16 = \frac{0{,}9 \times 250 \times 3 \times 1{,}44}{\tau \times 15{,}2}$$

$$\tau = \frac{0{,}9 \times 250 \times 3 \times 1{,}44}{16 \times 15{,}2} = \frac{972\ \text{h}}{243{,}2} = 4\ \text{h}.$$

Por tanto, para alcanzar la concentración plasmática media deseada en el estado de equilibrio hay que administrar un comprimido de 250 mg cada 4 horas.

Existen también ecuaciones matemáticas que predicen las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado de equilibrio alcanzadas por un fármaco en el organismo tras la administración repetida de dosis iguales a intervalos fijos, para fármacos cuyo comportamiento en el organismo se rige por el modelo farmacocinético abierto monocompartimental.

Concepto de «dosis de carga»

Como se señala más arriba, el tiempo necesario para que un fármaco alcance el 95% de la concentración plasmática media en estado de equilibrio es de 4,3 semividas biológicas, cuando se administran dosis iguales del fármaco repetidamente a intervalos regulares. Así pues, un fármaco con una semivida de 24 horas tardaría más de 4 días en alcanzar el 95% de la concentración plasmática media en el estado de equilibrio. Dado que la consecución de la concentración plasmática en el estado de equilibrio suele asociarse a la obtención de la eficacia clínica máxima del fármaco, pueden ser necesarios varios días para que el paciente experimente todo el beneficio terapéutico de un fármaco con una semivida prolongada. Para reducir el tiempo necesario para el comienzo del efecto terapéutico completo se puede administrar inicialmente una dosis mayor, que proporcione una concentración plasmática máxima dentro de la ventana terapéutica del fármaco y lo más cercana posible a la C^{ee}_{max} requerida. Esta dosis se conoce como ***dosis de carga*** o ***dosis de inicio.***

Posteriormente se administran dosis menores e iguales al intervalo oportuno para mantener la concentración plasmática en los niveles de concentración máxima, mínima y media en equilibrio que proporcionen el efecto terapéutico deseado. Estas dosis se conocen como ***dosis de mantenimiento.*** En general, la dosis de carga debe ser del doble de la dosis de mantenimiento cuando el intervalo entre dosis escogido corresponde a la semivida biológica del fármaco.

La Figura 19.8 muestra con qué rapidez se logran concentraciones plasmáticas en equilibrio terapéuticas cuando el régimen posológico incluye una dosis de carga inicial seguida por dosis de mantenimiento iguales a intervalos fijos, en comparación con un régimen multidosis «simple» consistente en dosis del mismo tamaño y administradas con el mismo intervalo que las dosis de mantenimiento.

Influencia de los cambios en la constante de velocidad de eliminación aparente de un fármaco: el problema de los pacientes con insuficiencia renal

Mientras que la dosis de carga, la dosis de mantenimiento y el intervalo entre dosis pueden modificarse para diseñar un régimen multidosis clínicamente eficaz, existe otro factor que no se puede ajustar en general. Se trata de la constante de la velocidad de eliminación aparente del fármaco administrado. Sin embargo, la constante de la velocidad de eliminación de un fármaco dado varía de un paciente a otro, ya que depende de que la función renal sea normal o esté alterada.

La Figura 19.9 muestra los efectos de los cambios en la constante de eliminación aparente sobre la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral repetida de dosis iguales de un fármaco dado a intervalos regulares. Cualquier reducción de la constante de la velocidad de eliminación aparente producirá un aumento proporcional de la semivida biológica del fármaco. Esto, a su vez, provocará una mayor acumulación del fármaco en el organismo tras su administración repetida antes de que se alcance el estado de equilibrio.

La mayor acumulación de fármaco se debe a que, al aumentar la semivida biológica, la proporción de fármaco eliminada durante cada intervalo entre dosis es menor.

Los pacientes con insuficiencia renal grave suelen presentar constantes de velocidad de eliminación aparente menores y, por tanto, la semivida biológica de los fármacos de eliminación preferentemente renal es mayor. Por ejemplo, la constante de la velocidad de eliminación aparente media de digoxina puede disminuir de 0,021 h^{-1} en pacientes con una función renal normal a 0,007 h^{-1} en pacientes con insuficiencia renal grave. La cantidad media de fármaco en estado de equilibrio en el organismo sólo se alcanza y mantiene cuando la velocidad de entrada de fármaco iguala a la velocidad de eliminación durante varios intervalos sucesivos. Cualquier reducción de la velocidad de eliminación de un fármaco a causa de una insuficiencia renal, sin reducción compensadora de la

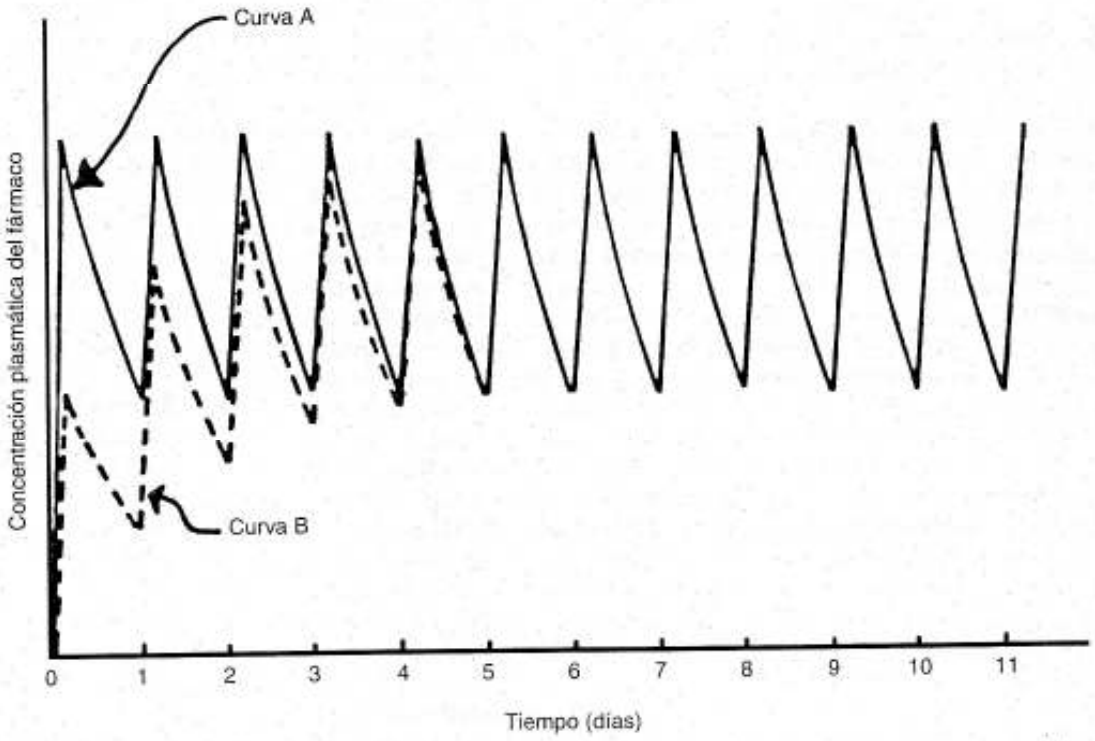


Figura 19.8 Representación esquemática que muestra cómo la administración inicial de una dosis de carga, seguida por dosis de mantenimiento iguales a intervalos regulares asegura la rápida consecución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio para un fármaco con una semivida biológica prolongada, de 24 horas. La curva A representa la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una dosis de carga de 500 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg cada 24 horas. La curva B representa la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida con la administración oral de 250 mg cada 24 horas.

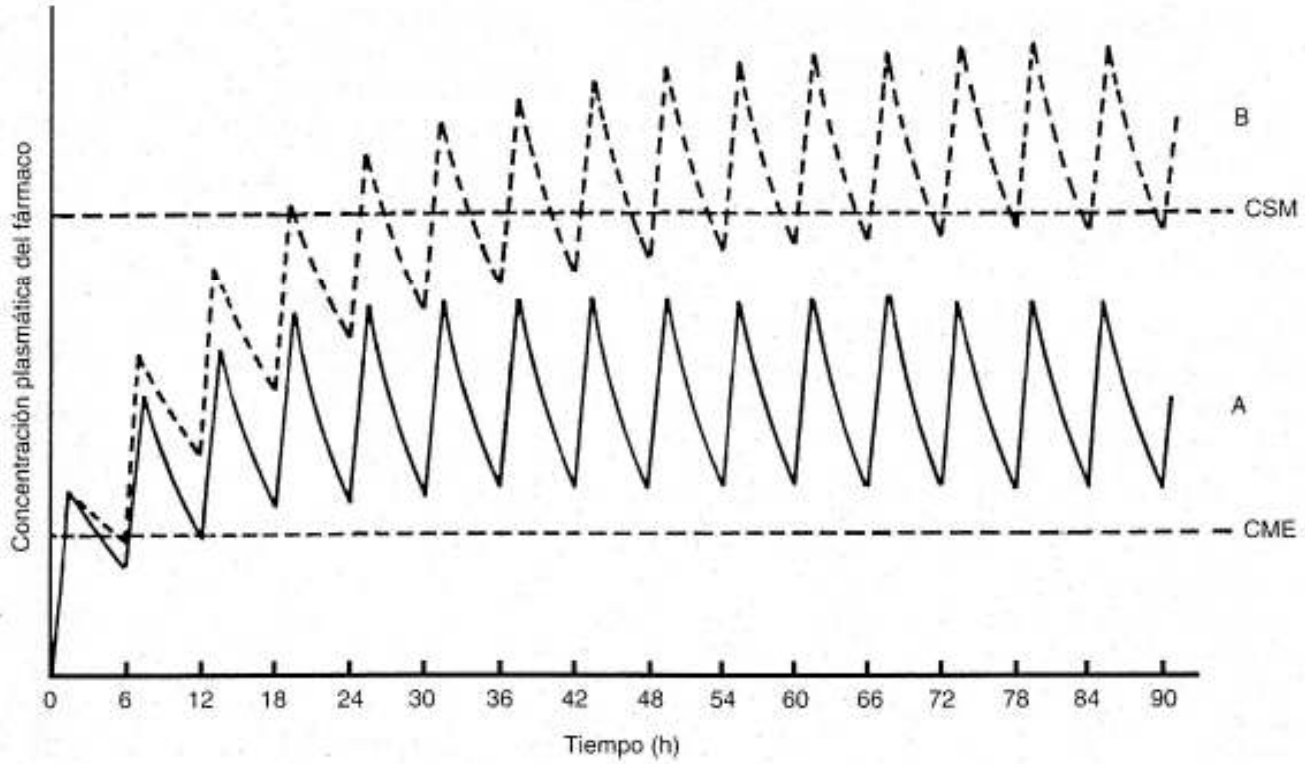


Figura 19.9 Representación esquemática del efecto de una modificación de la semivida biológica de un fármaco sobre la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida con la administración oral de una dosis de 250 mg de ese fármaco cada 6 horas. Curva A, semivida biológica del fármaco = 6 horas. Curva B, semivida biológica del fármaco = 12 horas.

velocidad de llegada de fármaco, provocará un aumento de la cantidad de fármaco en el organismo en el estado de equilibrio. Esto puede provocar efectos secundarios y toxicidad si las concentraciones en estado de equilibrio superan la concentración segura máxima del fármaco.

Para ilustrar este concepto, supongamos que las curvas A y B de la Figura 19.9 corresponden a las curvas de concentración plasmática-tiempo obtenidas para un fármaco dado en pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal grave, respectivamente, y que las líneas discontinuas superior e inferior representan las concentraciones segura máxima y mínima eficaz, respectivamente. Es, pues, evidente que la administración a pacientes con insuficiencia renal grave de un fármaco que da lugar a concentraciones plasmáticas terapéuticas en el estado de equilibrio, cuando se administra a pacientes con función renal normal, producirá concentraciones plasmáticas superiores a la concentración segura máxima del fármaco. Por tanto, es necesario ajustar los regímenes multidosis en cuanto a tamaño de la dosis, frecuencia de administración, o ambos, en pacientes con insuficiencia renal para evitar la posibilidad de sobremedicación.

Influencia del «período nocturno sin dosis»

Hasta ahora hemos considerado que los regímenes multidosis consisten en dosis administradas a intervalos uniformes a cualquier hora, pero en la práctica esto es poco frecuente. Cuando un régimen posológico multidosis indica que hay que administrar la dosis «cuatro veces al día» es poco probable que las dosis se administren a intervalos de 6 horas. Lo más probable es que las cuatro dosis se administren durante las horas de vigilia, por ejemplo a las 10 am, 2 pm, 6 pm y 10 pm, o bien a las 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm. Lo más significativo de ambos horarios es que el paciente no recibirá ninguna dosis en un periodo nocturno de 12 horas. Aunque de este modo el paciente podrá dormir ininterrumpidamente, también pueden aparecer problemas para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco en el organismo.

Los períodos nocturnos de 8-12 horas sin medicación pueden provocar una disminución considerable de la cantidad de fármaco en el plasma y en el organismo, sobre todo en el caso de los fármacos con semividas biológicas relativamente cortas en comparación con el período nocturno de descanso. Por ejemplo, en el caso de un fármaco con una semivida biológica de 4 horas, un período de descanso nocturno de 12 horas correspondería a la duración de tres semividas biológicas y, por tanto, produciría una gran disminución de la cantidad de fármaco en el organismo.

La Figura 19-10 ilustra el posible efecto de los períodos nocturnos sin medicación sobre el mantenimiento de la concentración terapéutica en el estado de equilibrio. Se observa que para un fármaco con una semivida biológica de 4 horas, un régimen posológico multidosis

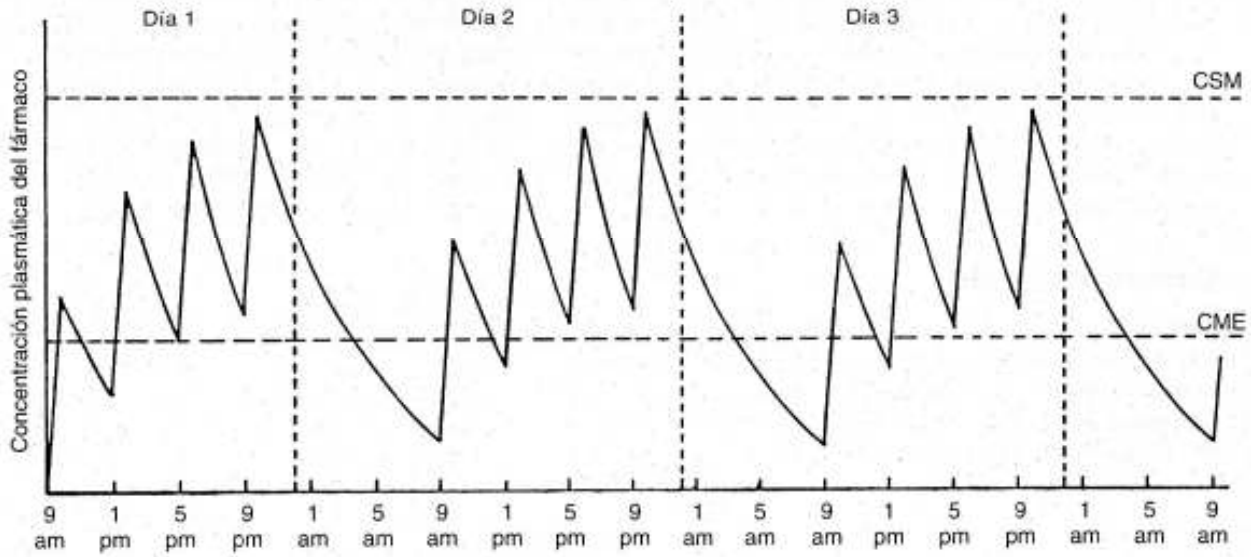


Figura 19.10 Representación esquemática de las variaciones en la concentración plasmática de un fármaco cuando se administra por vía oral una dosis de 60 mg cuatro veces al día, distribuidas del siguiente modo: 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm. La semivida biológica del fármaco es de 4 horas.

consistente en una dosis de 60 mg por vía oral cuatro veces al día a las 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm, no permite alcanzar un verdadero estado de equilibrio. Por tanto, la concentración plasmática del fármaco no oscila entre máximos y mínimos constantes en intervalos sucesivos, como ocurriría si las dosis se administraran cada 4 horas durante las 24 horas del día.

Además, la Figura 19.11 muestra que aunque se añadiera una dosis de carga de 120 mg al régimen posológico para garantizar la consecución de un estado de equilibrio antes del primer período nocturno, el estado de equilibrio no se restablecería después del primer período nocturno sin medicación. Si las líneas punteadas superior e inferior de las Figuras 19.10 y 19.11 representan la ventana terapéutica del fármaco, el paciente presentaría períodos durante los cuales la concentración plasmática en el plasma y en el organismo serían menores de las necesarias para obtener el efecto

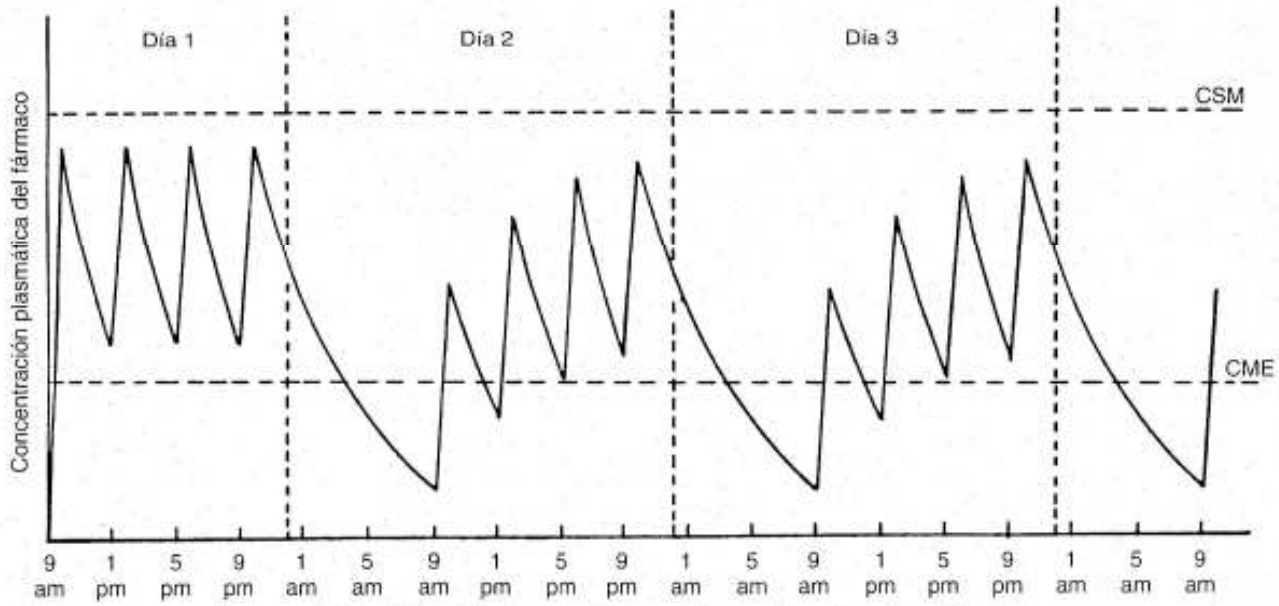


Figura 19.11 Representación esquemática de las variaciones en la concentración plasmática de un fármaco cuando se administra por vía oral una dosis de 120 mg seguida de dosis de mantenimiento de 60 mg cuatro veces al día, distribuidas del siguiente modo: 9 am, 1 pm, 5 pm y 9 pm. La semivida biológica del fármaco es de 4 horas.

terapéutico. Por tanto, a menos que la ventana terapéutica del fármaco sea lo bastante amplia como para acomodar las fluctuaciones de concentración inducidas por los periodos nocturnos sin medicación, podrian surgir problemas para mantener concentraciones terapéuticas. Los problemas derivados del período nocturno sin medicación se agravan aún más en los pacientes que olvidan tomar una de sus dosis diurnas.

Comentarios finales

Este capítulo explica las interrelaciones entre la velocidad a la que un fármaco entra en el organismo y la velocidad a la que lo abandona. También se explica cómo, a su vez, este equilibrio influye sobre la concentración plasmática del fármaco en un momento dado. Es evidente que los investigadores farmacéuticos deben enfrentarse a este problema y solucionarlo desarrollando métodos para mantener las concentraciones farmacológicas terapéuticas adecuadas para cada enfermedad. Para ello es necesario diseñar cuidadosamente los sistemas de administración de fármacos. En el Capitulo 20 se expondrán con detalle el diseño y la formulación de los sistemas de administración de fármacos de liberación modificada.

BIBLIOGRAFÍA

Gibaldi, M. (1991) *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th edn. Lea & Febiger.

Rowland, M. and Tozer, T.N. (1995) *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd edn. Lea & Febiger.

20

Forma farmacéutica oral de liberación modificada

John Collett, Chris Moreton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Mantenimiento de concentraciones terapéuticas de un fármaco mediante formas farmacéuticas orales de liberación modificada 290
Tratamientos farmacológicos de acción repetida y de acción sostenida 291
Liberación modificada 291
Patrón cinético de liberación del fármaco necesario para la forma farmacéutica oral de liberación modificada controlada ideal 291
Métodos de formulación para modificar la liberación del fármaco 293
Posibles ventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada sobre las formas farmacéuticas convencionales 293
Posibles limitaciones de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada 294

Diseño de sistemas de liberación modificada para la administración oral de fármacos 294
Factores que condicionan las estrategias de diseño 294
Fisiología del tubo digestivo y absorción farmacológica 295
Propiedades fisicoquímicas del fármaco 295
Elección de la forma farmacéutica 295
Mecanismos de liberación de fármacos 295
Liberación constante 296
Liberación decreciente 296
Liberación bimodal 296

Formulación de formas farmacéuticas de liberación modificada 296
Componentes de un sistema de administración de liberación modificada 296
Sistemas de matriz monolítica 296
Sistemas de matriz lipídica 297
Fundamentos del diseño 297
Formadores de matriz 297
Agentes formadores de canales 297
Solubilizantes y modificadores del pH 298
Antiadherentes/deslizantes 298
Sistemas de matriz de polímeros insolubles 298
Liberación del fármaco a partir de matrices insolubles 298
Sistemas de matriz coloide hidrófila 299
Fundamentos del diseño de matrices hidrófilas 299
Tipos de matrices hidrófilas 299
Ventajas de los sistemas de matriz hidrófila 299
Desventajas de los sistemas de matriz hidrófila 300
Componentes de los sistemas de matriz hidrófila 300
Lubricantes para sistemas hidrófilos 301
Liberación del fármaco a partir de matrices coloides hidrófilas 301
Sistemas de administración de fármacos controlados por membranas 302
Componentes de un sistema controlado por membrana 302
Núcleo 302
Revestimiento 302
Sistemas de unidad simple 302
Formulación del núcleo de los sistemas de unidad simple 302
Sistemas de múltiples unidades 302
Membrana controladora de la liberación 303
Ventajas de los sistemas controlados por membranas 303
Desventajas de los sistemas controlados por membranas 303
Sistemas de bomba osmótica 303
Componentes de los sistemas de bomba osmótica 304
Ventajas de los sistemas de bomba osmótica 304
Desventajas de los sistemas de bomba osmótica 304
Sistemas de administración dirigidos a zonas concretas del tubo digestivo 304
Sistemas de retención gástrica 304
Sistemas de administración colónica 304

Referencias 305

Agradecimientos 305

MANTENIMIENTO DE CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS DE UN FÁRMACO MEDIANTE FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

En muchas enfermedades, el régimen posológico ideal sería aquel con el cual se consiguiera inmediatamente una concentración terapéutica aceptable de fármaco en el lugar o lugares de acción y esta concentración se mantuviera constante durante el tiempo de tratamiento deseado. En el capítulo anterior hemos visto que, siempre que el tamaño de la dosis y la frecuencia de administración sean correctas, se pueden alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas en «estado de equilibrio» mediante la administración repetida de formas farmacéuticas orales convencionales. Sin embargo, existen una serie de limitaciones. En este capítulo llamaremos forma farmacéutica oral «convencional» a la diseñada para liberar con rapidez toda la dosis de fármaco inmediatamente después de su administración. Además, supondremos que el fármaco liberado se encuentra en forma terapéuticamente activa y fácilmente disponible para su absorción hacia la circulación sistémica.

Las limitaciones de esta forma farmacéutica son:

1. La concentración del fármaco en el plasma y, por tanto, en el lugar o lugares de acción del fármaco, varía en intervalos entre dosis sucesivos, a pesar de que se alcance el denominado «estado de equilibrio». Por tanto, no es posible mantener una concentración terapéutica **que se mantenga constante** en el lugar o lugares de acción durante todo el tratamiento. Como mucho se puede conseguir que la media de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas obtenidas tras cada dosis sucesiva se mantenga constante a lo largo del tratamiento.
2. Las inevitables fluctuaciones de las concentraciones del fármaco en el estado de equilibrio en el plasma y, por tanto, en el lugar o lugares de acción, pueden hacer que el paciente esté sobremedicado o submedicado en algunos momentos, si las cifras de $C^{ee}_{máx}$ y $C^{ee}_{mín}$ (Capítulo 19) aumentan o disminuyen, respectivamente, por encima o por debajo de la ventana terapéutica del fármaco.
3. Los fármacos con semivida biológica corta requieren dosis frecuentes para mantener las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio dentro de niveles terapéuticos. Con estos fármacos, el mantenimiento de concentraciones plasmáticas terapéuticas es especialmente sensible a las consecuencias del olvido de alguna dosis y del período de descanso nocturno. El mal cumplimiento por parte del paciente, más probable en los regímenes que exigen la administración frecuente de formas farmacéuticas convencionales, es una de las causas más importantes de ineficacia o fracaso terapéutico. Es evidente que por muy perfecto que sea el diseño de un régimen posológico, éste no conseguirá alcanzar y mantener concentraciones clínicamente eficaces del fármaco en el lugar de acción si el paciente no lo sigue adecuadamente.

Estas limitaciones y exigencias estimularon la investigación de preparados de «liberación extendida» para administrar moléculas terapéuticamente activas. En realidad, los investigadores trataron de reducir el control de la medicación por el paciente, y en cierta medida por el médico, y ponerlo en manos del propio sistema de administración del fármaco.

Durante muchos años se han dedicado grandes esfuerzos al diseño de sistemas de administración farmacológica que eliminen o reduzcan las oscilaciones de la concentración plasmática observadas con los sistemas de administración convencionales y con los regímenes posológicos habituales.

Uno de los primeros productos de liberación sostenida que se comercializaron fue Dexedrine Spansules®, elaborado por Smith Kline & French. Posteriormente llegaron al mercado muchos otros productos de liberación sostenida, algunos con éxito, otros potencialmente letales. Todos estos sistemas de administración intentaban evitar las oscilaciones cíclicas de la concentración plasmática del fármaco observadas con los sistemas de administración convencionales. Para describir estos sistemas se introdujeron diversos términos:

- ***Liberación retardada*** indica que el fármaco no se libera inmediatamente después de la administración sino más tarde, por ejemplo, comprimidos con revestimiento entérico, cápsulas de liberación pulsátil.
- ***Acción repetida*** indica que se libera una dosis poco después de su administración y que más tarde se liberan intermitentemente una segunda o tercera dosis.
- ***Liberación prolongada*** indica que el fármaco puede ser absorbido durante un tiempo más prolongado que cuando se administra con una forma farmacéutica convencional. Esto implica, sin embargo, que el comienzo de acción se retrasa, ya que la liberación a partir de la forma farmacéutica es globalmente más lenta.
- ***Liberación sostenida*** indica que la liberación inicial del fármaco es suficiente para que se obtenga el efecto terapéutico poco después de la administración y posteriormente la liberación es gradual a lo largo de un período extendido.
- ***Liberación extendida*** (LE). Son formas farmacéuticas que liberan el fármaco lentamente, de modo que las concentraciones plasmáticas se mantienen dentro de niveles terapéuticos durante un tiempo prolongado (generalmente entre 8 y 12 horas).
- ***Liberación controlada*** (LC). Son formas farmacéuticas que liberan el fármaco a velocidad

constante y proporcionan concentraciones plasmáticas que permanecen invariables con el tiempo.

- ***Liberación modificada*** (LM). Según la definición de la USP son formas farmacéuticas diseñadas para liberar el fármaco en el momento o lugar escogidos con el fin de lograr objetivos terapéuticos difíciles de conseguir con las formas convencionales o para hacer más cómodo el tratamiento, mientras que una forma farmacéutica de liberación extendida (LE) permite reducir a la mitad la frecuencia de las dosis o mejorar el cumplimiento por el paciente o el rendimiento terapéutico. Es interesante observar que la USP considera los términos liberación controlada, liberación prolongada y liberación sostenida como intercambiables con el término liberación extendida. Desde el punto de vista farmacéutico esta distinción no es rigurosa.

Tratamientos farmacológicos de acción repetida y de acción sostenida

Los comprimidos o cápsulas de gelatina dura de acción repetida se distinguen de los de liberación sostenida por no liberar el fármaco de forma lenta y controlada, con lo cual su curva de concentración plasmática-tiempo es muy distinta de la de los preparados de liberación sostenida. Un comprimido de acción repetida suele contener dos dosis del fármaco; la primera se libera inmediatamente después de la administración oral para que el comienzo de la acción terapéutica sea rápido y la liberación de la segunda dosis es más tardía, generalmente gracias a un revestimiento entérico. En consecuencia, cuando el revestimiento entérico que envuelve a la segunda dosis es destruido por los líquidos intestinales se libera inmediatamente la segunda dosis. En la Figura 20.1 se observa la curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración de un preparado de acción repetida con su típico perfil en «picos y valles», similar al observado con la administración intermitente de formas farmacéuticas convencionales. La ventaja fundamental de los comprimidos de acción repetida sobre los convencionales es que permiten administrar dos dosis (y a veces tres) con un solo comprimido.

Liberación modificada

El término liberación modificada (LM) se utilizará en este capítulo para describir formas farmacéuticas orales que liberan el fármaco a velocidad suficientemente controlada como para proporcionar períodos prolongados de acción terapéutica tras la administración de cada dosis. Aunque todos los productos de LM pueden describirse literalmente como sistemas de liberación controlada, el término «liberación controlada» sólo se utilizará en este capítulo para describir los productos de liberación sostenida capaces de mantener una concentración terapéutica constante en el estado de equilibrio en el plasma, los tejidos o el lugar de acción. Este empleo del término fue propuesto por Chien (1995).

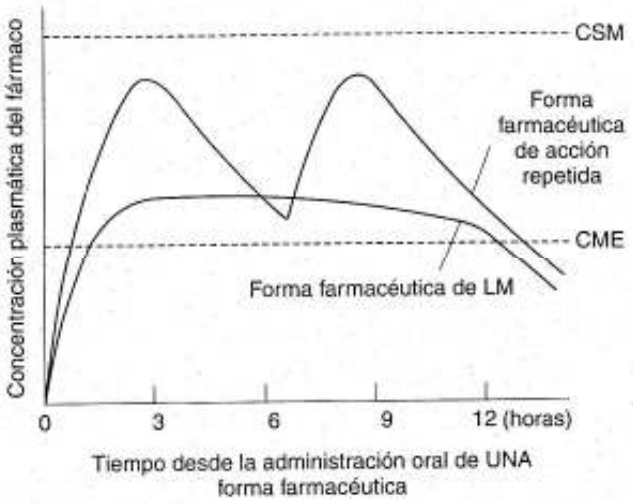


Figura 20.1 Curvas de concentración plasmática-tiempo obtenidas tras la administración oral de *a)* una forma farmacéutica de acción repetida que contiene dos dosis y *b)* una forma farmacéutica de LM que contiene el mismo fármaco. CSM, concentración segura máxima; CME, concentración mínima eficaz (véase Capítulo 19).

El grado de precisión del control de la velocidad de liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica de LM varía según la técnica utilizada. En función del grado de control sobre la liberación (y, por tanto, sobre la absorción del fármaco) deseado, el diseño de los productos de LM orales persigue uno de los siguientes objetivos:

1. conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco que se mantenga más o menos constante y dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un período de tiempo suficiente,
2. o conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco que, aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica del fármaco durante un período de tiempo suficiente.

La Figura 20.2 muestra las curvas de concentración plasmática-tiempo típicas correspondientes a los dos criterios señalados antes para los productos de liberación modificada.

Patrón cinético de liberación del fármaco necesario para la forma farmacéutica oral de liberación modificada controlada ideal

Si suponemos que el fármaco que se va a incorporar a la forma farmacéutica de LM ideal sigue en el organismo un modelo monocompartimental abierto, entonces el diseño cinético básico del producto puede representarse esquemáticamente como muestra la Figura 20.3.

Para lograr con rapidez una concentración terapéutica en el organismo y mantenerla durante un período de tiempo es necesario que la cantidad total de fármaco

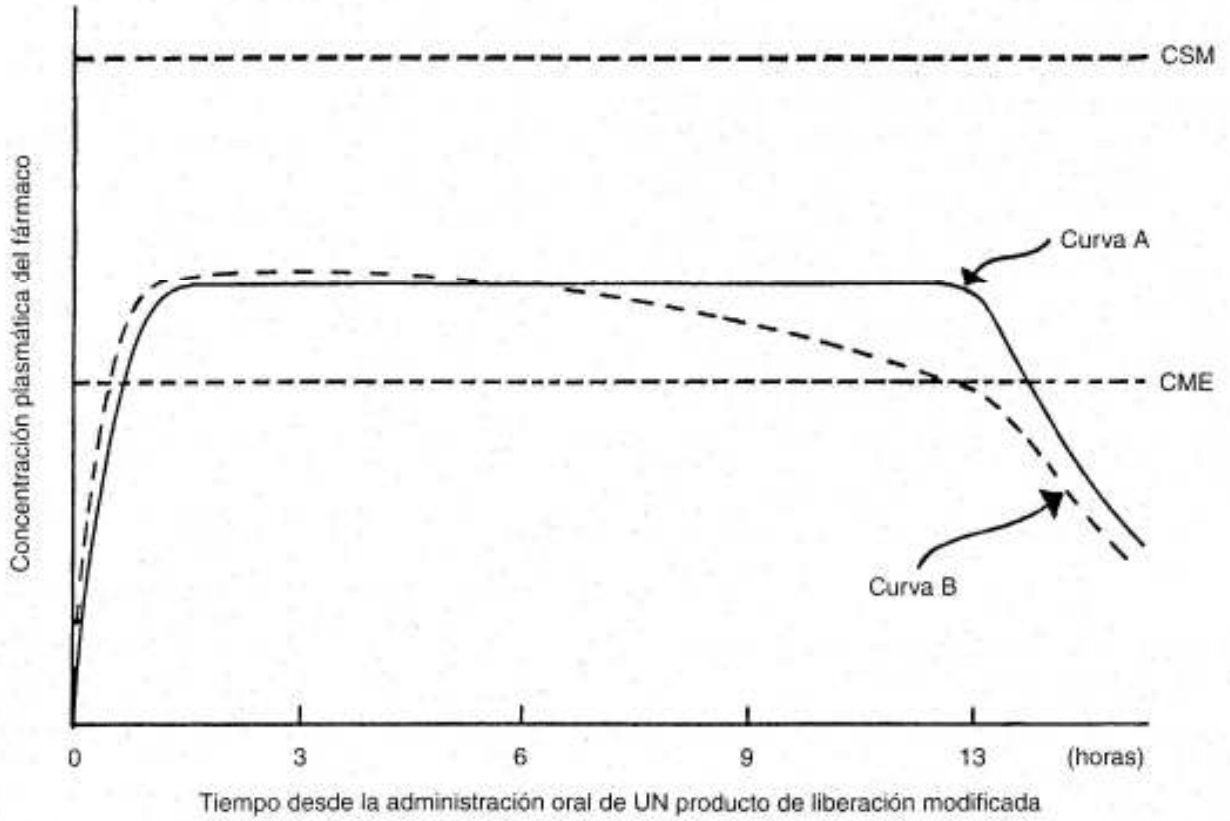


Figura 20.2 Curva típica de concentración plasmática-tiempo de los productos orales de LM que, tras alcanzar rápidamente una concentración plasmática terapéutica del fármaco, proporcionan una acción terapéutica prolongada, bien *a)* manteniendo una concentración plasmática terapéutica *constante* (curva A) o *b)* asegurando que la concentración plasmática del fármaco permanezca dentro de la ventana terapéutica durante un período prolongado de tiempo (curva B).

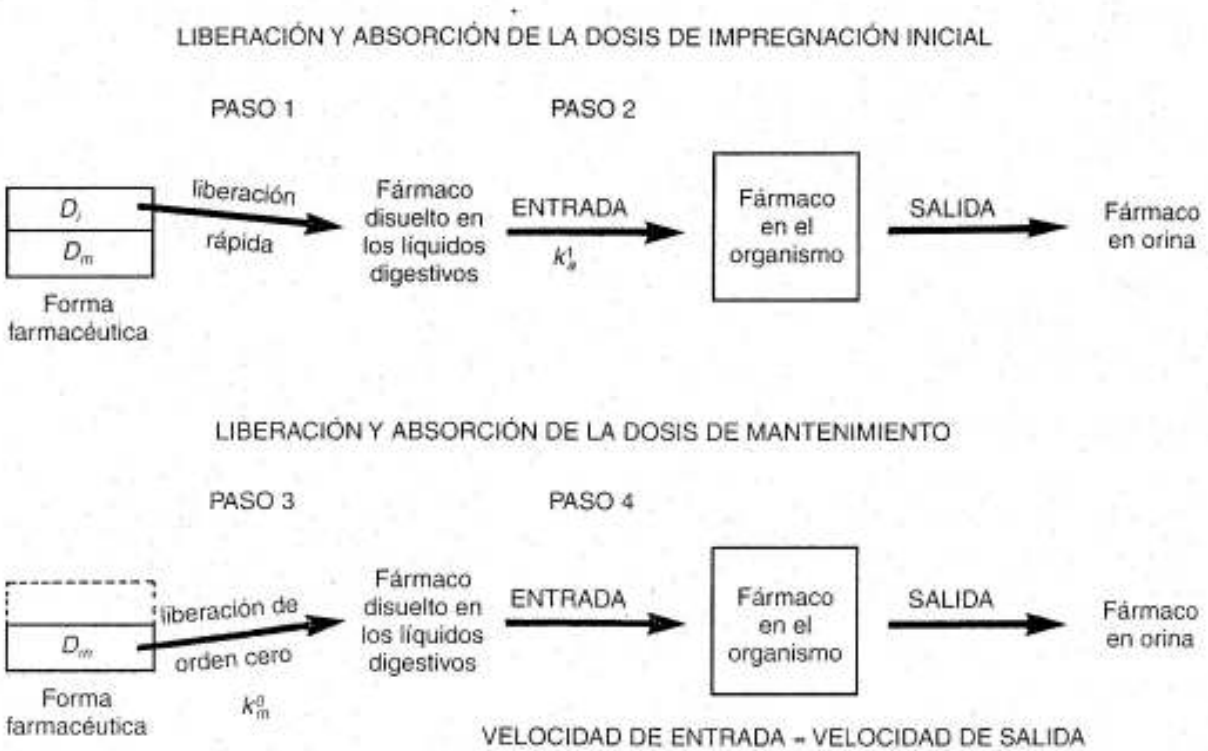


Figura 20.3 Modelo monocompartimental abierto de la disposición del fármaco, donde la fuente de fármaco es un producto farmacéutico oral de LM *ideal*. D_i es la dosis de impregnación inicial de la forma farmacéutica; D_m es la dosis de mantenimiento de la forma farmacéutica; k_a^1 es la constante de la velocidad de absorción aparente de primer orden de la dosis de impregnación; k_m^0 es la constante de la velocidad de liberación de orden cero de la dosis de mantenimiento.

en la forma farmacéutica esté distribuida en dos porciones, una dosis de carga/inicio **inicial**, D_i, y otra dosis sostenida o de **mantenimiento**, D_m.

La dosis de carga inicial de un fármaco D_i se libera rápidamente a los líquidos gastrointestinales inmediatamente después de la administración de la forma farmacéutica de LM (véase paso 1 de la Figura 20.3). La dosis liberada debe absorberse rápidamente hacia el compartimiento corporal siguiendo una cinética de primer orden, caracterizada por una constante de velocidad de absorción aparente, k_a^1 (véase paso 2 de la Figura 20.3). El objetivo de la liberación y absorción de la dosis de carga inicial es alcanzar rápidamente una concentración terapéutica en el organismo. Esta dosis de carga permite obtener rápidamente la respuesta terapéutica deseada en el paciente.

Después de este periodo de liberación rápida de fármaco, la porción D_m de fármaco remanente en la forma farmacéutica se libera a ritmo lento pero constante (véase paso 3 de la Figura 20.3). Para mantener constante la concentración plasmática del fármaco, la dosis de mantenimiento, D_m, debe ser liberada por la forma farmacéutica siguiendo una cinética de orden cero. De este modo la velocidad de liberación del fármaco se mantendrá constante y será independiente de la cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica en un momento dado. La velocidad de liberación de la dosis de mantenimiento puede expresarse por la constante de velocidad de orden cero k_m^0.

Para que la concentración terapéutica de fármaco en el organismo se mantenga constante deben cumplirse otras dos condiciones:

1. La velocidad de liberación del fármaco de la dosis de mantenimiento según una cinética de orden cero debe ser el factor limitante de la velocidad a la cual el fármaco liberado es posteriormente absorbido hacia el organismo. La cinética de la absorción de la dosis de mantenimiento vendrá expresada, por tanto, por la misma constante de velocidad de liberación de orden cero, k_m^0 (paso 3 de la Figura 20.3).
2. La velocidad de liberación de la dosis de mantenimiento a partir de la forma farmacéutica y, por tanto, la velocidad de absorción (entrada) de fármaco en el organismo, deben ser iguales a la velocidad de salida de fármaco del organismo cuando la concentración del fármaco en el organismo es la concentración terapéutica deseada (véase paso 4 de la Figura 20.3).

En la práctica, es difícil diseñar un producto de liberación modificada o controlada ideal, que libere la dosis de mantenimiento a una velocidad que equilibre exactamente la velocidad de eliminación del fármaco correspondiente a la concentración plasmática terapéutica deseada. Existen numerosas dificultades para alcanzar y mantener la liberación y absorción de orden cero de la dosis de mantenimiento del fármaco en presencia de todas las variables fisiológicas relacionadas con el tubo digestivo (véase Capítulo 16). Además, la constante de la velocidad de eliminación aparente de un fármaco determinado varía de un paciente a otro, dependiendo de factores como diferencias genéticas, diferencias de edad y diferencias en la gravedad de la enfermedad. Por consiguiente, es probable que la mayoría de los productos orales de LM empleados en la actualidad no puedan considerarse formas farmacéuticas orales de liberación controlada/ LM ideales. Sin embargo, aunque sus características no sean las ideales, estos productos pueden considerarse productos de LM si cumplen la siguiente definición. Una forma farmacéutica o producto de liberación modificada es un sistema en el cual una porción (la dosis inicial de impregnación) del fármaco se libera inmediatamente para inducir con rapidez la respuesta terapéutica deseada. El resto de la dosis (la dosis de «mantenimiento») se libera a continuación lentamente, dando lugar a concentraciones terapéuticas/tisulares prolongadas aunque no constantes.

Métodos de formulación para modificar la liberación del fármaco

De la exposición previa se desprende que para diseñar productos de LM orales son necesarias técnicas de formulación que permitan la liberación rápida de la dosis de impregnación, seguida por una liberación lenta de la dosis de mantenimiento. Todas las formulaciones de LM utilizan una «barrera» química o física para hacer más lenta la liberación de la dosis de mantenimiento. Se han utilizado muchas técnicas de formulación para «construir» esta barrera en la forma farmacéutica oral. Entre ellas están el uso de revestimientos, la inclusión del fármaco en una matriz de cera o plástico, la microencapsulación, la fijación química a resinas de intercambio iónico y la incorporación en una bomba osmótica. La liberación rápida de la dosis de impregnación inicial puede conseguirse incorporando esa porción del fármaco en una porción separada, de liberación rápida, de la forma farmacéutica, por ejemplo en forma de gránulos o bolitas no revestidos, de liberación rápida dentro de un comprimido o una cápsula de gelatina dura. Otro método para conseguir la liberación inmediata y rápida de la dosis de impregnación es situar esa fracción del fármaco en la superficie de una matriz porosa de cera o plástico.

Posibles ventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada sobre las formas farmacéuticas convencionales

1. El mejor control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco permite:
   a) Tratar mejor muchas enfermedades crónicas cuyos síntomas se reactivan cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo de la concentración mínima, por ejemplo asma, trastornos depresivos.
   b) Mantener la acción terapéutica de un fármaco durante el periodo nocturno sin

dosis, por ejemplo el tratamiento del dolor durante la noche en enfermos terminales permite mejorar el sueño.

c) Reducir la incidencia y gravedad de efectos secundarios sistémicos indeseables relacionados con concentraciones plasmáticas máximas excesivamente elevadas.

d) Reducir la cantidad total de fármaco administrada a lo largo del tratamiento. Esto contribuye a reducir la incidencia de efectos secundarios sistémicos y locales, tal como se ha observado con muchos fármacos administrados mediante formulaciones de LM.

2. Mejoran el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, debido a la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada, por ejemplo un producto oral de LM cada 12 horas, contribuye a obtener mejores concentraciones terapéuticas que el producto convencional.
3. Se produce una disminución de la incidencia y gravedad de los efectos secundarios digestivos localizados producidos por la liberación rápida de fármacos irritantes a partir de las formas farmacéuticas convencionales, por ejemplo cloruro potásico. La liberación más lenta y controlada del cloruro potásico por las formulaciones orales de LM reduce la acumulación localizada de concentraciones irritantes en el tubo digestivo. Por ello, actualmente, cuando se administra cloruro potásico por vía oral se hace casi exclusivamente en forma de LM.
4. Se ha afirmado que los productos de LM reducen el coste económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Posibles limitaciones de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada

1. Diversos factores fisiológicos, como el pH gastrointestinal, la actividad enzimática, la velocidad de tránsito gástrico e intestinal, los alimentos y la gravedad de la enfermedad, que a menudo influyen sobre la biodisponibilidad del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales convencionales, también pueden interferir con el control preciso de la liberación y absorción del fármaco a partir de las formas farmacéuticas orales de LM. La acción del fármaco y su mantenimiento dependen de este control.
2. La velocidad de tránsito de los productos orales de LM a lo largo del tubo digestivo limita el tiempo máximo que puede mantenerse la respuesta terapéutica tras la administración de una «dosis única» a unas 12 horas, más el tiempo que el fármaco absorbido continúa ejerciendo su actividad terapéutica.
3. Los productos de LM que tienden a mantenerse íntegros pueden quedar detenidos en algún punto del tubo digestivo. Si sucede esto, la liberación constante del fármaco puede dar lugar a una elevada concentración en un punto que puede irritar localmente la mucosa gastrointestinal. Los productos de LM formulados para dispersarse en los líquidos gastrointestinales no suelen causar este problema.
4. No todos los tipos de fármacos pueden incorporarse en formulaciones orales de LM. Por ejemplo, fármacos con semividas biológicas de 1 hora o menos son difíciles de formular en formas de liberación modificada. La rápida eliminación de estos fármacos del organismo obligaría a emplear dosis de mantenimiento extremadamente altas para obtener 8-12 horas de tratamiento continuo tras una única administración. Dejando a un lado los posibles riesgos de la administración de dosis tan altas, el tamaño físico de la forma farmacéutica de LM la haría difícil de tragar. Los fármacos con semivida biológica de entre 4 y 6 horas son buenos candidatos a la inclusión en formulaciones de LM. Además de la semivida biológica, existen otros factores que pueden impedir la formulación de un fármaco en formas de LM. Los fármacos con requisitos especiales para ser absorbidos del tubo digestivo son malos candidatos. Para lograr una duración suficiente del tratamiento es necesario que el fármaco se absorba bien en todas las regiones del tubo digestivo por donde pase la forma farmacéutica.
5. Los productos de LM suelen contener una cantidad total de fármaco mayor que la dosis administrada habitualmente con las formas farmacéuticas convencionales. Existe la posibilidad de que se produzca una sobredosificación si un producto de LM está mal elaborado y todo el fármaco contenido se libera a la vez o en un plazo de tiempo demasiado breve. Por ello no es aconsejable administrar fármacos muy potentes con este tipo de formulaciones.
6. Por regla general, las formulaciones de LM cuestan más por unidad de dosis que las formas farmacéuticas convencionales que contienen el mismo fármaco. Sin embargo, con las formulaciones de LM se suelen necesitar menos unidades.

DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE FÁRMACOS

Factores que condicionan las estrategias de diseño

Tras tomar la decisión de incluir un fármaco en un sistema de liberación modificada para su administración por vía oral es necesario tener en cuenta: la fisiología del tubo digestivo, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el

diseño de la forma farmacéutica, el mecanismo de liberación del fármaco, factores relacionados con la enfermedad y las propiedades biológicas del fármaco. Todos estos factores pueden influir o interaccionar entre sí.

Fisiología del tubo digestivo y absorción farmacológica

La influencia de la fisiología gastrointestinal sobre la administración de los fármacos se analizó detalladamente en el Capítulo 16. Hay que señalar también que el tiempo de permanencia de una forma farmacéutica en el tubo digestivo depende del tiempo de vaciado gástrico y del tiempo de tránsito intestinal. Se ha observado que:

- Soluciones y gránulos (<2 mm) dejan rápidamente el estómago.
- Unidades simples (>7 mm) pueden permanecer en el estómago hasta 10 horas si el sistema de administración se toma junto con comida abundante.
- El tiempo de tránsito por el intestino delgado es de unas 3 horas.

Propiedades fisicoquímicas del fármaco

Diversas propiedades fisicoquímicas del fármaco activo pueden influir sobre la forma farmacéutica escogida. Estas propiedades se analizan en profundidad en el Capítulo 17 y entre ellas están la solubilidad y estabilidad acuosa, el pK_a, el coeficiente de partición (o, más precisamente, los valores de permeabilidad) y el tipo de sal.

La solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal de los compuestos farmacológicos son muy importantes. Se ha establecido una clasificación de los fármacos en cuatro clases (Amidon y cols., 1995):

- Alta solubilidad y alta permeabilidad (caso ideal).
- Alta solubilidad y baja permeabilidad.
- Baja solubilidad y alta permeabilidad.
- Baja solubilidad y baja permeabilidad (peor caso).

En la actualidad esta clasificación se codifica mediante el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (véase Capítulo 18 para más detalles).

Consideraremos en primer lugar la influencia de la solubilidad. Un fármaco muy soluble al pH intestinal y que se absorba mediante difusión pasiva (es decir, su absorción no es específica de una zona) será el fármaco ideal para ser incluido en una forma farmacéutica de LM. Sin embargo, puede ser difícil realizar la formulación. En el otro extremo, los compuestos de baja solubilidad acuosa (<1 mg/ml) también pueden administrarse mediante sistemas de liberación sostenida debido a su baja solubilidad. La ventaja de la baja solubilidad acuosa en relación con la liberación modificada no serviría de nada si el fármaco también presentara una baja permeabilidad para atravesar membranas.

Una vez disuelto el fármaco en el tubo digestivo, es importante considerar la permeabilidad. Para determinar la permeabilidad de un fármaco pueden emplearse modelos de cultivos tisulares Caco-2 (véase Capítulo 18). Los compuestos cuya permeabilidad, P, es $>4 \times 10^{-6}$ mm/s suelen presentar una absorción in vivo de más del 90%, mientras que si P es $<0{,}5 \times 10^{-6}$ mm/s la absorción suele ser menor del 20% (Bailey y cols.; 1996). Los fármacos con permeabilidad $<0{,}5 \times 10^{-6}$ mm/s no suelen ser buenos candidatos para su administración en preparados de LM.

Los compuestos farmacológicos que satisfacen los requerimientos de solubilidad y permeabilidad deberían poseer, a ser posible:

- Una semivida biológica de entre dos y seis horas, para que no se acumule el fármaco en el organismo.
- Ausencia de metabolitos farmacológicamente activos, por ejemplo procedentes del metabolismo de primer paso. Pueden emplearse sistemas de liberación modificada con fármacos que sufren metabolismo de primer paso, pero éste no debe ser tan intenso que sólo queden metabolitos inactivos después de la absorción.
- Una dosis no mayor de 125-325 mg, con el fin de limitar el tamaño del sistema de administración. En algunos casos se supera esta dosis, por ejemplo Brufen Retard.

Elección de la forma farmacéutica

La primera decisión que hay que tomar es si se formula el ingrediente activo en una unidad simple o múltiple. Las formas farmacéuticas simples son comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos de matriz y algunas cápsulas. Las formas farmacéuticas múltiples son gránulos, bolitas, cápsulas y microcápsulas.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada pueden ser matrices insolubles inertes, matrices hidrófilas, resinas de intercambio iónico, formulaciones osmóticamente controladas y sistemas de reservorio.

Para seleccionar la forma farmacéutica más adecuada habrá que tener en cuenta el grado de variabilidad de su funcionamiento, la influencia de la estructura y función del tubo digestivo sobre el sistema de administración, y el mecanismo y perfil de liberación de la forma farmacéutica.

Mecanismos de liberación de fármacos

Los dos mecanismos básicos que controlan la liberación del fármaco son la disolución del fármaco activo y la difusión del fármaco disuelto o solubilizado. En el contexto de estos mecanismos actúan cuatro procesos:

- Hidratación del vehículo (hinchamiento del hidrocoloide o disolución del agente formador de canales).
- Difusión de agua dentro del vehículo.

- Disolución del fármaco.
- Difusión del fármaco disuelto (o solubilizado) fuera del vehículo.

Estos mecanismos pueden actuar independientemente, a la vez o consecutivamente.

Los sistemas de administración de fármacos pueden diseñarse para que la liberación sea continua, continua con retraso del tránsito gastrointestinal o retardada. La liberación puede ser constante, decreciente o bimodal.

Liberación constante. La creencia general ha sido que el sistema de LM ideal debía mantener constante la concentración plasmática del fármaco. Por ello se realizaron grandes esfuerzos para desarrollar sistemas que liberasen el fármaco a velocidad constante (aunque con la llegada de la cronoterapia, es decir, la administración de los fármacos en el momento adecuado *y* al ritmo preciso, la liberación de orden cero no parece un objetivo tan importante). En general estos sistemas se basan en la difusión del fármaco y, ocasionalmente, en la ósmosis.

Liberación decreciente. La liberación del fármaco a partir de estos sistemas suele ser función de la raíz cuadrada del tiempo o sigue una cinética de primer orden. Estos sistemas no pueden mantener constante la concentración plasmática del fármaco, aunque si proporcionan una liberación sostenida.

Liberación bimodal. Aunque la liberación ideal es la constante, esto no siempre es cierto. Si el tubo digestivo se comportara como un modelo monocompartimental (Capítulo 19), es decir, los diferentes segmentos fueran homogéneos, lo ideal sería la liberación constante. Sin embargo, hemos visto en el Capítulo 16 que la velocidad de absorción varía a lo largo del tubo digestivo. La velocidad de liberación a partir de la forma farmacéutica debe regular la absorción del fármaco; en otras palabras, la velocidad de liberación debe ser siempre menor que la velocidad de absorción. Esta situación no es fácil de alcanzar: una velocidad de liberación adecuada para la absorción en el intestino puede ser excesiva para el estómago o el colon. Una posible solución a este problema es preparar una forma farmacéutica que proporcione una administración rápida inicial del fármaco, seguida de una liberación más lenta y, por último, de nuevo más rápida.

FORMULACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Para facilitar la descripción, los sistemas de liberación modificada orales pueden clasificarse en:

- Sistemas monolíticos o de matriz.
- Sistemas de reservorio o controlados por membranas.
- Sistemas de bomba osmótica.

Éstos son los principales tipos de sistemas de administración y serán descritos por separado más adelante. Sin embargo, existen otros sistemas, ya que la lista anterior no es exhaustiva.

Todos estos sistemas siguen un principio básico. Un fármaco en disolución difundirá de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Esta diferencia de concentración es la fuerza que impulsa difusión de un fármaco hacia fuera de un sistema. El agua difunde hacia el interior del sistema de modo análogo. El agua es abundante en el medio circundante y el sistema debe permitir su penetración. Inicialmente el interior del sistema suele presentar un contenido hídrico menor que el medio circundante.

Componentes de un sistema de administración de liberación modificada

Son:

- Fármaco activo.
- Agente(s) controladores de la liberación: formadores de matriz, formadores de membranas.
- Matriz o modificador de membrana, como agentes formadores de canales para las matrices de cera, y solubilizantes y mechas para las matrices hidrófilas.
- Solubilizante, modificador del pH o modificadores de la densidad.
- Lubricantes y favorecedores del flujo, como estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, estearil fumarato sódico, talco, dióxido de silicio coloidal.
- Revestimientos suplementarios para prolongar la acción, disminuir aún más la liberación, etc.
- Modificadores de la densidad (si es necesario).

Estos componentes son prácticamente los mismos para todos las formas farmacéuticas orales de LM sólidas. Las diferencias radican en los excipientes, cómo se incorporan a la formulación y qué función desempeñan en la misma.

Los sistemas de administración pueden clasificarse también en inertes, lipófilos o hidrófilos, dependiendo de la naturaleza de los excipientes utilizados. Los excipientes apropiados para los sistemas de liberación modificada se recogen en la Tabla 20.1.

Sistemas de matriz monolítica

Estos sistemas pueden dividirse en dos grupos:

- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz soluble que va liberando el fármaco al disolverse, o al hincharse y disolverse ***(matrices de coloide hidrófilo).***
- Aquellos con las partículas farmacológicas dispersadas en una matriz insoluble y en donde el fármaco se libera cuando un solvente penetra en la

Tabla 20.1 Excipientes aptos para formas farmacéuticas de liberación modificada clasificados en inertes, lipófilos o hidrófilos

Excipientes inertes
Fosfato cálcico dibásico
Etilcelulosa
Copolímero de metacrilato
Poliamida
Polietileno
Acetato de polivinilo
Excipientes lipófilos
Cera carnauba
Alcohol cetílico
Aceites vegetales hidrogenados
Ceras microcristalinas
Mono y triglicéridos
Monoestearato de PEG
PEG
Excipientes hidrófilos
Alginatos
Carbopol
Gelatina
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilmetilcelulosa
Metilcelulosa

matriz y disuelve las partículas (***matrices lipídicas*** y ***matrices de polímeros insolubles***).

Los fármacos dispersados en una matriz soluble se liberan de forma sostenida gracias a la lenta disolución de la matriz. Los excipientes empleados para obtener una matriz soluble suelen ser los mismos que se utilizan para elaborar revestimientos solubles. También pueden emplearse grasas y ceras de disolución lenta. Se han empleado polímeros sintéticos, como poliortoésteres y polianhídridos. Éstos sufren erosión superficial con escasa o nula erosión central. Si la matriz se presenta con la geometría convencional de un comprimido, la superficie de la matriz disminuye progresivamente al contactar con los medios de disolución y, por tanto, disminuye la liberación del fármaco.

Las partículas farmacológicas pueden incorporarse en una matriz insoluble. El fármaco se libera de estas matrices cuando penetra en ellas el líquido, que disuelve las partículas y hace posible su difusión a través de poros llenos de líquidos. Este tipo de sistema de administración no es adecuado para la liberación de compuestos insolubles o de baja solubilidad acuosa.

En la preparación de matrices insolubles se pueden utilizar polímeros hidrófobos como acetato de polivinilo, etilcelulosa y algunas ceras.

Es útil considerar cada uno de los tipos de matriz mencionados más arriba por separado.

Sistemas de matriz lipídica

Fundamentos del diseño. Las matrices de cera se basan en un concepto sencillo. Son fáciles de elaborar mediante compresión directa, compactación con rodillos o granulación en caliente.

La matriz se prepara a partir de mezclas de los componentes en polvo. El compuesto activo queda contenido en una matriz hidrófoba que se mantiene intacta durante la liberación del fármaco. La liberación se produce cuando un medio acuoso disuelve el agente formador de canales, que se escurre hacia fuera de la matriz, dejando en su lugar una red de capilares tortuosos que hacen porosa la matriz. El agente activo se disuelve en el medio acuoso y difunde hacia el exterior de la matriz a través de estos capilares rellenos de agua.

Las matrices de cera constituyen un sistema sencillo y poco sofisticado que controla de forma no muy precisa la velocidad y magnitud de la liberación del fármaco. La liberación no suele seguir una cinética de orden cero, por lo que hay pocas posibilidades de modificarla.

Estas matrices no se utilizan muy a menudo, aunque es interesante conocerlas. Una formulación típica consta de:

- Fármaco activo.
- Formador de la matriz de cera.
- Agente formador de canales.
- Solubilizante y modificador del pH.
- Antiadherente/deslizante.
- Lubricante.

Formadores de matriz. Pueden emplearse como formadores de la matriz materiales hidrófobos que sean sólidos a temperatura ambiente y no se fundan a la temperatura corporal. Entre ellos están aceites vegetales hidrogenados, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, cera microcristalina y cera carnauba. En general, estas ceras representan el 20-40% de la formulación.

Agentes formadores de canales. Los agentes formadores de canales deben ser solubles en el tubo digestivo y escurrirse hacia fuera de la formulación, dejando unos capilares tortuosos a través de los cuales pueda difundir el fármaco disuelto para ser liberado. El propio fármaco puede ser un agente formador de canales, aunque generalmente se utiliza algún material sólido hidrosoluble farmacéuticamente aceptable. Ejemplos típicos de estos materiales son cloruro sódico, azúcares y polioles. La elección dependerá del fármaco y de las características deseadas para su liberación. Estos agentes pueden representar el 20-30% de la formulación.

Solubilizantes y modificadores del pH. A menudo es necesario facilitar la disolución del fármaco. Esto puede lograrse incluyendo agentes solubilizantes, como PEG, polioles o surfactantes. Si el fármaco es ionizable se pueden incluir tampones o contra-iones. En ocasiones el facilitador de la disolución puede ser el agente formador de canales.

Antiadherentes/deslizantes. El calor generado durante la compactación de la matriz puede hacer que se funda el componente formador de la matriz de cera y que se pegue a los troqueles. Es necesario añadir algo para evitar la adhesividad; son útiles como antiadherentes el talco y el dióxido de silicio coloidal.

Estos materiales actúan también como facilitadores del deslizamiento y mejoran el desplazamiento de la formulación por la máquina de elaboración. La cantidad utilizada dependerá del antiadherente empleado, por ejemplo 0,5-1% en el caso del dióxido de silicio coloidal y 4-6% en el caso del talco.

Este tipo de formulación no suele necesitar lubricante, ya que las grasas son por sí mismas lubricantes (p. ej., se funden durante la compactación). Estearato de magnesio, si se añade, puede actuar también como antiadherente.

Sistemas de matriz de polímeros insolubles

En los sistemas de matriz inerte el fármaco está incrustado en un polímero inerte insoluble en los líquidos gastrointestinales. La liberación del fármaco a partir de las matrices inertes se ha comparado con el escurrido de una esponja. La velocidad de liberación depende de la difusión de las moléculas de fármaco, disueltas en una solución acuosa, a través de una red de capilares formada entre las partículas de polímero compactadas. La idea de utilizar matrices inertes para administrar fármacos surgió a finales de la década de 1950 y condujo al desarrollo de las tecnologías Duretter (Astra Hassle) y Gradumet (Abbott), y a productos como Ferro-Gradumet (Abbott). Han surgido dudas sobre el posible escape hacia el exterior de restos de catalizadores e iniciadores empleados en la preparación del polímero junto con el fármaco activo. Las matrices permanecen intactas durante el tránsito gastrointestinal, lo que ha provocado inquietud por la posible impactación en el intestino grueso y por la posibilidad de que los pacientes se asusten al ver restos de la matriz en las heces. Recientemente ha resurgido el interés por este tipo de matrices y por polímeros, como etilcelulosa.

La velocidad de liberación de un fármaco a partir de una matriz inerte puede modificarse cambiando la porosidad y tortuosidad de la matriz, es decir, su estructura porosa. La adición de sales o solutos hidrófilos formadores de poros influirá mucho, al igual que la manipulación de distintas variables durante la elaboración. La fuerza de compresión determina la porosidad de la matriz, que a su vez determinará la liberación del fármaco. En general, cuanto más rígida y menos porosa sea una matriz, más lenta será la liberación del fármaco, en relación con una matriz menos compactada.

La adición de excipientes, como lubricantes, rellenos, etc., es necesaria dentro del proceso de formulación. Sin embargo, la presencia de excipientes suele influir sobre la liberación del fármaco. Es de esperar que los excipientes hidrosolubles favorezcan la humectación de la matriz, o aumenten su tortuosidad y porosidad durante la disolución. Los excipientes insolubles tenderán a reducir la humectabilidad de la matriz y la penetración del medio disolvente.

El tamaño de partícula de los componentes de la matriz insoluble influirá sobre la velocidad de liberación; cuanto mayores sean las partículas, mayor será la velocidad de liberación. Esto se atribuye a que las partículas más gruesas dan lugar a matrices con poros mayores.

El aumento de la carga de fármaco tiende a aumentar la velocidad de liberación, aunque la relación entre ambos no se ha definido con claridad. Una posible explicación sería la disminución en la tortuosidad de la matriz. Como es de esperar, la velocidad de liberación se relaciona con la solubilidad del fármaco.

Liberación del fármaco a partir de matrices insolubles. Se pueden considerar cuatro tipos de matrices según cómo se produce la liberación del fármaco:

- Fármaco disuelto molecularmente en la matriz y cuya difusión se produce a través de un mecanismo solución-difusión.
- Fármaco dispersado en la matriz y cuya difusión se produce, tras la disolución, a través de un mecanismo de solución-difusión.
- Fármaco disuelto en la matriz y que difunde a través de poros de la matriz llenos de agua.
- Fármaco dispersado en la matriz y que, tras disolverse, difunde a través de poros llenos de agua.

La cantidad de fármaco liberado por las formas farmacéuticas de matriz es normalmente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de exposición al medio de disolución:

$$M_t = Kt^{0,5} \qquad (20.1)$$

donde M_t es la cantidad de fármaco liberado durante el tiempo t y K es una constante.

La cantidad de fármaco liberado disminuye con el tiempo de exposición al medio de disolución. Esto se debe a que el fármaco se libera inicialmente de la zona superficial y el trayecto de difusión es corto. Al aumentar el tiempo de disolución, la superficie de fármaco expuesta al medio de disolución disminuye. Además se forma una «zona de depleción» cada vez mayor dentro de la matriz, al irse disolviendo el fármaco, y el trayecto de difusión es cada vez más largo.

Se ha utilizado una relación exponencial simple para expresar la liberación del fármaco a partir de sistemas que no se hinchan:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \qquad (20.2)$$

donde M_t/M_∞ es la liberación fraccional del soluto, K es una constante y n es el exponente de difusión.

El valor numérico del exponente de difusión expresa el mecanismo de liberación y sobre él influye el índice de configuración de la matriz (es decir, el cociente diámetro:longitud). Si la matriz se presenta en forma de película fina, una cifra de $n = 0{,}5$ indicaría que la difusión es de tipo Fick, mientras que cifras de n distintas a 0,5 indican un proceso anómalo o no de tipo Fick. Se considera que la liberación sigue una cinética de orden cero si $n = 1$. En otras palabras, la velocidad de erosión superficial controla la velocidad de liberación del fármaco, no su velocidad de difusión dentro de la matriz.

Sistemas de matriz coloide hidrófila

Estos sistemas se denominan también matrices hinchables-solubles. En general se componen de una mezcla de fármaco y un polímero hidrófilo que puede hincharse con el agua. Estos sistemas se hinchan, sufren erosión por formación de gel y se disuelven en medios acuosos. Su comportamiento contrasta con el de un hidrogel verdadero, que se hincha en contacto con el agua, pero no se disuelve.

Fundamentos del diseño de matrices hidrófilas. Este sistema se compone de una mezcla de fármaco, coloide hidrófilo, algún modificador de la liberación y un lubricante/deslizante. Al entrar en contacto con el agua, el coloide hidrófilo se hincha formando una capa de matriz hidratada. Esta capa controla la difusión del agua hacia la matriz. La difusión del fármaco a través de la capa de matriz hidratada controla su velocidad de liberación. La capa de matriz hidratada externa acaba erosionándose y disolviéndose; la velocidad de erosión depende de la naturaleza del coloide.

Los geles de coloide hidrófilo pueden considerarse como una red de fibrillas de polímero que se entrelazan de alguna manera. Existe también una fase continua en los intersticios que dejan las fibrillas y a través de ella difunde el fármaco. Estos intersticios están interconectados y son similares a los capilares tortuosos de las matrices de cera.

La tortuosidad de la vía de difusión y la «microviscosidad» e interacciones en el espacio intersticial controlan la difusión del fármaco a través de la capa de gel hidratado y, por tanto, la liberación del fármaco.

Tipos de matrices hidrófilas

Geles verdaderos. Estos sistemas interaccionan en presencia de agua formando una estructura polimérica entrelazada y dejando una fase continua atrapada en los intersticios de la red. Los enlaces cruzados son más que simples enlaces de hidrógeno al azar entre cadenas poliméricas adyacentes (p. ej., ácido alginico en presencia de cationes di o trivalentes, gelatina): en este caso limitan la movilidad de las cadenas poliméricas y confieren estructura al gel (Figura 20.4). Los enlaces cruzados pueden ser enlaces químicos o físicos, por ejemplo, formaciones de triple hélice en los geles de gelatina, basadas en enlaces de hidrógeno. Las porciones de las cadenas poliméricas situadas entre los enlaces cruzados pueden moverse, pero estos puentes limitan el movimiento global de las cadenas.

Matrices viscosas o «viscolizadas». No todos los sistemas de matriz forman geles «verdaderos»: en realidad algunos podrían describirse más bien como soluciones muy viscosas. En presencia de agua estos sistemas forman una matriz cuya viscosidad aumenta simplemente debido al enredamiento de cadenas poliméricas adyacentes, sin auténticos puentes entre ellas (Figura 20.5). Se trata de una estructura dinámica. Las cadenas pueden moverse entre sí y el fármaco difunde a través de la fase intersticial, pero las vías no son fijas. Ejemplos de este tipo de matriz son las de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato sódico en agua.

Comparación entre diferentes tipos de matrices hidrocoloides. Las diferencias entre los distintos tipos de matrices hidrocoloides se resumen en la Tabla 20.2. Hay que tener en cuenta que se han simplificado. En general, la viscosidad del material no es un buen indicador de la funcionalidad de cada sistema. Puede servir como control de calidad de los materiales formadores de matrices.

Ventajas de los sistemas de matriz hidrófila

- Su concepto es relativamente sencillo.
- Los excipientes suelen ser baratos y considerados seguros.
- Pueden llevar grandes cargas de fármaco.
- Son erosionables, lo que reduce la aparición de restos de matriz en las heces.
- Son fáciles de fabricar con equipos fácilmente accesibles, mediante compresión directa, granulación húmeda o compactación con rodillos.

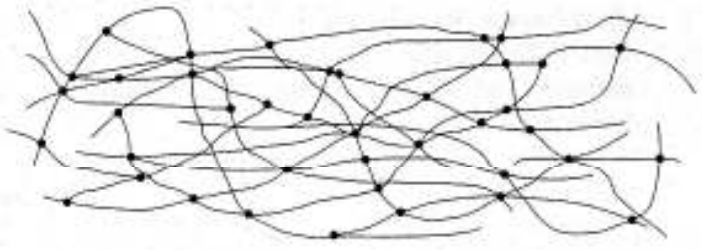


Figura 20.4 Representación de una matriz de gel «verdadero».

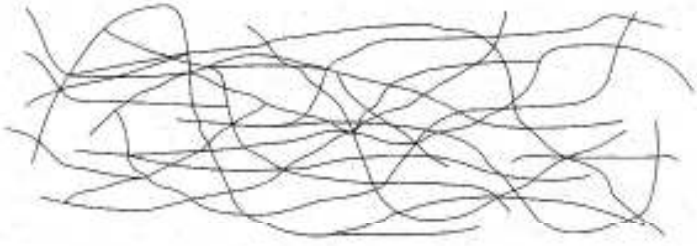


Figura 20.5 Representación de una matriz «viscolizada».

Tabla 20.2 Comparación entre diferentes tipos de matriz hidrocoloide

Geles verdaderos	Matrices viscosas
La difusión se produce a través de la fase continua de los intersticios del gel	La difusión se produce a través de la fase continua atrapada entre cadenas poliméricas adyacentes
Los puentes cruzados son más o menos «fijos» una vez formado el gel	No existen enlaces cruzados «fijos»
La viscosidad global del gel deriva de la estructura de las cadenas poliméricas entrecruzadas con una contribución de la fase continua	La viscosidad global se relaciona con el enredamiento de cadenas poliméricas adyacentes que se mueven libremente dentro de la fase continua
La viscosidad global generalmente no se relaciona con la difusión	La viscosidad global puede relacionarse con la difusión
La difusión en el gel se relaciona con la «microviscosidad»	

- La tecnología está bien definida.
- Emplean equipos de fabricación farmacéutica fácilmente accesibles.
- Es posible obtener distintos perfiles de liberación: de orden cero, de primer orden, bimodal, etc.

Desventajas de los sistemas de matriz hidrófila

- La liberación del fármaco depende de dos procesos de difusión, la penetración del agua a través de la matriz hidratada en el núcleo no hidratado y la difusión del fármaco disuelto a través de la matriz hidratada.
- Si la capa externa de la matriz hidratada se erosiona, el perfil de liberación se puede hacer más complejo.
- Requieren constancia de lote a lote en los materiales formadores de la matriz, otros componentes y parámetros de fabricación.
- La producción a gran escala puede dar problemas.
- Se necesitan polímeros distintos para controlar bien la velocidad de cada principio activo.

Estas matrices son comparativamente sencillas en su concepto. Sin embargo, los sucesos que se producen tras la hidratación pueden ser bastante complejos.

La clave es que existen dos procesos de difusión (primero entrada de agua y luego salida de fármaco). El fármaco sólo difundirá a través de la capa de gel hidratado. Esto en realidad sólo afecta a los fármacos que son sólidos a temperatura ambiente. Los fármacos líquidos pueden difundir en estado no hidratado, por lo que este tipo de sistemas no son adecuados para ellos.

Componentes de los sistemas de matriz hidrófila

- Fármaco activo.
- Coloide(s) hidrófilo(s).
- (Modificador de la matriz).
- (Solubilizante o modificador del pH).
- Facilitador de la compresión.
- Lubricante.
- (Deslizante).

Los componentes indicados entre paréntesis son opcionales y no siempre son necesarios.

Agentes formadores de la matriz para matrices hidrófilas. Los coloides hidrófilos que, al entrar en contacto con el agua, forman un gel hidratado que permanece «suficientemente intacto» durante el paso a través del tubo digestivo son adecuados para formar matrices hidrófilas. Algunos ejemplos de coloides hidrófilos son:

- Hidroxipropilmetilcelulosa (formas de alta viscosidad).
- Carboximetilcelulosa sódica.
- Alginatos.
- Goma xanthan.
- Combinaciones de goma xanthan/goma de algarrobo.
- Carbopol.

Estos agentes suelen representar el 20-80% de la masa; la cantidad exacta dependerá del fármaco y del tipo de liberación deseada.

La hidratación y el hinchamiento son los factores clave del funcionamiento de una matriz hidrófila, como ya hemos comentado.

Modificadores del gel para sistemas de matriz hidrófila. Se trata de materiales que se incorporan en la matriz para modificar las características de la difusión en la capa de gel, a menudo para potenciar la difusión del fármaco y, por tanto, la liberación del fármaco. Algunos de estos materiales son azúcares, polioles y sales solubles.

El tipo de modificador dependerá en gran medida de la naturaleza química del o los hidrocoloides utilizados. También pueden modificar la velocidad y magnitud de la hidratación del material de la matriz hidrófila.

Los modificadores del gel pueden ejercer otras funciones. Por ejemplo, pueden:

- Facilitar una hidratación más uniforme y completa de la matriz de gel.
- Facilitar una hidratación más rápida de la matriz de gel.

- Asociarse con moléculas de la matriz influyendo sobre las interacciones a nivel molecular, por ejemplo la formación de puentes.
- Modificar los intersticios del gel, acelerando o haciendo más lenta la difusión.
- Suprimir o favorecer la ionización de polímeros ionizables.

Pocos materiales cumplen una única función. Lo más probable es que actúen de varias formas.

Solubilizantes y modificadores del pH para fármacos en matrices hidrófilas. Muchos fármacos no se disuelven en los líquidos gastrointestinales lo suficiente como para ser liberados mediante una matriz de coloide hidrófilo. Su disolución puede mejorarse incluyendo agentes solubilizantes (p. ej., PEG, polioles, surfactantes, etc.). La única restricción es que permite la formulación del comprimido y que el material sea aceptable. Muchos fármacos son ionizables. La inclusión de los contraiones adecuados puede facilitar la liberación a partir del sistema. Algunos materiales pueden actuar como potenciadores de la disolución y modificador de la matriz: la cantidad de excipiente necesaria dependerá de la cantidad de fármaco.

Esto último se refiere a la molécula de fármaco, más que al material de la matriz. Para que un fármaco difunda es necesario que se encuentre disuelto. Por tanto, en el caso de los fármacos insolubles es importante la solubilización.

La utilización de ciertos iones junto con algunos geles provoca cambios en la naturaleza de la matriz del gel.

Los solubilizantes y modificadores del pH también podrían influir sobre el proceso de liberación a través de un efecto directo sobre la matriz. Algunos materiales podrían potenciar la formación de puentes, mientras que otros quizás debilitarían los enlaces cruzados.

Lubricantes para sistemas hidrófilos. Como siempre que se compactan comprimidos con una máquina, es necesario un lubricante. Los lubricantes pueden ejercer cuatro funciones:

- Reducir la fricción entre partículas durante la compresión y compactación.
- Reducir la fricción con el troquel.
- Evitar la adherencia al troquel.
- Mejorar el avance de la formulación por la máquina y por la troqueladora.

La necesidad de lubricantes en los comprimidos de matriz hidrófila no es distinta de la de otro tipo de comprimidos y es, por tanto, similar a la de los comprimidos y cápsulas de liberación inmediata. En general, la elección no se rige por las mismas restricciones que en el caso de los comprimidos de liberación inmediata. Por ejemplo, la homogeneización excesiva o el exceso de estearato de magnesio no pueden ocasionar grandes problemas en este caso.

No es fundamental que el lubricante sea soluble. Existen lubricantes solubles, pero generalmente no son muy eficaces, por lo que tienden a reservarse para los productos efervescentes.

Los lubricantes más usados y las concentraciones recomendadas en la formulación se indican en la Tabla 20.3.

Liberación del fármaco a partir de matrices coloides hidrófilas. La descripción clásica de los hechos que siguen a la inmersión de una matriz en un medio acuoso es la siguiente:

- El fármaco superficial se disuelve (si es hidrosoluble) dando un «efecto explosivo».
- El polímero hidrófilo se hidrata y se forma una capa de gel externa.
- La capa de gel se convierte en una barrera frente al paso de agua y de fármaco.
- El fármaco (si es soluble) se libera mediante difusión a través de la capa de gel; los fármacos insolubles se liberan mediante erosión seguida de disolución.
- Tras la erosión, la nueva superficie se hidrata y forma una nueva capa de gel.

Se puede prever que la importancia relativa de cada mecanismo de liberación dependerá de las propiedades fisicoquímicas de la capa de gel, de la solubilidad acuosa del fármaco y del desgaste mecánico de la matriz en el medio acuoso.

Tabla 20.3 Concentraciones de lubricantes utilizadas en los sistemas de matriz hidrófila

Lubricantes	%
Lubricantes hidrófobos	
Estearato de magnesio	0,25-2
Estearato cálcico	0,25-2
Ácido esteárico	1-4
Aceite vegetal hidrogenado	1-4
Lubricantes hidrófilos (estos últimos dos ejemplos sólo son parcialmente solubles en agua)	
Gliceril palmitoestearato	0,5-5
Gliceril behenato	2-5
Estearil fumarato sódico	0,25-2
Lubricantes inorgánicos	
Dióxido de silicio coloidal	0,05-0,25 como deslizante 0,2-0,5 como antiadherente
Talco	1-4 como antiadherente

Cuando una matriz de fármaco/polímero cristalino se introduce en un medio acuoso, el agua penetra en la red del polímero. Al aumentar la cantidad de agua se produce una transición de un estado cristalino a un estado parecido a la goma, debido a la disminución de la temperatura de cristalización por la presencia de agua a temperatura ambiente. La entrada de solvente (agua) induce tensiones en el polímero de la matriz. Con el tiempo, el polímero de la matriz se relaja, lo que se manifiesta como hinchazón. Es posible diferenciar tres «frentes» durante la hidratación: erosión, difusión e hinchazón.

El mecanismo preciso de liberación del fármaco depende de las contribuciones relativas de la hinchazón y la disolución. La liberación del fármaco a partir de matrices solubles hinchables es constante cuando los frentes de hinchazón y erosión se sincronizan, pero no es lineal cuando no sucede esto. Se ha investigado la liberación de diclofenaco sódico a partir de matrices de APV y de HPMC. Se observó que si los frentes se sincronizaban cuando el grosor de la capa de gel era constante, la liberación seguía una cinética de orden cero. Si no se producía la sincronización, el grosor de la capa de gel tendía a aumentar y disminuía la cantidad de fármaco liberado, dando lugar a una cinética no lineal.

Sistemas de administración de fármacos controlados por membranas

Los sistemas de administración controlados por membranas funcionan como sigue. El elemento controlador de la velocidad del sistema es una membrana a través de la cual debe difundir el fármaco. Para que el fármaco salga del sistema, la membrana tiene que hacerse permeable, por ejemplo mediante hidratación por el agua presente normalmente en el tubo digestivo, o mediante solubilización del fármaco en un componente de la membrana, como el plastificante. A diferencia de los sistemas de matriz hidrófila, las membranas poliméricas no se hinchan al hidratarse, formando una matriz hidrocoloide, ni se erosionan.

El sistema consta de un reservorio de fármaco, por ejemplo un comprimido o unos gránulos, recubierto por una membrana. El fármaco no debería difundir en estado sólido, aunque podría ser conveniente la carga de la membrana si se desea una liberación inicial al contactar con el medio de disolución. La difusión del medio acuoso en el sistema y la formación de una fase continua a través de la membrana inician la difusión y liberación del fármaco.

La diferencia fundamental entre un sistema de membrana y otro de matriz es que, en el primero, la membrana se sitúa sólo en la superficie del sistema, mientras que en el segundo el polímero ocupa todo el sistema. En ambos casos la hidratación del polímero es el requisito previo para la difusión del fármaco. En los sistemas de membrana clásicos tienen lugar dos procesos de difusión: primero, «entrada de agua», y segundo, «salida de fármaco».

Los sistemas de administración pueden presentarse en forma de unidades simples o múltiples.

Componentes de un sistema controlado por membrana

Núcleo

- Fármaco activo.
- Relleno o sustrato.
- (Solubilizante).
- Lubricante/deslizante.

La composición exacta de la formulación del núcleo dependerá del tipo de formulación empleada.

Revestimiento

- Polímero de membrana.
- Plastificante.
- (Modificador de la membrana).
- (Colorante/opacificante).

Sistemas de unidad simple

Son básicamente formulaciones en comprimido, pero se diferencian de las formas farmacéuticas convencionales en que los núcleos de los comprimidos de liberación modificada no se desintegran sino que se disuelven, y en que es necesaria una formulación que permita la penetración de agua para que el fármaco se disuelva y pueda difundir.

Formulación del núcleo de los sistemas de unidad simple. En general, los materiales insolubles en agua, que se compactan por fractura quebradiza, no son adecuados para usarlos solos. Los rellenos más apropiados son lactosa, celulosa microcristalina, dextrosa, sacarosa y polioles (manitol, sorbitol, xilitol, etc.).

Es necesario elegir cuidadosamente los rellenos solubles para reducir al mínimo su efecto osmótico. Una elección inadecuada puede aumentar la presión osmótica interna y provocar la rotura de la membrana controladora de la liberación. La elección del solubilizante (si es necesario) dependerá de las características de la solubilidad del fármaco. Entre los materiales utilizados están tampones, surfactantes, polioles y PEG.

Dado que los núcleos de las unidades simples suelen ser comprimidos necesitarán, igual que cualquier comprimido, un sistema de lubricación satisfactorio, aunque no es necesario que el lubricante sea soluble. Pueden emplearse los lubricantes indicados en la Tabla 20.3.

Sistemas de múltiples unidades

Como su nombre indica, este tipo de unidades de dosificación constan de más de una unidad. Típicamente, estos sistemas están formados por esférulas revestidas (gránulos de alrededor de 1 mm de diámetro) dentro de una cápsula de gelatina dura o, con menor frecuencia, comprimidos en forma de tableta.

Las unidades múltiples pueden fabricarse mediante dos técnicas principales:

- El empleo de esferas de azúcar inerte revestidas primero de fármaco y luego por la membrana controladora de la liberación.
- La formulación de pequeñas esférulas que contienen el fármaco mediante un proceso de extrusión/esferonización (véase Capítulo 25). Esta técnica es preferible cuando la carga de fármaco deseada es alta.

Las formulaciones habituales constan de fármaco y una combinación de lactosa y celulosa microcristalina. Pueden emplearse también otros materiales. Una formulación típica para la masa húmeda previa a la extrusión/esferonización podría ser:

	Partes en peso
Fármaco activo	1-20
Lactosa	60
Celulosa microcristalina	40
Fijador	2-4
Agua	40

Tras la esferonización el material se seca antes de revestirlo.

Membrana controladora de la liberación. La membrana es una parte crítica de la formulación, ya que controla la liberación del fármaco. El polímero que la integra debe permanecer intacto durante el período de liberación, es decir, no debe hincharse ni sufrir erosión, como sucede con las matrices hidrófilas. Los polímeros más empleados son etilcelulosa, copolímeros acrílicos como Eudragit de RL y RS, goma laca y zein de maíz. Goma laca y zein de maíz son productos naturales y su calidad puede variar.

El polímero controlador de la liberación se aplica en forma de película sobre el sistema. Para que el revestimiento sea correcto las gotitas de polímero que se aplican deben fusionarse. El plastificante se utiliza para reducir la temperatura de cristalización (T_g) de la película (véase Capítulo 28). La elección del plastificante dependerá del polímero empleado, del fármaco activo y del tipo de liberación deseada. Además, el plastificante puede modificar las características de la membrana respecto a la difusión del fármaco. La elección final del plastificante deberá tener en cuenta todos estos condicionantes.

Ejemplos de plastificantes adecuados para las películas de etilcelulosa son ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo y ésteres del ácido cítrico. Todos ellos son insolubles en agua; un plastificante hidrosoluble podría aumentar excesivamente la permeabilidad de la membrana. La cantidad de plastificante necesaria dependerá de los distintos factores mencionados más arriba, pero habitualmente oscila entre el 10-25% del peso seco de polímero.

Se utiliza la menor cantidad de plastificante que obtenga el resultado más fiable, es decir, la fusión completa de las gotitas formando una película que no sea demasiado elástica, plástica, blanda o permeable. El plastificante no se añade sólo para facilitar la elaboración, sino que también influye sobre las propiedades mecánicas de la película, es decir, para inducir y mantener su flexibilidad. Los plastificantes deben ser permanentes para evitar problemas de estabilidad.

Puede ser necesario añadir a la formulación del revestimiento componentes para modificar las características de la liberación, sobre todo para aumentar su velocidad. Habitualmente para ello se utilizan componentes hidrosolubles, menos hidrófobos. Entre ellos están polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol u otros polioles y polímeros hidrosolubles. Algunos de ellos pueden actuar también como plastificantes. Es importante tener en cuenta que muchos materiales pueden ejercer diferentes funciones en la formulación y comprender las implicaciones de estas diversas funcionalidades sobre el producto final.

Ventajas de los sistemas controlados por membranas

- El tránsito intestinal de los sistemas de unidades múltiples es más constante que el de los sistemas de unidad simple de mayor tamaño.
- Los sistemas de unidades múltiples dan lugar a menos problemas de sobredosificación brusca debido a fallos catastróficos de la película que envuelve un comprimido monolítico, que de producirse liberarían toda la dosis.
- Además, los sistemas de unidades múltiples permiten adaptar el mecanismo a cada fármaco en sistemas con dos o más componentes activos.

Desventajas de los sistemas controlados por membranas

- Los sistemas de unidad simple pueden liberar bruscamente toda la dosis en caso de fallo de la película.
- Los sistemas de unidades múltiples pueden ser difíciles de retener en porciones altas del tubo digestivo.
- El control de las características de las membranas revestidas por películas puede ser difícil.
- El relleno de cápsulas con esférulas múltiples puede encontrarse con problemas de acumulación de carga estática.

Sistemas de bomba osmótica

En cierto modo, los sistemas de bomba osmótica son otro sistema de administración de fármacos de liberación controlada por membranas, que funcionan de la siguiente forma. El fármaco se incluye en un núcleo de tipo comprimido hidrosoluble que, en presencia de agua, solubilizará (o dejará en suspensión) el fármaco. Este núcleo está revestido por una membrana semipermeable que permitirá el paso de agua hacia el núcleo, que se disolverá. Al disolverse el núcleo aparece una presión hidrostática que empuja (bombea) la solución

(o suspensión) del fármaco a través de un orificio practicado en la envoltura. La velocidad de liberación dependerá de la velocidad del paso de agua a través de la membrana y de la rapidez con la que la solución (o suspensión) del fármaco salga por el orificio.

La velocidad a la cual la solución/suspensión del fármaco es empujada hacia fuera puede modificarse cambiando la viscosidad de la solución que se forma dentro del sistema. La diferencia fundamental entre un sistema de bomba osmótica y un sistema controlado por membrana «clásico» es que con la bomba osmótica sólo es necesario un proceso de difusión (en este caso, «entrada de agua»). Como se mencionaba más arriba, en el sistema «clásico» eran necesarios dos procesos: entrada de agua y salida del fármaco.

Componentes de los sistemas de bomba osmótica

Núcleo. Consta del fármaco activo, un relleno o sustrato, un (modificador de la viscosidad), un (solubilizante) y un lubricante/deslizante.

Revestimiento. El revestimiento contiene un polímero de membrana, un plastificante, un (modificador de la membrana) y un (colorante/opacificante).

Esta lista de componentes coincide con la de los sistemas controlados por matriz y los excipientes empleados son básicamente similares. Sin embargo, hay que recordar que la única sustancia que difunde es el agua, que el núcleo debe incluir algún agente lo bastante soluble como para generar la presión osmótica y que debe existir un orificio a través del cual pueda ser bombeada hacia fuera la solución/suspensión del fármaco. Por lo demás, la formulación del núcleo es similar a la de otros sistemas controlados por membranas. El revestimiento debe fusionarse también por completo y carecer de agujeritos no deseados, y debe actuar como una membrana semipermeable.

Ventajas de los sistemas de bomba osmótica

- Están bien caracterizados y se comprenden bien.
- La única sustancia que difunde es el agua.
- La modificación de la velocidad de difusión del agua es más sencilla que la de la mayoría de los fármacos.
- El mecanismo de liberación es independiente del fármaco.
- Pueden aplicarse a múltiples fármacos.
- La tecnología de revestimiento es sencilla.
- Típicamente proporcionan un perfil de liberación de orden cero tras un decalaje inicial.

Desventajas de los sistemas de bomba osmótica

- El tamaño del orificio es crucial.
- La perforación por láser es fundamental.
- La integridad y consistencia del revestimiento son esenciales:
  - Si el proceso de revestimiento no está bien controlado pueden existir defectos que podrían provocar la liberación brusca de la dosis.
  - Hay que conseguir que las gotitas o partículas se fusionen formando una película uniforme.

Sistemas de administración dirigidos a zonas concretas del tubo digestivo

Los sistemas dirigidos a zonas concretas del tubo digestivo son otro tipo de sistemas de liberación modificada que consideraremos brevemente aquí y que se consideran útiles para aprovechar o evitar distintos sistemas de expulsión (Capítulo 16) y metabolismo celular intestinal, y ciertos mecanismos portadores y lugares de reconocimiento celular. Se basan en sistemas de retención gástrica y sistemas de administración colónica.

Sistemas de retención gástrica

Las ventajas de estos sistemas son la menor variabilidad de la liberación del fármaco, la administración y acción local del fármaco y la mayor biodisponibilidad para los fármacos con una ventana absortiva restringida en el tubo digestivo.

Los métodos para conseguir la retención gástrica son:

- añadir agentes que retrasen el vaciado, como material alimenticio, por ejemplo miristato de trietanolamina, o fármacos, por ejemplo propantelina;
- utilizar materiales de alta densidad: las partículas de alta densidad (>2,5 g/cm^3) presentan un tiempo de permanencia gástrica más prolongado. Esto puede lograrse añadiendo materiales como sulfato de bario;
- modificar el tamaño o forma del sistema de administración mediante láminas poliméricas desplegables, balones de hidrogel hinchables o unidades poliméricas demasiado grandes para atravesar el esfínter pilórico;
- usar sistemas bioadhesivos. Se han empleado sistemas que se adhieren a superficies como las mucosas. Los problemas del uso de estos sistemas de administración gastrointestinal es, en primer lugar, que pueden originar concentraciones locales elevadas de fármaco y, en segundo lugar, que la mucosa se renueva constantemente, provocando el desprendimiento del sistema de administración;
- usar formas farmacéuticas flotantes. Estos sistemas evitan el vaciamiento gástrico al flotar en el contenido gástrico. No deben alterar la velocidad de vaciado intrínseca del estómago y su gravedad específica debe ser inferior a la del contenido gástrico. Los sistemas utilizados son: a) sistemas hidrodinámicamente equilibrados; b) sistemas generadores de dióxido de carbono; c) sistemas de desecación por congelación.

Sistemas de administración colónica

Estos sistemas pueden aplicarse para la administración local en el intestino para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciones y diarrea, y como método de administración sistémica.

El diseño de estos sistemas de administración se basa en:

- El pH específico del colon: para ello se utilizan polímeros sensibles al pH, por ejemplo combinaciones de Eudragit 100-55 (pH 5,5) con Eudragit S (pH 7). El fundamento es que el fármaco se libere a un pH determinado.
- El tiempo de tránsito por el intestino delgado. Estos sistemas se basan en controlar el momento de liberación del fármaco activo.
- Las bacterias colónicas. El fundamento es el revestimiento del sistema de administración del fármaco con un polímero sensible a las bacterias colónicas. La degradación del polímero permite la liberación del fármaco activo. Entre los polímeros empleados están la amilasa cristalizada (mezclada con etilcelulosa) o una capa gruesa de pectina comprimida, entrelazada con calcio, con diferentes grados de metoxilación o amidación, o mezclada con etilcelulosa.

REFERENCIAS

Amidon, G.L., Lenneras, H, Shah, V.P. and Crison, J.R. (1995) Pharm. Res., 10, 413.
Bailey, C.A., Bryla, P. and Malick, A.W. (1996) Adv. Drug Dev. Rev., 22, 85.
Chien Y.W. (1995) Novel drug delivery systems. Marcel Dekker, New York.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a los Dres. L. G. Martini y P. B. Geraghty (Glaxo Smithkline Pharmaceuticals, Harlow, Reino Unido) su ayuda y consejo para elaborar este capítulo.

DISEÑO Y FABRICACIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

21
Soluciones

Michael Billany

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 310

Ventajas y desventajas de las soluciones como presentación oral 310

Elección del disolvente 311
Soluciones acuosas 311
Tipos de agua farmacéutica 311
Métodos para mejorar la solubilidad acuosa 311
Cosolvencia 311
Control del pH 312
Solubilización 312
Formación de complejos 315
Modificación química 315
Control del tamaño de partículas 315
Soluciones no acuosas 315
Aceites fijos de origen vegetal 315
Alcoholes 316
Alcoholes polihídricos 316
Dimetilsulfóxido 316
Éter etílico 316
Parafina líquida 316
Otros disolventes 316

Otros aditivos de la formulación 317
Tampones 317
Modificadores de la densidad 317
Modificadores de la isotonicidad 317
Mejora de la viscosidad 317
Conservantes 317
Reductores y antioxidantes 317
Edulcorantes 318
Aromatizantes y perfumes 318
Colorantes 319

Tipos de preparados 319
Líquidos para aplicación cutánea 319
Lociones, linimentos, pincelaciones y colodiones 319
Preparados otológicos 319
Preparados oftalmológicos 320
Irrigaciones 320
Enjuagues bucales y gargarismos 320
Productos nasales 320
Líquidos orales 320
Elixires 320
Pastillas para la tos 320
Mezclas y pócimas 320
Productos parenterales 320
Preparados rectales 320
Productos intermedios 320
Aguas aromatizadas y licores 320
Extractos, infusiones y tinturas 321
Jarabes 321

Estabilidad de las soluciones 321

Fabricación de las soluciones 321

Referencias 322

Bibliografía 322

INTRODUCCIÓN

Debido a la importancia que tienen las soluciones en tantas áreas de la formulación farmacéutica, es esencial entender sus propiedades, los factores que afectan a su solubilidad y el proceso de disolución. Estos temas básicos se tratan en los Capítulos 2 y 3, cuya lectura se recomienda junto a la de este capítulo para la mejor comprensión de los principios implicados en la formulación de las soluciones.

Las formas de expresar la solubilidad y las definiciones de los términos utilizados también se explican en dichos capítulos, pero vale la pena repetir que una solución es un sistema homogéneo monofásico que consta de dos o más componentes. El disolvente, o la mezcla de disolventes, es una fase en la que se produce la dispersión y el soluto es el componente que se dispersa en forma de moléculas o iones en el disolvente.

En general, el disolvente se encuentra en la mayor cantidad, pero hay varias excepciones. Por ejemplo, el Jarabe BP contiene un 66,7% en peso de sacarosa como soluto en un 33,3% en peso de agua como disolvente.

En la mayoría de las soluciones farmacéuticas es probable que el sistema disolvente sea líquido y que el soluto sea líquido o sólido. Las dispersiones sólidas, en las que tanto el soluto como el disolvente son sólidos, se usan para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles. El soluto se encuentra en forma de dispersión molecular y, por tanto, muestra una velocidad rápida de disolución debido a su superficie específica muy alta. Además, estas partículas ya se encuentran disgregadas y en estado húmedo, por lo que se adsorbe poco aire en su superficie que pudiera inhibir su disolución. Incluso, puede haber un ligero incremento de su solubilidad real.

Las soluciones de gases en líquidos son características de los aerosoles, en los que el gas propelente se dispersa o disuelve en el disolvente bajo presión. Al pulsar el mecanismo de la válvula, el propelente expulsa el producto del envase. El propelente se evapora de inmediato y deja el principio activo en forma de gotículas o partículas diminutas o dentro de una estructura de espuma.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS SOLUCIONES COMO PRESENTACIÓN ORAL

Aunque los comprimidos y cápsulas se usan más que los preparados líquidos cuando se requiere la administración oral, estos últimos aportan varias ventajas:

- Los líquidos son más fáciles de tragar que los sólidos y, por tanto, resultan particularmente aceptables para el uso en pediatría y geriatría.
- Un fármaco debe encontrarse habitualmente en solución antes de que se pueda absorber. Si se administra en forma de solución, el fármaco está inmediatamente disponible para su absorción, por lo que la respuesta terapéutica es más rápida que si se usa una forma posológica oral sólida, que primero debe disgregarse para permitir que el fármaco se disuelva en el líquido gastrointestinal antes de que pueda comenzar la absorción. Aunque el fármaco debiera precipitar en la solución en las condiciones ácidas del estómago, se encontrará en un estado suficientemente húmedo y, finalmente, en un estado dividido que permite su absorción rápida.
- Una solución es un sistema homogéneo y, por tanto, el fármaco se encontrará uniformemente distribuido por todo el preparado. En las formulaciones de suspensión o emulsión se puede producir una posología no uniforme debido a la separación de fases que se produce durante el almacenamiento.
- Algunos fármacos, incluidos aspirina y cloruro potásico, pueden irritar y dañar la mucosa gástrica, en particular si se localizan en una zona, como ocurre a menudo después de la ingestión de una forma posológica oral. La irritación se reduce con la administración de una solución del fármaco debido a la dilución inmediata en el contenido gástrico.

Sin embargo, también se asocian varios problemas con la fabricación, transporte, estabilidad y administración de las soluciones.

- Los líquidos ocupan un gran volumen y, por tanto, son incómodos de transportar y almacenar. Además, todo el producto se pierde de forma inmediata e irrecuperable si se rompe el envase.
- La estabilidad de los componentes en una solución acuosa es peor que cuando se formula como comprimido o cápsula, en particular si son sensibles a la hidrólisis. El periodo de validez de una forma posológica líquida es, a menudo, mucho menor que el del correspondiente preparado en forma sólida. No sólo es importante la estabilidad del fármaco, sino también la de los demás excipientes, como surfactantes, conservantes, aromatizantes y colorantes. No obstante, la estabilidad química de algunos componentes puede mejorar si se usa un sistema mixto de disolventes. La inclusión de un surfactante por encima de la concentración crítica de sus micelas puede mejorar también la estabilidad química debido a que la degradación hidrolítica de un material se puede reducir cuando se solubiliza en micelas.
- Las soluciones proporcionan también un medio adecuado para el crecimiento de microorganismos y, por tanto, pueden requerir la incorporación de un conservante.

- La mayoría de los preparados líquidos está diseñado de forma que la dosis habitual del fármaco se encuentre en 5 ml de producto, o en un múltiplo de 5 ml. La posología exacta depende de la capacidad que tenga el paciente para usar una cucharilla de 5 ml o un cuentagotas volumétrico.
- El sabor de un fármaco, que habitualmente es desagradable, es siempre más pronunciado cuando se encuentra en solución que cuando se encuentra en forma sólida. Sin embargo, es fácil añadir edulcorantes y aromatizantes que hagan el producto más agradable al paladar.

ELECCIÓN DEL DISOLVENTE

Soluciones acuosas

El agua es el disolvente más utilizado como vehículo para productos farmacéuticos, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de toxicidad. Posee una constante dieléctrica alta, lo que es esencial para garantizar la disolución de una amplia variedad de materiales ionizables. En algunos casos, esta propiedad puede ser una ventaja, pero la falta de selectividad puede ser también la responsable de que las soluciones acuosas contengan sustancias no deseadas, como sales inorgánicas e impurezas orgánicas. Ésta es una razón por la cual el agua no se usa con frecuencia para la extracción de los componentes activos de los productos vegetales.

Tipos de agua farmacéutica

El agua potable se puede usar para muchos preparados. Ésta es el agua que se extrae fresca de la red de agua potable y que es adecuada para beber. Si no se puede obtener este tipo de agua, el agua purificada que cumple las características de la farmacopea BP es adecuada, aunque más cara, y debe hervirse y enfriarse inmediatamente antes de su uso para destruir cualquier microorganismo vegetativo que pudiera estar presente. Sin embargo, el agua purificada debe usarse en todas las ocasiones en las que no es deseable la presencia de sales, que a menudo se encuentran disueltas en el agua potable. Normalmente, el agua purificada se prepara por destilación o desionización del agua potable o por un proceso de osmosis inversa.

Para la formulación de soluciones parenterales debe usarse agua para inyecciones, que se obtiene esterilizando agua destilada libre de pirógenos inmediatamente después de su obtención. Para la formulación de las soluciones acuosas de fármacos, como fenobarbitona sódica o aminofilina, que son sensibles a la presencia de dióxido de carbono, debe usarse agua para inyecciones sin dióxido de carbono. De igual modo, los fármacos que son susceptibles de oxidación, como apomorfina y maleato de ergotamina, requieren agua para inyecciones BP sin aire disuelto.

Ambos tipos de agua se obtienen a partir de agua destilada apirógena del mismo modo descrito anteriormente, pero a continuación se hierve al menos durante 10 minutos, se enfría, se sella en los envases eliminando el aire y se esteriliza en el autoclave. Para más detalles sobre las soluciones parenterales, consultar el Capítulo 35.

Métodos para mejorar la solubilidad acuosa

Aunque el agua es muy utilizada como componente en los preparados farmacéuticos, puede que no sea posible garantizar la disolución completa de todos los componentes en las temperaturas de almacenamiento normales. Las sustancias muy ionizadas son fácilmente solubles en agua en un amplio intervalo de pH y los ácidos y bases débiles se solubilizan de la forma adecuada en sus pH favorables. Aunque esté en solución, sigue siendo importante garantizar que la concentración de cualquier material no sea cercana a su límite de solubilidad, ya que el producto puede precipitar cuando se enfría o si se produce la evaporación del vehículo. En cuanto a los fármacos no ionizados o los electrólitos débiles que se encuentran a un pH que no favorece su ionización abundante, se deben usar uno o varios de los métodos siguientes para mejorar la solubilidad acuosa.

Cosolvencia. La solubilidad de un electrólito débil o de un compuesto no polar en agua puede mejorarse si se altera la polaridad del disolvente. Para ello, se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto. Los vehículos que se usan combinados para aumentar la solubilidad de un fármaco se denominan codisolventes y a menudo la solubilidad de este sistema mixto es mayor de lo que se puede predecir a partir de la solubilidad del material en cada disolvente por separado.

Como se ha demostrado que la solubilidad de un fármaco dado es máxima en una constante dieléctrica particular de cualquier sistema de disolvente, es posible eliminar aquellas mezclas de disolvente que aporten otras constantes dieléctricas. No obstante, en algunos casos se ha demostrado que la naturaleza química del sistema disolvente utilizado puede tener la mayor importancia. En el Capítulo 2 se puede encontrar una explicación más detallada de los efectos de la estructura molecular del soluto y las propiedades fisicoquímicas del disolvente.

La elección de los codisolventes adecuados es algo limitada en el campo farmacéutico como consecuencia de su posible toxicidad o capacidad irritativa, en particular si se destina al uso oral o parenteral. Lo ideal es que las mezclas adecuadas posean valores de constante dieléctrica entre 25 y 80. El sistema más utilizado que abarca este intervalo es la mezcla de agua y etanol. Otros disolventes adecuados que se pueden usar con agua son sorbitol, glicerol, propilenglicol y jarabe. Por ejemplo, se usa una mezcla de propilenglicol y agua para mejorar la so-

A titulo de ejemplo, se puede citar la solubilización de las vitaminas hidrosolubles como fitomenadiona utilizando polisorbatos, lo que permite su inclusión con vitaminas hidrosolubles en la misma formulación acuosa. Una mezcla de ácido glicólico y lecitina proporciona un sistema mixto de micelas para la administración parenteral de estas vitaminas.

La solubilidad de clorhidrato de amiodarona puede mejorarse de una forma similar, aunque este fármaco puede disolverse solo en concentraciones altas.

La solubilización de yodo para producir yodóforos se consigue usando éteres de macrogol. Estos productos muestran varias ventajas sobre las soluciones simples de yodo, incluidas una mejor estabilidad química, una menor pérdida del principio activo debido a sublimación, una menor corrosión de los instrumentos quirúrgicos y, en algunos casos, un aumento de actividad.

El aceite de ricino polioxietilado se usa como agente solubilizante en varias inyecciones intravenosas, incluida esta formulación del inmunosupresor ciclosporina para infusión intravenosa. Se debe ser cauto al utilizar este surfactante, ya que es bien sabido que se pueden producir reacciones anafilácticas cuando se inyecta.

Se han solubilizado otros fármacos, como antibióticos como griseofulvina, que se ha formulado con cetomacrogol. Los poloxámeros (copolímeros de polioxietileno o polioxopropileno), algunos de los cuales también son adecuados para la administración parenteral, se usan para mantener la transparencia de las soluciones para uso oral (García Sagredo y cols., 1994). Los derivados de lanolina también se han usado para la solubilización de los aceites volátiles y esenciales.

La solubilidad de los compuestos fenólicos, como cresol y cloroxilenol, que normalmente son solubles en agua hasta un 2% y un 0,03%, respectivamente, puede mejorar si se solubilizan con jabones. Lisol contiene un 50% de cresol en un sistema acuoso usando los jabones potásicos de los ácidos oleico, linoleico y linolénico.

También puede ser posible combinar los efectos favorables de la solubilización y cosolvencia de una formulación. Se puede formular una solución de cloroxilenol al 5% si se incluye ricinoleato potásico. Este jabón se forma *in situ* por la reacción entre el hidróxido potásico y el aceite de ricino. Como codisolventes se incluyen etanol y terpineol.

Para garantizar que se elige la concentración óptima de surfactante, se añade un peso o volumen conocido del mismo a cada una de las series de viales que contienen el disolvente. Una vez garantizado el control adecuado de la temperatura, se añaden cantidades variables del solubilizado (del producto que se va a solubilizar) a cada vial en una concentración creciente. La concentración máxima del fármaco que dé lugar a una solución transparente con una concentración dada del surfactante se puede determinar visualmente o midiendo su densidad óptica [Figura 21.1(a)], y se conoce como la concentración máxima del aditivo (CMA). Este método se puede repetir con cantidades diferentes del surfactante, lo que permite construir un gráfico de los valores CMA frente a la concentración del surfactante a partir del cual se puede elegir la cantidad óptima del producto solubilizante para una cantidad dada del fármaco [Figura 21.1(b)].

Otro método consiste en construir un diagrama de fase ternaria (Figura 21.2) que presentará una imagen más exhaustiva de los efectos de las concentraciones del solubilizado, del surfactante y del disolvente sobre las características físicas del sistema.

Los tres ejes forman los tres lados de un triángulo equilátero, representando cada eje el 0%-100% de uno de los componentes. El punto A representa, por tanto, una formulación que contiene un 50% del soluto, un 20% de surfactante y un 30% de agua. Al ir trazando en cada punto un número que representa un sistema en particular (p. ej., 1 = solución transparente, 2 = emulsión, 3 = gel transparente, etc.) y encerrando cada sistema en unos límites, se puede construir un diagrama de fase. Las formulaciones adecuadas, que serán las soluciones transparentes, se ven a simple vista y se puede elegir la mejor teniendo en cuenta las propiedades requeridas para este tipo de producto.

También es importante garantizar que la formulación elegida no se encuentra demasiado cercana a los límites de la fase, cuyas posiciones pueden depender de la temperatura de almacenamiento del producto. En general, el grado de solubilización de un fármaco aumenta a medida que lo hace la temperatura. A partir de este dia-

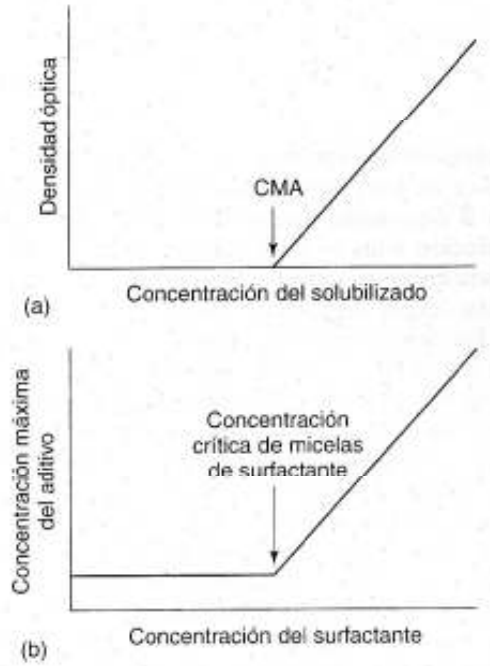


Figura 21.1 *a)* Gráfico de la densidad óptica de un sistema de soluto/surfactante/disolvente frente a la concentración del solubilizado, mostrando la concentración máxima del aditivo (CMA). *b)* La determinación de la CMA en el intervalo de concentraciones de un surfactante dado proporcionará los datos necesarios para elaborar este gráfico, permitiendo elegir la concentración óptima del surfactante para solubilizar una concentración dada del principio activo.

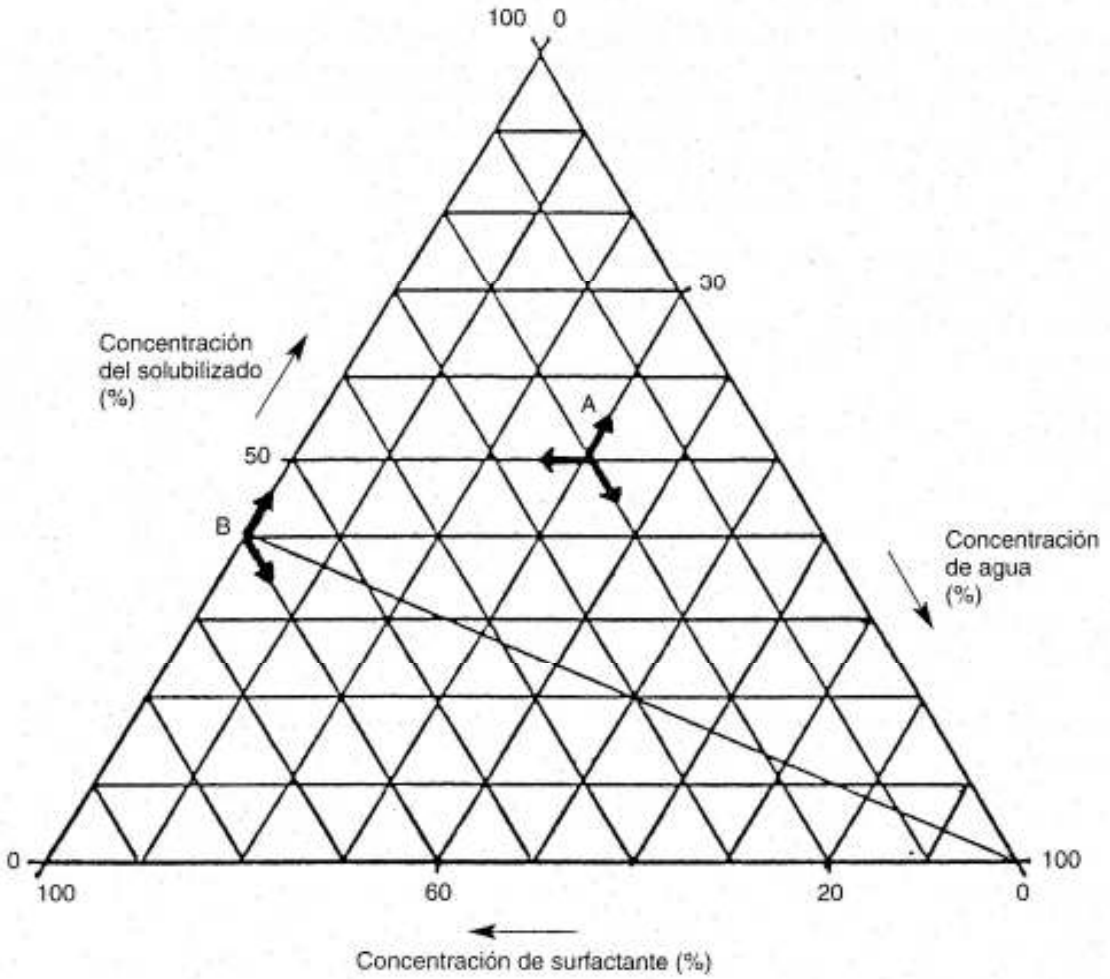


Figura 21.2 Construcción de un diagrama de fase ternaria.

grama de fase también se puede mostrar la composición física de los preparados diluidos. Por ejemplo, el punto B representa un producto formado por un 40% de solución y un 60% de surfactante. Si se traza una línea recta entre ese punto y el punto C se representa la dilución del producto con cantidades crecientes de agua.

En caso de que la concentración del fármaco que se va a incluir en el producto sea fija, entonces se puede usar el tercer eje para representar las concentraciones variables del tercer excipiente, como un codisolvente. Sin embargo, estos valores deben trazarse como el porcentaje del fármaco y de los excipientes para garantizar un valor máximo del 100%.

Como alternativa al uso de las sustancias tensioactivas como agentes solubilizantes se usan las ciclodextrinas (Szejtli, 1994). Esta gama de compuestos se basa en una serie de unidades glucopiranosa unidas que forman estructuras cíclicas que simulan cilindros huecos (Figura 21.3). Como la superficie interior del anillo es hidrofóbica, debido a la presencia de grupos $-CH_2$, los fármacos que son poco solubles en agua pueden acomodarse en su interior. La parte externa de la estructura es hidrofílica y, por tanto, muy soluble en agua (Stella y Rajewski, 1997).

Hay tres ciclodextrinas naturales, denominadas α, β y γ, cuyas estructuras anulares están compuestas por 6, 7 y 8 unidades glucopiranosa, respectivamente, a las que se suma una serie de derivados que aumenta de día en día.

Los fármacos poco solubles de un tamaño apropiado se introducen en el interior de estas estructuras formando complejos de inclusión solubles, habitualmente con una molécula de «huésped» por molécula de ciclodextrina (Pagington, 1987). Como ejemplo de los fármacos comercializados en cuya formulación se han utilizado las ciclodextrinas se puede citar una amplia variedad de prostaglandinas para infusión intraarterial, un preparado

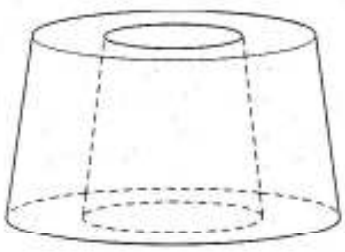


Figura 21.3 Representación de la estructura de las ciclodextrinas.

antiséptico para gargarismos a base de yodo y un líquido oral que contiene el fármaco antifúngico itraconazol.

Formación de complejos. En algunos casos, es posible hacer que un fármaco poco soluble interaccione con un material soluble para formar un complejo intermolecular soluble. Sin embargo, como la mayoría de los complejos son macromoleculares, tienden a ser inactivos y no pueden atravesar las membranas lipídicas. Por eso es esencial que la formación de complejos sea fácilmente reversible de manera que el fármaco libre se libere al entrar en contacto con los líquidos biológicos o incluso antes.

No es fácil predecir si un fármaco dado formará un complejo con un compuesto en particular para mejorar su solubilidad. Muchos complejos no son solubles en agua y serían, de hecho, más aptos para la liberación prolongada del fármaco. Hay varios ejemplos de uso general bien conocidos, como son la formación de complejos de yodo con una solución de polivinilpirrolidona al 10-15% para mejorar la solubilidad acuosa del principio activo. De un modo similar, se puede conseguir la interacción de salicilatos y benzoatos con xantinas como teofilina o cafeína o con un carbazocromo para conseguir el mismo efecto.

Modificación química. Como último recurso, puede ser necesaria la modificación química de un fármaco para producir un derivado hidrosoluble. Como ejemplo se puede citar la síntesis de las sales fosfato sódico de hidrocortisona, prednisolona y betametasona. El succinato sódico de cloranfenicol hidrosoluble no tiene actividad antibacteriana por sí mismo, pero es adecuado para la administración parenteral en forma de solución para obtener unos niveles plasmáticos altos, después de lo cual se vuelve a convertir en su base activa poco soluble. Hay muchos ejemplos de ácidos y bases poco solubles que se convierten en una sal para aumentar la solubilidad en agua.

Control del tamaño de partículas. El tamaño y la forma de las partículas muy pequeñas pueden afectar a su solubilidad cuando tienen un diámetro menor de 1 μm. La solubilidad disminuye a medida que disminuye el tamaño de partículas y la dispersión molecular de los fármacos en soluciones de sólido/sólido puede mostrar una mejor biodisponibilidad debido al aumento de la solubilidad del fármaco dispersado. No obstante, en la práctica este fenómeno tiene una aplicación escasa para la formulación de las soluciones, pero sí tiene una relevancia particular en la formulación de una suspensión.

Soluciones no acuosas

Si no es posible garantizar la disolución completa de los componentes en todas las temperaturas de almacenamiento o si el fármaco es inestable en sistemas acuosos, puede ser necesario usar como alternativa un disolvente no acuoso. El uso de sistemas no acuosos puede tener también otras ventajas como, por ejemplo, el uso frecuente de la inyección intramuscular de soluciones de fármacos en aceites para el tratamiento de tipo depósito, y algunos fármacos se sintetizan específicamente para mejorar sus solubilidades en aceite. Los ésteres propionato y benzoato de testosterona y estradiol, respectivamente, son buenos ejemplos. La solución oleosa mantiene una entidad discreta dentro del tejido muscular, liberando el fármaco lentamente en el tejido circundante cuando se va dividiendo. Una solución acuosa similar difundiría rápidamente y, al ser miscible con el líquido tisular, se provocaría una liberación rápida del fármaco.

A la hora de elegir el disolvente adecuado, hay que tener en cuenta su posible toxicidad, irritabilidad y sensibilización y también si es inflamable, su coste, estabilidad y compatibilidad con otros excipientes. Es evidente que la variedad de disolventes disponibles para incluir en los productos para aplicación externa es mayor que la existente para uso interno y que las opciones en los productos parenterales son aún más limitadas.

No obstante, existe una variedad muy amplia de disolventes para la fabricación de productos farmacéuticos. En estos casos, el disolvente se elimina antes del envasado y, por tanto, no está presente en el producto definitivo. Como ejemplo, se pueden citar acetona, destilado de petróleo y cloroformo, aunque este último también se usa como aromatizante y conservante en algunas formulaciones preparadas para uso extemporáneo. A continuación, se encuentra una clasificación de algunos de los disolventes no acuosos más usados en los preparados farmacéuticos.

Aceites fijos de origen vegetal

Se trata de aceites no volátiles formados principalmente por ésteres de ácidos grasos de glicerol. Por ejemplo, el aceite de almendra, que consiste en glicéridos, principalmente ácido oleico, se usa como disolvente para inyecciones oleosas de fenol, producto que es inestable en agua debido a la naturaleza cáustica de las soluciones acuosas de fenol. El aceite de cacahuete tiene una composición química similar y se usa como disolvente de dimercaprol inyectable. Los aceites de oliva, de sésamo, de maíz, de semillas de algodón, de soja y de ricino son adecuados para el uso parenteral, usándose este último también como disolvente de miconazol en gotas oculares (Lee, 1985) y en algunas formulaciones de triamcinolona en gotas óticas.

El oleato de etilo, que es un disolvente útil para los inyectables de ergocalciferol y de propionato de testosterona, es menos viscoso que los aceites descritos anteriormente y, por tanto, se inyecta más fácilmente por vía intramuscular. El benzoato de bencilo tiene una viscosidad similar y se puede usar como disolvente alternativo para dimercaprol.

Algunos aceites fijos son suficientemente insípidos e inodoros como para ser adecuados para el uso oral como disolventes para materiales como las vitaminas A y D. En ocasiones se usa el aceite de coco fraccionado como disolvente de algunos antibióticos, que se hidrolizarían rápidamente si se formulasen como sistemas acuosos.

Las formulaciones de veterinaria también pueden contener este tipo de disolventes como el aceite de ca-

cahuete, que se usa para diluir hexaclorofeno en el tratamiento de la fasciolasis en rumiantes.

Los aceites tienden a ser desagradables cuando se usan externamente, a menos que se presenten como emulsión. El aceite de cacahuete es uno de los pocos que se pueden poner como ejemplo y se usa como disolvente del linimento metilsalicilato.

Alcoholes

El alcohol etílico es el disolvente más utilizado dentro de este grupo, en particular para aplicaciones externas, ya que su rápida evaporación tras su aplicación sobre la piel proporciona una acción refrescante a productos como la loción de ácido salicílico. También es particularmente útil para la extracción de fármacos crudos, siendo más selectivo que el agua. En una concentración mayor del 15% tiene actividad antimicrobiana, pero debido a su toxicidad se usa por vía oral o parenteral sólo en concentraciones bajas, habitualmente como codisolvente con agua.

Si se necesitan para una aplicación de uso externo se incluyen habitualmente en forma de alcohol metilado industrial (AMS), que es un producto libre de impuestos y es más barato que el etanol. Como el alcohol metilado industrial contiene un 5% de alcohol metílico como desnaturalizante, es un producto demasiado tóxico para su uso interno.

Un alcohol que posee unas características similares es el alcohol isopropílico, que se usa externamente como disolvente para dicofano. Sus principales ventajas son que tiene menos probabilidades de ser objeto de abuso que etanol y que no es necesaria su desnaturalización.

Alcoholes polihídricos

Los alcoholes que contienen dos grupos hidroxilo por molécula se conocen como glicoles, pero su toxicidad impide normalmente su uso interno. Una excepción importante es el propilenglicol:

$$CH_3{\cdot}CH(OH)CH_2OH$$

que se usa a menudo junto con agua o glicerol como disolvente. Se usa, por ejemplo, para la formulación de inyectables de digoxina y fenobarbital, en algunas formulaciones de diacepam inyectable y cotrimoxazol para infusión intravenosa, como diluyente de cloranfenicol gotas óticas y en algunas marcas de hidrocortisona gotas óticas, así como en muchos preparados de uso oral.

Los polietilenglicoles (PEG) de menor peso molecular o macrogoles tienen la siguiente fórmula general:

$$HOCH_2(CH_2CH_2O)_nCH_2OH$$

y tienen una amplia gama de grados de viscosidad. Por ejemplo, PEG 400 se usa como disolvente de la solución tópica de clotrimazol. Son muy utilizados como codisolventes con alcohol o agua, aunque su principal uso es en la formulación de bases de pomadas miscibles en agua. Hay también otros glicoles que, aunque se incluyen raramente en los productos de uso humano, se pueden usar en los procesos de extracción o como disolventes en la formulación de soluciones de veterinaria y horticultura. Como ejemplo se incluyen dipropilenglicol, dietilenglicol, etilenglicol y sus éteres monoetílicos. También es muy utilizado el glicerol, un alcohol que posee tres grupos hidroxilo por molécula, en particular como codisolvente con agua para uso oral. En concentraciones mayores se usa, por ejemplo, en formas inyectables de fenol y glicerol.

Dimetilsulfóxido

Se trata de un compuesto muy polar y se cree que facilita la penetración de los fármacos a través de la piel. Aunque se usa principalmente como disolvente para fármacos en veterinaria, también se usa como vehículo para yodoxuridina, un fármaco antiviral, que se aplica en la piel humana.

Éter etílico

Este material es muy utilizado en la extracción de fármacos crudos, pero debido a su propia actividad terapéutica no se usa para elaborar formulaciones para uso interno. Sin embargo, se usa como codisolvente con alcohol en algunos colodiones.

Parafina líquida

La naturaleza oleosa de este material hace que no sea agradable para el uso externo, aunque se usa a menudo como disolvente para la aplicación tópica de fármacos en formulaciones de emulsión. Antiguamente se usaba parafina líquida clara como la base de gotas nasales oleosas, pero ahora este tipo de preparados no se usa apenas porque provoca neumonía lipoidea si se inhala el producto hacia los pulmones. Tiene un pequeño uso en formulaciones veterinarias como disolvente de lavados antihelmínticos que contienen tetracloruro de carbono.

Otros disolventes

Miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo se usan como disolventes de uso externo, en particular en cosmética, donde su baja viscosidad y su ausencia de grasa les hacen atractivos. Dimetilformamida y dimetilacetamida se han usado como disolventes en veterinaria, pero su toxicidad les hace inadecuados para el uso humano. Las aplicaciones del queroseno también son muy escasas, utilizándose principalmente como disolvente de insecticidas, como piretrinas y butóxido de piperonilo.

Se utiliza xileno en algunas gotas óticas para uso humano, para disolver la cera del oído, y glicofurol es un disolvente útil para productos parenterales.

Como sucede con los sistemas acuosos, puede ser posible mejorar la solubilidad de un fármaco en un vehículo en particular si se usa un codisolvente. Por ejemplo, nitrocelulosa es poco soluble en alcohol y éter, pero no se solubiliza adecuadamente en la mezcla de ambos. Asimismo, la formulación de digoxina inyectable se mejora con la inclusión de alcohol etílico y propilenglicol.

OTROS ADITIVOS DE LA FORMULACIÓN

Tampones

Se trata de materiales que, cuando se disuelven en el disolvente, permitirán que la solución resista cualquier cambio de pH en caso de que se añada un ácido o una base. La elección del tampón adecuado depende del pH y de la capacidad de tamponamiento requerida. Debe ser compatible con otros excipientes y tener una toxicidad baja. Los sistemas de tamponamiento más aceptables en farmacia son aquellos que se elaboran con carbonatos, citratos, gluconatos, lactatos, fosfatos o tartratos. Los boratos se pueden usar para la aplicación externa, pero no sobre las mucosas o la piel erosionada. Aunque las soluciones de fármacos que son electrólitos débiles actuarán como tampones, su capacidad de tamponamiento no es suficientemente robusta y debe mejorarse con uno de los sistemas mencionados anteriormente.

Como el pH de la mayoría de los líquidos corporales es 7,4, los productos como inyecciones, gotas oculares y gotas nasales deberían, en teoría, tamponarse hasta ese valor para evitar irritaciones. No obstante, muchos líquidos corporales tienen capacidad tamponadora por sí mismos y se puede tolerar un intervalo de pH mayor cuando se formulan inyecciones intravenosas de bajo volumen o gotas oculares, característica que resulta especialmente útil cuando se elige un pH que es fisiológicamente aceptable para un fármaco cuya estabilidad, solubilidad o biodisponibilidad óptimas pueden depender de las variaciones del pH. Consultar más detalles sobre el uso de tampones en los Capítulos 3 y 35.

Modificadores de la densidad

En raras ocasiones es necesario controlar la densidad de las soluciones, excepto cuando se formulan anestésicos espinales. Las soluciones de densidad más baja que el líquido cefalorraquídeo tenderán a subir después de la inyección, mientras que las de densidad más alta tenderán a bajar. Un cuidadoso control de la densidad de este tipo de inyecciones y de la posición del paciente en la mesa de quirófano permitirá un control más preciso de la zona que se va a anestesiar. Los términos que se usan para describir la densidad de las inyecciones en relación con la del líquido cefalorraquídeo son isobara, hipobara e hiperbara, lo que significa que tienen una densidad igual, menor o mayor que aquél, respectivamente. El material más utilizado para modificar la densidad es la dextrosa.

Modificadores de la isotonicidad

Las soluciones para inyección, para aplicación sobre mucosas y las soluciones de gran volumen para uso oftálmico deben ser isoosmóticas con el líquido tisular para evitar el dolor y la irritación.

Los modificadores de la isotonicidad más usados son dextrosa y cloruro sódico. Los ajustes de la isotonicidad sólo pueden hacerse después de añadir todos los componentes, ya que cada uno de ellos contribuirá a la presión osmótica global de una solución.

Mejora de la viscosidad

Puede ser difícil que las soluciones tópicas acuosas se mantengan en su lugar sobre la piel o en los ojos durante un tiempo significativo, por su baja viscosidad. Para contrarrestar este efecto se pueden usar concentraciones bajas de agentes gelificantes que aumenten la viscosidad aparente de un producto. Ejemplo de este tipo de sustancias son povidona, hidroxietilcelulosa y carbómero.

Conservantes

Cuando se elige un conservante adecuado se debe garantizar que:

- No se produce la adsorción del conservante en el envase.
- Su eficiencia no se deteriora por el pH de la solución ni por interacciones con los demás componentes.

Por ejemplo, muchos de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico pueden adsorberse en las micelas de algunos surfactantes no iónicos y, aunque su presencia se puede detectar por análisis químico, la realidad es que no pueden ejercer sus acciones antimicrobianas. La eficacia de un sistema conservante sólo se puede evaluar adecuadamente con una prueba de provocación microbiológica completa.

En el Capítulo 42 se puede encontrar un comentario más exhaustivo sobre la conservación de los productos farmacéuticos.

Reductores y antioxidantes

La descomposición de los productos farmacéuticos por oxidación se puede controlar si se añaden agentes reductores, como metabisulfito sódico, o antioxidantes, como hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado. En cuanto a los productos unidosis de administración parenteral, como inyecciones de nicotinamida y ácido ascórbico, es posible usar agua para inyecciones sin aire

disuelto y reemplazar el aire del espacio muerto con nitrógeno u otro gas inerte.

Edulcorantes

Los carbohidratos de bajo peso molecular, y en particular la sacarosa, son tradicionalmente los edulcorantes más utilizados. La sacarosa tiene la ventaja de ser incolora, muy soluble en agua, estable en un intervalo de pH de 4-8 y, al aumentar la viscosidad de los preparados líquidos, les dará una textura agradable al paladar. Además, enmascarará los sabores de fármacos salados o amargos y tiene un efecto balsámico sobre las mucosas de la garganta. Por tal motivo, y a pesar de sus propiedades cariogénicas, es particularmente útil como vehículo para preparados antitusígenos.

Los alcoholes polihídricos, como sorbitol, manitol y, en menor grado, glicerol, también poseen un poder edulcorante y se pueden incluir en preparados para uso en diabéticos, cuando no se desea usar sacarosa. Otros edulcorantes a granel menos utilizados son maltitol, lactitol, isomaltosa, fructosa y xilitol. La melaza, la miel y el regaliz son poco utilizados hoy en día, con un pequeño uso únicamente en algunos preparados de uso extemporáneo.

Los edulcorantes artificiales se pueden usar junto a azúcares y alcoholes para mejorar el grado de edulcoración, o por sí solos en formulaciones destinadas a pacientes que deben restringir su ingestión de azúcar. También se denominan edulcorantes intensivos porque, para el mismo peso, son cientos e incluso miles de veces más dulces que la sacarosa y, por tanto, raramente es necesario su uso en concentraciones mayores del 0,2%. Sólo hay unos seis edulcorantes artificiales permitidos para uso oral en la Unión Europea, siendo los más usados entre ellos las sales sódicas o cálcicas de sacarina (E954). Ambas muestran una solubilidad en agua mayor y son física y químicamente estables en un amplio margen de pH. Menos usados son aspartamo (E951), que está compuesto de ácido L-aspártico y L-fenilalanina, acesulfamo potásico (E950), taumatina (E957), ciclamato sódico (E952) y neohesperidina DC (E959). La principal desventaja de todos los edulcorantes artificiales reside en su tendencia a conferir un regusto amargo o metálico, por lo que se incluyen azúcares en la formulación para enmascarar este efecto.

Aromatizantes y perfumes

El simple uso de agentes edulcorantes puede no ser suficiente para hacer que un producto que contiene un fármaco con un sabor particularmente desagradable sea agradable al paladar. En muchos casos se puede incluir un aromatizante, lo que resulta particularmente útil en las formulaciones pediátricas para garantizar el cumplimiento de los pacientes. La inclusión de sabores tiene la ventaja añadida de permitir la fácil identificación de los productos líquidos.

Los aromatizantes y perfumes pueden proceder de fuentes naturales y sintéticas. Los productos naturales son zumos de frutas, aceites aromáticos, como hierbabuena y limón, hierbas y especias y las fracciones destiladas de estos productos. Se comercializan como extractos concentrados, soluciones alcohólicas o acuosas, jarabes o licores y son particularmente utilizados en la fabricación de productos para uso extemporáneo. Los perfumes y aromatizantes artificiales tienen un origen puramente sintético, a menudo sin que exista su homólogo natural. Tienden a ser más baratos y más accesibles y su composición química es más estable que la de los productos naturales. Habitualmente, existen como soluciones alcohólicas o acuosas o en forma de polvo.

La elección de un sabor adecuado puede hacerse únicamente sobre la base de una evaluación subjetiva y, como las preferencias de los consumidores son tan variables, no es una tarea fácil. Sin embargo, se puede dar alguna orientación con referencia a la Tabla 21.1, que muestra que algunos sabores son particularmente útiles para enmascarar una o más de las sensaciones básicas del sabor, salado, amargo, dulce y ácido. Estos sabores se detectan en los receptores sensoriales que se encuentran distribuidos en varias zonas de la lengua, mientras que los sabores más sutiles se detectan en los receptores olfativos.

En algunos casos existe una importante asociación entre el uso de un producto y su sabor o perfume. Por ejemplo, los productos destinados al alivio de la indigestión tienen a menudo sabor a menta, ya que, durante años, se ha usado la menta en tales productos por su efecto carminativo, pero incluso en los productos que contienen otros principios activos se asocia en la actualidad el olor y sabor de la menta con la actividad antiácida. De igual modo, el olor de terpineol se asocia a menudo con la actividad antiséptica, por lo que, en un mercado competitivo, sería poco inteligente alterar estos sabores o perfumes en un grado apreciable.

El hecho de que las preferencias personales por los sabores y perfumes varíen con la edad también puede ayudar a la persona que desarrolla la formulación. En general, los niños prefieren los sabores y olores a frutas,

Tabla 21.1 Sabores enmascaradores adecuados según distintos sabores

Sabor del producto	Sabor de enmascaramiento adecuado
Salado	Albaricoque, caramelo de leche, regaliz, melocotón, vainilla
Amargo	Anís, chocolate, menta, fruta de la pasión, cerezas silvestres
Dulce	Vainilla, frutas, bayas
Ácido	Cítricos, regaliz, frambuesa

mientras que los adultos eligen olores a flores y sabores ácidos. Otros materiales adecuados para enmascarar estos sabores desagradables son mentol, aceite de hierbabuena y cloroformo. Además de tener sus sabores y olores particulares, también actúan como agentes desensibilizantes al ejercer un efecto analgésico débil sobre los receptores sensoriales del gusto.

En la actualidad, cada vez se usan más los agentes potenciadores del sabor, como el ácido cítrico para los zumos de cítricos y la glicina o el glutamato monosódico para el uso general.

Colorantes

Una vez que se haya elegido un sabor adecuado, a menudo es útil incluir un color que se asocie con ese sabor para mejorar el atractivo del producto. Otra razón para incluir colores es permitir la identificación fácil del producto, en particular para los materiales venenosos como los herbicidas y el alcohol metilado mineralizado y, por ejemplo, para diferenciar entre los muchos tipos de soluciones antisépticas que se usan en los hospitales para desinfectar la piel, el instrumental, las jeringas, etc. La presencia de un producto de degradación que tenga un color intenso, pero que no afecte al uso del producto, puede enmascararse usando un color adecuado, aunque es esencial garantizar que el color que se elija será aceptable en el país en el que se va a vender el producto. Un color que es válido para un país puede no serlo en otro y como los aspectos de la legislación del color pueden variar, es necesario garantizar que se consulta sólo la última normativa. Los departamentos legales de la mayoría de los fabricantes de colorantes proporcionarán una información actualizada.

La proliferación de la nomenclatura que existe para la mayoría de los colores también puede ser motivo de confusión. Por ejemplo, el colorante hidrosoluble amaranto también se conoce como Bordeaux S, CI Food Red 9 y CI Acid Red 27. La *Society of Dyers and Colourists* y la *American Association of Textile Chemists and Colorist* le han asignado el número índice de color 16185. Por otro lado, según el *Food, Drug and Cosmetics Act* de EE.UU. se le conoce como FD y C Red Number 2, mientras que una directiva del Consejo de las Comunidades Europeas le ha asignado E123 como número de referencia.

Como sucede con los aromatizantes y perfumes, hay una amplia variedad de colores naturales y sintéticos. Los primeros pueden clasificarse como carotenoides, clorofila, antocianinas y un grupo variado que incluye riboflavinas, caramelo y extractos de remolacha. Aunque tienden a ser más aceptados, pueden presentar los problemas habituales de los productos naturales, es decir, variaciones en su disponibilidad y composición química, problemas ambos que pueden provocar problemas durante la formulación.

Los colorantes sintéticos o «alquitrán de hulla» tienden a dar colores brillantes y, en general, son más estables que los materiales naturales. Los que son adecuados para el uso farmacéutico suelen ser sales sódicas y ácidos sulfónicos y, por tanto, pueden ser incompatibles con los fármacos catiónicos. Se debe comprobar que los colorantes usados no se afectan negativamente por el pH o por la radiación UV, o por la inclusión de agentes oxidantes o reductores o surfactantes.

TIPOS DE PREPARADOS

La terminología usada para enumerar las distintas formas de preparados líquidos para uso oral y tópico puede ser confusa, al superponerse las definiciones y disponer de más de una definición apropiada para un producto en particular. Además, las definiciones pueden variar en los distintos compendios oficiales y pueden ser diferentes de las usadas dentro de la industria farmacéutica. Esta sección intenta dar una perspectiva general de los tipos de soluciones farmacéuticas disponibles.

Líquidos para aplicación cutánea

Lociones, linimentos, pincelaciones y colodiones

Las lociones se pueden formular como soluciones y están diseñadas para aplicarse sobre la piel sin fricción. Pueden contener humectantes, por lo que se conserva la humedad sobre la piel después de aplicar el producto, o alcohol, que se evapora rápidamente aportando una acción refrigerante y dejando la piel seca.

Por el contrario, los linimentos están destinados al masaje penetrante sobre la piel y pueden contener componentes, como salicilato de metilo o alcanfor para contrarrestar la irritación.

Los líquidos destinados a la aplicación sobre la piel o las mucosas en pequeñas cantidades se denominan pincelaciones, ya que habitualmente se aplican con un pequeño pincel. El disolvente es normalmente alcohol, acetona o éter, que se evapora rápidamente dejando una película sobre la piel que contiene el principio activo. A menudo se añade un modificador de la viscosidad como glicerol para garantizar el contacto prolongado con la piel.

Los colodiones son preparados similares que dejan una película flexible y resistente que sellará los pequeños cortes o mantendrá el fármaco en un contacto íntimo con la piel después de la evaporación del disolvente. El agente que forma la película es habitualmente piroxilina (nitrocelulosa) en una mezcla de disolventes de alcohol y éter o alcohol y acetona. A menudo, se incluye un plastificante, como aceite de ricino, un adherente, como resina de colofonio.

Preparados otológicos

También conocidos como productos óticos o auditivos, se trata de soluciones simples de fármacos en agua, gli-

cerol, propilenglicol o mezclas de alcohol y agua para uso local e incluyen antibióticos, antisépticos, soluciones de limpieza y ablandadores de cera. Se aplican sobre el canal auditivo externo en forma de gotas, pulverizadores o lavados.

Preparados oftalmológicos

Se trata de líquidos estériles de pequeño volumen diseñados para instilarse sobre el globo ocular o dentro del saco conjuntival para conseguir una acción local.

Irrigaciones

Las irrigaciones son soluciones acuosas estériles de gran volumen que se usan para la limpieza de cavidades corporales y heridas. Deben prepararse isotónicos con los tejidos.

Enjuagues bucales y gargarismos

Las soluciones acuosas que se usan para la prevención y tratamiento de las infecciones de boca y garganta pueden contener antisépticos, analgésicos o astringentes. Habitualmente, se diluyen con agua templada antes de su uso.

Productos nasales

Son productos formulados como soluciones de pequeño volumen en un vehículo acuoso, no utilizándose ya los aceites para esta vía de administración. Como la capacidad de tamponamiento que tiene el moco nasal es baja, es necesario que la formulación tenga un pH de 6,8. Las gotas nasales también deben hacerse isotónicas con las secreciones nasales usando cloruro sódico y, si es necesario, la viscosidad también se puede modificar usando derivados de celulosa. Los agentes activos que se administran por esta vía para el uso local son antibióticos, antiinflamatorios y descongestionantes. La vía nasal también tiene una gran importancia para algunos tipos específicos de fármacos y en el Capítulo 32 se incluye una descripción completa de este método de administración de fármacos.

Líquidos orales

Éste es un término general que se usa para describir una solución, suspensión o emulsión en la que el principio activo se disuelve o dispersa en un vehículo líquido adecuado.

Elixires

Los términos mezcla y elixir se confunden a menudo, aunque un elixir es estrictamente una solución de un fármaco potente o nauseabundo. Si el principio activo es sensible a la humedad, la industria farmacéutica lo puede formular como un polvo o granulado saborizado y después, simplemente, se disuelve en agua inmediatamente antes de su administración. La posología se toma habitualmente usando una cucharilla para medicamentos de 5 ml, aunque se pueden administrar volúmenes menores con un cuentagotas volumétrico.

Pastillas para la tos

Las pastillas para la tos son preparados viscosos que habitualmente se prescriben para el alivio de la tos. Normalmente consiste en una solución simple del principio activo en una concentración alta de sacarosa, a menudo con otros agentes edulcorantes. Este tipo de preparados, que también se ha diseñado para la administración en múltiplos de 5 ml, debe sorberse lentamente sin diluirse de antemano. El contenido de jarabe tiene una acción emoliente sobre las mucosas de la garganta. Para su uso en diabéticos, la sacarosa se reemplaza habitualmente con sorbitol o edulcorantes sintéticos.

Mezclas y pócimas

Las mezclas son habitualmente preparados acuosos que pueden encontrarse en forma de solución o de suspensión. La mayoría de los preparados de este tipo se fabrican a pequeña escala según necesidades y se les asigna una semivida de unas semanas antes de su dispensación. Las dosis se administran en múltiplos de 5 ml usando una cucharilla para medicamentos. Una pócima es una mezcla de la cual sólo se administran una o dos dosis grandes de 50 ml, aunque lo más frecuente es que se usen dosis menores en la población infantil.

Productos parenterales

También existen soluciones estériles para inyección o infusión en el cuerpo.

Preparados rectales

Existen soluciones acuosas u oleosas, además de emulsiones y suspensiones, que se pueden usar para la administración rectal de medicamentos destinados a la limpieza, diagnóstico o tratamiento; se conocen como enemas.

Productos intermedios

Aguas aromatizadas y licores

Hay muchas soluciones farmacéuticas que están diseñadas para su uso durante la fabricación de otros preparados y que raramente se administran por sí solas. Por ejemplo, las aguas aromatizadas son soluciones acuosas de materiales volátiles que se usan principalmente por sus propiedades aromatizantes. Como ejemplo, se puede citar el agua mentolada y el agua de anís, que

también tienen propiedades carminativas, y el agua de cloroformo, que también actúa como conservante.

Habitualmente, se fabrican como aguas concentradas y después se diluyen, tradicionalmente 1:40 en el preparado definitivo.

Los espíritus son también soluciones alcohólicas, pero de materiales volátiles, y se usan principalmente como agentes aromatizantes.

Extractos, infusiones y tinturas

Los términos infusiones, extractos y tinturas designan soluciones concentradas de principio activo de origen animal o vegetal. Las infusiones se preparan extrayendo el fármaco con alcohol al 25% pero sin aplicar calor; tradicionalmente, estos preparados se diluyen 1:10 en el preparado definitivo. Los extractos son productos similares que se concentran después por evaporación y las tinturas son extractos alcohólicos de fármacos, pero con una concentración relativamente baja en comparación con los extractos.

Jarabes

Los jarabes son soluciones concentradas de sacarosa u otros azúcares a los cuales se añaden a menudo medicamentos o aromatizantes. Por ejemplo, el jarabe de fosfato de codeína se usa como supresor de la tos y el jarabe de naranja contiene cáscara seca de naranja amarga como aromatizante. Aunque los jarabes se usan para la fabricación de otros preparados, como mezclas o elixires, también se pueden administrar como productos por derecho propio al aportar una acción edulcorante por las concentraciones elevadas de azúcares.

Como los jarabes pueden contener hasta un 85% de azúcares, pueden resistir el crecimiento bacteriano en virtud de su efecto osmótico. Los jarabes pueden contener concentraciones más bajas de azúcares, pero a menudo incluirán una cantidad suficiente de un alcohol polihídrico, como sorbitol, glicerol o propilenglicol, para mantener un gradiente osmótico alto. Además, al actuar como codisolventes ayudarán a prevenir la cristalización y a mantener la solubilidad de todos los componentes.

No obstante, es posible que se produzca la dilución superficial del jarabe en un envase cerrado. Este efecto se produce como consecuencia de la evaporación del disolvente que se condensa en las superficies internas superiores del envase, que retorna después a la superficie del producto y produce una capa diluida que se constituye en un medio ideal para el crecimiento de algunos microorganismos. Por tal motivo, es frecuente que los jarabes contengan otros conservantes adicionales.

Otro problema que se produce con el almacenamiento y uso de los jarabes se refiere a la cristalización del azúcar en el interior del tapón de rosca que se usa para sellar los envases, con lo que se impide su apertura. Este efecto se puede evitar si se añaden los alcoholes polihídricos mencionados anteriormente, o si se incluye un jarabe de sacarosa, que es una mezcla de glucosa y fructosa.

ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES

Tanto la estabilidad física como la estabilidad química de las soluciones en su envase previsto son importantes. Una solución debe conservar su transparencia, color, olor, sabor y viscosidad iniciales durante el periodo de validez asignado. La transparencia se puede evaluar fácilmente por un examen visual o midiendo su densidad óptica después de agitar el producto y el color también se puede evaluar visualmente o espectrofotométricamente. Los equipos adecuados para medir las propiedades reológicas de las soluciones se han comentado anteriormente.

La estabilidad de los sabores y perfumes es, quizás, más difícil de evaluar. Aunque los métodos cromatográficos se usan con un éxito variable para cuantificar estas propiedades, todavía se confía en los poderes organolépticos de un equipo de asesores, cuyos poderes olfativos y gustativos deben ser suficientemente sensibles. Si una mayoría adecuada de los miembros de este equipo no puede detectar diferencias entre una muestra almacenada y una muestra de referencia recién preparada, se puede asumir que el sabor u olor de la muestra no ha cambiado significativamente.

FABRICACIÓN DE LAS SOLUCIONES

El único equipo que se necesita para la fabricación a pequeña y gran escala de las soluciones consiste en recipientes de mezclado, un medio de agitación y un sistema de filtración que garantice la transparencia de la solución definitiva. Durante la fabricación se añade simplemente el soluto al disolvente en el recipiente de mezclado, agitando hasta que su disolución es completa. Si el soluto es más soluble a temperaturas elevadas, puede ser útil aplicar calor al recipiente, en particular si la velocidad de disolución es particularmente lenta. Sin embargo, se deben tomar precauciones en presencia de materiales volátiles o termolábiles. Por otro lado, el proceso de disolución también se acelerará si se reduce el tamaño del material sólido para aumentar su superficie.

Los solutos presentes en concentraciones bajas, en particular los colorantes, suelen disolverse previamente en un pequeño volumen del disolvente y después se añaden a la solución a granel. Cuando es posible, se añaden al final del proceso, y después de cualquier proceso de enfriamiento, los materiales volátiles como aromatizantes y perfumes para reducir la pérdida por evaporación. Por último, se debe comprobar que no se adsorben irreversiblemente cantidades significativas de

ninguno de los materiales en el medio de filtración que se usa para el aclaramiento final. Los materiales de envasado y envases adecuados se comentan en el Capítulo 36.

REFERENCIAS

García Sagredo, F., Guzmán, M., Molpereces, J., Aberturas, M.R. (1994) Pluronic copolymers – characteristics, properties and pharmaceutical applications. *Pharm. Tech. Europe*, **1**, 46–56, **2**, 38–44.

Lee, R.L.H. (1985) *Aust. J. of Hosp. Pharm.*, **15**, 233

Pagington, I.S. (1987) β-cyclodextrin: the success of molecular inclusion. *Chemistry in Britain*, **23**, 455.

Stella, V.J. and Rajewski, R.A. (1997) Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.*, **14**, 556–567.

Szejtli, J. (1994) Medicinal applications of cyclodextrins. *Med. Res. Rev.*, **14**, 353–386.

BIBLIOGRAFÍA

Martindale, W. (1999) *The Extra Pharmacopoeia* Pharmaceutical Press, London.

22
Aclaramiento

Andrew Twitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Filtración 323
Tipos de filtración 323
Filtración sólido/fluido 323
Filtración sólido/líquido 323
Filtración sólido/gas 324
Filtración fluido/fluido 324
Mecanismos de filtración 324
Presión/tamizado 324
Impactación 324
Fuerzas de atracción 325
Autofiltrado 325
Factores que afectan a la velocidad de filtración 325
Métodos usados para aumentar la velocidad de filtración 326
Aumento de la superficie disponible para la filtración 326
Aumento de las diferencias de presión a través de la película del filtro 326
Descenso de la viscosidad de filtrado 326
Descenso del grosor de la película del filtro 327
Aumento de la permeabilidad de la película 327

Equipo de filtración 327
Selección del equipo 327
Equipo de filtración industrial 327
Filtros por gravedad 328
Filtros por vacío 328
Filtro rotatorio por vacío 328
Usos del filtro rotatorio 329
Filtros de presión 329
El metafiltro 329
Usos del metafiltro 330
Filtros de cartucho 331
Microfiltración tangencial 331
Usos 331

Centrifugación 331
Principios de la centrifugación 332
Centrífugas industriales 332
Centrífugas con cestas perforadas (filtros de centrífuga) 332
Centrífugas de cazoleta tubular (sedimentadores de centrífuga) 333

Bibliografía 333

El término aclaramiento se utiliza para describir procesos que implican la extracción o separación de un sólido de un fluido, o de un fluido de otro fluido. El término «fluido» incluye tanto líquidos como gases. El aclaramiento se puede lograr usando técnicas de filtración o centrifugación, ambas descritas en este capítulo.
En el procesado farmacéutico hay dos razones principales para utilizar estos procesos:

1. Eliminar las partículas sólidas no deseadas de un producto líquido o del aire.
2. Recoger el sólido como un producto más (p. ej., después de su cristalización).

FILTRACIÓN

Tipos de filtración

Filtración sólido/fluido

La filtración de sólidos/fluidos se puede definir como la separación de un sólido insoluble de un fluido mediante un medio poroso que retenga el sólido, pero que permita el paso del fluido. Es el tipo más frecuente de filtración que se encuentra durante la fabricación de los productos farmacéuticos. La filtración de sólido/fluido puede dividirse a su vez en dos tipos, filtración sólido/líquido y filtración sólido/gas.

Filtración sólido/líquido. La filtración de sólido/líquido tiene numerosas aplicaciones en el procesamiento farmacéutico, algunas de las cuales se mencionan a continuación:

- Una mejora del aspecto de las soluciones, enjuagues bucales, etc., que les da un aspecto «brillante» o «luminoso»; a menudo, este proceso se conoce como clarificación.
- La eliminación de posibles irritantes, por ejemplo, de preparados de gotas oculares o soluciones que se aplican sobre mucosas.
- La recuperación de un material sólido deseado a partir de una suspensión o un «lodo», por ejemplo,

obtención de un fármaco o excipiente después de un proceso de cristalización.
- La eliminación por filtración de una pequeña cantidad de material coloide fino suspendido que en ciertas operaciones, como en la extracción de fármacos de origen vegetal con un disolvente, puede dar lugar a un producto turbio.
- La esterilización de productos líquidos o semisólidos en los que los procesos que implican calor (como el autoclavado) no son apropiados.
- La detección de microorganismos presentes en los líquidos, lo que puede hacerse analizando un filtro adecuado sobre el cual se retienen las bacterias. Este método también puede usarse para evaluar la eficacia de los conservantes.

Filtración sólido/gas. Hay dos aplicaciones principales de la filtración sólido/gas en el procesamiento farmacéutico. La extracción de un material sólido suspendido en el aire que se va a suministrar de forma que cumpla el estándar requerido para las zonas del equipo de procesamiento o de fabricación es un procedimiento de importancia particular en la fabricación. Este proceso incluye el suministro de aire para equipos como procesadores de lecho fluido (véanse los Capítulos 25 y 26), maquinaria para elaboración de películas protectoras (Capítulo 28) y equipos de limpieza de frascos, de forma que se mantengan el aspecto y la calidad del producto. El uso de filtros adecuados también permite que la contaminación con macropartículas del aire de las zonas de fabricación se mantenga en un nivel apropiado de acuerdo al producto que se va a fabricar; por ejemplo, se puede suministrar aire sin microorganismos a las zonas en las que se están fabricando productos estériles.

A menudo, también es necesario eliminar del aire del proceso las macroparticulas generadas durante el procedimiento de fabricación, para impedir que el material se expulse hacia la atmósfera. Como ejemplo, se puede citar la filtración del aire de salida de los procesos en lecho fluido y de recubrimiento.

Filtración fluido/fluido

En ocasiones, se añaden aceites aromatizantes a preparados líquidos en forma de licores, es decir, disueltos en alcohol. Cuando estos licores se añaden a formulaciones de base acuosa, parte del aceite puede salir de la disolución y dar un cierto grado de turbidez al producto. Para que el producto tenga el aspecto deseado se usa la extracción de estas gotas de aceite haciéndolas pasar a través de un filtro apropiado (un proceso de filtración líquido/líquido).

El aire comprimido se usa en varios procesos farmacéuticos (p. ej., en las pistolas de recubrimiento pelicular por pulverizado, los equipos de limpieza de frascos y los molinos hidráulicos; véase Capítulo 11). Antes de usar el aire comprimido es necesario filtrarlo para garantizar que se eliminan los posibles restos de aceite o gotas de agua. Este proceso es un ejemplo de filtración líquido/gas.

Mecanismos de filtración

A continuación, se comenta el mecanismo por el cual el material puede quedar retenido en la estructura del filtro (es decir, en la superficie en la cual o sobre la cual se deposita el material).

Presión/tamizado

Si los poros de la estructura del filtro a través del cual el fluido está circulando son menores que el material que se debe eliminar, el material quedará retenido y la filtración se produce en la superficie del filtro, por lo que el filtro puede ser muy fino. Los medios de filtrado de este tipo se conocen como ***filtros de membrana***. Como la filtración se produce en la superficie, ésta tiende a bloquearse a menos que el diseño del filtro sea cuidadoso (véase más adelante). A pequeña escala, los filtros que utilizan el mecanismo de presión se usan cuando el nivel del contaminante es bajo o es necesario filtrar volúmenes pequeños.

Como ejemplo del uso de filtros de película se puede citar la eliminación de bacterias y fibras de los preparados parenterales.

Impactación

A medida que un fluido que circula se acerca a un objeto y lo atraviesa, como puede ser una fibra del filtro, el patrón de deslizamiento del fluido se altera como se muestra en la Figura 22.1. Sin embargo, los sólidos suspendidos llevan tal velocidad que no pueden seguir el camino del fluido, sino que quedan impactados sobre la fibra del filtro y son retenidos debido a las fuerzas de atracción que se establecen entre la partícula y la fibra. Cuando los poros entre las fibras del filtro son mayores que el material que se quiere eliminar, algunas partículas pueden seguir el trayecto del fluido y evitar la fibra, lo cual es más probable si las partículas son pequeñas

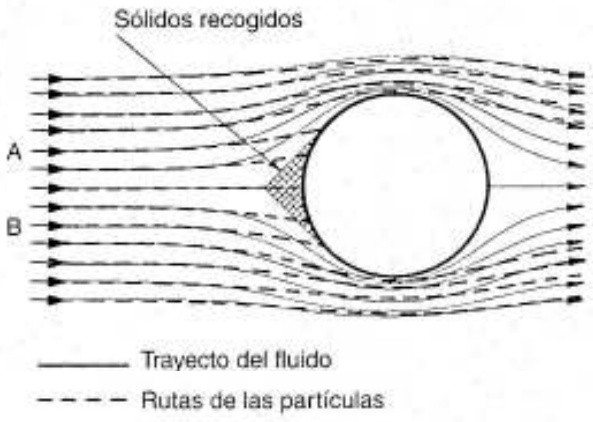


Figura 22.1 Mecanismos de filtración por impactación.

(debido a su velocidad más baja) y aumenta si la distancia desde el centro de la fibra hacia el que se acercan es mayor. Para garantizar que se extrae todo el material no deseado, la estructura del filtro que utiliza el mecanismo de impactación debe ser lo suficientemente grueso como para que el material que no queda atrapado por la primera fibra que se encuentra en su camino sea eliminado por la siguiente. Por ello, estos tipos de filtro se conocen como filtros de profundidad. El fluido debería circular a través de la estructura del filtro de una forma eficaz, ya que el flujo turbulento puede arrastrar a las partículas a través de las fibras. Los filtros de profundidad constituyen el principal tipo de filtro que se usa para eliminar materiales de los gases.

Fuerzas de atracción

Las fuerzas electrostáticas y otras fuerzas superficiales pueden ejercer suficiente sujeción sobre las partículas para atraerlas y retenerlas en la estructura del filtro (como sucede en el mecanismo de impactación).

El aire puede librarse de las partículas de polvo en un precipitador electrostático, haciendo pasar el aire entre superficies muy cargadas que las atraerán.

Autofiltrado

Este término se utiliza para describir la situación en la que el material filtrado (conocido como ***pastilla de filtro***) actúa como su propio medio de filtrado. Este mecanismo se usa en el metafiltro que se comentará más adelante en este mismo capítulo.

Factores que afectan a la velocidad de filtración

El proceso de filtración elegido debe eliminar los «contaminantes» o productos requeridos, pero también debe hacerlo con una velocidad aceptablemente rápida para garantizar que se mantiene la economía del proceso de fabricación. El embudo de laboratorio de Buchner con matraz (Figura 22.2) es un filtro cómodo que se puede usar para ilustrar los factores que influyen en la velocidad en la cual se puede filtrar un producto. Este filtro se usa para procesos de filtración sólido/líquido, pero los mismos principios son básicos para cualquier tipo de filtración que se evalúe.

La velocidad de filtración (volumen del material filtrado (V, m^3) obtenida por unidad de tiempo (t, s) depende de los siguientes factores:

1. La superficie disponible para la filtración (A, m^2), que en este caso es el área transversal del embudo.
2. La diferencia de presión (ΔP, Pa) a través del lecho del filtro (medio de filtrado y cualquier película formada). Con el embudo Buchner, esta diferencia se debe a la «cabeza» del producto no filtrado (lodo) y disminuye a medida que progresa la filtración y desciende el nivel. Obsérvese que es la ***diferencia*** de presión lo que importa, y que puede aumentar si se hace el vacío en el matraz de recogida. La diferencia entre la presión atmosférica y la presión menor en el matraz se suma a la presión debida al producto no filtrado para obtener la diferencia total de presión.
3. La viscosidad del fluido que atraviesa el filtro, es decir, el filtrado (μPa · s). Un fluido viscoso se filtrará más lentamente que uno móvil, debido

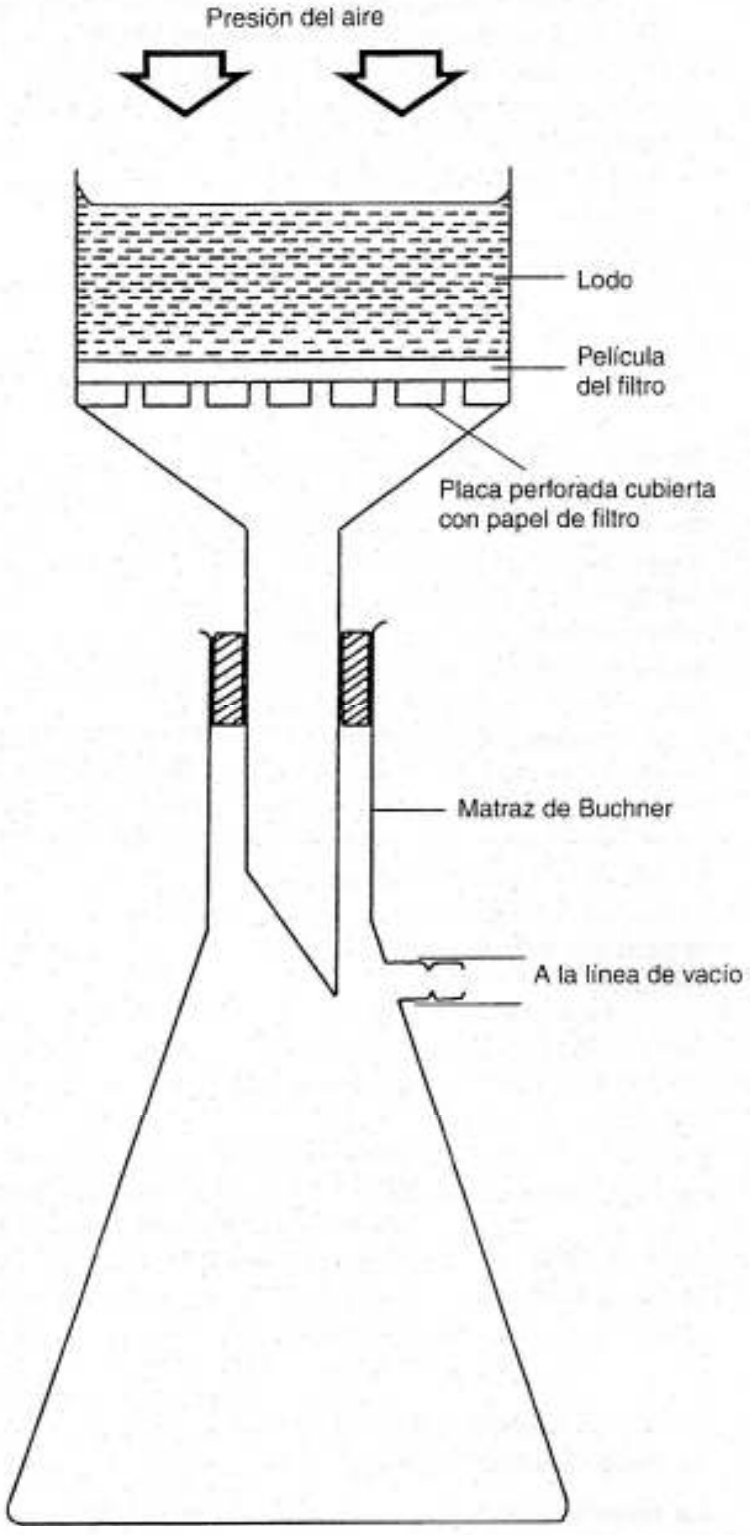


Figura 22.2 Embudo de Buchner y matraz de vacío.

a la mayor resistencia al movimiento que ofrecen los fluidos más viscosos (véase Capítulo 4).

4. El grosor de la estructura del filtro y cualquier película depositada (L, m). El grosor de la película **aumentará** a medida que avance la filtración, por lo que la velocidad de filtración disminuirá si no se elimina.

Los factores mencionados se combinan en la ecuación de Darcy:

$$\frac{V}{t} = \frac{KA\Delta P}{\mu L} \qquad (22.1)$$

En esta ecuación, la fuerza motriz de este «proceso de velocidad» en particular es la diferencia de presión a través del filtro y la resistencia al proceso es función de las propiedades del lecho del filtro, su grosor y la viscosidad del filtrado. La contribución a la resistencia a la filtración que hace la estructura del filtro es habitualmente pequeña, comparada con la que ejerce la película del filtro, y puede despreciarse en los cálculos.

La constante de proporcionalidad K (m^2) expresa la ***permeabilidad*** de la estructura del filtro y de la película y aumentará a medida que aumente la porosidad del lecho. Claramente, es deseable que el valor de K sea mayor para maximizar la velocidad de filtración. Si se utiliza un valor de K que representa la permeabilidad de la película, se puede demostrar que K viene dada por la fórmula:

$$K = \frac{e^3}{5(1-e)^2 S^2} \qquad (22.2)$$

Donde e es la porosidad de la película y S es la superficie de las partículas que la forman. Si el material sólido es tal que forma una película impermeable, la velocidad de filtración puede mejorar si se añade una **ayuda para el filtrado** (véase más adelante), que facilita la formación de películas de poro abierto.

Métodos usados para aumentar la velocidad de filtración

La ecuación de Darcy se puede usar también para determinar las formas en las que la velocidad de filtración puede aumentar o controlarse en la práctica, y son las siguientes:

Aumento de la superficie disponible para la filtración. El volumen total del filtrado que fluye a través del filtro será directamente proporcional a la superficie del filtro y, por tanto, la velocidad de filtración puede aumentar usando filtros mayores o varias unidades pequeñas en paralelo. Ambos métodos también distribuirán la película sobre una superficie mayor y, por tanto, disminuirá el valor de L, lo que aumentará aún más la velocidad.

Aumento de las diferencias de presión a través de la película del filtro. Los filtros más simples, por ejemplo, el embudo de laboratorio con filtro, usan la fuerza de la gravedad de la «cabeza» del líquido para proporcionar la fuerza motriz para la filtración. A menudo, esta fuerza motriz es demasiado baja para alcanzar una filtración suficientemente rápida y es necesario aumentarla. Si el vacío se efectúa en el lado distal de la estructura del filtro (véase Figura 22.1), la diferencia de presión puede aumentar hasta la presión atmosférica, es decir, aproximadamente 1×10^5 Pa o 1 bar. No obstante, en la práctica será menor, ya que los líquidos hervirán en el recipiente de recogida si la presión se reduce a un valor demasiado bajo (véase Capítulo 39). A pesar de la diferencia de presión limitada que se genera, la filtración con vacío se usa en el laboratorio en el que hay ventajas de seguridad cuando se usa material de vidrio porque si se daña este tipo de material se producirá una implosión, más que una explosión. Un filtro industrial importante, el filtro rotatorio por vacío, también utiliza el vacío; este filtro se describe más adelante en este mismo capítulo.

Con la filtración de líquidos a escala industrial, los medios que permiten obtener una diferencia de presión alta de uso más habitual son el bombeo del material que se va a filtrar hacia el filtro, usando una bomba adecuada, o usando un vaso presurizado para dirigir el líquido a través del filtro. La mayoría de los filtros industriales tienen un alimentador de presión positiva, estando la presión limitada únicamente por la bomba y por la capacidad del filtro de soportar el estrés que supone la presión alta. Habitualmente se usan presiones hasta 15×10^5 Pa (15 bares).

Aunque un valor de ΔP que aumenta en ausencia de cualquier otro cambio provocará un incremento proporcional de la velocidad de filtración, se debe tener cuidado para garantizar que no se produce un fenómeno que se conoce como **compresión de la película.** Si se aplica una presión demasiado alta las partículas que componen la película pueden deformarse, disminuyendo así los huecos existentes (la porosidad del lecho). En la ecuación 22.2 se puede ver que pequeños descensos del valor de porosidad *(e)* provocan una gran reducción de la permeabilidad de la película *(K)* y, por tanto, de la velocidad de filtración. El efecto de disminuir mucho K compensa en gran medida cualquier incremento de la velocidad de filtración que derive de una película más fina. También hay peligro de «cegar» la estructura del filtro en presiones altas al forzar a las partículas a que lo atraviesen, efecto que es más probable en las primeras etapas antes de que se haya formado una capa continua de película. Como regla general, la filtración deberá comenzar con una presión moderada que puede aumentar a medida que avanza el proceso y se va acumulando grosor en la película.

Descenso de la viscosidad de filtrado. El flujo que atraviesa una película del filtro puede considerarse como el flujo total a través de un gran número de capilares formados por los huecos que quedan entre las partículas de la película. La velocidad de flujo que atraviesa cada capilar está gobernada por la ley de Poiseuille, que es

una relación matemática que incluye la viscosidad como factor contribuyente a la resistencia al flujo. En muchos casos, se puede reducir la viscosidad del filtrado calentando la formulación que se va a filtrar para aumentar la velocidad de filtración. En muchos filtros industriales, como el metafiltro, se puede encajar una cubierta de vapor que puede controlar la temperatura y, con ello, la viscosidad. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se usa este método y se filtran formulaciones que contienen componentes volátiles o cuando éstos son termolábiles. En tales casos, la dilución de la formulación con agua puede ser un medio alternativo de reducir la viscosidad, siempre que el incremento de la velocidad de filtración exceda el efecto que tendría aumentar el volumen total que se va a filtrar.

Descenso del grosor de la película del filtro. La ecuación de Darcy (ecuación 22.1) muestra que la velocidad de filtración desciende a medida que aumenta el grosor de la película. Este efecto se observa habitualmente cuando el filtrado se produce en el laboratorio usando un papel de filtro en un embudo. En algunos casos, el proceso alcanza una velocidad inaceptablemente baja o puede casi detenerse si se deja acumular la película. En estas situaciones, puede ser necesario extraer periódicamente la película o mantenerla en un grosor constante, como sucede, por ejemplo, con un filtro de tambor rotatorio. Como se ha mencionado anteriormente, el grosor de la película se puede mantener más bajo si se usa una superficie de filtrado mayor.

Aumento de la permeabilidad de la película. Una forma de aumentar la permeabilidad de la película consiste en incluir ayudas a la filtración. Una ayuda a la filtración es un material que, cuando se incluye en la formulación que se va a filtrar, forma una película de una naturaleza porosa más abierta y, con ello, aumenta el valor de K en la ecuación de Darcy. Además, puede reducir la compresibilidad de la película o evitar que el material filtrado bloquee la estructura del filtro. Las ayudas a la filtración que se usan son diatomita (una forma de tierra de diatomeas) y perlita, que es un tipo de vidrio volcánico. Evidentemente, el uso de ayudas a la filtración no es apropiado cuando el material filtrado es el producto definitivo buscado.

EQUIPO DE FILTRACIÓN

El equipo de filtración que se describe en este capítulo es el que se usa para filtrar líquidos. También existe un equipo para filtrar gases (principalmente, aire).

Selección del equipo

Lo ideal es que el equipo elegido permita alcanzar una velocidad de filtración rápida para minimizar los costes de producción, que sea barato de adquirir y manejar, que se limpie fácilmente y sea resistente a la corrosión y que sea capaz de filtrar grandes volúmenes del producto antes de que sea necesario quitarlo para su limpieza o sustitución.

Hay varios factores relacionados con el producto que se tienen que tener en cuenta cuando se selecciona un filtro para un proceso en particular, como son:

- La naturaleza química del producto. Las interacciones con la estructura del filtro pueden provocar que se filtren los propios componentes del filtro, que se degrade o inflame su estructura o que se adsorban los componentes del producto filtrado sobre el filtro. Todos estos problemas pueden influir en la eficiencia del proceso de filtración o en la calidad del producto filtrado.
- El volumen que se va a filtrar y la velocidad de filtración requeridos. De ellos depende el tamaño y tipo de equipo y la cantidad de tiempo necesaria para el proceso de filtración.
- La presión operativa necesaria. Es importante para dirigir la velocidad de filtración (ecuación 22.1) e influye en que la velocidad de filtración (cuando la presión de filtración está limitada a 1×10^5 Pa) sea la apropiada. Las presiones operativas altas requieren que el equipo sea suficientemente potente y que se adopten los procedimientos operativos seguros apropiados.
- La cantidad de material a extraer, que influirá en la elección del filtro porque una «carga» grande puede requerir el uso de prefiltros o el uso de un filtro en el que la película pueda estar extrayéndose continuamente.
- El grado de filtración necesario, que establecerá el tamaño de poro de los filtros de membrana o el grado de filtro que se va a usar. Si se requiere la esterilidad, el propio equipo debe ser susceptible de esterilización y se debe garantizar que no se produce contaminación después de que el producto haya atravesado el filtro.
- La viscosidad del producto y la temperatura de filtración. Un producto de viscosidad alta puede requerir presiones elevadas. La formulación que entra puede calentarse o pueden ajustarse en el equipo cubiertas calentadas con vapor. Se tomarán precauciones para garantizar que los sellos y otros componentes del equipo puedan trabajar con temperaturas elevadas.

Equipo de filtración industrial

Los filtros utilizados para productos líquidos pueden clasificarse según el método usado para dirigir el producto a través de la estructura del filtro. Los filtros se pueden clasificar en tres clases, por gravedad, por vacío y de presión.

Filtros por gravedad

Los filtros que se basan únicamente en la fuerza de la gravedad generan sólo presiones operativas bajas y, por tanto, su uso a gran escala está limitado. Sin embargo, estos filtros por gravedad son sencillos y baratos y con frecuencia se usan en la filtración de laboratorio, en la cual los volúmenes son pequeños y la velocidad de filtración baja tiene poca importancia.

Filtros por vacío

Filtro rotatorio por vacío. En la filtración a gran escala se desea un funcionamiento continuado, lo que puede ser difícil cuando hay que filtrar lodos que contienen una proporción alta de sólidos. El filtro rotatorio por vacío tiene un funcionamiento continuo y un sistema que permite extraer la película de forma que puede funcionar durante largos periodos de tiempo manipulando lodos concentrados. En la Figura 22.3 se aprecia un corte transversal de un filtro rotatorio de tambor, en el que se aprecian dos cilindros concéntricos con un espacio anular entre ellos que se divide en particiones radiales con varios tabiques. El cilindro exterior está perforado y cubierto con un paño de filtro. Cada tabique tiene una conexión radial con una válvula rotatoria complicada cuya función consiste en realizar la secuencia de operaciones que se expone en la Tabla 22.1.

El cilindro gira lentamente en el lodo, que se mantiene con agitación, y el vacío que se aplica a los segmentos extrae el filtrado hacia los tabiques, depositando la película en el paño del filtro. Cuando la película

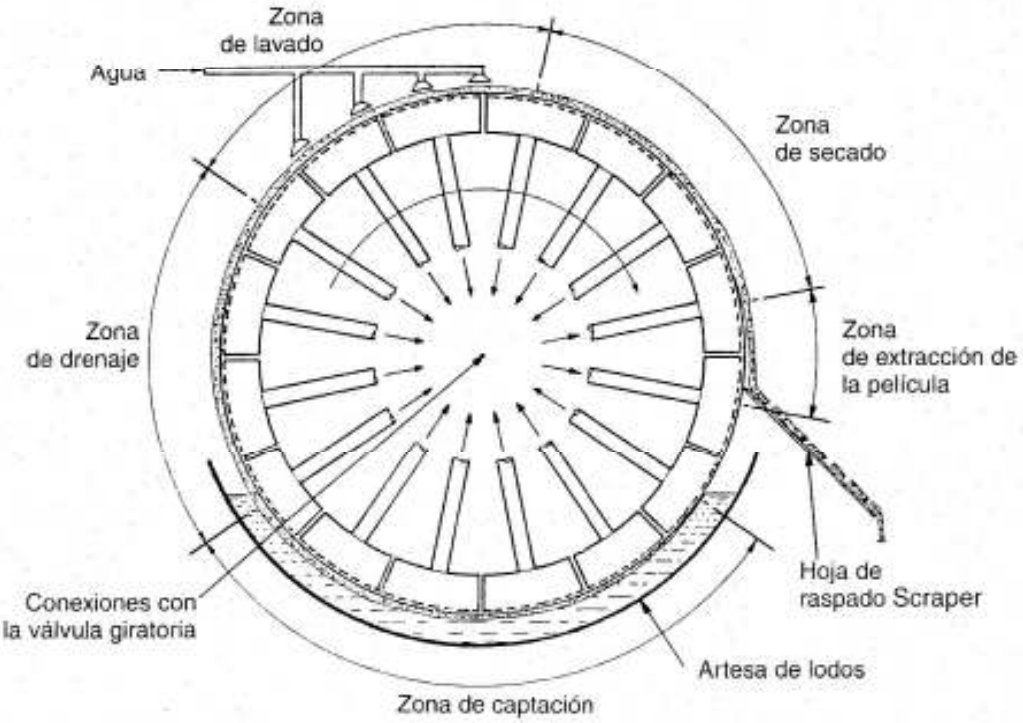


Figura 22.3 Filtro rotatorio de tambor.

Tabla 22.1 Funcionamiento del filtro rotatorio por vacío

Zona	Situación	Función	Conectado con
Captación	Artesa de lodos	Vacío	Receptor del filtrado
Drenaje	—	Vacío	Receptor del filtrado
Lavado	Pulverizados de lavado	Vacío	Receptor del agua de lavado
Secado	—	Vacío	Receptor de lavado
Extracción de la película	Hoja de raspado	Aire comprimido	Transportador de la película del filtro

En algunos casos, por ejemplo cuando el producto requerido es sólido, se puede usar el mismo receptor para el filtrado y para el agua de lavado.

depositada sale del lodo se mantiene el vacío del baño para extraer el aire a través de la película, con lo que se facilita el drenaje. Este paso viene seguido por el lavado y posterior drenaje en la zona de secado. La película se retira utilizando una hoja de raspado, ayudada por aire comprimido que se obliga a pasar entre los tabiques. La función de la válvula giratoria consiste en dirigir estos componentes hacia los septos donde son necesarios.

Los filtros rotatorios pueden tener hasta 2 m de diámetro y una longitud de 3,5 m, con una superficie de filtrado en torno a los 20 m^2. Es frecuente ajustar rodillos de compresión de la película para mejorar la eficiencia del lavado y el drenaje si la película del tambor se agrieta. Los sólidos de manejo difícil, que tienden a bloquear el paño del filtro, necesitan un recubrimiento preliminar con un grosor de un facilitador de la filtración que se va a depositar sobre el paño antes de la filtración del lodo. Durante la filtración real, la hoja de raspado se configura de forma que se desplace lentamente hacia el interior, eliminando la capa externa bloqueada del facilitador del filtrado y dejando expuesta la superficie limpia.

Si la extracción de la película representa un problema, puede utilizarse un filtro de descarga en banda que es útil para filtrar el licor de fermentación en la fabricación de los antibióticos, donde se debe retirar una película con aspecto de fieltro formada por las micelas de los hongos. El paño del filtro tiene en este caso varios bucles de bandas que atraviesan el tambor y otros dos rodillos pequeños adicionales, rodeando todo el conjunto como se ve en la Figura 22.4. Durante el funcionamiento, las bandas levantan la película de la estructura del filtro. La película se rompe por la curvatura aguda que se produce sobre los rodillos y se recoge a continuación, volviendo las bandas hacia el tambor.

Las ventajas del filtro rotatorio por vacío pueden resumirse en que:

1. Tiene un funcionamiento automático y continuo, por lo que los costes de trabajo son muy bajos.
2. El filtro tiene una capacidad grande.
3. La variación de la velocidad de rotación permite controlar el grosor de la película y el grosor de los sólidos que forman una película impenetrable puede limitarse a menos de 5 mm. Por otro lado, si los sólidos son toscos y forman una película porosa, el grosor puede alcanzar los 100 mm o más.

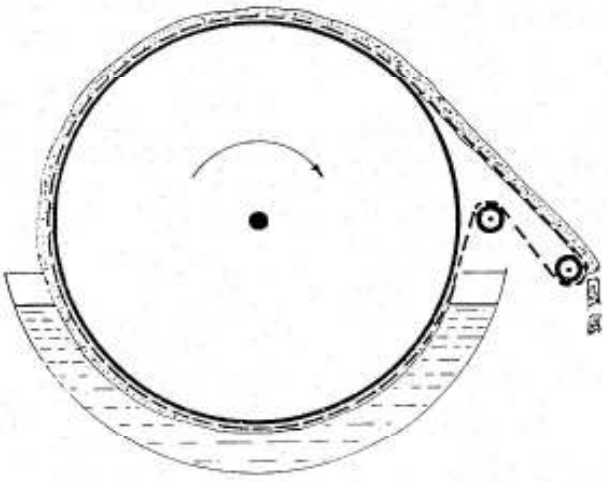


Figura 22.4 Filtro del tambor giratorio de descarga de banda.

Las desventajas son las siguientes:

1. El filtro rotatorio es una pieza compleja con muchos componentes móviles y es muy caro. Además del filtro en sí mismo, se requiere un equipo auxiliar formado por las bombas de vacío, receptores y trampas de vacío, bombas de lodo y agitadores.
2. La película tiende a agrietarse por el aire extraído a través del sistema de vacío, por lo que el lavado y secado no son eficaces.
3. Al ser un filtro de vacío, la diferencia de presión se limita a 1 bar y los filtrados calientes pueden hervir.
4. El filtro rotatorio es adecuado sólo para lodos sencillos, siendo menos satisfactorio si los sólidos forman una película impermeable o si no se separan limpiamente del paño.

Usos del filtro rotatorio. El filtro rotatorio es más adecuado para el funcionamiento continuo con lodo en grandes cantidades, en especial si el lodo contiene cantidades considerables de sólidos, es decir, entre un 15-30%.

Como ejemplo de las aplicaciones farmacéuticas, se puede citar la obtención de carbonato cálcico, de carbonato magnésico y de almidón y la separación de las micelas procedentes del licor de fermentación en la fabricación de los antibióticos.

Filtros de presión

Los filtros de presión introducen el producto en el filtro con una presión mayor que la que se derivaría de la mera gravedad. Éste es el tipo más frecuente de filtro utilizado en el procesamiento de los productos farmacéuticos.

El metafiltro. En su forma más sencilla, el metafiltro consiste en un rodete de drenaje rasurado sobre el cual se introducen varios anillos metálicos. Estos anillos, habitualmente de acero inoxidable, tienen un diámetro interno aproximado de 15 mm, un diámetro externo de 22 mm y un grosor de 0,8 mm, con varias proyecciones semicirculares sobre una de las superficies (Figura 22.5). La altura de las proyecciones y la forma de la sección del anillo son tales que, cuando los anillos se empaquetan juntos, en el mismo trayecto ascendente, y se ajustan sobre la varilla de drenaje con una tuerca, se forman unos canales cuyo tamaño va disminuyendo desde 250 μm a

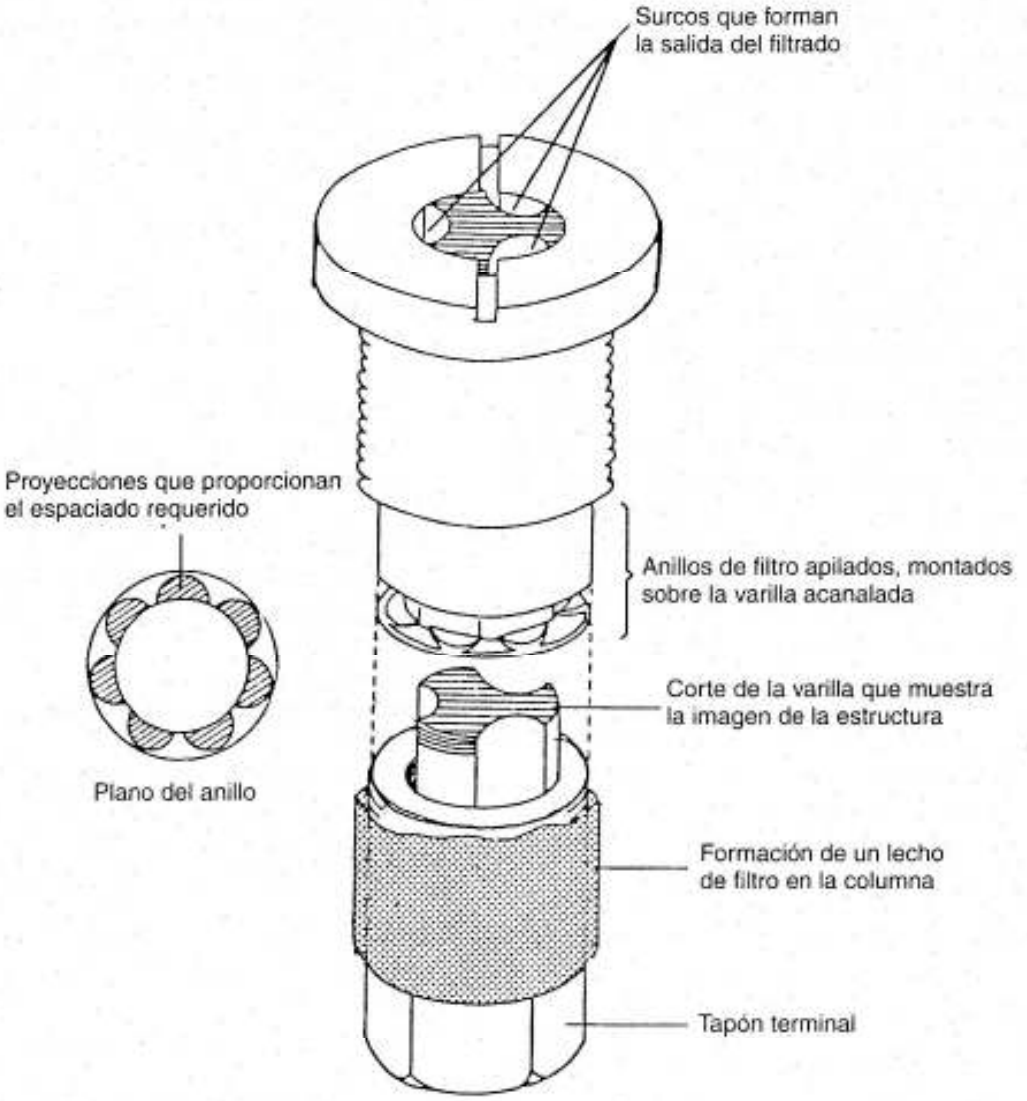


Figura 22.5 Metafiltro. Construcción del elemento del filtro (cortesía de Metafiltration Co. Ltd.).

25 μm. En el recipiente se montan uno o más de estos paquetes y el filtro actúa bombeando el lodo bajo presión.

De esta forma, el metafiltro se puede usar como un colador para las partículas gruesas, pero para las partículas más finas se debe construir primero un lecho de un material adecuado (como un facilitador de filtrado) sobre los anillos. Por tanto, el paquete de anillos sirve esencialmente como base sobre la que se apoya el verdadero medio de filtrado.

Las ventajas del metafiltro se pueden resumir en las siguientes:

1. Posee una fuerza considerable y las presiones altas se pueden usar sin peligro de estallido de la estructura del filtro.
2. Como no hay un medio de filtrado como tal, los costes de funcionamiento son bajos y es muy económico.
3. El metafiltro puede fabricarse con materiales (como el acero inoxidable) que pueden proporcionar una resistencia excelente a la corrosión y evitar la contaminación del producto.
4. Al seleccionar un grado adecuado de material para formar el lecho del filtro, es posible eliminar las partículas muy finas; de hecho, es posible esterilizar un líquido usando este filtro.

Usos del metafiltro. La pequeña superficie del metafiltro restringe la cantidad de sólido que se puede recoger, lo cual, junto a la capacidad de separar las partículas muy finas, significa que el metafiltro se usa casi exclusivamente para aclarar líquidos en los que la concentración del contaminante es baja.

Además, la fuerza del metafiltro permite usar presiones altas (hasta 15 bares), haciendo que el método sea adecuado para los líquidos viscosos.

Como ejemplos específicos de usos farmacéuticos, se puede citar la clarificación de jarabes, de soluciones para inyección y de productos como licores de insulina.

Filtros de cartucho. Los filtros de cartucho se usan ahora habitualmente para preparar productos farmacéuticos, ya que poseen una superficie de filtración muy grande en una pequeña unidad y son fáciles de manejar y relativamente baratos. En una forma simple consisten en un cartucho cilíndrico que contiene un material intensamente plegado (como PTFE o nailon) o un material «enrollado en un ovillo» (es decir, formando un ovillo). Este cartucho se encaja a continuación en un cilindro metálico de soporte y el producto se bombea bajo presión en un extremo del cilindro que rodea el cartucho del filtro. El filtrado se obliga a pasar a la fuerza a través del cartucho del filtro desde la periferia hacia el orificio hueco interior, desde el cual sale a través del otro extremo del cilindro de soporte. El cartucho del filtro suele ser desechable y es bueno en aplicaciones en las que hay una concentración baja del contaminante como, por ejemplo, durante la filtración de los productos líquidos a medida que se llenan en los frascos.

Microfiltración tangencial. Es posible formar filtros de membrana dentro de «fibras huecas». La membrana, que puede estar formada por polisulfona, acrilonitrilo o poliamida, se apoya en el interior de una fibra que forma un soporte rígido poroso externo (Figura 22.6). La luz de cada fibra es pequeña, habitualmente de 1-2 μm, pero un gran número de ellas pueden estar incluidas en la cubierta que las rodea, formando un cartucho que puede tener una superficie de filtración eficaz de más de 2 m^2.

Durante el uso, el líquido que se va a tratar se bombea a través del cartucho en un sistema circulatorio, por lo que lo atraviesa muchas veces. El filtrado, que en esta técnica se conoce a menudo como «permeado», fluye ***radialmente*** a través de la membrana y del soporte poroso. La mayor ventaja de este modo de funcionamiento es que la velocidad elevada del fluido y las turbulencias minimizan el bloqueo de las membranas. El líquido sin tratar se introduce en el sistema desde el reservorio a medida que avanza la filtración. Como el fluido ***atraviesa*** la superficie, en lugar de seguir ángulos rectos, esta técnica se conoce como filtración ***tangencial.***

Usos. El método se ha usado para el fraccionamiento de los productos biológicos usando primero un filtro de un tamaño de poro suficiente para dejar que todas las moléculas deseadas lo atraviesen y después se hace pasar el permeado a través de un filtro que retendrá las moléculas requeridas a la vez que deja pasar las moléculas no deseadas de menor tamaño. Se ha planteado que puede procesarse el plasma sanguíneo para eliminar el alcohol y el agua y preparar albúmina purificada concentrada. Se ha sugerido usar este proceso para la recuperación de antibióticos a partir de los medios de fermentación.

CENTRIFUGACIÓN

La fuerza centrífuga se puede usar para proporcionar la fuerza motriz (ΔP) para el proceso de filtración (consultar la ley de Darcy, más arriba en la ecuación 22.1) o para reemplazar la fuerza gravitatoria en los procesos de sedi-

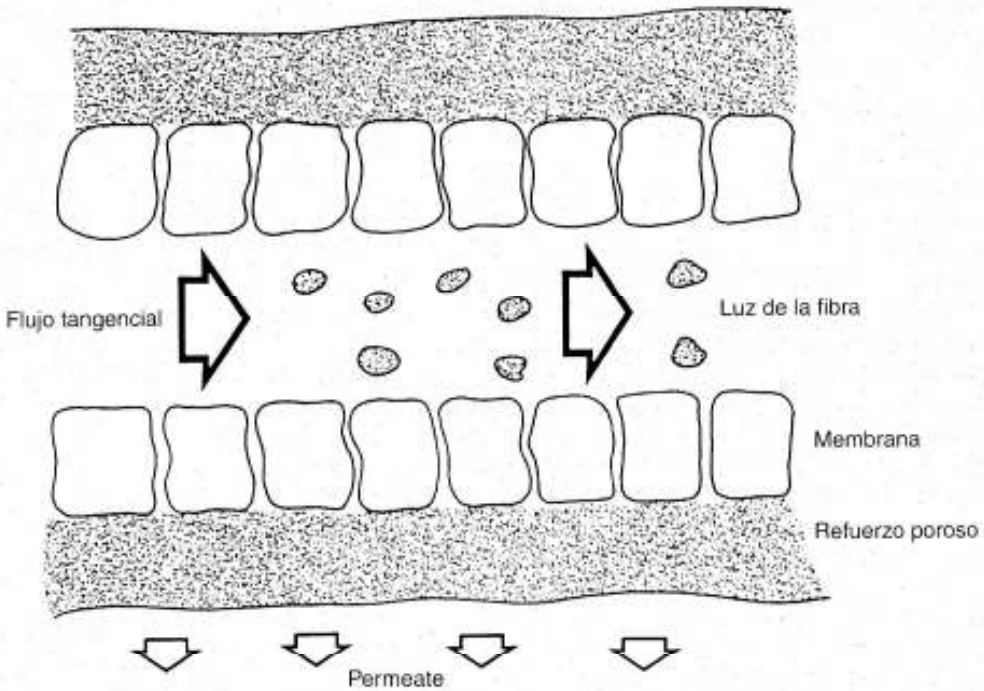


Figura 22.6 Microfiltración tangencial a través de una fibra aislada.

mentación (consultar la ley de Stokes en el Capítulo 4). Las centrífugas se usan frecuentemente en el laboratorio para separar el material sólido del líquido, formando el material sólido típicamente un «tapón» en el fondo del tubo al final del proceso.

Principios de la centrifugación

Si una partícula gira (masa = m kg) en una centrífuga (radio, r m) con una velocidad (v m/s), la fuerza centrífuga (F, N) que actúa sobre la partícula es igual a $m\,v^2/r$. La misma partícula experimenta una fuerza gravitatoria (G, N) = $m\,g$ (donde g = constante gravitatoria).

El ***efecto centrífugo*** *(C)* expresa la relación entre ambas fuerzas, de forma que $C = F/G$, es decir, C indica cuántas veces es mayor F que G. Por tanto, $C = v^2/g\,r$. Si se toma la velocidad como $\pi\,d\,n$, donde n es la velocidad de rotación (s^{-1}) y d es el diámetro de rotación (m), entonces se obtiene que $C = 2{,}01\,d\,n^2$.

Para aumentar el efecto centrífugo, por tanto es más eficiente aumentar la velocidad de la centrífuga que usar un diámetro mayor con la misma velocidad.

Las centrífugas de mayor tamaño también generan presiones mayores sobre la pared de la centrífuga para el mismo valor de C y, por tanto, su construcción es más costosa.

Centrífugas industriales

Hay dos tipos principales de centrífugas que se usan para conseguir la separación a escala industrial, las que utilizan las cestas perforadas, que tienen un funcionamiento de tipo filtración (trabajan como una centrifugadora), y las que tienen un recipiente de paredes sólidas, en el que las partículas sedimentan hacia la pared bajo la influencia de la fuerza centrífuga.

Centrífugas con cestas perforadas (filtros de centrífuga)

En la Figura 22.7 se muestra un diagrama de una centrífuga de cesta perforada, que consiste en una cesta perforada de acero inoxidable (con un diámetro habitualmente de 1–2 m) en línea con un paño de filtro. La cesta gira a una velocidad que habitualmente es <25 s^{-1}, ya que las velocidades más altas tienden a ejercer presión excesiva sobre la cesta. El producto se introduce en la zona central y se dirige hacia fuera por acción de la fuerza centrífuga, manteniéndose contra el paño. El filtrado atraviesa el paño a la fuerza y se elimina a través de una salida de líquido, mientras que el material sólido queda retenido en el paño. La película se puede lavar si es necesario, pulverizando agua dentro de la centrífuga.

El filtro de centrífuga se ha usado para separar materiales cristalinos del licor de preparación, por ejemplo, en la preparación de aspirina y para eliminar proteínas precipitadas a partir de insulina. Tiene la ventaja de ser

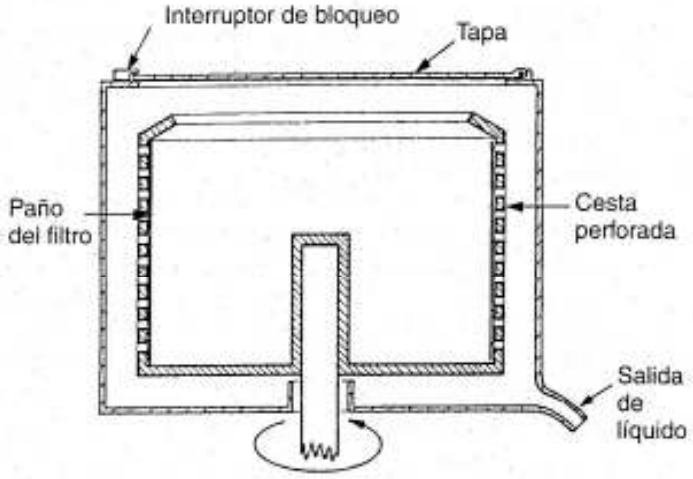


Figura 22.7 Filtro de deshidratación centrífugo.

compacto y eficiente, ya que una centrífuga de 1 m puede procesar aproximadamente 200 kg en 10 minutos. También puede manejar los lodos concentrados que podrían bloquear otros filtros, dando un producto que tiene un contenido muy bajo en humedad (habitualmente, en torno al 2% p/p), lo que ahorra energía durante el secado.

La centrífuga descrita anteriormente actúa por lotes, pero existen centrífugas continuas para el trabajo a gran escala que tienen los medios necesarios para la descarga automática de la película de la cesta, que gira alrededor de un eje horizontal opuesto al eje vertical. La mayoría de la energía necesaria para hacer funcionar una centrífuga se usa para que adquiera la velocidad operativa y necesita poca para mantenerla. Por tanto, el funcionamiento de las centrífugas conti-

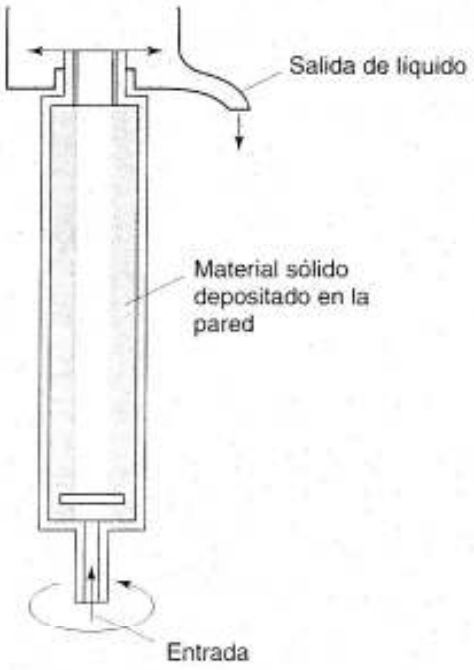


Figura 22.8 Centrífuga de cazoleta tubular.

nuas es más barato, pero el coste inicial es considerablemente mayor.

Centrífugas de cazoleta tubular (sedimentadores de centrífuga)

Consisten en una «cazoleta» cilíndrica, que mide habitualmente 100 mm de diámetro y tiene 1 m de largo, que gira a 300-1.000 s^{-1}. El producto entra en el fondo y la fuerza centrífuga hace que los sólidos se depositen en la pared cuando ascienden por la cazoleta, saliendo el líquido por la parte superior (Figura 22.8). Este tipo de centrífuga también se puede adaptar para separar líquidos inmiscibles. Es necesario controlar la velocidad de entrada para que haya tiempo suficiente para conseguir la sedimentación antes de que el producto abandone la cazoleta.

Los usos de los sedimentadores de centrífuga incluyen la separación líquido/líquido, por ejemplo durante la fabricación de antibióticos y la purificación de aceites de pescado, la extracción de partículas muy pequeñas, la extracción de sólidos que son compresibles o «pegajosos» y que bloquean fácilmente la estructura del filtro, la separación de plasma sanguíneo de la sangre entera (necesita C ≈ 3.000), la separación de fracciones de tamaño de partículas diferentes y el análisis de la estabilidad de las emulsiones.

Estas centrífugas son compactas, tienen una alta eficiencia de separación y son buenas para separar sólidos «difíciles», pero tienen una capacidad limitada y son complicadas de construir para conseguir la velocidad requerida y minimizar la vibración.

BIBLIOGRAFÍA

Meltser, T.H. (1987) *Filtration in the Pharmaceutical Industry*, Marcel Dekker.

23
Suspensiones y emulsiones

Michael Billany

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 335

Propiedades físicas de las suspensiones y emulsiones bien formuladas 335

Aplicaciones farmacéuticas de las suspensiones 335
Suspensiones como sistemas de administración oral de fármacos 336
Suspensiones para la administración tópica 336
Suspensiones para uso parenteral y tratamiento inhalado 336
Aspectos de la solubilidad y estabilidad 336

Formulación de las suspensiones 337
Control del tamaño de partículas 337
Uso de agentes humectantes 337
Agentes tensioactivos 337
Coloides hidrofílicos 337
Disolventes 338
Sistemas floculados y desfloculados 338
Floculación controlada 338
Agentes floculantes 339
Electrólitos 339
Surfactantes 339
Agentes de floculación poliméricos 339
Reología de las suspensiones 339
Modificadores de la viscosidad 340
Polisacáridos 340
Goma arábiga 340
Tragacanto 340
Alginatos 340
Almidón 340
Goma xantano 340
Celulosas hidrosolubles 340
Metilcelulosa 340
Hidroxietilcelulosa 341
Carmelosa sódica 341
Celulosa microcristalina 341
Silicatos hidratados 341
Bentonita 341
Silicato de aluminio y magnesio *(veegum)* 341
Hectorita 341
Carbómeros (carboxipolimetileno) 341
Dióxido de silicio coloidal (aerosil) 342

Tipos de emulsión 342
Pruebas para identificar el tipo de emulsión 342

Formulación de las emulsiones 342
Elección del tipo de emulsión 342
Elección de la fase oleosa 342
Consistencia de la emulsión 343
Concentración volumétrica de la fase dispersa 344
Tamaño de las partículas de la fase dispersa 344
Viscosidad de la fase continua 344
Viscosidad de la fase dispersa 344
Naturaleza y concentración del sistema emulsionante 344
Elección del agente emulsionante 345
Aspectos de la toxicidad y capacidad irritante 345
Formulaciones según el método HLB 345
Uso de una temperatura de inversión de fase 346

Clasificación de los agentes emulsionantes 347
Agentes tensioactivos sintéticos y semisintéticos 347
Surfactantes aniónicos 347
Metales alcalinos y jabones amónicos 347
Jabones de metales divalentes y trivalentes 347
Jabones aminados 347
Compuestos sulfatados y sulfonados 347
Surfactantes catiónicos 347
Cetrimida 348
Surfactantes no iónicos 348
Glicol y ésteres de glicerol 348
Ésteres de sorbitano 348
Polisorbatos 348
Éteres poliglicólicos de alcoholes grasos 349
Ésteres poliglicólicos de ácidos grasos 349
Poloxalcoles 349
Alcoholes grasos superiores 349
Surfactantes anfotéricos 349

Materiales naturales y derivados 349
Polisacáridos 349
Polisacáridos semisintéticos 350
Sustancias que contienen esteroles 350
Sólidos finamente triturados 350
Otros aditivos de la formulación 350
Tampones 350
Modificadores de la densidad 350
Humectantes 350
Antioxidantes 350
Aromatizantes, colorantes y perfumes 351
Edulcorantes 351
Conservación de las suspensiones y emulsiones 351
Conservación de las suspensiones 351
Conservación de las emulsiones 351

Estabilidad física de las suspensiones 352

Estabilidad física de las emulsiones 352
Corte de la emulsión y cómo evitarlo 352
Producción de una emulsión de gotas de pequeño tamaño 353
Aumento de la viscosidad de la fase continua 353
Reducción de la diferencia de densidad entre las dos fases 353
Control de la concentración de la fase dispersa 353
Prevención de la floculación 353
Coalescencia (rotura, agrietamiento) 353

Inestabilidad química de las emulsiones 354
Oxidación 354
Contaminación microbiológica 354
Condiciones adversas de almacenamiento 354

Estudio de estabilidad de las emulsiones 355
Métodos que valoran la estabilidad 355
Examen macroscópico 355
Análisis del tamaño de los glóbulos 355
Cambios de la viscosidad 355
Pruebas de estabilidad en condiciones extremas 355
Almacenamiento a temperaturas adversas 355
Ciclos de temperatura 355
Centrifugación 355
Valoración reológica 356

Fabricación de suspensiones 356

Fabricación de emulsiones 356

Liberación de fármacos a partir de formulaciones en suspensión y en emulsión 357
Liberación de fármacos a partir de suspensiones 357
Liberación de fármacos a partir de emulsiones 358

Referencias 358

Bibliografía 358

INTRODUCCIÓN

Una suspensión grosera es una dispersión de partículas insolubles sólidas finamente trituradas (la fase dispersa) en un fluido (el medio de dispersión o fase continua). La mayoría de las suspensiones farmacéuticas consisten en un medio acuoso de dispersión, aunque en algunos casos puede ser un líquido orgánico u oleoso. Una fase dispersa con un diámetro medio de partículas de hasta 1 μm se conoce habitualmente como dispersión coloidal e incluye ejemplos como las suspensiones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Una dispersión de un sólido en líquido, en la que las partículas tienen un tamaño por encima del tamaño coloidal, se denomina suspensión grosera.

La emulsión se puede definir como dos líquidos inmiscibles, uno de los cuales está finamente subtriturado y distribuido uniformemente a medida que las gotas se distribuyen mezclándose entre sí. El sistema se estabiliza con un agente emulsionante. El líquido dispersado o la fase interna consisten habitualmente en glóbulos de diámetros hasta 0,1 μm que se distribuyen dentro de la fase externa o continua.

Las propiedades físicas de las suspensiones coloidales y gruesas y de las emulsiones se comentan en el Capítulo 6.

PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS SUSPENSIONES Y EMULSIONES BIEN FORMULADAS

- El producto debe mantenerse suficientemente homogéneo al menos durante el periodo que transcurre entre la agitación del envase y la extracción de la cantidad requerida.
- Si aparece un sedimento o crema durante el almacenamiento, debe resuspenderse fácilmente con la agitación moderada del envase.
- Puede ser necesario engrosar el producto para reducir la velocidad de sedimentación de las partículas o la velocidad de corte de la emulsión de los glóbulos oleosos. La viscosidad resultante no debe ser tan elevada que sea difícil su extracción del producto del envase ni difícil la transferencia al lugar de aplicación.
- Cualquier partícula suspendida debe ser pequeña y de un tamaño uniforme para dar un producto homogéneo y elegante, sin texturas arenosas.

APLICACIONES FARMACÉUTICAS DE LAS SUSPENSIONES

Las suspensiones pueden usarse como formas posológicas orales, aplicadas tópicamente sobre la piel o las mucosas o administradas parenteralmente en inyección.

Suspensiones como sistemas de administración oral de fármacos

Muchas personas tienen dificultades para deglutir las formas posológicas sólidas y, por tanto, requieren que el fármaco se disperse en un líquido.

Algunos materiales deben estar presentes en el tracto gastrointestinal en forma finamente triturada y su formulación y suspensiones proporcionarán la superficie elevada deseada. Por ejemplo, las partículas sólidas, como caolín, carbonato de magnesio y trisilicato de magnesio, se usan para la adsorción de toxinas o para neutralizar una acidez excesiva. La dispersión de sílice finamente triturada en dimeticona 1000 se usa en la práctica veterinaria para el tratamiento de la «flatulencia espumosa».

El sabor de la mayoría de los fármacos es más apreciable si se encuentra en solución y no en su forma insoluble. Paracetamol se puede encontrar en solución, como paracetamol pediátrico solución oral, y también como suspensión. Esta última es más agradable al paladar y, por tanto, particularmente adecuada para los niños. Por las mismas razones, las mezclas de cloranfenicol se pueden formular como suspensiones que contienen palmitato de cloranfenicol insoluble.

Suspensiones para la administración tópica

Las suspensiones de fármacos también se pueden formular para la administración tópica (Capítulo 33). Pueden ser preparados fluidos, como la loción de calamina, que está diseñada para dejar un ligero depósito del principio activo sobre la piel tras la rápida evaporación del medio de dispersión. Algunas suspensiones, como las pastas, tienen una consistencia semisólida y contienen concentraciones altas de los polvos dispersados, habitualmente en una base de parafina. También puede suspenderse un fármaco pulverizado en una base de emulsión, como la crema de cinc.

Suspensiones para uso parenteral y tratamiento inhalado

Las suspensiones también se puede formular para la administración parenteral y poder controlar la velocidad de absorción del fármaco. Al variar el tamaño de las partículas dispersadas de principio activo se puede controlar la duración de la actividad. La velocidad de absorción del fármaco en el torrente sanguíneo dependerá simplemente de su velocidad de absorción. Si el fármaco se suspende en un aceite fijo, como cacahuete o sésamo, el producto se mantendrá después de la inyección en forma de un glóbulo de aceite, con lo que se presenta al fluido tisular con una pequeña superficie a partir de la cual se puede ir dividiendo el fármaco. La liberación del fármaco suspendido en un vehículo acuoso será más rápida, ya que se producirá la difusión del producto a lo largo de las fibras musculares y será miscible con el líquido tisular. Con ello, se presentará una mayor superficie a partir de la cual se puede liberar el fármaco.

Con frecuencia, las vacunas para la inducción de la inmunidad están formuladas como dispersiones de microorganismos muertos, como en la vacuna del cólera, o de los toxoides adsorbidos sobre un sustrato de hidróxido o fosfato de aluminio, como sucede en la vacuna adsorbida de difteria y tétanos. De esta manera se proporciona un estímulo antigénico prolongado, que da lugar a títulos altos de anticuerpos.

Algunos medios de contraste radiológico también se formulan de esta forma. El sulfato de bario, que se usa para la exploración del tracto gastrointestinal, existe en forma de suspensión para administración oral o rectal, mientras que propiliodona se dispersa en agua o aceite de cacahuete para la exploración del árbol bronquial.

Las propiedades adsortivas de los polvos finos también se usan en la formulación de algunos inhaladores. Los componentes volátiles de los aceites de mentol y eucalipto se perderían de la solución muy rápidamente durante su uso, mientras que se obtiene una liberación más prolongada si los dos principios activos se adsorben sobre carbonato magnésico ligero antes de preparar la suspensión.

El Capítulo 31 describe algunos aspectos de la formulación de aerosoles, muchos de los cuales también existen en forma de suspensiones del principio activo en una mezcla de propelentes.

Aspectos de la solubilidad y estabilidad

Habitualmente se requiere una formulación en forma de suspensión cuando el fármaco es insoluble o poco soluble en un disolvente adecuado. Algunas gotas oculares, principalmente las de acetato de hidrocortisona y neomicina, se formulan como suspensiones por la mala solubilidad de hidrocortisona en el disolvente adecuado.

La degradación de un fármaco en presencia de agua también puede impedir su uso en una solución acuosa. En este caso, puede sintetizarse un derivado insoluble que puede formularse a continuación en forma de suspensión. Por ejemplo, el clorhidrato de oxitetraciclina se usa en formas posológicas sólidas, pero en solución acuosa se hidrolizaría con rapidez. Se ha elaborado una forma posológica líquida estable suspendiendo la sal cálcica insoluble en un vehículo acuoso adecuado.

El contacto prolongado entre las partículas sólidas del fármaco y el medio de dispersión puede reducirse considerablemente si se prepara la suspensión inmediatamente antes de su uso en el paciente. Por ejemplo, el fabricante proporciona amoxicilina como una sal trihidrato mezclada con otros componentes en polvo o granulados. A continuación, el farmacéutico lleva el producto hasta volumen con agua inmediatamente antes de entregárselo al paciente, asignándole

un periodo de validez de 14 días a una temperatura de 25 °C o menor.

Como alternativa, un fármaco que se degrada en presencia de agua puede suspenderse en un vehículo no acuoso. El aceite de coco fraccionado se usa como vehículo para algunas formulaciones de antibióticos para uso oral y en algunos países se dispersa clorhidrato de tetraciclina en una base similar para uso oftálmico.

FORMULACIÓN DE LAS SUSPENSIONES

Control del tamaño de partículas

Primero, es necesario garantizar que el fármaco que se va a suspender tiene un tamaño de partícula fino antes de la formulación, con lo que se consigue una velocidad de sedimentación lenta de las partículas suspendidas. Las partículas de mayor tamaño, si son mayores de 5 μm, también aportarán una textura arenosa al producto y pueden provocar irritación si se inyectan o si se instilan en los ojos. La facilidad de administración de una suspensión parenteral puede depender del tamaño y la forma de sus partículas y es bastante posible bloquear una aguja hipodérmica con partículas que tengan un diámetro mayor de 25 μm, en particular si tienen forma aciculada y no esférica. Asimismo, se puede elegir un intervalo concreto del tamaño de las partículas para controlar la velocidad de disolución del fármaco y, con ello, su biodisponibilidad.

Aunque el tamaño de las partículas de un fármaco pudiera ser pequeño cuando se inicia la fabricación de la suspensión, siempre se produce cierto crecimiento del cristal durante el almacenamiento, en particular si se producen fluctuaciones de la temperatura, ya que la solubilidad del fármaco puede aumentar a medida que aumenta la temperatura, pero el producto cristalizará cuando se enfríe. Éste es un problema especial con los fármacos poco solubles, como paracetamol.

Si el fármaco se encuentra polidispersado, los cristales muy pequeños con un diámetro menor de 1 μm exhibirán una mayor solubilidad que las partículas de mayor tamaño. Durante un periodo de tiempo, los cristales pequeños se harán aún más pequeños, mientras que el diámetro de las partículas mayores aumentará. Por tanto, es una ventaja usar un fármaco suspendido que tenga un intervalo de tamaño pequeño. La inclusión de agentes tensioactivos o coloides poliméricos, que se adsorben en la superficie de cada partícula, también pueden prevenir el crecimiento de los cristales.

Las formas polimórficas diferentes de un fármaco pueden mostrar solubilidades diferentes, siendo su estado metaestable el más soluble. La conversión de una forma metaestable en solución a un estado estable menos soluble y su precipitación posterior provocará cambios en el tamaño de partículas.

Uso de agentes humectantes

Algunos sólidos insolubles pueden humectarse fácilmente con agua y se dispersarán fácilmente a través de la fase acuosa con una agitación mínima. Sin embargo, la mayoría exhibirá grados variables de hidrofobia y no se humectarán fácilmente. Algunas partículas formarán agrupaciones porosas grandes dentro del líquido, mientras que otras se mantienen en la superficie y se unen a la parte alta del envase. La espuma producida al agitar desaparecerá lentamente por el efecto estabilizador de las partículas pequeñas que se encuentran en la superficie de contacto líquido/aire.

Para garantizar una humectación adecuada, la tensión interfacial entre el sólido y el líquido se debe reducir de forma que el líquido desplace al aire adsorbido en las superficies sólidas. Las partículas se dispersarán después fácilmente por todo el líquido, en particular si se aplica un cizallamiento intenso durante la mezcla. Si se prepara una serie de suspensiones que contienen varias concentraciones del agente humectante, la concentración a elegir será la más baja que proporcione la humectación adecuada.

A continuación, se comentan los agentes humectantes más utilizados en los productos farmacéuticos.

Agentes tensioactivos

En la Figura 6.15 se muestra que los surfactantes que poseen un valor de HLB entre 7 y 9 serían adecuados para usarse como agentes humectantes. Las cadenas hidrocarbonadas se adsorben en las superficies de las partículas hidrofóbicas, mientras que los grupos polares se proyectan hacia el medio acuoso y se hidratan. La humectación del sólido se produce como resultado de la caída de la tensión interfacial entre el sólido y el líquido y, en menor grado, entre el líquido y el aire.

La mayoría de los surfactantes se usan a concentraciones de hasta el 0,1% como agentes humectantes y, para uso oral, son polisorbatos (Tween) y ésteres de sorbitano (Span). Para aplicaciones externas, se pueden usar también laurilsulfato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico y extracto de quillay.

Evidentemente, la elección del surfactante para administración parenteral es más limitada, siendo los más utilizados los polisorbatos, algunos poloxámeros (copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno) y lecitina.

Las desventajas del uso de este tipo de agente humectante son la excesiva formación de espuma y la posible formación de un sistema desfloculado, que puede no ser necesaria.

Coloides hidrofílicos

A este grupo pertenecen materiales como goma arábiga, bentonita, tragacanto, alginatos, goma de xantano y derivados de celulosa y se comportarán como coloides protectores al recubrir las partículas hidrofóbicas sólidas con una capa multimolecular. Con ello, se dará un

carácter hidrofílico al sólido y, por tanto, se promoverá su humectación. Estos materiales también se usan como agentes suspensores y, como los surfactantes, pueden producir un sistema desfloculado, en particular cuando se usan en concentraciones bajas.

Disolventes

Productos como alcohol, glicerol y glicoles, que son miscibles en agua, reducirán la tensión de la superficie de contacto líquido/aire. El disolvente penetrará en los aglomerados abiertos de polvo, desplazando el aire de los poros de cada partícula y permitiendo que se produzca la humectación por el medio de dispersión.

Sistemas floculados y desfloculados

Una vez incorporado un agente humectante adecuado, es necesario determinar a continuación si la suspensión está floculada o desfloculada y decidir qué estado es preferible. El estado de la solución depende de las magnitudes relativas de las fueras de repulsión y atracción entre las partículas. Los efectos de estas interacciones partícula-partícula se han comentado con mayor detenimiento en el Capítulo 6.

En un sistema desfloculado, las partículas dispersadas se mantienen como unidades separadas y, como la velocidad de sedimentación depende del tamaño de cada unidad, ésta será lenta. El sobrenadante de un sistema desfloculado continuará turbio durante un tiempo apreciable después de la agitación, por la velocidad de sedimentación muy lenta de las partículas más pequeñas del producto, incluso después de que hayan sedimentado las más grandes. Las fuerzas de repulsión que existen entre las partículas las permitirá deslizarse unas sobre otras al ir sedimentando. La velocidad de sedimentación lenta impide que el líquido quede atrapado dentro del sedimento, que será compacto y muy difícil de redispersar. Este fenómeno se conoce como enlodado o embarrado, y es el más grave de todos los problemas de estabilidad física que se encuentra en la formulación de una suspensión.

La agregación de partículas en un sistema floculado dará lugar a una velocidad de sedimentación o hundimiento más rápida, porque cada unidad está compuesta por muchas partículas individuales y, por tanto, tiene mayor tamaño. La velocidad de sedimentación también dependerá de la porosidad del agregado porque si es poroso, el medio de dispersión fluirá atravesando y rodeando cada agregado o flóculo a medida que sedimenta.

La naturaleza del sedimento de un sistema floculado es también bastante diferente de la que tiene un sistema desfloculado. La estructura de cada agregado se mantiene después de la sedimentación, con lo que se atrapa una gran cantidad de fase líquida. Como se explica en el Capítulo 6, la agregación en el mínimo primario producirá flóculos compactos, mientras que un efecto mínimo secundario producirá flóculos laxos de una porosidad mayor. En cualquier caso, el volumen del sedimento final será aún grande y se redispersará con facilidad tras una agitación moderada.

En un sistema floculado, el sobrenadante se vuelve transparente con rapidez porque los grandes flóculos que sedimentan rápidamente están compuestos por partículas de todos los tamaños. En la Figura 23.1 se muestra el aspecto de suspensiones floculadas y desfloculadas en determinados momentos tras la agitación.

En resumen, los sistemas desfloculados tienen la ventaja de su velocidad de sedimentación lenta que permite tomar una dosis uniforme del envase, pero el sedimento es compacto y difícil de redispersar cuando se produce la sedimentación. Los sistemas floculados forman sedimentos laxos, fácilmente redispersables, pero la velocidad de sedimentación es rápida y hay peligro de que la dosis administrada no sea exacta; además, el producto tendrá un aspecto poco elegante.

Floculación controlada

Una formulación ideal consistiría en un sistema desfloculado que tuviera una viscosidad suficientemente alta para prevenir la sedimentación. Sin embargo, no se puede

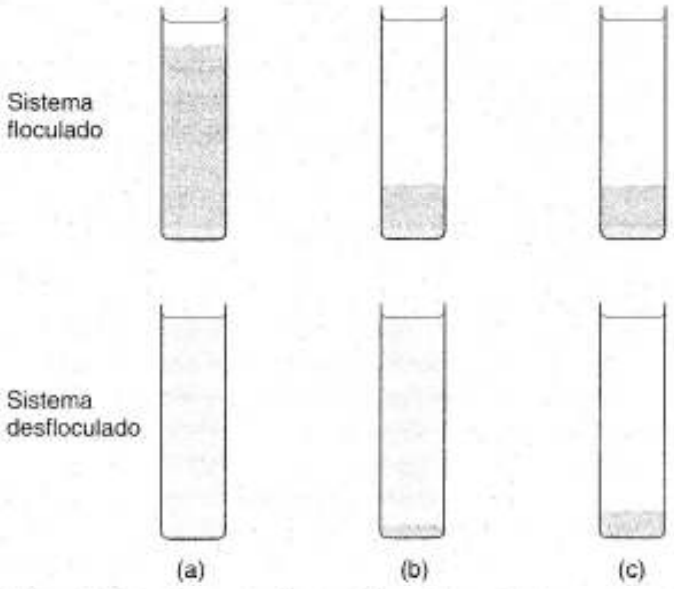


Figura 23.1 Comportamiento de la sedimentación de suspensiones floculadas y desfloculadas. Unos minutos después de su fabricación, *(a)* no hay cambios aparentes en un sistema desfloculado comparado con su aspecto inicial. Incluso después de varias horas *(b)* hay aún cambios poco evidentes, excepto porque la concentración de sólidos de las capas inferiores ha aumentado a expensas de las capas superiores, debido a la sedimentación lenta de las partículas. La cantidad de sedimento compacto es pequeña. Después del almacenamiento prolongado *(c)*, y dependiendo de la estabilidad física del sistema, el sobrenadante se ha aclarado, dejando un sedimento compacto. En el sistema floculado en *(a)* hay un sobrenadante transparente con una separación neta entre él y el sedimento. En *(b)* existe un mayor volumen de sobrenadante transparente con un volumen relativamente grande de sedimento poroso que no evoluciona a más incluso después de un almacenamiento prolongado *(c)*.

garantizar que el sistema se mantenga homogéneo durante todo el periodo de validez del producto. Habitualmente, se alcanza un compromiso en el que la suspensión se encuentra parcialmente floculada para permitir la redispersión adecuada si es necesario, y la viscosidad se controla de forma que la velocidad de sedimentación sea mínima.

La siguiente etapa del proceso de formulación, después de añadir el agente humectante, consiste en garantizar que el producto muestra el grado correcto de floculación. Una floculación escasa conferirá las propiedades no deseadas que se asocian con los sistemas desfloculados, mientras que un producto floculado en exceso tendrá un aspecto poco elegante y, para minimizar la sedimentación, la viscosidad del producto tendría que ser tan alta que cualquier redispersión necesaria sería difícil.

Habitualmente, la floculación controlada se consigue combinando el control del tamaño de partículas, el uso de electrólitos para controlar el potencial zeta y la adición de polímeros para permitir que se produzca la reticulación entre las partículas. Algunos polímeros tienen la ventaja de ionizarse en la solución acuosa y, por tanto, pueden actuar electrostática y estéricamente. Estos materiales también se conocen como polielectrólitos.

Agentes floculantes

En muchos casos, después de incorporar un agente humectante no iónico se encontrará una suspensión que está desfloculada, ya sea por la reducción de la tensión en la superficie de contacto sólido/líquido o porque la capa hidrofílica hidratada que rodea cada partícula forma una barrera mecánica a la agregación. El uso de un surfactante iónico para humectar el sólido podría producir un sistema floculado o desfloculado, dependiendo de cualquier carga que ya estuviera presente en las partículas. Cuando éstas tienen una carga opuesta a la del surfactante, se neutralizarán. Si se confiere una densidad de carga alta a las partículas en suspensión, se producirá la desfloculación.

Si es necesario que la suspensión pase de un estado desfloculado a parcialmente floculado, se pueden añadir electrólitos, surfactantes o polímeros hidrofílicos.

Electrólitos. La adición de un electrólito inorgánico a una suspensión acuosa alterará el potencial zeta de las partículas dispersas y, si el valor se reduce suficientemente, se producirá la floculación.

La regla de Schultz-Hardy indica que la capacidad que tiene un electrólito de flocular partículas hidrofóbicas depende de la valencia de sus contraiones. Aunque son más eficientes, los iones trivalentes se usan menos que los electrólitos mono o divalentes, ya que son más tóxicos en general. Si la formulación incluye polímeros hidrofílicos, que tienen habitualmente una carga negativa, pueden precipitar en presencia de iones trivalentes. Los electrólitos más utilizados son las sales sódicas de acetatos, fosfatos y citratos y la concentración elegida será la que consiga el grado deseado de floculación. Se debe tener cuidado para no añadir un exceso de electrólito o se producirá una inversión de la carga en cada partícula, con lo que se formará, una vez más, un sistema desfloculado.

Surfactantes. Los agentes tensioactivos iónicos también pueden provocar la floculación al neutralizar la carga de cada partícula, con lo que se consigue un sistema desfloculado. Evidentemente, los surfactantes no iónicos tienen una acción despreciable sobre la densidad de carga de una partícula, pero pueden adsorber en su superficie más de una partícula debido a sus configuraciones lineales, con lo que se forma una estructura floculada laxa.

Agentes de floculación poliméricos. El almidón, los alginatos, los derivados de celulosa, el tragacanto, los carbómeros y los silicatos son ejemplos de polímeros que se pueden usar para controlar la floculación. Sus moléculas lineales de cadena ramificada forman una red similar a un gel dentro del sistema y se adsorben sobre las superficies de las partículas dispersadas, con lo que las mantienen en un estado floculado. Aunque se puede producir una pequeña sedimentación, el volumen de sedimentación es grande y habitualmente se mantiene así durante un periodo de tiempo considerable.

Se tomarán precauciones para garantizar que la mezcla no sea excesiva durante la fabricación, ya que se puede inhibir la reticulación entre partículas adyacentes y provocar la adsorción de cada molécula de polímero en una sola partícula. Si esto sucede, se obtendrá un sistema desfloculado porque la formación de una barrera hidrofílica alrededor de cada partícula inhibirá la agregación. Una concentración alta del polímero puede tener una acción similar si se recubre toda la superficie de cada partícula. Es esencial que las superficies de cada partícula suspendida se mantengan libres de adsorbente para que se pueda producir la reticulación después de que se rompa o corte el producto. En la sección siguiente se pueden consultar más detalles sobre el uso de polímeros.

Reología de las suspensiones

Una suspensión farmacéutica ideal mostraría una viscosidad aparente alta en velocidades de cizallamiento bajas, de forma que, durante el almacenamiento, las partículas en suspensión sedimentarán muy lentamente o, preferiblemente, se mantendrán permanentemente en suspensión. Con velocidades de cizallamiento mayores, como las que se provocan con una agitación moderada del producto, la viscosidad aparente descenderá lo suficiente como para que el producto se pueda verter fácilmente desde su envase. El producto, si es para uso externo, se debe diseminar fácilmente sin un arrastre significativo, pero no debe ser tan fluido como para deslizarse por la superficie de la piel. Si está destinado a la inyección, el producto debe atravesar fácilmente una aguja hipodérmica al aplicar una presión sólo moderada en el émbolo de la jeringa. Por tanto, será importante que la viscosidad aparente inicial se vuelva a definir después de un corto periodo de tiempo para mantener la estabilidad física adecuada.

Un sistema floculado cumple en parte estos criterios. Un sistema de este tipo muestra una conducta seudoplástica o plástica (véase el Capítulo 4) a medida que la estructura se fragmenta al romperla. El producto muestra entonces una reversibilidad dependiente del tiempo de esta pérdida de estructura que se denomina tixotropía.

No obstante, un sistema desfloculado mostrará una conducta newtoniana por la ausencia de este tipo de estructuras y puede, incluso, mostrar dilatancia en presencia de concentraciones altas de la fase dispersa.

Aunque un sistema floculado puede mostrar un cierto grado de tixotropía y plasticidad, puede no ser suficiente para prevenir una sedimentación rápida a menos que haya una concentración alta de la fase dispersa, en particular en presencia de un surfactante o un electrólito como agente floculante. En estos casos, pueden usarse agentes suspensores para aumentar la viscosidad aparente del sistema.

Los materiales adecuados son los polímeros hidrofílicos que se han comentado anteriormente. Ejercen su efecto atrapando las partículas sólidas dispersadas dentro de su red de tipo gel, con lo que previenen su sedimentación. Muchos agentes suspensores se pueden usar en concentraciones bajas para controlar la floculación, siendo conscientes de que se puede alterar también la floculación si se deben usar cantidades grandes para mejorar la viscosidad.

Modificadores de la viscosidad

Los materiales que se comentan a continuación son los más utilizados para modificar la viscosidad de una suspensión.

Polisacáridos

Goma arábiga. Este producto natural se usa a menudo como agente suspensor para las suspensiones de preparación extemporánea. No es un buen espesante y su valor como agente suspensor se debe en gran medida a su acción como coloide protector. Por tanto, es útil en preparados que contienen tinturas de materiales resinosos que podrían precipitar si se añade agua. Es esencial garantizar que cualquier resina precipitada está bien recubierta con el coloide protector antes de añadir ningún electrólito (que deberá estar bien diluido). La goma arábiga no es muy eficaz para polvos densos, en cuyo caso se combina con otros espesantes como tragacanto, almidón y sacarosa formando un polvo de tragacanto.

Por desgracia, el mucílago de goma arábiga se acidifica con el almacenamiento como consecuencia de la actividad enzimática y, además, contiene una enzima oxidasa que puede deteriorar los principios activos que sean sensibles a la oxidación. Sin embargo, esta enzima se puede inactivar por calor.

Debido a su aspecto pegajoso, la goma arábiga se usa pocas veces en preparados para uso externo.

Tragacanto. Este producto formará soluciones acuosas viscosas. Sus propiedades tixotropas y seudoplásticas le convierten en un agente espesante mejor que goma arábiga y se puede usar para productos tanto internos como externos. Al igual que goma arábiga, se usa principalmente, aunque no exclusivamente, en la preparación extemporánea de suspensiones que tienen un período de validez corto.

Es estable en un intervalo de pH de 4-7,5, pero tarda varios días en hidratarse completamente tras su dispersión en agua. En consecuencia, no alcanza la viscosidad máxima de sus dispersiones hasta después de ese plazo y su comportamiento se afecta por el calor. Hay varios grados de este material y sólo el de mejor calidad es adecuado para uso como agente suspensor en farmacia.

Alginatos. El ácido algínico, un polímero del ácido D-manurónico, se prepara a partir del alga kelp y sus sales tienen propiedades suspensoras similares a las de tragacanto. Los mucílagos de alginato no se deben calentar a más de 60 °C, ya que se despolimerizan y pierden su viscosidad. Son más viscosos inmediatamente después de su preparación, después de lo cual la viscosidad desciende a un valor bastante constante a las 24 horas. Los alginatos muestran una viscosidad máxima en un intervalo de pH de 5-9 y precipitan el ácido a un pH bajo. El alginato sódico es el material más usado de esta clase, pero es, evidentemente, aniónico y será incompatible con los materiales catiónicos y los metales muy pesados. La adición de cloruro cálcico a una dispersión de alginato sódico producirá alginato cálcico, que tiene una viscosidad mucho mayor. Se comercializan con varios grados de viscosidad.

Almidón. El almidón se usa raramente por sí solo como agente suspensor, pero es uno de los componentes del polvo de tragacanto y también se puede usar con carmelosa sódica. Se ha estudiado el uso de glicolato de almidón sódico, un derivado del almidón de patata, en la preparación extemporánea de suspensiones.

Goma xantano. Se trata de un heteropolisacárido aniónico producido por acción de *Xanthomonas campestres* sobre los azúcares del maíz. Es un producto muy soluble en agua fría y es uno de los agentes espesantes más usados para la preparación de suspensiones extemporáneas para uso oral. Se usa en concentraciones hasta el 2% y es estable en un amplio intervalo de pH.

Celulosas hidrosolubles

Existen varios derivados de celulosa que se dispersarán en agua para producir soluciones coloidales viscosas adecuadas como agentes suspensores.

Metilcelulosa. Se trata de un polisacárido semisintético de fórmula general:

$$[C_6H_7O_2(OH_2)OCH_3]_n$$

que se produce por metilación de celulosa. Existen varios grados, que dependen del grado de metilación y de la lon-

gitud de la cadena. Cuanto más larga sea ésta, más viscosa es la solución. Por ejemplo, una solución al 2% de metilcelulosa 20 tiene una viscosidad aparente de 20 milipascales segundo (mPa · s), mientras que la metilcelulosa 4.500 tiene un valor de 4.500 mPa · s a la misma concentración. Como estos productos son más solubles en agua fría que en agua caliente, se dispersan en agua tibia y después, cuando se enfrían bajo agitación constante, aparece la solución viscosa transparente u opalescente. Las metilcelulosas son productos no iónicos y, por tanto, estables en un intervalo de pH de 3-11, siendo compatibles con muchos otros aditivos iónicos. Cuando se calientan estas dispersiones, las moléculas de metilcelulosa se van deshidratando progresivamente y finalmente gelifican en torno a los 50 °C; cuando se enfrían, recuperan su forma original.

Hidroxietilcelulosa. Este compuesto tiene grupos hidroxietilo en lugar de metilo unidos a la cadena celulosa y también presenta grados diferentes de viscosidad.

Tiene la ventaja de ser soluble tanto en agua fría como en agua caliente y no forma gel al calentarse. Por lo demás, muestra las mismas propiedades que la metilcelulosa.

Carmelosa sódica. Este material se puede representar por la fórmula:

$$[C_6H_{10-x}O_5(CH_2COONa)_x]_n$$

donde x representa el grado de sustitución, habitualmente en torno a 0,7, grado que afecta a su solubilidad.

La viscosidad de su solución depende del valor de n, que representa el grado de polimerización. Los sufijos numéricos indican la viscosidad de una solución al 2%, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica 50 en una concentración al 2% tendrá una viscosidad de 50 mPa · s. Este material produce una solución transparente en agua tanto fría como caliente, que es estable en un intervalo de pH entre 5-10. Al ser aniónico, este material es incompatible con los cationes polivalentes y el ácido precipitará a pH bajo. La esterilización con calor del polvo o de su mucílago reduce la viscosidad, lo que se debe tener en cuenta durante la formulación. Es muy usada en concentraciones hasta el 1% en los productos para uso oral, parenteral o externo.

Celulosa microcristalina. Este material consiste en cristales de dimensiones coloidales que se dispersan fácilmente en agua (pero que no son solubles) para producir geles tixotropos. Es muy usada como agente suspensor y las propiedades reológicas de sus dispersiones pueden mejorar si se incorpora un hidrocoloide adicional, en particular carboximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, que facilitarán la dispersión y también estabilizarán el producto frente a los efectos floculantes del electrólito añadido.

Silicatos hidratados

Hay tres materiales importantes dentro de este grupo, a saber, bentonita, silicato de aluminio y magnesio y hectorita, que pertenecen a un grupo denominando arcillas montmorillonitas. Se hidratan fácilmente, absorbiendo hasta 12 veces su peso de agua, sobre todo a temperaturas elevadas. Los geles formados son tixotropos y, por tanto, tienen propiedades suspensoras útiles. Como sucede con la mayoría de los productos de origen natural, pueden estar contaminados con esporas, lo que hay que tener en cuenta cuando se diseña el proceso de esterilización y se elige el sistema conservante.

Bentonita. Tiene la fórmula general:

$$Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$$

Se usa en concentraciones hasta el 2%-3% en preparados para uso externo, como la loción de calamina. Como este producto puede contener esporas patógenas, debe esterilizarse antes de su uso.

Silicato de aluminio y magnesio (veegum). También conocido como atapulgita, se comercializa como escamas insolubles que se dispersan e hinchan rápidamente en agua al absorber la fase acuosa en su entramado cristalino. Existen varios grados, que difieren en el tamaño de las partículas, la demanda de ácido y la viscosidad de sus dispersiones. Se pueden usar tanto interna como externamente en concentraciones hasta el 5% y son estables en un intervalo de pH de 3,5-11. Las dispersiones de Veegum/agua mostrarán tixotropía y plasticidad con un rendimiento alto, pero la presencia de sales puede alterar estas propiedades reológicas debido al efecto floculante de sus contraiones de carga positiva. No obstante, algunos grados tienen una resistencia mayor a la floculación que otros.

Este material se combina a menudo con espesantes de origen orgánico como carboximetilcelulosa sódica o goma de xantano para mejorar el rendimiento y el grado de tixotropía, y para controlar la floculación (Ciullo, 1981).

Hectorita. Este material es similar a bentonita y se puede usar en concentraciones del 1-2% para uso externo. También es posible obtener hectoritas sintéticas (laponita) que no muestran la variabilidad entre lotes o el nivel de contaminación microbiana que se asocian a los productos naturales, y que también se pueden usar internamente.

Como sucede con otras arcillas, el resultado mejora si se añade una goma orgánica para modificar sus propiedades reológicas.

Carbómeros (carboxipolimetileno)

Este material es un copolímero totalmente sintético de ácido acrílico y alilsacarosa. Se usa en concentraciones hasta del 0,5%, principalmente para aplicaciones externas, aunque algunos grados se pueden usar internamente. Cuando se dispersa en agua, forma soluciones ácidas de baja viscosidad que, cuando se ajusta el pH entre 6 y 11, tienen una viscosidad alta.

Dióxido de silicio coloidal (aerosil)

Cuando se dispersa en agua este producto finamente triturado se agregará formando una red tridimensional. Se puede usar en concentraciones hasta del 4% para uso externo, pero también se ha usado como espesante de suspensiones no acuosas.

TIPOS DE EMULSIÓN

Las emulsiones farmacéuticas consisten habitualmente en una mezcla de fase acuosa con varios aceites o ceras. Si las gotas de aceite se dispersan a través de la fase acuosa, la emulsión se denomina de aceite en agua (o/w en inglés), mientras que un sistema en el que el agua se dispersa a través del aceite es una emulsión de agua en aceite (w/o). También es posible formar emulsiones múltiples, por ejemplo, se pueden encerrar varias gotas de agua en gotas de aceite de mayor tamaño que después se dispersan a su vez en agua. Con ello, se consigue una emulsión agua en aceite en agua (w/o/w). También es posible conseguir su forma opuesta, o/w/o.

Si los glóbulos dispersados tienen dimensiones coloidales (diámetro entre 1 nm y 1 μm), el preparado, que a menudo es transparente o translúcido, se denomina microemulsión. Este tipo tiene propiedades similares a los sistemas micelares y, por tanto, tendrá las propiedades de los coloides hidrofóbicos. A medida que aumente el tamaño de las gotas dispersas, se irán mostrando más características propias de las dispersiones groseras (véase Capítulo 6).

Pruebas para identificar el tipo de emulsión

Existen varios métodos para distinguir entre las emulsiones o/w y w/o (Tabla 23.1), siendo los más utilizados:

- Pruebas de miscibilidad con aceite o agua. La emulsión sólo será miscible en líquidos que sean miscibles con su fase continua.
- Mediciones de la conductividad. Los sistemas de fases continuas acuosas conducirán fácilmente la electricidad, mientras que los sistemas de fases continuas oleosas no lo harán.
- Pruebas de tinción. Se usan colorantes hidrosolubles y liposolubles, uno de los cuales se disolverá y teñirá la fase continua.

FORMULACIÓN DE LAS EMULSIONES

Dada la amplia variedad de agentes emulsionantes existentes, se necesita una gran experiencia para elegir el mejor sistema emulgente para cada producto en particular. La elección final dependerá, en gran medida, de las propiedades y uso del producto definitivo y de los demás materiales necesarios.

Elección del tipo de emulsión

La decisión de formular una emulsión o/w o w/o eliminará muchos sistemas de emulsión inadecuados.

Las grasas o aceites para administración oral, ya sea como medicamentos por sí mismos o como vehículos de fármacos liposolubles, se formulan invariablemente como emulsiones de aceite en agua. De esta forma, resultan agradables de tomar y la inclusión de un aromatizante adecuado en la fase acuosa enmascarará cualquier sabor desagradable.

Las emulsiones para administración intravenosa deben ser también del tipo o/w, aunque las inyecciones intramusculares también pueden formularse como productos w/o cuando el fármaco necesario para el tratamiento depot sea hidrosoluble.

Las emulsiones se utilizan principalmente para la aplicación externa. Las emulsiones semisólidas se denominan cremas y los preparados más fluidos se llaman lociones o, si están destinados al masaje cutáneo, linimentos. Existen en ambas modalidades, o/w y w/o. Las primeras se usan para la aplicación tópica de fármacos hidrosolubles, principalmente para efecto local. No tienen la textura grasienta que se relaciona con las bases oleosas y, por tanto, son agradables de usar y se lavan fácilmente de las superficies cutáneas.

Las emulsiones de agua en aceite tendrán un efecto oclusivo al hidratar las capas superiores del estrato córneo e inhibir la evaporación de las secreciones ecrinas, lo cual, a su vez, puede influir en la velocidad de absorción de los fármacos desde estos preparados.

Este tipo de emulsión también es útil para limpiar la piel de suciedad liposoluble, aunque su textura grasienta no siempre resulta cosméticamente aceptable. Las emulsiones de aceite en agua son menos eficientes como limpiadoras, pero son más aceptables para el consumidor, en particular para su uso en las manos. De igual modo, las cremas hidratantes, diseñadas para prevenir la pérdida de hidratación de la piel y, por tanto, inhibir la desecación del estrato córneo, son más eficientes si se formulan como emulsiones de w/o que producen una película coherente y repelente al agua.

Elección de la fase oleosa

En muchos casos, la fase oleosa de una emulsión es el principio activo, por lo que su concentración en el producto está predeterminada. Como ejemplo de medicamentos que se formulan como emulsiones para administración oral se pueden citar parafina líquida, aceite de ricino, aceite de hígado de bacalao y aceite de cacahuete. El aceite de semilla de algodón, el aceite de soja y el aceite de cártamo se usan por su alto valor calórico en emulsiones para nutrición intravenosa, y como ejemplos de aceites de aplicación externa que se formu-

Tabla 23.1 Pruebas para identificación del tipo de emulsión

Emulsiones de aceite en agua	Emulsiones de agua en aceite
Pruebas de miscibilidad	
Son miscibles en agua, pero no en aceite	Son miscibles con aceite, pero no con agua
Pruebas de tinción, incorporando un colorante liposoluble	
Examen macroscópico	
Color más pálido que el de una emulsión w/o	Coloración más intensa que con una emulsión de o/w
Examen microscópico	
Glóbulos coloreados en un fondo incoloro	Glóbulos incoloros frente a un fondo coloreado
Pruebas de conductividad	
El agua, que se incorpora en la fase continua, conducirá la electricidad por todo el sistema. Cuando se colocan dos electrodos en un preparado de este tipo con una batería y una fuente de luz adecuada conectada en serie, la fuente de luz se encenderá	Un preparado en el cual el aceite es la fase continua que conducirá la electricidad. La lámpara no brillará o sólo parpadeará espasmódicamente

lan como emulsiones se pueden citar el aceite de trementina y el benzoato de bencilo.

Muchas emulsiones destinadas al uso externo contienen aceites que se usan como vehículo del principio activo. Hay que tener en cuenta que el tipo de aceite usado también puede afectar tanto a la viscosidad del producto como al transporte del fármaco hacia el interior de la piel (véase Capítulo 33). Uno de los aceites más utilizados para este tipo de preparados es la parafina líquida, que consiste en una serie de hidratos de carbono entre los que también se encuentran parafina dura, parafina blanda y parafina líquida clara. Se pueden usar individualmente o en combinaciones entre sí para controlar la consistencia de la emulsión, lo que garantizará que el producto se pueda extender fácilmente, pero que tendrá la viscosidad suficiente como para formar una película coherente sobre la piel. La capacidad que tenga la emulsión de formar una película se puede modificar también con la inclusión de varias ceras como la cera de abejas, cera de carnauba o alcoholes grasos superiores. Por tanto, pueden formarse películas continuas que son suficientemente resistentes y flexibles como para prevenir el contacto entre la piel y los irritantes de origen acuoso. Estos preparados se conocen como cremas de barrera, y muchos son de tipo w/o. La inclusión de aceites de silicona como dimeticona al 10%-20%, que tiene unas propiedades excepcionales como repelente del agua, también permite la formulación de productos o/w que son igualmente eficaces.

Asimismo, se dispone de varios aceites fijos de origen vegetal, entre los que son los más utilizados el aceite de cacahuete, de sésamo, de semilla de algodón y de maíz. Los que se exprimen a partir de semillas o frutos suelen ser ricos en proteínas y contienen vitaminas y minerales útiles, por lo que es frecuente su uso en formulaciones destinadas a la vía oral en forma de emulsiones. Debido a su ausencia de toxicidad, pueden usarse por vías tanto internas como externas sirviendo de vehículos a otros materiales.

Consistencia de la emulsión

También hay que tener en cuenta la textura o sensación de un producto destinado al uso externo. Un preparado de w/o tendrá una textura grasienta y a menudo mostrará una viscosidad aparente mayor que las emulsiones o/w, hecho que se usa con frecuencia para conferir una sensación de riqueza a muchas formulaciones cosméticas. Las emulsiones de aceite en agua se notarán menos grasientas o pegajosas cuando se aplican sobre la piel, se absorben más fácilmente por su menor contenido en aceite y pueden lavarse más fácilmente de la superficie cutánea.

Idealmente, las emulsiones deben mostrar las propiedades reológicas de plasticidad y seudoplasticidad y tixotropía (véase Capítulo 4). Se necesita una viscosidad aparente alta con velocidades de cizallamiento muy bajas causadas por el movimiento de los glóbulos de la fase dispersada para retardar este movimiento y mantener una emulsión físicamente estable. No obstante, es importante que estos productos fluyan libremente cuando se agiten, se viertan del envase o se inyecten a través de una aguja hipodérmica, por lo que con estas tasas altas de cizallamiento se necesita una viscosidad aparente más baja. Este cambio de la viscosidad aparente debe ser reversible después de un espacio de tiempo adecuado para retardar que se corte y la coalescencia consiguiente.

Un producto de aplicación externa puede tolerar una amplia variedad de consistencias de la emulsión. Se pueden formular lociones y linimentos de viscosidad baja que se dispersen a partir del envase de plástico sensible mediante una cánula sobre la piel. Entonces, se requiere un cizallamiento suave para diseminar este tipo de producto sobre la superficie cutánea, lo que supone

particularmente una ventaja en situaciones de dolor o con inflamación cutánea.

La principal desventaja de las emulsiones de baja viscosidad es su tendencia a cortarse con facilidad, en especial si están formuladas con una concentración baja de aceite. Raramente es posible formular productos w/o de viscosidad baja por la consistencia de la fase oleosa.

Las emulsiones que tienen una viscosidad aparente alta para uso externo se denominan cremas y tienen una consistencia semisólida. Habitualmente, se envasan en tubos de plástico o aluminio plegables, aunque los productos de grandes volúmenes o viscosidad muy alta se envasan en tarros de vidrio o plástico.

Es importante que no se ignore la aceptabilidad del paciente o consumidor ante los preparados que se aplican por vía tópica, en particular en un mercado competitivo.

Hay varios métodos para controlar las propiedades reológicas de una emulsión.

Concentración volumétrica de la fase dispersa

Como se comenta en los Capítulos 4 y 6, Einstein desarrolló una ecuación que relacionaba la viscosidad de una suspensión con la fracción de volumen que ocupaban las partículas en la misma. Una aplicación cuantitativa de esta ecuación al comportamiento de las emulsiones demuestra que la viscosidad del producto en su conjunto sería mayor que la viscosidad de la fase continua sola, es decir, la viscosidad aparente del producto aumenta a medida que lo hace la concentración de la fase dispersa.

Se deben tomar medidas que garanticen que la concentración de la fase dispersa no aumenta por encima del 60% del total, ya que se puede producir una inversión de fases.

Tamaño de las partículas de la fase dispersa

En ciertas condiciones, es posible aumentar la viscosidad aparente de una emulsión al reducir el diámetro globular medio. Para conseguirlo se usa la homogenización. Se han propuesto dos mecanismos para esta situación:

1. Un tamaño globular medio menor puede hacer que aumente la floculación. En un sistema floculado, una parte significativa de la fase continua se queda atrapada en el interior de los agregados de las gotas, con lo que aumenta efectivamente la concentración aparente de la fase dispersa. Las emulsiones formadas por gotas polidispersas tenderán a mostrar una viscosidad más baja que en un sistema monodisperso, debido a las diferencias del tamaño eléctrico de la capa doble y, por tanto, en las curvas de interacción de energía. Estas variaciones en la interacción entre los glóbulos durante el cizallamiento puede reflejarse en su comportamiento al fluir.
2. Si se usa un coloide hidrofílico para estabilizar la emulsión, formará una película multimolecular que rodea los glóbulos dispersados. Una reducción del tamaño medio del glóbulo aumentará la superficie total y, por tanto, se adsorberá más coloide sobre la superficie de las gotas, con lo que aumentará eficazmente la concentración volumétrica de la fase dispersa.

En consecuencia, el tamaño de las partículas de la fase dispersa se controla principalmente con el método y condiciones de fabricación de la emulsión y con el tipo y concentración del emulgente utilizado.

Viscosidad de la fase continua

Está demostrado que existe una relación directa entre la viscosidad de una emulsión y la viscosidad de su fase continua. El jarabe y el glicerol, que se usan en las emulsiones orales como edulcorantes, aumentarán la viscosidad de la fase continua. Su principal desventaja es el aumento de la diferencia de densidad entre ambas fases y, por tanto, la posibilidad de que se corte más rápidamente.

Los hidrocoloides, cuando se usan como agentes emulsionantes en emulsiones o/w, estabilizarán las emulsiones no sólo formando capas multimoleculares alrededor de los glóbulos dispersos, sino también aumentando la viscosidad de la fase continua sin la desventaja que supone alterar la densidad de esta fase. Si el aceite se encuentra en la fase continua, la inclusión de una parafina blanda o dura o de algunas ceras aumentará su viscosidad.

Viscosidad de la fase dispersa

En la mayoría de las aplicaciones prácticas, se duda que este factor tenga un efecto significativo sobre la viscosidad total de la emulsión. Sin embargo, es posible que una fase dispersa menos viscosa se deforme durante el cizallamiento en un grado mayor que una fase más viscosa y, por tanto, la superficie interfacial total aumentaría ligeramente, lo que puede afectar a las interacciones de doble capa y, por tanto, a la viscosidad de la emulsión.

Naturaleza y concentración del sistema emulsionante

Ya se ha demostrado que los coloides hidrofílicos, además de formar películas multimoleculares en la superficie de contacto aceite/agua, también aumentan la viscosidad de la fase continua de una emulsión de o/w. Evidentemente, a medida que aumenta la concentración de este tipo de emulgente, también lo hará la viscosidad del producto.

Los agentes tensioactivos que forman películas monomoleculares condensadas influirán, por la propia natura-

leza de su estructura química, en el grado de floculación de una forma muy similar, formando enlaces entre los glóbulos adyacentes y creando una estructura de tipo gel. Un sistema floculado mostrará una viscosidad aparente mayor que su homólogo no floculado y dependerá de la concentración del surfactante.

Elección del agente emulsionante

Aspectos de la toxicidad y capacidad irritante

La elección del emulgente que se va a utilizar dependerá no sólo de su capacidad emulsionante, sino también de su vía de administración y, en consecuencia, de su toxicidad. Aunque no hay una lista aprobada de agentes emulsionantes para uso en productos farmacéuticos, sí hay una lista aprobada de emulsionantes de uso como aditivos alimentarios en la Unión Europea. Se puede asumir que los emulsionantes contenidos en esta lista serían adecuados para las emulsiones farmacéuticas de uso interno. Las regulaciones incluyen principalmente los materiales de origen natural y sus derivados semisintéticos, como los polisacáridos, los ésteres de glicerol, los éteres de celulosa, ésteres de sorbitano y polisorbatos.

Obsérvese que la mayoría de ellos son no iónicos y tienden a ser menos irritantes y menos tóxicos que sus homólogos aniónicos y, en particular, que sus homólogos catiónicos. Las concentraciones de los agentes emulsionantes iónicos necesarias para alcanzar la emulsión serán irritantes para el tracto gastrointestinal y tendrán efecto laxante, por lo que no se deben usar para emulsiones orales. En general, los surfactantes catiónicos son tóxicos incluso a concentraciones más bajas. El uso del emulgente cetrimida se limita a los preparados de uso externo, donde sus propiedades antisépticas son útiles.

Algunos emulgentes, como los jabones alcalinos aniónicos, tienen a menudo un pH alto y, por tanto, no son adecuados para aplicaciones sobre piel abierta. Incluso sobre la piel intacta normal, que tiene un pH de 5,5, la aplicación de estos materiales alcalinos puede provocar irritación. Algunos emulsionantes, en particular la grasa de lana, pueden provocar reacciones de sensibilización en personas susceptibles.

Cuando se elige un emulgente para uso parenteral, hay que darse cuenta de que sólo son adecuados algunos tipos de materiales no iónicos, como lecitina, polisorbato 80, metilcelulosa, gelatina y albúmina sérica.

Formulaciones según el método HLB

Ya se ha demostrado que las emulsiones físicamente estables se consiguen mejor con la presencia de una capa condensada del emulgente en la superficie de contacto aceite/agua, y que las películas interfaciales del complejo formadas por la mezcla de un agente emulsionante liposoluble con otro hidrosoluble producen las emulsiones más satisfactorias.

Se ha diseñado un método útil para calcular las cantidades relativas de estos emulgentes necesarios para producir la emulsión físicamente más estable para una combinación de aceite y agua en particular. Es el método conocido como equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB). Aunque en sus orígenes se aplicó a los agentes tensioactivos no iónicos, su uso se ha extendido hasta los emulgentes iónicos. Cada surfactante tiene asignado un número HLB que representa las proporciones relativas de los componentes lipófilos e hidrófilos de la molécula. Los números altos (hasta un máximo teórico de 20) indicarán, por tanto, un surfactante que muestra propiedades principalmente hidrofílicas o polares, mientras que los números bajos representan las características lipofílicas o no polares. En la Tabla 23.2 se incluyen los valores de HLB de algunos agentes emulsionantes de uso habitual. El concepto de los valores HLB se comenta más detalladamente en el Capítulo 6.

Cada tipo de aceite usado requerirá un emulgente con un número particular de HLB para garantizar la obtención de un producto estable. Por ejemplo, cuanto más polar sea la fase oleosa, más polar será el sistema emulgente en una emulsión de o/w.

En la Tabla 23.3 se incluyen los valores requeridos de HLB de los emulgentes de algunas fases oleosas en particular para ambos tipos de emulsión. Si una formulación contiene una mezcla de aceites, grasas o ceras, se puede calcular el HLB necesario, como se demuestra con el siguiente ejemplo de una emulsión o/w:

Parafina líquida	35%
Grasa de lana	1%
Alcohol cetílico	1%
Sistema emulsionante	5%
Agua	hasta 100%

Tabla 23.2 Valores HLB de algunos surfactantes empleados en farmacia

Trioleato de sorbitano (Span 85)	1,8
Ácido oleico	4,3
Monooleato de sorbitano (Span 80)	4,3
Monoestearato de sorbitano (Span 60)	4,7
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	8,6
Polisorbato 60 (monoestearato de sorbitano polioxietileno)	14,9
Polisorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno) (Tween 80)	15
Polisorbato 20 (monolaurato de sorbitano polioxietileno) (Tween 20)	16,7
Oleato potásico	20
Dodecil (lauril) sulfato sódico	40

Tabla 23.3 Valores requeridos de HLB para varios aceites y ceras

	Para una emulsión w/o	Para una emulsión o/w
Cera de abeja	5	12
Alcohol cetílico	–	15
Parafina líquida	4	12
Parafina blanda	4	12
Grasa de lana	8	10

El porcentaje total de la fase oleosa es 37 y la proporción de cada componente es:

Parafina líquida	35/37 × 100	= 94,6%
Grasa de lana	1/37 × 100	= 2,7%
Alcohol cetílico	1/37 × 100	= 2,7%

El número total de HLB requerido se calcula como sigue:

Parafina líquida (HLB 12)	94,6/100 × 12	= 11,4
Grasa de lana (HLB 10)	2,7/100 × 10	= 0,3
Alcohol cetílico (HLB 15)	2,7/100 × 15	= 0,4
Total de HLB requerido		**= 12,1**

Partiendo de consideraciones teóricas, esta formulación en particular requiere una mezcla emulgente de HLB 12,1 para producir la emulsión más estable. Sin embargo, hay que tener en cuenta de que la presencia de otros componentes, en particular los que pueden distribuirse en la fase oleosa, también puede afectar al valor de HLB requerido. Por tanto, es necesario preparar una serie de emulsiones con mezclas de un par dado de agentes emulsionantes no iónicos que abarquen una amplia variedad de valores de HLB. Esta medida también es importante si no se dispone del valor requerido de HLB para una fase oleosa. El valor de HLB de la mezcla emulgente que genera la emulsión más estable es el valor requerido para esa fase oleosa.

Asumiendo que se va a usar una mezcla de monooleato de sorbitano (HLB 4,3) y polioxietileno monooleato de sorbitano (HLB 15) como sistema emulsionante, las proporciones de cada componente que se van a añadir a la emulsión para obtener un HLB de 12,1 se calculan como sigue:

Sea A la concentración porcentual del surfactante hidrofílico y B el porcentaje de surfactante hidrofóbico requerido para obtener una mezcla que tenga un valor de HLB de x. Entonces:

$$A = \frac{100(x - \text{HLB de B})}{(\text{HLB de } A - \text{HLB de } B)} \quad \text{y} \quad B = 100 - A$$

Por tanto, en nuestro ejemplo:

$$A = \frac{100(12{,}1 - 4{,}3)}{(15 - 4{,}3)} = 72{,}9$$

$$B = 100 - 72{,}9 = 27{,}1$$

Como el porcentaje total de la mezcla emulgente de la formulación es 5, el porcentaje de cada emulsionante será:

Monooleato de sorbitano	5 × 27,1/100 = 1,36
Polioxietileno monooleato de sorbitano	5 – 1,36 = 3,64

En las series de emulsiones de prueba se puede evaluar entonces la estabilidad, basado en el hecho de que el grado de corte o separación se encuentra en el mínimo con un valor óptimo de HLB. En caso de que varias series muestren una estabilidad igualmente buena o igualmente mala, con lo que no se pueda elegir un valor adecuado de HLB, la concentración total del emulgente se puede aumentar o reducir, respectivamente, y repetirse la fabricación de la serie.

Una vez determinado el mejor valor de HLB para un par de emulgentes, ese valor se puede usar ahora para evaluar la idoneidad de otras mezclas emulgentes que pueden dar una mejor emulsión que la que contiene el emulgente usado para los ensayos iniciales.

Se debe recordar que, al elegir una mezcla de emulsionante, debe tenerse en cuenta el efecto de la estructura química sobre el tipo de la película interfacial. Las películas condensadas se producen con emulgentes que tienen grupos hidrocarbonatos largos saturados, lo que proporciona la máxima cohesión entre las moléculas adyacentes. En la mayoría de los casos, se ha encontrado que las emulsiones más estables se forman cuando ambos agentes emulsionantes tienen cadenas hidrocarbonadas de la misma longitud.

Uso de una temperatura de inversión de fase

El uso de un sistema HLB tiene varias desventajas, como no poder tener en cuenta los efectos de la temperatura, la presencia de aditivos y la concentración del emulsionante. Es posible superar alguno de estos problemas.

Una emulsión o/w estabilizada con emulgentes no iónicos no se invertirá cuando se caliente para formar un producto w/o, ya que el valor HLB de un surfactante no iónico disminuirá a medida que aumente la temperatura cuando se vaya haciendo más hidrofóbica. La emulsión se invertirá en una temperatura en la que el emulgente tenga unas tendencias hidrofílicas e hidrofóbicas iguales (la temperatura de inversión de fase).

La estabilidad de una emulsión se ha relacionado con la temperatura de inversión de fase (TIF) de su agente emulsionante (véase Capítulo 6).

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES EMULSIONANTES

Es necesario incluir un agente o agentes emulsionantes para facilitar la emulsión actual durante la fabricación, y también para garantizar la estabilidad de la emulsión durante el período de validez del producto.

Los diferentes métodos por los que los agentes emulsionantes (también conocidos como emulsionadores o emulgentes) ejercen sus efectos se han descrito con detalle en el Capítulo 6, pero el único factor común a todos ellos es su capacidad de formar una película adsorbida alrededor de las gotas dispersadas entre las dos fases. Hay muchos tipos de emulgentes disponibles, pero por conveniencia se pueden dividir en dos grupos principales: agentes tensioactivos sintéticos o semisintéticos y materiales de origen natural y sus derivados.

Esta división es bastante arbitraria y algunos materiales podrían incluirse justificadamente en más de una categoría.

Agentes tensioactivos sintéticos y semisintéticos

Estos materiales se dividen en cuatro categorías principales, dependiendo de su ionización en soluciones acuosas: aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos.

Surfactantes aniónicos

Estos compuestos se disocian en soluciones acuosas para formar aniones de carga negativa, que son los responsables de su capacidad emulsionadora. Son productos muy usados porque son baratos, pero por su toxicidad se usan sólo para preparados de aplicación externa.

Metales alcalinos y jabones amónicos. Los emulgentes de este grupo son principalmente las sales sódicas, potásicas o amónicas de los ácidos grasos de cadena larga, como:

Estearato sódico $C_{17}H_{35}COO^- Na^+$

Producen emulsiones o/w estables pero, en algunos casos, pueden requerir la presencia de un agente emulsionante coadyuvante no iónico para formar una película compleja monomolecular en la superficie de contacto aceite/agua. Como se encuentran en un medio ácido, estos materiales precipitarán como ácidos grasos libres, y son más eficientes en un medio alcalino.

Este tipo de emulgente también se puede formar *in situ* durante la fabricación del producto mediante la reacción entre un álcali, como hidróxidos de potasio, sodio o amonio, y un ácido graso. Este último puede ser un constituyente de un aceite vegetal. Así, por ejemplo, el ácido oleico y el amonio reaccionan entre sí para formar el jabón responsable de la estabilización del linimento White.

Este tipo de emulgentes son incompatibles con los cationes polivalentes, provocando a menudo una reversión de fase y, por tanto, es esencial usar agua desionizada en su preparación.

Jabones de metales divalentes y trivalentes. Aunque hay muchos tipos diferentes de sales divalentes y trivalentes de ácidos grasos y se podrían producir emulsiones satisfactorias, sólo se usan habitualmente las sales cálcicas. A menudo se forman *in situ* durante la preparación del producto mediante la interacción del ácido graso apropiado con hidróxido cálcico. Por ejemplo, el ácido oleico reacciona con hidróxido cálcico para producir oleato cálcico, que es el agente emulsionante usado en la crema de cinc de la BP y en algunas formulaciones de loción oleosa de calamina.

Estos emulgentes sólo producirán emulsiones w/o.

Jabones aminados. Varias aminas forman sales con ácidos grasos. Entre las que se utilizan, una de las más importantes se basa en trietanolamina $[N(CH_2CH_2OH)_3]$, muy usada en productos farmacéuticos y cosméticos. Por ejemplo, el estearato de trietanolamina forma emulsiones o/w estables y se elabora *in situ* por reacción entre trietanolamina y el ácido graso apropiado. Aunque estos emulgentes tienen habitualmente un pH neutro, su uso se limita a los preparados de uso externo. Además, son incompatibles con ácidos y concentraciones altas de electrólitos.

Compuestos sulfatados y sulfonados. Los sulfatos alquilo tienen como fórmula general $ROSO_3^- M^+$, donde R representa una cadena de hidrocarbonos y M^+ es habitualmente sodio o trietanolamina. Un ejemplo es el laurilsulfato sódico, muy utilizado para producir emulsiones o/w. Debido a su alta solubilidad en agua y su incapacidad para formar películas condensadas en la superficie de contacto aceite/agua, siempre se usa junto con un agente emulsionante no iónico y liposoluble para producir una película compleja condensada. Asimismo, se usa con alcohol cetoestearílico para producir cera para emulsiones, que estabiliza preparados, como la crema acuosa y benzoato de bencilo para aplicaciones.

Los compuestos sulfonados son menos utilizados como emulgentes. Dioctilsulfosuccinato sódico es un componente de esta clase, cuyos miembros se usan con mayor frecuencia como agentes humectantes o por su capacidad detergente.

Surfactantes catiónicos

Estos materiales se disocian en soluciones acuosas para formar cationes de carga positiva que otorgan propiedades emulgentes. El grupo más importante de emulgentes catiónicos son los compuestos de amonio cuaternario. Aunque estos materiales son muy utilizados por sus propiedades desinfectantes y conservantes, también son útiles como emulsionantes de o/w. Como muchos emulgentes aniónicos, si se usan solos producirán únicamente emulsiones de mala calidad, pero si se usan con

emulgentes no iónicos liposolubles coadyuvantes formarán preparados estables.

Dada la toxicidad de los surfactantes catiónicos, tienden a usarse sólo en la formulación de cremas antisépticas donde la naturaleza catiónica del emulgente también es responsable de las propiedades antisépticas del producto.

Los agentes emulsionantes catiónicos son incompatibles con los agentes tensioactivos aniónicos y los aniones polivalentes y son inestables a un pH alto.

Cetrimida. El más usado de estos emulgentes catiónicos es cetrimida [bromuro de cetil-trimetilamonio, $CH_3(CH_2)_{15}N^+(CH_3)_3Br^-$], que se utiliza en concentraciones al 0,5% con alcohol cetoestearílico al 5% para la formulación de cetrimida crema BP.

Surfactantes no iónicos

Estos productos varían desde compuestos liposolubles que estabilizan emulsiones w/o a materiales hidrosolubles que dan productos o/w. Es habitual el uso de una combinación de un emulgente hidrosoluble con otro liposoluble para obtener la película interfacial compleja necesaria para una estabilidad óptima de la emulsión. Los emulgentes no iónicos son particularmente útiles debido a su baja toxicidad y capacidad irritante, por lo que algunos se pueden usar para preparados de administración oral y parenteral. También tienen un mayor grado de compatibilidad con otros materiales que los emulgentes aniónicos o catiónicos y son menos sensibles a los cambios de pH o a la adición de electrólitos. No obstante, tienden a ser más caros.

Al ser no iónicos, los glóbulos dispersados podrían no tener una densidad de carga significativa y para reducir la tendencia a la coalescencia que se observa en una emulsión de aceite en agua, es necesario que los grupos polares estén bien hidratados o que sean suficientemente grandes para prevenir que las gotas dispersas se acerquen demasiado para compensar la ausencia de carga.

La mayoría de los surfactantes no iónicos se basa en:

- Un ácido graso o alcohol (habitualmente con 12-18 átomos de carbono), cuya cadena hidrocarbonada proporciona la molécula hidrofóbica.
- Un alcohol (–OH) o un grupo óxido de etileno ($-OCH_2CH_2-$) que proporciona la molécula hidrofílica de la molécula.

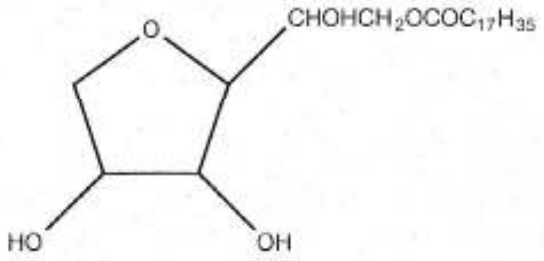
Al variar las proporciones relativas de los grupos hidrofílico e hidrofóbico se pueden obtener muchos productos diferentes.

Si predomina el componente hidrofóbico de la molécula, el surfactante será liposoluble y no se concentrará en la superficie de contacto aceite/agua, sino que tenderá a migrar hacia el interior de la fase oleosa. De igual modo, el surfactante hidrosoluble migrará hacia la fase oleosa, alejándose de la superficie de contacto aceite/agua. El mejor tipo de surfactante no iónico que se puede usar es aquel que tiene un equilibrio entre los grupos hidrofóbico e hidrofílico. Como alternativa se podrían usar dos emulgentes, uno hidrofílico y otro hidrofóbico. La cohesión entre sus cadenas hidrocarbonadas mantendrá entonces ambos tipos en la superficie de contacto aceite/agua.

Glicol y ésteres de glicerol. El monoesterato de glicerilo (un éster polihídrico de un ácido graso alcohol) es un material fuertemente hidrofóbico que produce emulsiones w/o débiles. La adición de pequeñas cantidades de sales de sodio, potasio o trietanolamina de los ácidos grasos adecuados producirá un monoesterato de glicerilo «autoemulsionable», que es un emulsionante o/w útil. La monoestearina autoemulsionable es un monoesterato de glicerilo al que se han añadido jabones aniónicos (habitualmente, oleato o estearato). Esta combinación se usa para estabilizar la loción de hidrocortisona.

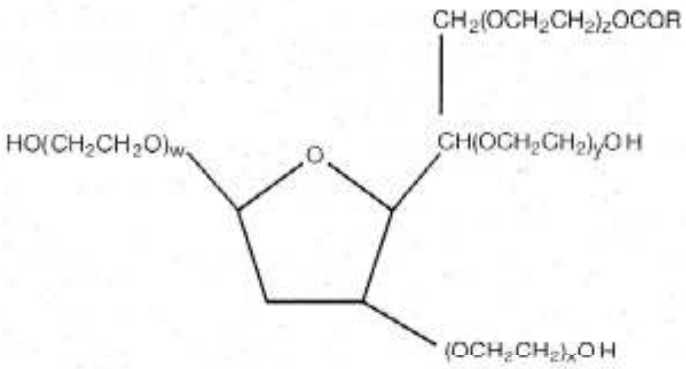
Otros ésteres polihídricos de ácido graso alcohol también existen en forma pura o en forma «autoemulsionable» con pequeñas proporciones de un emulsionante primario, como son el monooleato de glicerilo, el monoestearato de dietilenglicol y el monooleato de propilenglicol.

Ésteres de sorbitano. Se producen por esterificación de uno o más grupos hidroxilo de sorbitano con los ácidos láurico, oleico, palmítico o estéarico. La estructura del monoestearato de sorbitano es la siguiente:



Esta gama de surfactantes muestra propiedades lipofílicas y tiende a formar emulsiones w/o. No obstante, son mucho más utilizados junto a polisorbatos para producir emulsiones o/w o w/o.

Polisorbatos. Los derivados polietilenglicol de los ésteres de sorbitano generan polisorbatos, que tienen la siguiente fórmula general.



donde R representa una cadena de ácido graso. Las variaciones en el tipo de ácido graso usado y en el

número de grupos oxietileno de las cadenas de polietilenglicol producirán varios productos de diferentes solubilidades en aceite y agua. Por ejemplo, el monooleato de sorbitano polioxietileno 20 contiene 20 grupos de oxietileno en la molécula, número que no se debe confundir con el que se incluye dentro del nombre oficial (polisorbato 80) o en el nombre comercial (Tween 80), que se incluye para identificar el tipo de ácido graso de la molécula.

En general, los polisorbatos se usan junto al correspondiente éster de sorbitano para formar una película condensada compleja en la superficie de contacto aceite/agua (véase formulación con el método HLB, antes).

Otros materiales liposolubles no iónicos, como el monoesterato de glicerol, el alcohol cetílico o estearílico o el monoestearato de propilenglicol, pueden incorporarse con los polisorbatos para producir preparados «autoemulsionables». Por ejemplo, Polawax contiene alcohol cetílico con un éster de sorbitano polioxietileno. Los polisorbatos son compatibles con la mayoría de los materiales aniónicos, catiónicos y no iónicos. Tienen un pH neutro y son estables ante los efectos del calor, del cambio de pH y las concentraciones altas de electrólitos. Su baja toxicidad les hace adecuados para el uso oral y algunos también se usan en preparados parenterales. Por otro lado, tienen la desventaja de su sabor desagradable y se deben tomar precauciones cuando se seleccione el conservante adecuado, ya que muchos se inactivan al formar complejos con los polisorbatos.

Éteres poliglicólicos de alcoholes grasos. Se trata de productos de condensación de polietilenglicol y alcoholes grasos, habitualmente cetílico o estearílico:

$$ROH + (CH_2CH_2O)_n \rightarrow RO(CH_2CH_2O)_nH$$

donde R es una cadena de alcohol graso.

Quizás el más utilizado sea el éter cetoestearílico de macrogol (22) o cetomacrogol 1.000, que es el éter monocetílico de polietilenglicol. Se trata de un emulgente hidrosoluble o/w muy útil, pero debido a su elevada solubilidad en agua es necesario incluir un emulsionante liposoluble coadyuvante cuando se formulan las emulsiones. La pomada emulsionante de cetomacrogol incluye cetomacrogol 1.000 y alcohol cetoestearílico y se usa para estabilizar las cremas de cetomacrogol.

También se pueden producir con grupos polioxietileno más cortos como emulsionantes lipofílicos w/o. Las combinaciones de éteres lipofílicos e hidrofílicos se pueden usar juntas para producir emulsiones estables.

Estos materiales pueden formar sales si se añaden concentraciones altas del electrólito, pero son estables en un intervalo amplio de pH.

Ésteres poliglicólicos de ácidos grasos. Los ésteres estearato o los estearatos polioxilo son los más utilizados dentro de este tipo de emulgentes. El estearato polioxietileno 40 (en el que 40 representa el número de unidades oxietileno) es un material hidrosoluble que a menudo se usa con alcohol estearílico para producir emulsiones o/w.

Poloxalcoles. Los poloxalcoles son copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno que tienen la fórmula general:

$$OH(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_a$$

y abarcan un grupo muy amplio de compuestos, algunos de los cuales se usan como agentes emulsionantes para las emulsiones grasas de uso intravenoso.

Alcoholes grasos superiores. Los miembros hexadecilo (cetilo) y octadecilo (estearilo) de esta serie de alcoholes monohídricos alifáticos saturados son útiles como agentes emulsionantes coadyuvantes. Parte de su efecto estabilizador deriva de su capacidad para aumentar la viscosidad de la preparación, con lo que se retarda el corte. El alcohol cetoestearílico también formará unas películas interfaciales complejas con agentes tensioactivos hidrofílicos, como laurilsulfato sódico, cetrimida o cetromacrogol 1.000, estabilizando de esta forma las emulsiones o/w.

Surfactantes anfotéricos

Este tipo posee grupos de carga tanto positiva como negativa, dependiendo del pH del sistema. Son catiónicos a un pH bajo y aniónicos a un pH alto. Aunque no son muy utilizados como agentes emulsionantes, lecitina, por ejemplo, se usa para estabilizar las emulsiones grasas de uso intravenoso.

Materiales naturales y derivados

Los materiales de origen natural adolecen a menudo de dos desventajas principales: muestran una variación de la composición considerable entre lotes y, con ello, de sus propiedades emulsionantes, y pueden ser susceptibles al crecimiento de bacterias y mohos. Por estos motivos, no son muy utilizados en los productos fabricados que requieran un periodo de validez prolongado, sino más bien para emulsiones de uso extemporáneo diseñadas para el uso a los pocos días de su fabricación.

Polisacáridos

El agente emulsionante más importante de este grupo es la goma arábiga, que estabiliza emulsiones o/w al formar una película multimolecular fuerte que rodea cada glóbulo de aceite y, por tanto, retarda la coalescencia por la presencia de una barrera hidrofílica entre las fases de aceite y agua.

Debido a su baja viscosidad, el corte se producirá fácilmente y, por tanto, se puede incluir también un agente suspensor, como tragacanto o alginato sódico. Debido a su naturaleza pegajosa, el uso de goma arábiga se limita a productos de uso interno.

Polisacáridos semisintéticos

Para reducir los problemas que se asocian con la variación entre lotes, existen derivados semisintéticos como emulgentes o/w o estabilizadores.

Se comercializan varios grados de metilcelulosa y carmelosa sódica, que ejercen su acción de un modo similar a goma arábiga.

Por ejemplo, metilcelulosa 20 se usa en una concentración al 2% para estabilizar la emulsión de parafina líquida oral.

Sustancias que contienen esteroles

La cera de abeja, la grasa de lana y los alcoholes de lana se usan para la formulación de emulsiones. La cera de abeja se usa principalmente en cremas cosméticas de tipo tanto o/w como w/o, junto a bórax. Debido a la toxicidad sistémica del ácido bórico y sus sales, el uso de los preparados con cera de abeja y bórax es escaso, aunque la cera de abeja se usa como estabilizador de cremas w/o.

La grasa de lana (lanolina anhidra) consiste principalmente en alcoholes grasos normales con ésteres de ácido graso de colesterol y otros esteroles. Formará emulsiones w/o con una concentración baja de la fase dispersa y también puede incorporarse por sus propiedades emolientes. Algunos sujetos son sensibles a este material, que no es muy utilizado debido a su olor característico y a la necesidad de incorporar antioxidantes. Sin embargo, se encuentra en concentraciones bajas en muchas pomadas donde sus propiedades absorbentes de agua son de gran valor. Se puede emplear como un estabilizador de emulsiones con un agente emulsionante primario, por ejemplo, con oleato cálcico en la loción oleosa de calamina, con cera de abeja en la crema proflavina y con alcohol cetoestearílico en la crema de cinc y la crema de ictamol.

Como la grasa de lana tiene algunas propiedades ideales, se ha intentado mejorar sus otras características, menos deseables, con una modificación física y química. Se han desarrollado procesos que incluyen la hidrogenación y fraccionamiento, con cierto éxito. También se ha convertido, por reacción con óxido de etileno, en varios derivados polioxietileno de lanolina. Estos productos no iónicos son principalmente hidrosolubles y se usan como emulgentes o/w que poseen las propiedades emolientes.

El principal agente emulsionante de la grasa de lana son los alcoholes de lana, que consisten principalmente en colesterol junto a otros alcoholes. Es un emulgente w/o eficaz, más potente que la grasa de lana y se usa en la formulación de pomada hídrica. También se incorpora como pomada de alcoholes de lana en otras bases de pomada que, aunque no son emulsiones, se mezclarán fácilmente con las secreciones acuosas de la piel y se lavarán fácilmente de ella. Los alcoholes de lana no tienen el mismo olor fuerte que la grasa de lana, pero requieren la presencia de un antioxidante.

Sólidos finamente triturados

Algunos sólidos finamente triturados se pueden adsorber en la superficie de contacto aceite/agua, formando una película coherente que impide físicamente la coalescencia de los glóbulos dispersos. Si las partículas se humedecen preferentemente con la fase acuosa, se obtendrán productos o/w, mientras que la humectación preferencial con el aceite producirá emulsiones w/o.

Las arcillas montmorillonita (como bentonita y silicato de aluminio magnesio) y el dióxido de silicona coloidal se usan principalmente para uso externo. Los hidróxidos de aluminio y magnesio se usan internamente. Por ejemplo, parafina líquida y la emulsión oral de hidróxido de magnesio BP se estabilizan con la incorporación de hidróxido de magnesio.

Otros aditivos de la formulación

Tampones

Puede ser necesaria la inclusión de tampones (véanse los Capítulos 3, 21 y 35) para mantener la estabilidad química, controlar la tonicidad y garantizar la compatibilidad fisiológica. No obstante, hay que recordar que la adición de electrólitos puede tener efectos profundos sobre la estabilidad física de las suspensiones y emulsiones.

Modificadores de la densidad

Si se efectúa una revisión cuantitativa de la ley de Stokes (Capítulo 6) se puede ver que si las fases dispersa y continua tienen la misma densidad, no se producirá la sedimentación o corte. Se pueden conseguir modificaciones pequeñas de la fase acuosa de una suspensión o emulsión si se incorporan sacarosa, dextrosa, glicerol o propilenglicol, pero debido a los diferentes coeficientes de expansión sólo es posible en un intervalo de temperatura pequeño.

Humectantes

Glicerol, polietilenglicol y propilenglicol son ejemplos de humectantes adecuados que se pueden incorporar en una concentración en torno al 5% en suspensiones acuosas para aplicación externa. Se usan para impedir que el producto se seque después de su aplicación sobre la piel.

También se pueden añadir a una formulación de emulsión para reducir la evaporación de agua, ya sea en el producto envasado cuando se retira el cierre o de la superficie de la piel después de su aplicación. De hecho, si se usa por vía tópica, las concentraciones altas pueden extraer la humedad de la piel y deshidratarla.

Antioxidantes

Antes de incluir un antioxidante en formulaciones de emulsión, es esencial garantizar que su uso no está restringido en el país en que se desee vender el producto.

El hidroxianisol butilado (BHA) es un producto muy utilizado en Inglaterra para la protección de aceites fijos y grasas en concentraciones hasta el 0,02% y en algunos aceites esenciales hasta el 0,1%. Un antioxidante similar es el hidroxitolueno butilado (BHT), que se recomienda como alternativa a tocoferol en una concentración de 10 ppm para estabilizar la parafina liquida. Otros antioxidantes muy utilizados para la formulación de emulsiones incluyen ésteres propilo, octilo y dodecilo del ácido gálico, recomendados para su uso hasta concentraciones hasta el 0,001% para aceites fijos y grasas y hasta el 0,1% para aceites esenciales.

La eficiencia de un antioxidante en un producto dependerá de muchos factores, incluida su compatibilidad con otros componentes, su coeficiente de partición aceite/agua, su grado de solubilización dentro de las micelas del emulgente y su adsorción sobre el envase y su cierre. Por tanto, hay que tener en cuenta que la elección del antioxidante y la concentración a la que se va a utilizar sólo puede determinarse estudiando su eficacia en el producto definitivo y en el envase en el que el producto se va a vender.

Aromatizantes, colorantes y perfumes

El uso de estos componentes se comenta en el Capitulo 21 y la información se puede aplicar directamente a la formulación de suspensiones y emulsiones.

Puede ocurrir la adsorción de estos materiales en las superficies de la fase dispersada de una suspensión y su concentración eficaz en la solución puede reducirse significativamente debido a la alta superficie de los polvos dispersados en este tipo de formulación. Cuanto más fino sea el grado de subdivisión de la fase dispersa, más pálido puede aparecer el color del producto para una concentración dada del colorante.

También hay que tener en cuenta que la inclusión de estos adyuvantes puede alterar las características físicas de las suspensiones y emulsiones. Tanto la presencia de electrólitos como su efecto sobre el pH pueden influir en el grado de floculación.

Edulcorantes

Los edulcorantes adecuados se comentan en el Capitulo 21. Una concentración alta de sacarosa, sorbitol o glicerol, que mostrarán propiedades newtonianas, puede afectar negativamente a las propiedades reológicas de la suspensión. Los edulcorantes sintéticos pueden ser sales y afectar al grado de floculación.

Conservación de las suspensiones y emulsiones

Conservación de las suspensiones

La sección en la que se trata la conservación de emulsiones también es aplicable a la formulación de suspensiones. Es esencial que se incluya un conservante adecuado, en particular si se van a utilizar materiales de origen natural. Se utiliza para prevenir el crecimiento de microorganismos que pudieran estar presentes en la materia prima o que se introducen en el producto durante el uso. Algunos de los productos naturales, en particular si se aplican sobre la piel lesionada, deben esterilizarse antes de su uso. Por ejemplo, bentonita puede contener *Clostridium tetani*, pero se puede esterilizar calentando el polvo seco a 160 °C durante 1 hora o por autoclavado de las dispersiones acuosas.

Como sucede con la formulación de emulsión, se deben tomar precauciones para comprobar el alcance de la inactivación del sistema conservante por la interacción con otros excipientes. La solubilización de los agentes humectantes, la interacción con polímeros o la adsorción sobre los sólidos suspendidos, en particular caolín o trisilicato de magnesio, puede reducir la disponibilidad de los conservantes.

Conservación de las emulsiones

Los problemas que se asocian al crecimiento de microorganismos en los productos farmacéuticos se comentan en el Capitulo 43. Estos factores microbiológicos que tienen una importancia especifica para la estabilidad de las emulsiones se comentan más adelante en este capítulo. A continuación se exponen las razones por las que es necesario incluir un conservante en una formulación de emulsión.

Por desgracia, no hay una forma teórica de elegir el sistema conservante adecuado, basándose los únicos métodos fiables en los resultados de las pruebas de provocación adecuadas. Estos métodos de estudio de la actividad del conservante se encuentran en los compendios oficiales, pero esencialmente consisten en la adición a los productos en estudio de una mezcla de bacterias grampositivas y gramnegativas, levaduras y hongos, comparando su supervivencia con la encontrada en una muestra de control que no contiene conservante.

Las características deseables de un conservante adecuado para usar en la emulsión son:

- Un amplio espectro frente a todas las bacterias, levaduras y hongos.
- Una actividad bactericida mejor que bacteriostática. Un conservante que tenga una actividad bacteriostática mínima puede perderla si se producen cambios físicos o químicos en el sistema.
- Ausencia de actividad tóxica, irritante o sensibilizante.
- Hidrosolubilidad alta. Como el crecimiento de los microorganismos se produce en la fase acuosa, es importante que el conservante tenga un coeficiente de partición aceite/agua bajo. Cuanto más polar sea la fase oleosa, más difícil es conservar el producto adecuadamente, debido

a la solubilidad del conservante en ambas fases. Si el conservante es más soluble en aceite que en agua, al aumentar la proporción de aceite disminuirá la concentración de la fase acuosa. Se dejará un margen por este motivo cuando se elijan los cocientes de fase-volumen.

- Compatibilidad con los demás componentes y con el envase. Algunos conservantes son incompatibles con determinados grupos del agente emulsionante. Por ejemplo, los fenoles y los ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico formarán complejos con algunos emulgentes no iónicos debido a la reacción con los grupos oxietileno o por solubilización dentro de las micelas del exceso de surfactante. En muchos casos, es posible determinar la concentración correcta del conservante en el producto usando una valoración química, aunque parte del mismo no esté disponible para la actividad microbiana. Si parte del conservante añadido ha sido inactivado, se podrá superar este problema aumentando la cantidad de conservante en el producto para conseguir una concentración satisfactoria del conservante libre en la fase acuosa. Es importante garantizar que, durante la fabricación, el conservante se añada después de que el emulgente se haya concentrado en la superficie de contacto aceite/agua.
- Estabilidad y eficacia en un intervalo amplio de pH y temperatura.
- Ausencia de color y olor.
- Conservación de la actividad en presencia de un gran número de microorganismos. La captación del conservante por las células bacterianas puede deplecionar la concentración del conservante en la solución, haciendo que sea insuficiente para mantener la actividad bactericida adecuada.

Debido a los sistemas complejos implicados y a los muchos factores que hay que tener en cuenta, es necesario estudiar la eficiencia de un nuevo conservante en el producto terminado y el envase, utilizando los métodos de provocación adecuados.

Los conservantes más usados en las emulsiones son el ácido benzoico y el ácido sórbico y sus sales, los ésteres *p*-hidroxibenzoico, clorocresol, fenoxietanol, bronopol, compuestos de amonio cuaternario y, en menor grado, mercuriales orgánicos. La elección inicial dependerá de la vía de administración del producto en función de la irritación y toxicidad de algunos conservantes. Se pueden encontrar más detalles sobre el uso de conservantes en las emulsiones en el Capítulo 42.

Hay que tener en cuenta que ningún conservante muestra por sí solo todas las propiedades deseables que se han expuesto anteriormente. En muchos casos se requiere usar combinaciones, entre las que la más usada es una mezcla de metil y propil *p*-hidroxibenzoatos en una relación de 10:1.

ESTABILIDAD FÍSICA DE LAS SUSPENSIONES

La estabilidad física de una suspensión se valora normalmente midiendo su velocidad de sedimentación, el volumen final o la altura del sedimento y la facilidad de redispersión del producto.

Los dos primeros parámetros se pueden evaluar fácilmente midiendo el volumen inicial total o la altura de la suspensión (V_0) y el volumen o altura del sedimento (V_t), como se ve en la Figura 23.1. Al trazar los valores de V_t/V_0 frente al tiempo en una serie de formulaciones de prueba (siendo todos los valores iniciales iguales a la unidad), se puede ver, al analizar la pendiente de cada línea, qué suspensión muestra la velocidad de sedimentación más baja. Cuando el valor de V_t/V_0 se hace constante, indica que la sedimentación ha terminado.

Otra posibilidad es usar el valor de floculación, que es el cociente entre el volumen o altura final del sedimento y el volumen o altura de la película totalmente sedimentada del mismo sistema que se ha desfloculado.

Se intentará equiparar el potencial zeta de las partículas en suspensión con la estabilidad física, en particular con el grado de floculación, del sistema usando una electroforesis.

La facilidad de redispersión del producto se puede evaluar cualitativamente agitando simplemente el producto en su envase. El uso del agitador mecánico eliminará las variaciones de la habilidad de agitación.

ESTABILIDAD FÍSICA DE LAS EMULSIONES

Una emulsión estable es aquella en la que los glóbulos dispersos conservan su carácter inicial y se mantienen distribuidos uniformemente en toda la fase continua. Se pueden encontrar distintas desviaciones con respecto a esta conducta ideal. En el Capítulo 6 se incluyen algunas explicaciones de la estabilidad de la emulsión y en esta sección nos concentraremos en los métodos de mejora de la estabilidad de la emulsión en la práctica.

Corte de la emulsión y cómo evitarlo

Se trata de la separación de la emulsión en dos regiones, una de las cuales es más rica en fase dispersa que la otra. Un ejemplo sencillo es la leche cortada, cuando los glóbulos de grasa ascienden lentamente hacia la parte superior del producto. No se trata de un problema grave de inestabilidad, ya que la dispersión uniforme puede recuperarse simplemente si se agita la emulsión. No obstante, no es deseable porque existe una probabilidad más alta de coalescencia de las gotas

debido a su estrecha proximidad entre sí. Además, una emulsión cortada no es elegante y, si no se agita adecuadamente, existe el riesgo de que el paciente no reciba la dosis correcta.

Si se aplica cualitativamente la ley de Stokes, se verá que la velocidad de corte puede reducirse con los métodos siguientes.

Producción de una emulsión de gotas de pequeño tamaño

Este factor depende habitualmente del método de fabricación. Un agente emulsionante eficiente no sólo estabilizará la emulsión, sino que facilitará el proceso real de emulsión para dar un producto que tenga un tamaño pequeño de los glóbulos.

Aumento de la viscosidad de la fase continua

Muchos agentes emulsionantes coadyuvantes, en particular los coloides hidrofílicos, son potenciadores de la viscosidad y esta propiedad forma parte de la capacidad emulsionante. Por ejemplo, la inclusión de metilcelulosa reducirá la movilidad de las gotas dispersadas en una emulsión o/w. La adición de parafina blanda tendrá el mismo efecto sobre las gotas de agua en una emulsión w/o.

El almacenamiento del producto en una baja temperatura (pero por encima del punto de congelación) aumentará la viscosidad de la fase continua y también reducirá la energía cinética del sistema. Con ello disminuirá la velocidad de migración de los glóbulos de la fase dispersa. Sin embargo, es poco prudente confiar únicamente en este método de control del corte, ya que las condiciones de almacenamiento después de la venta del producto quedan fuera del control del fabricante.

Reducción de la diferencia de densidad entre las dos fases

El corte de la emulsión se podría prevenir si las densidades de ambas fases fueran idénticas. En la práctica, este método no se usa nunca porque sólo se podría conseguir en un intervalo de temperatura pequeño debido a las diferencias de los coeficientes de expansión entre los componentes diferentes.

Control de la concentración de la fase dispersa

No es fácil estabilizar una emulsión que contenga menos de un 20% de fase dispersa, ya que el corte puede producirse con facilidad. Una concentración más alta de la fase dispersa podría constituir un obstáculo para el movimiento de las gotas y, en consecuencia, daría lugar a la reducción de la velocidad de cortado. Aunque teóricamente es posible incluir como mucho hasta el 74% de una fase interna, se encuentra habitualmente que se produce una inversión de fase aproximadamente en el 60%.

Por último, hay que tener en cuenta que algunos de los factores mencionados anteriormente están relacionados entre sí. Por ejemplo, la homogeneización de la emulsión disminuiría el tamaño del glóbulo y, al aumentar con ello su número, aumentar la viscosidad del producto.

Prevención de la floculación

La floculación implica la agregación de los glóbulos dispersos en agrupaciones laxas dentro de la emulsión. Las gotas individuales mantienen su identidad, pero cada agrupación se comporta físicamente como una unidad.

Como ya hemos visto, con ello aumentaría la velocidad de corte de la emulsión. Como la floculación debe preceder a la coalescencia, cualquier factor que impida o retrase la floculación mantendría, en consecuencia, la estabilidad de la emulsión.

La floculación en el mínimo secundario (véase Figura 6.3) se produce fácilmente y no se puede evitar. La redispersión puede conseguirse fácilmente mediante agitación, aunque la floculación mínima primaria es más importante y su redispersión no es tan sencilla.

La presencia de una densidad de carga elevada en las gotas dispersadas garantizará la presencia de una barrera de alta energía y, por tanto, reducirá la incidencia de floculación en el mínimo primario. Se deben tomar precauciones para garantizar que se tienen en cuenta los efectos de los iones del producto en las fases iniciales del proceso de formulación, lo que es particularmente importante cuando se formulan emulsiones para nutrición parenteral que contengan concentraciones altas de electrólitos (Washington, 1990).

Coalescencia (rotura, agrietamiento)

La coalescencia de los glóbulos de aceite en una emulsión de o/w encuentra como resistencia la presencia de una capa fuerte mecánicamente adsorbida de emulsionante que rodea cada glóbulo, lo que se consigue con la presencia de una monocapa mixta condensada de emulgentes lipofílicos e hidrofílicos, o como una película multimolecular de un material hidrofílico. La hidratación de cualquiera de estos tipos de película impedirá el drenaje de agua entre los glóbulos adyacentes, paso necesario antes de la coalescencia. Cuando dos glóbulos se acercan entre sí, su proximidad hace que sus superficies adyacentes se aplanen. Como un cambio de la forma de esfera a cualquier otra forma da lugar a que aumente la superficie y, por tanto, la energía libre total superficial, habrá una resistencia frente a esta distorsión del glóbulo y se retardará el drenaje de la película de la fase continua entre los dos glóbulos.

La presencia de cadenas hidrocarbonadas largas y cohesivas que se proyectan hacia el interior de la fase oleosa prevendrá la coalescencia en una emulsión w/o.

INESTABILIDAD QUÍMICA DE LAS EMULSIONES

Aunque no es posible enumerar todas las posibles incompatibilidades, los siguientes puntos generales ilustrarán los problemas químicos más frecuentes que pueden causar la coalescencia de una emulsión.

Es necesario garantizar que cualquier sistema emulgente usado no sólo sea física sino también químicamente compatible con el principio activo y con los demás componentes de la emulsión. Los agentes emulsionantes iónicos, por ejemplo, son incompatibles habitualmente con los materiales de carga opuesta. Los emulgentes aniónicos y catiónicos son, en consecuencia, mutuamente incompatibles.

Ya se ha demostrado que la presencia de electrólitos puede influir en la estabilidad de una emulsión, ya sea por:

- Reducción de la energía de interacción entre los glóbulos adyacentes.
- Efecto de desalinización, por el cual las concentraciones altas de electrólitos pueden quitar los agentes emulsionantes de sus capas hidratadas y, con ello, provocar su precipitación.

En algunos casos puede producirse la inversión de fase en lugar del corte de la emulsión. Si, por ejemplo, se usa un jabón de sodio para estabilizar una emulsión o/w, entonces la adición de un electrólito divalente, como el cloruro cálcico, puede formar el jabón cálcico, que estabilizará una emulsión w/o.

Los emulgentes también pueden precipitar por la adición de materiales en los que son insolubles. Puede producirse la precipitación de coloides por la adición de alcohol, motivo por el cual se deben tomar precauciones si se van a incluir tinturas en las formulaciones de emulsión.

Los cambios de pH también pueden provocar la rotura de las emulsiones. Los jabones sódicos pueden reaccionar con los ácidos para producir el ácido graso libre y la sal sódica del ácido. Por tal motivo, las emulsiones estabilizadas por jabón se formulan habitualmente en un pH alcalino.

Oxidación

Muchos de los aceites y grasas usados en la formulación de emulsión son de origen animal o vegetal y pueden ser susceptibles a la oxidación por el oxígeno atmosférico o por acción de los microorganismos. El enranciamiento resultante se manifiesta por la formación de productos de degradación de olor y sabor desagradables. Estos problemas también pueden producirse con ciertos agentes emulsionantes, como la grasa de lana o los alcoholes de lana. La oxidación de origen microbiológico se controla con conservantes antimicrobianos y para la oxidación atmosférica se usan agentes reductores o, más habitualmente, antioxidantes. En este mismo capítulo se han comentado algunos ejemplos.

Contaminación microbiológica

La contaminación de las emulsiones por microorganismos puede afectar negativamente a las propiedades fisicoquímicas del producto, provocando problemas como la producción de gas, cambios en su color y olor, hidrólisis de grasas y aceites, cambios de pH en la fase acuosa y rotura de la emulsión. Incluso aunque no haya signos visibles de contaminación, una emulsión puede contener muchas bacterias y, si entre ellas se incluyen patógenos, pueden constituir un grave riesgo para la salud. La mayoría de los hongos y muchas bacterias se multiplicarán fácilmente en la fase acuosa de una emulsión a temperatura ambiente y muchos hongos también tolerarán un amplio intervalo de pH. Algunos coloides hidrofílicos, que son muy utilizados como emulsionantes, pueden proporcionar un medio nutritivo adecuado para bacterias y hongos. Las especies del género *Pseudomonas* pueden utilizar polisorbatos, hidrocarburos alifáticos y otros compuestos. Algunas especies de *Aspergillus* y *Rhizopus* pueden usar algunos aceites fijos, incluido el aceite de cacahuete, y algunas especies de *Penicillium* usan parafina líquida.

Hay unos pocos emulgentes, en particular los de origen natural, que pueden introducir una contaminación importante en los productos en los que se van a usar. Como las bacterias pueden reproducirse en los lechos de resina, el agua desionizada puede no ser satisfactoria e incluso el agua destilada, si se almacena incorrectamente después de su obtención, puede ser otra fuente de contaminación. Las emulsiones de aceite en agua tienden a ser más sensibles al deterioro microbiano que los productos de agua en aceite ya que, en este último caso, la fase oleosa continua actúa como barrera ante la diseminación de los microorganismos a través del producto y cuanta menos agua haya, menor será el crecimiento posible.

Por tanto, es necesario incluir un agente antimicrobiano para prevenir el crecimiento de cualquier microorganismo que pudiera contaminar el producto. Los candidatos adecuados se comentan en el Capítulo 42.

Condiciones adversas de almacenamiento

Las condiciones adversas de almacenamiento también pueden provocar la inestabilidad de la emulsión. Ya se ha explicado que un aumento de la temperatura provocará un aumento de la velocidad de corte, debido al descenso de la viscosidad aparente de la fase continua. El aumento de la temperatura también provocará un aumento del movimiento cinético, tanto de las gotas dispersadas como del agente emulsionante en la superficie de contacto aceite/agua. Este efecto sobre la fase dispersa permitirá que la barrera de energía sea fácil-

mente superada y, por tanto, aumentará el número de colisiones entre los glóbulos. Un aumento de movimiento del emulgente dará lugar a una monocapa más expandida y, como la coalescencia es más probable, algunos agentes emulsionantes macromoleculares también pueden coagular con un aumento de temperatura. En el otro extremo, la congelación de la fase acuosa producirá cristales de hielo que pueden ejercer una presión inusual sobre los glóbulos dispersados y su capa adsorbida de emulgente. Además, el electrólito disuelto puede concentrarse en el agua no congelada y afectar a la densidad de carga de los glóbulos. Algunos emulgentes también pueden precipitar a bajas temperaturas.

El crecimiento de microorganismos dentro de la emulsión puede provocar su deterioro y, por tanto, es esencial que estos productos estén protegidos en la medida de lo posible de la entrada de microorganismos durante la fabricación, almacenamiento y uso, y que contengan conservantes adecuados.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Métodos que valoran la estabilidad

Examen macroscópico

La estabilidad física de una emulsión se puede evaluar examinando el grado de corte o coalescencia que se produce durante un periodo de tiempo, para lo cual se calcula la relación entre el volumen de la parte cortada o separada de la emulsión y el volumen total. Estos valores se pueden comparar con los de diferentes productos.

Análisis del tamaño de los glóbulos

Si el tamaño medio del glóbulo aumenta con el tiempo (al tiempo que disminuye su número), puede asumirse que la causa es una coalescencia. Por tanto, es posible comparar las tasas de coalescencia para varias formulaciones de emulsión con este método. Los más utilizados son el examen microscópico o los dispositivos electrónicos de recuento de partículas, como el contador Coulter, o la determinación del tamaño por difracción con láser.

Cambios de la viscosidad

Ya se ha demostrado que hay muchos factores que influyen en la viscosidad de las emulsiones. Cualquier variación en el tamaño o número de los glóbulos o en la orientación o migración del emulsionante en un periodo de tiempo, puede detectarse por el cambio de la viscosidad aparente. Los métodos y equipos adecuados se describen con detalle en el Capítulo 4.

Con frecuencia, para comparar las estabilidades relativas de varios productos similares es necesario acelerar los procesos de corte y coalescencia, lo que puede conseguirse con uno de los métodos siguientes.

Pruebas de estabilidad en condiciones extremas

Para evaluar la estabilidad física de las suspensiones y emulsiones, es útil el examen macroscópico y la medición de la viscosidad aparente. Además, para las emulsiones, la evaluación microscópica de la distribución del tamaño de glóbulos y su número aportará más datos sobre los cambios de la estabilidad física.

Almacenamiento a temperaturas adversas

Una evaluación de estos parámetros en temperaturas elevadas para emulsiones y suspensiones groseras daría una indicación más rápida de la importancia del grado de inestabilidad, pero es esencial correlacionar estos resultados con los procedentes de suspensiones almacenadas a temperatura ambiente.

Ciclos de temperatura. Al exagerar las fluctuaciones de temperatura a las que está sujeto el producto en condiciones de almacenamiento normal, puede ser posible comparar las estabilidades físicas de una serie de suspensiones o emulsiones. Se han usado con éxito los ciclos de temperatura que consisten en el almacenamiento durante varias horas a 40 °C seguidos por la refrigeración o congelación hasta que la inestabilidad se haga evidente. La formación continua y fusión de pequeños cristales de hielo interrumpirá la capa adsorbida del emulgente de la superficie de contacto aceite/agua y cualquier debilidad de la estructura de la película será rápidamente evidente. De igual modo, se pueden usar fluctuaciones normales de temperatura, pero con una frecuencia mayor de sólo unos minutos en cada extremo. Este método de estudio de estabilidad en condiciones extremas es particularmente útil para la evaluación del crecimiento de cristales en suspensiones. La medición del tamaño de partículas se realiza habitualmente con el microscopio, con difracción con láser o con un contador Coulter. Desde luego, es importante garantizar que lo que se mide es cada partícula individual y no cada flóculo.

Centrifugación

Un análisis cualitativo de la ley de Stokes (Capítulos 4 y 10) indicaría que la centrifugación es un método adecuado para aumentar artificialmente la velocidad de sedimentación de una suspensión. De nuevo, no siempre es posible predecir exactamente la conducta de un sistema de este tipo cuando se almacena en condiciones normales a partir de los datos obtenidos después de este tipo de estudio en condiciones extremas. El proceso de centrifugación puede destruir la estructura de un sistema floculado, que se mantendría intacto en condiciones de almacenamiento normales. El sedimento for-

mado estaría firmemente asentado y sería difícil de redispersar, tanto si la suspensión inicial estaba desfloculada como si no. Sin embargo, este método daría una indicación útil de las estabilidades relativas de una serie de productos de prueba, en particular si se usa con velocidades no superiores a 200-300 rpm.

Valoración reológica

Aunque las mediciones de la viscosidad aparente también se usan como herramienta para evaluar la estabilidad física, las fuerzas de cizallamiento elevadas implicadas también pueden destruir la estructura de una suspensión o emulsión. Las velocidades de cizallamiento muy bajas, cuando se utiliza por ejemplo un viscómetro de Brookfield con soporte Helipath, pueden indicar el cambio de la estructura del sistema después de varios tiempos de almacenamiento. En cuanto a las suspensiones, puede ser posible combinar los resultados de las técnicas de sedimentación con los de las evaluaciones reológicas.

La medición de la viscosidad aparente residual después de fragmentar la estructura de la suspensión se puede usar como un procedimiento de control de calidad rutinario después de la fabricación.

FABRICACIÓN DE SUSPENSIONES

Es importante garantizar inicialmente que el polvo que se va a suspender se encuentra en un grado adecuadamente fino de subdivisión para garantizar una biodisponibilidad adecuada, una velocidad de sedimentación mínima y un carácter impalpable. El equipo adecuado de reducción del tamaño y las ventajas relativas del molido húmedo y seco se describen en el Capítulo 11.

Para la preparación extemporánea de suspensiones a pequeña escala, el fármaco pulverizado puede mezclarse con el agente suspensor y parte del vehículo usando una mano y un mortero. En esta etapa, también puede ser necesario incluir un agente humectante para facilitar la dispersión. Los demás componentes solubles se disuelven a continuación en otra porción del vehículo, se mezclan con la suspensión concentrada y después se lleva todo hasta un volumen.

A menudo, es preferible preparar primero una dispersión concentrada del agente suspensor, en particular cuando se trabaja a gran escala. Para ello, es mejor añadir el material lentamente al vehículo durante la mezcla. Los mezcladores adecuados se describen en fabricación de emulsiones, pero pueden incluir un tipo de impulsor de mezcladora o un mezclador de turbina. Esta etapa es importante, ya que es necesario garantizar que los aglomerados del agente suspensor se han roto por completo. Si no lo están, la superficie de cada aglomerado se puede gelificar y hacer que el polvo del interior no se humedezca. No obstante, un cizallamiento muy intenso puede destruir la estructura polimérica del agente suspensor y puede ser mejor usar un cizallamiento más suave y después dejar reposar la dispersión hasta que se haya conseguido la hidratación completa. Ésta puede ser instantánea o tardar horas, como sucede con la goma de tragacanto. Si el agente suspensor se mezcla con uno de los componentes hidrosolubles, como sacarosa, también se facilitará la dispersión.

El fármaco que se va a suspender se añade a continuación del mismo modo, junto con el agente humectante. En caso de los fármacos muy hidrofóbicos, la humectación se puede facilitar mezclando bajo una presión reducida, lo que tiene la ventaja adicional de desgasificar el producto y, por tanto, mejorar su aspecto. Ahora se deberían añadir otros componentes, disueltos preferiblemente en una porción del vehículo, y todo se lleva hasta un volumen, si es necesario. Por último, la homogeneización (véase fabricación de emulsiones) garantizaría la dispersión completa del fármaco y la producción de un preparado homogéneo y elegante.

También es posible, aunque es un procedimiento mucho menos usado, suspender un fármaco insoluble precipitándolo en la solución. Esto puede conseguirse por doble descomposición o, si es un ácido débil o una base débil, alterando el pH de su solución o precipitando el fármaco con un disolvente miscible en agua con la adición de agua. Este método puede usarse si se necesita que el fármaco sea estéril, pero se degrada por el calor o irradiaciones. Una forma soluble del fármaco se disuelve en el vehículo adecuado, se esteriliza por filtración y después precipita para formar una suspensión. En circunstancias normales, las suspensiones acuosas pueden autoclavarse, siempre que el proceso no afecte negativamente a la estabilidad física o química.

FABRICACIÓN DE EMULSIONES

Ya se ha explicado que cuanto menores sean los glóbulos de la fase dispersa, más lenta será la velocidad de corte de la emulsión. El tamaño de estos glóbulos también puede afectar a la viscosidad del producto y, en general, se ha encontrado que las mejores emulsiones con respecto a la estabilidad física y la textura muestran un diámetro globular medio entre 0,5 y 2,5 μm. La elección de un equipo adecuado para el proceso de emulsificación depende principalmente de la intensidad de cizallamiento requerida para producir este tamaño de partículas óptimo. No obstante, otras consideraciones incluyen el volumen y viscosidad de la emulsión y la tensión interfacial entre el aceite y el agua. La presencia de surfactantes, que reducirán la tensión interfacial, facilitará el proceso de emulsificación, además de promover la estabilidad de la emulsión.

En muchos casos, la simple mezcla de las fases de aceite y agua con un sistema emulgente adecuado puede ser suficiente para producir emulsiones satisfac-

torias. También se puede efectuar un procesado posterior con un homogeneizador para reducir el tamaño de los glóbulos aún más. La mezcla inicial se puede realizar a pequeña escala usando una mano y un mortero o usando un mezclador dotado con un tipo impulsor de agitador cuyo tamaño y tipo dependerán principalmente del volumen y viscosidad del producto emulsionado.

Se puede conseguir una velocidad de cizallamiento más intensa usando un mezclador de turbina como el mezclador-homogeneizador Silverson. En este tipo de máquina, las hojas del rotor cortas, verticales o anguladas, están encerradas dentro de un anillo fijo perforado y se conectan con un eje central a un motor. Por tanto, los líquidos están sometidos a un cizallamiento intenso provocado inicialmente por las hojas giratorias y después por la descarga forzada a través del anillo perforado. Existen diferentes modelos para varios tamaños de lote hasta varios cientos de litros y pueden incluir modelos en linea.

El recipiente de mezclado también puede contener unas orejuelas para modificar la circulación del líquido y una cubierta para aplicar calentamiento o enfriamiento.

A menudo se usan homogeneizadores después de la mezcla inicial para permitir la producción de glóbulos de menor tamaño. Todo ello funciona sobre el principio de la descarga forzada de la emulsión bajo presión a través de intersticios finos formados por superficies metálicas montadas estrechamente entre sí para proporcionar una acción de cizallamiento intensa.

Si dos líquidos no miscibles se someten a vibraciones ultrasónicas, se producen regiones alternas de compresión y rarefacción. A continuación, se forman cavidades en las regiones de rarefacción que después se colapsarán con una fuerza considerable, provocando la emulsión. La frecuencia requerida de vibración se produce habitualmente por electricidad, pero también existen métodos mecánicos. Por desgracia, este método de emulsificación se limita a la producción a pequeña escala.

Los molinos de coloide también son adecuados para la preparación de emulsiones de base continua. El intenso cizallamiento que sufre el producto entre el rotor y el estator, que pueden tener un grado de separación variable, producirá emulsiones con un tamaño de glóbulo muy pequeño.

Es importante garantizar que los métodos de fabricación desarrollados en una escala de laboratorio pueden ampliarse fácilmente a una producción a gran escala y sin ningún cambio en la calidad del producto.

Durante la fabricación es habitual añadir la fase dispersa a la fase continua durante el mezclado inicial. Los demás componentes se disuelven antes de la mezcla en la fase en la que son solubles. Esto es particularmente importante cuando se preparan emulsiones w/o. No obstante, las emulsiones de aceite en agua se elaboran a veces con la técnica de inversión de fase, en la que la fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa durante el mezclado. Inicialmente se forma una emulsión w/o, pero, a medida que se añade más fase acuosa, la emulsión se invierte para formar el producto deseado.

Este método produce a menudo emulsiones que tienen una media del tamaño de gota muy baja.

En el caso de que cualquiera de los componentes tenga una consistencia sólida o semisólida, se deben fundir antes de la mezcla. También es esencial que la fase acuosa se caliente hasta la misma temperatura para evitar la solidificación prematura de la fase oleosa con agua más fría durante la mezcla, pero antes de que haya tenido lugar la emulsificación. Este método tiene la ventaja de reducir la viscosidad del sistema, permitiendo que las fuerzas de cizallamiento se transmitan a través del producto más fácilmente. Sin embargo, es necesario continuar la agitación durante el proceso de enfriamiento para evitar que se deshaga la emulsión, debido al movimiento cinético aumentado de las moléculas del emulgente en la superficie de contacto aceite y agua.

Los componentes volátiles, incluidos los aromatizantes y perfumes, se añaden habitualmente después de que la emulsión se haya enfriado. Sin embargo, debe ser suficientemente líquidos como para permitir la mezcla adecuada. Los componentes que pueden influir en la estabilidad física de la emulsión, como las soluciones alcohólicas o los electrólitos, requieren la dilución máxima posible antes de añadirlas lentamente y con una mezcla constante.

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN Y EN EMULSIÓN

Liberación de fármacos a partir de suspensiones

Después de la administración oral de una suspensión del fármaco, que ya se encuentra en un estado humedecido, se presenta en los fluidos gastrointestinales en una forma finamente triturada. Por tanto, la disolución se produce inmediatamente. La velocidad de absorción del fármaco en el torrente sanguíneo se consigue habitualmente con más rapidez para el mismo fármaco en una forma posológica sólida, pero no tan rápidamente como para formar una solución. La velocidad de liberación de un fármaco desde una suspensión también depende de la viscosidad del producto. Cuanto más viscoso sea el preparado, es más probable que la liberación del fármaco sea más lenta. Se deben tomar precauciones para garantizar que las características físicas de la suspensión no cambian al añadir el medio ácido, en caso de que afectase a la liberación del fármaco.

Como la velocidad de liberación de un principio activo a partir de una suspensión es habitualmente más lenta que la liberación de la solución, los fármacos se formulan a menudo como suspensiones para inyección

intramuscular, intraarticular o subcutánea para prolongar la liberación del fármaco. Es lo que se conoce como tratamiento depot. Por ejemplo, metilprednisolona, que existe en forma de sal succinato sódico hidrosoluble, puede sintetizarse como un éster acetato insoluble. Después de la inyección intramuscular de una suspensión, la velocidad de liberación se reduce lo bastante como para mantener las concentraciones sanguíneas adecuadas hasta 14 días.

La liberación se producirá aún más lentamente si el fármaco se suspende en un aceite, que después de la inyección se mantendrá como un glóbulo proporcionando una superficie de contacto mínima con el líquido tisular.

Los preparados de liberación mantenida formulados como suspensiones para uso oral son menos frecuentes, pero un ejemplo es el sistema Pennkinetic, que consiste en la formación de complejos con fármacos como hidrocortisona y dextrometorfano con partículas de una resina de intercambio iónico diminutas que, a menudo, están recubiertas con etilcelulosa (Chang, 1992). Después de la ingestión, el fármaco se libera lentamente por intercambio con los iones presentes en el tracto gastrointestinal. Una de las principales dificultades de la formulación de este tipo de producto consiste en garantizar que los iones no se encuentran en ninguno de sus componentes.

Liberación de fármacos a partir de emulsiones

El principal uso comercial de las emulsiones es la administración oral, rectal y tópica de aceites y fármacos liposolubles. Las emulsiones lipídicas son también muy utilizadas para la alimentación intravenosa, aunque la elección del emulgente es muy limitada y el tamaño de los glóbulos debe mantenerse por debajo de 4 μm de diámetro para evitar la formación de émbolos. No obstante, con bastante frecuencia la gran superficie de los glóbulos oleosos dispersados potenciará la velocidad de absorción de los fármacos lipofílicos.

La emulsión también se puede usar como una forma de administración de liberación mantenida. La inyección intramuscular de ciertas vacunas hidrosolubles formuladas como emulsiones w/o puede conseguir una liberación lenta del antígeno y provocar una mayor respuesta de anticuerpos y, en consecuencia, una inmunidad de mayor duración. También se ha demostrado que otros fármacos tienen este efecto, dependiendo su velocidad de liberación principalmente del coeficiente de partición aceite/agua del fármaco y de su velocidad de difusión a través de la fase oleosa.

También es posible formular sistemas de emulsión múltiples en los que la fase acuosa se disperse en gotas oleosas que, a su vez, se dispersan por otra fase externa acuosa, produciendo una emulsión de agua en aceite en agua (w/o/w). Estos productos también se pueden usar para la liberación prolongada de fármacos que se incorporan en la fase acuosa interna. Estos productos tienen la ventaja de mostrar una viscosidad más baja que sus homólogos w/o y, por tanto, son más fáciles de inyectar.

De igual modo, pueden formularse emulsiones o/w/o y también se están investigando como posibles bases de liberación mantenida.

No obstante, las emulsiones múltiples tienden a ser estables sólo durante un periodo de tiempo relativamente corto, aunque el uso de polímeros como alternativa a los agentes tradicionales de emulsificación puede mejorar su estabilidad física (Florence y Whitehill, 1982).

REFERENCIAS

Chang, R.K. (1992) Formulation approaches for sustained release oral suspensions. *Pharm. Tech.* **16**, 134–136.

Ciullo, P.A. (1981) Rheological properties of magnesium aluminium silicate/xanthan gum dispersions. *J. Soc. Cosmetic Chemists*, Sep/Oct, 32.

Florence, A.T. and Whitehill, D. (1982) Stabilisation of water/oil/water multiple emulsions by polymerisation of the aqueous phase. *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 687–691.

Washington, C. (1990) The stability of intravenous fat emulsions in parenteral nutrition mixtures. *Int. J. Pharmaceutics*, **66**, 1–21.

BIBLIOGRAFÍA

Florence, A.T. and Attwood, D. (1998) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd Edn. Macmillan, Basingstoke, Chapter 7: Emulsions, suspensions and other dispersions, pp. 252–307; Chapter 8: Polymers and macromolecules, pp. 308–371.

24
Polvos y gránulos

Malcolm Summers

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Productos en polvo y granulados como formas posológicas 359
Ventajas y desventajas de productos en polvo y granulados 360

Preparados dispensados 360
Polvos en grandes cantidades 360
Polvos dosificados 360
Gránulos en grandes cantidades 361
Gránulos dosificados 361
Polvos finos 361
Insuflaciones 361
Inhaladores de polvo seco 361

Preparados que requieren un tratamiento adicional en el momento de la dispensación 362
Jarabes con antibióticos vía oral 362
Polvos para inyección 362

Bibliografía 362

PRODUCTOS EN POLVO Y GRANULADOS COMO FORMAS POSOLÓGICAS

El término «polvo», cuando se usa para describir una forma posológica, describe una formulación en la que el polvo de un fármaco se ha mezclado con otros excipientes en polvo para producir el producto definitivo. La función de los excipientes añadidos depende del uso previsto del producto. Por ejemplo, se pueden añadir colorantes, aromatizantes y edulcorantes a los polvos para uso oral.

De manera convencional, el título «polvo» debe restringirse a las mezclas de polvo para uso interno, mientras que se usan otros nombres alternativos para otras formulaciones en polvo como, por ejemplo, polvos finos, que son para uso externo. Se recomienda un nombre más descriptivo, «polvo oral», para diferenciarlo de los polvos para uso interno.

Los gránulos que se usan como forma posológica consisten en partículas de polvo que se han agregado para formar una partícula de mayor tamaño que habitualmente tiene un diámetro de 2-4 mm. Este tamaño es mucho mayor que el de los gránulos preparados como producto intermedio en la fabricación de comprimidos. El proceso implicado en la formación de gránulos a partir de polvos se comenta en el Capítulo 25.

Los productos en polvo y granulados se dispensan tradicionalmente en forma de:

- Polvos o gránulos en grandes cantidades para uso interno.
- Polvos o gránulos dosificados (es decir, preparados unidosis) para uso interno.
- Polvos finos para uso externo.

Otros preparados que se encuentran en forma de polvos o gránulos son los siguientes:

- Insuflaciones para administración en oído, nariz o garganta.

- Jarabes de antibióticos que se reconstituirán antes de su uso.
- Polvos para reconstitución en inyecciones.
- Inhaladores de polvo seco.

Ventajas y desventajas de productos en polvo y granulados

Las ventajas que tienen este tipo de preparados son las siguientes:

1. Los preparados sólidos son químicamente más estables que los líquidos. El periodo de validez de los polvos para jarabes de antibióticos, por ejemplo, es de 2-3 años, mientras que una vez reconstituidos con agua es de 1-2 semanas. La inestabilidad que se observa en los preparados líquidos es la razón principal de presentar algunas inyecciones en forma de polvos, que se deben reconstituir inmediatamente antes de su uso.
2. Los polvos y gránulos son una forma cómoda para dispensar fármacos que tienen una dosis grande. La dosis del compuesto trisilicato de magnesio, polvo oral, es de 1-5 g y aunque es viable su fabricación en comprimidos para suministrar esta dosis, a menudo resulta más aceptable para el paciente dispersar un polvo en el agua y deglutirlo como una pócima.
3. Los polvos y gránulos de administración oral de medicamentos solubles tienen una velocidad de disolución más rápida que los comprimidos o cápsulas, ya que éstos deben disgregarse primero antes de que el fármaco se disuelva. Por tanto, la absorción de un fármaco a partir de preparados en polvo o granulados de este tipo será más rápida que a partir del correspondiente comprimido o cápsula si la velocidad de disolución limita la velocidad de absorción del fármaco.

Las desventajas de los polvos y gránulos son las siguientes:

1. Los polvos o gránulos en grandes cantidades son bastante menos cómodos para que el paciente los lleve consigo que un envase más pequeño de comprimidos o cápsulas, y son igual de incómodos como preparados líquidos que las mezclas. Los métodos de envasado modernos para preparados dosificados, como los sobres laminados sellados con calor, permiten que las dosis individuales se transporten cómodamente.
2. El enmascaramiento de los sabores desagradables puede ser un problema con este tipo de preparado. Un método para conseguirlo es formulando el polvo con un producto efervescente de sabor agradable o enmascarador, mientras que los comprimidos y cápsulas son una alternativa más cómoda para los productos de dosis bajas.
3. Los polvos o gránulos en grandes cantidades no son adecuados para administrar fármacos potentes en dosis bajas, ya que las dosis individuales se extraen desde el preparado a granel usando una cucharilla de 5 ml. Este método está sujeto a variables tales como la variación del llenado de la cuchara (p. ej., las cucharillas «enrasadas» o «colmadas») y la variación en la densidad aparente de los diferentes lotes de un polvo. Por tanto, no es un método de medición exacto. Los preparados dosificados se han usado para fármacos más potentes, pero los comprimidos y cápsulas les han reemplazado en gran parte para este propósito.
4. Los polvos y gránulos no son un método adecuado para la administración de fármacos que son inactivados en el estómago o que pueden causar daños en ese órgano; estos fármacos se deben presentar como comprimidos con recubrimiento entérico, por ejemplo.

PREPARADOS DISPENSADOS

Polvos en grandes cantidades

Los componentes mezclados se envasan en un envase a granel adecuado, como un bote de vidrio de boca ancha. Debido a las desventajas que tiene este tipo de preparados, los componentes son habitualmente medicamentos relativamente no tóxicos que necesitan dosis grandes, como trisilicato de magnesio y caliza, como se encuentran en el compuesto de trisilicato de magnesio, polvo oral. Existen relativamente pocos ejemplos registrados, aunque muchos suplementos dietéticos y alimentarios se envasan de esta manera.

Polvos dosificados

Los polvos dosificados son formulaciones similares a los polvos en grandes cantidades, pero las dosis individuales se envasan por separado.

Tradicionalmente, las dosis únicas se envolvían en papel, lo que no resultaba satisfactorio para la mayoría de los productos, en particular si los componentes eran higroscópicos, volátiles o delicuescentes. Los materiales modernos de envasado de laminados de aluminio y plástico han reemplazado estos envoltorios de papel, porque ofrecen unas calidades protectoras superiores y son susceptibles de usarse con máquinas de envasado de alta velocidad.

Los polvos efervescentes se pueden envasar ahora en dosis unitarias individuales debido a las cualidades protectoras de los laminados. Estos polvos contienen, por ejemplo, bicarbonato sódico y ácido cítrico, que reaccionan y provocan efervescencia cuando el paciente

añade el polvo al agua para producir una pócima. Es importante proteger el polvo de la entrada de humedad durante la fabricación y posterior almacenamiento, para prevenir que la reacción se produzca prematuramente.

Todos los polvos y gránulos se deben almacenar en un lugar seco para prevenir el deterioro por entrada de humedad. Aunque no se produzca la descomposición hidrolítica de los componentes susceptibles, las partículas se adherirán y formarán una pasta, dando lugar a un producto de aspecto poco elegante que, a menudo, no se podrá usar.

Gránulos en grandes cantidades

Una desventaja de los polvos en grandes cantidades es que, debido a las diferencias en el tamaño de las partículas, los componentes pueden segregarse (véase Capítulo 13), ya sea durante el almacenamiento en el envase definitivo o en las tolvas de las máquinas de envasado. Si esto sucede, el producto no será uniforme y el paciente no recibirá la misma dosis de componentes en cada ocasión. Este efecto se puede prevenir formando un granulado de los polvos mezclados.

Por tanto, los gránulos en grandes cantidades contienen medicamentos similares a los polvos, es decir, los fármacos que tienen una toxicidad baja y dosis altas. Por ejemplo, los gránulos de metilcelulosa se usan como un laxante formador de masa y se necesita una dosis de 1-4 g al día. Muchos preparados registrados contienen laxantes formadores de masa similares.

Gránulos dosificados

Se trata de productos granulados en los que se envasa individualmente la cantidad necesaria para una dosis. Se pueden formular gránulos efervescentes y presentarse de esta forma. Los comentarios sobre los materiales de envasado que se comentan en polvos dosificados también son válidos para los gránulos dosificados.

Polvos finos

Los polvos finos contienen componentes usados para fines terapéuticos, profilácticos o lubricantes y están destinados al uso externo.

Sólo los polvos finos estériles deben aplicarse sobre heridas abiertas. Tales preparados deben elaborarse con materiales y métodos diseñados para garantizar la esterilidad y para evitar la introducción de contaminantes y el crecimiento de microorganismos.

No es necesario que los polvos finos utilizados como lubricantes o en afecciones cutáneas superficiales sean estériles, pero si deben estar libres de microorganismos patógenos. Como los minerales, como talco y caolín, pueden estar contaminados en origen con esporas de microorganismos causantes de tétanos y gangrena, estos productos se deben esterilizar antes de incorporarse al producto. El polvo de talco fino es un polvo cutáneo estéril que contiene almidón y talco purificado, estando el talco esterilizado antes de su incorporación al almidón, o bien el producto definitivo está sujeto a un procedimiento de esterilización terminal adecuado.

Los polvos finos se dispensan normalmente en envases de vidrio o metal con la tapa perforada. El polvo debe fluir bien de este envase, de forma que pueden espolvorearse sobre la zona afectada. En consecuencia, los principios activos deben diluirse con materiales que tienen unas propiedades de deslizamiento razonablemente buenas, por ejemplo, como el talco purificado o el almidón de maíz.

El polvo fino de hexaclorofeno contiene un agente antibacteriano y el polvo de talco fino se usa como un lubricante para prevenir rozaduras. Existen productos registrados, habitualmente para el tratamiento de infecciones bacterianas o fúngicas, por ejemplo, como el polvo de Canesten (clotrimazol), que se usa como agente antimicótico, y el polvo CX (que contiene acetato de clorhexidina), que se usa como desinfectante cutáneo general.

Insuflaciones

Las insuflaciones son polvos medicados que se soplan hacia regiones como la oreja, la nariz y la garganta, usando un insuflador. El uso de insuflaciones tradicionales disminuyó porque no eran muy aceptables y resultan menos elegantes y cómodos de aplicar que los demás preparados tópicos. Un segundo problema era que si el polvo contenía un fármaco que tenía actividad sistémica, era difícil garantizar que se administraba la misma dosis en cada ocasión, usando el insuflador convencional.

Algunos fármacos potentes se presentan ahora de esta forma, porque se absorben rápidamente cuando se administran como un polvo fino a través de la nariz (véase comentario detallado de la vía de administración nasal en el Capítulo 32). Para mejorar la comodidad y garantizar que se administra una dosis uniforme en cada ocasión, se han desarrollado dispositivos que reemplazan los insufladores tradicionales. En una cápsula de gelatina dura puede encontrarse la cantidad suficiente de fármaco para una dosis, diluida con un diluyente soluble inerte como lactosa. La cápsula se coloca en el cuerpo del insuflador y se rompe cuando se monta el dispositivo. El paciente inhala el fármaco como un polvo fino.

Inhaladores de polvo seco

El uso de sistemas de polvo seco para la administración de fármacos hacia el pulmón es ahora frecuente. Esta forma de administración ha evolucionado hacia uno de los métodos más eficaces de administración de principios activos en el pulmón para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su popularidad se refleja en el número de preparados

comerciales disponibles en varios dispositivos sofisticados y cada vez más precisos. La administración pulmonar se comenta con todo detalle en el Capítulo 31.

PREPARADOS QUE REQUIEREN UN TRATAMIENTO ADICIONAL EN EL MOMENTO DE LA DISPENSACIÓN

Jarabes con antibióticos vía oral

En cuanto a los pacientes que tienen dificultades para tomar cápsulas y comprimidos, como los niños pequeños, una preparación líquida del fármaco ofrece una alternativa adecuada. No obstante, muchos fármacos, como los antibióticos, son física o químicamente inestables cuando se formulan como solución o suspensión. El método usado para superar este problema de inestabilidad consiste en fabricar los componentes secos del preparado líquido previsto en un envase adecuado, en forma de polvo o gránulos. Cuando el farmacéutico dispensa el producto, se añade una cantidad dada de agua para reconstituir la solución o suspensión, lo que da tiempo suficiente para el almacenamiento y distribución del producto y almacenamiento en la farmacia sin que se produzca su degradación. Una vez reconstituido, se avisa al paciente de que el periodo de validez es corto. Un periodo de validez de 1-2 semanas para el jarabe reconstituido no debe ser un problema importante para el paciente. Como ejemplo, se puede citar la suspensión de Erythroped y la suspensión oral de amoxicilina.

Polvos para inyección

Las inyecciones de medicamentos que son inestables en solución deben prepararse inmediatamente antes de su uso y se presentan como polvos estériles en ampollas. Después, se añade una cantidad suficiente del diluyente, por ejemplo, agua para inyecciones estéril, procedente de una segunda ampolla para producir la concentración requerida del fármaco y la inyección se usa inmediatamente. El polvo puede contener los excipientes adecuados además del fármaco, por ejemplo, suficiente aditivo para producir una solución isotónica cuando se reconstituye la inyección.

BIBLIOGRAFÍA

British Pharmacopoeia (2000), HMSO, London.

Se puede obtener más información acerca de los productos del propietario en:

The Data Sheet Compendium, Datapharm Publications Ltd (publicación anual).

The Monthly Index of Medical Specialities (MIMS), Medical Publications Ltd.

25
Granulación

Malcolm Summers y Michael Aulton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la granulación 364
Razones para preparar granulaciones 364
Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo 364
Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla 365
Mejorar las características de compactación de la mezcla 365
Otras razones 365
Métodos de granulación 365
Granulación por vía seca 365
Granulación por vía húmeda (que implica amasado en húmedo) 365
Efecto del método de granulación sobre la estructura del gránulo 366

Mecanismos de granulación 366
Mecanismos de enlace entre partículas 366
Fuerzas de adhesión y cohesión en películas inmóviles 366
Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles 366
Puentes sólidos 367
Fusión parcial 367
Endurecimiento de los aglutinantes 367
Cristalización de sustancias disueltas 367
Fuerzas de atracción entre partículas sólidas 367
Mecanismos de granulación 368
Nucleación 368
Transición 368
Crecimiento de la bola 368
Coalescencia 368
Rotura 368
Transferencia por erosión 368
Laminación 368

Equipos para granulación farmacéutica 369
Granuladores húmedos 369
Granuladores por cizallamiento 369
Mezcladores-granuladores de alta velocidad 370
Granuladores de lecho fluido 371
Ventajas de la granulación en lecho fluido 371
Desventajas de la granulación en lecho fluido 372
Secadores por pulverizado 372
Esferonizadores y peletizadores 373
Extrusión y esferonización 373
Aplicaciones de la extrusión y esferonización 373
Liberación controlada del fármaco 373
Procesamiento 374
Propiedades deseadas de los microgránulos 374
Proceso 374
Mezclado en seco de los ingredientes 374
Amasadora en húmedo 374
Extrusión 374
Esferonización 375
Secado 375
Tamizado 375
Variables de la formulación 375
Resumen 375
Granulación en rotor 376
Granuladores en seco 376
Por doble compresión 376
Compactadores de rodillo 377

Bibliografía 377

INTRODUCCIÓN A LA GRANULACIÓN

La granulación es el proceso por el cual **las partículas primarias de polvo** se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como **gránulos.** Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño entre 0,2 y 4 mm, dependiendo de su uso futuro. En la mayoría de los casos, el proceso tiene lugar durante la fabricación de comprimidos o cápsulas, donde los gránulos se elaboran como un producto intermedio y tienen un tamaño normal entre 0,2 y 0,5 mm, aunque se usan gránulos de mayor tamaño como formas posológicas por derecho propio (véase Capítulo 24).

La granulación comienza normalmente después de una mezcla inicial en seco de los componentes necesarios en polvo, de forma que se consigue la distribución uniforme de cada componente en la mezcla. Después de la granulación, los gránulos se envasan (cuando se usan como forma posológica) o se mezclan con otros excipientes antes de la compactación del comprimido o el llenado de la cápsula.

Razones para preparar granulaciones

Las razones por las que a menudo es necesario efectuar una granulación son las siguientes:

Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo

La segregación (o desmezclado, véase Capítulo 13) se debe principalmente a las diferencias de tamaño o densidad de los componentes de la mezcla, concentrándose las partículas más pequeñas o más densas en la base del envase y las más grandes o menos densas por encima de ellas. Una granulación ideal contendrá todos los componentes de la mezcla en la proporción correcta dentro de cada gránulo y no se producirá la segregación de los componentes (Figura 25.1).

También es importante controlar la distribución del tamaño de partículas de los gránulos porque, aunque los componentes no se puedan segregar por separado, si la distribución de tamaño de los gránulos es amplia, se pueden segregar. Si esto sucede en las tolvas de las máquinas de ensobrado, de encapsulado o de las tableteadoras, se obtendrá un producto con grandes variaciones de peso porque estas máquinas se llenan por volumen y no por peso; si las diferentes regiones de la tolva contienen gránulos de distinto tamaño (y, por tanto, de diferente densidad), un volumen dado de cada región contendrá gránulos de pesos diferentes, lo que provocará una distribución inaceptable del contenido del fármaco dentro del lote de producto terminado, aunque el fármaco se distribuya homogéneamente, en peso, en todos los gránulos.

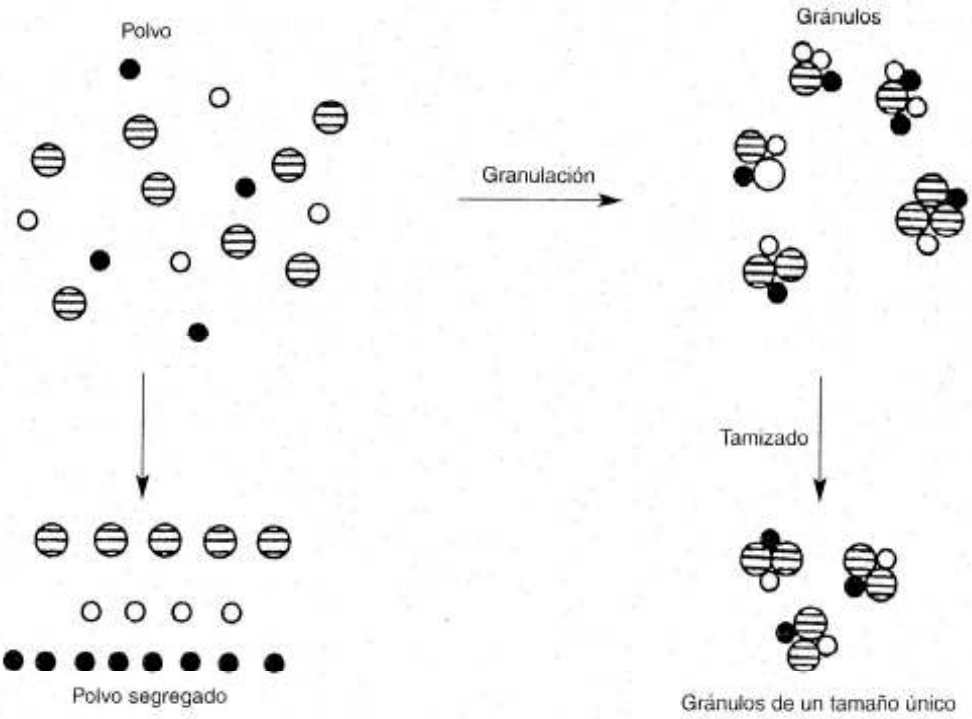


Figura 25.1 Granulación para prevenir la segregación del polvo.

Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla

Debido a su pequeño tamaño, a su forma irregular o a las características de superficie, muchos polvos son cohesivos y no se deslizan bien. A menudo, un deslizamiento malo dará lugar a una variación amplia de peso dentro del producto final, debido al llenado variable de las matrices, entre otras causas. Los gránulos producidos a partir de un sistema cohesivo de este tipo serán mayores y con un diámetro más homogéneo, factores ambos que contribuyen a mejorar las propiedades de deslizamiento.

Mejorar las características de compactación de la mezcla

Algunos polvos son difíciles de compactar aunque se incluya un adhesivo fácilmente compatible en la mezcla, pero los gránulos de la misma formulación se compactarán también más fácilmente y producirán comprimidos más fuertes. Este efecto se asocia a la distribución del adhesivo dentro del gránulo y depende del método utilizado para producir el gránulo. A menudo, la migración de solutos (véase Capítulo 26) que se produce durante la etapa de secado por pulverización que tiene lugar después de la granulación da lugar a la formación de una capa externa rica en aglutinante sobre los gránulos. A su vez, esto provoca una unión directa entre el aglutinante de cada gránulo, lo que ayuda a la consolidación de los materiales de unión más débil.

Otras razones

Las mencionadas son las razones principales para la granulación de los productos farmacéuticos, pero hay otras razones que pueden obligar a la granulación del material pulverizado.

1. La granulación de los materiales tóxicos reducirá el riesgo que se asocia a la generación de polvo tóxico que puede surgir cuando se manipula el polvo. Se deben tomar las precauciones adecuadas para garantizar que este polvo no constituye un peligro durante el proceso de granulación. Por tanto, los gránulos no deben ser friables y tendrán una fuerza mecánica adecuada.
2. Los materiales que son ligeramente higroscópicos pueden adherirse para formar una pasta si se almacenan en forma de polvo. La granulación puede reducir este problema, ya que los gránulos podrán absorber parte de la humedad mientras mantienen su fluidez debido a su tamaño.
3. Los gránulos, al ser más densos que la mezcla de polvo original, ocupan menos volumen por unidad de peso. Por tanto, son más cómodos de almacenar y transportar.

Métodos de granulación

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos: los métodos **por vía húmeda,** que usan un líquido en el proceso, y **por vía seca,** en los que no se usan líquidos.

Para conseguir una formulación adecuada se pueden necesitar varios excipientes diferentes, además del fármaco. Los más utilizados son los diluyentes, que producen un peso de dosis unitaria del tamaño adecuado, y los disgregantes, que se añaden para facilitar la fragmentación del gránulo cuando alcanza el medio líquido, por ejemplo, cuando el paciente lo ingiere. También se pueden añadir adhesivos en forma de polvo seco, en particular si se utiliza la granulación seca. Estos componentes se mezclarán antes de la granulación.

Granulación por vía seca

En los métodos de granulación que se desarrollan en seco, las partículas primarias de polvo se agregan a alta presión. Hay dos procesos principales, en los que se produce un fragmento grande (conocido como **«tabletón»**) en una prensa de tableteado de alta presión (proceso que se conoce como **«doble compresión»**), o bien el prensado entre dos rodillos para producir una lámina de material **(«compactación por rodillos»).** En ambos casos, estos productos intermedios se fragmentan usando una técnica de molienda adecuada para producir el material granular que después se tamiza para separar la fracción del tamaño deseado. El material fino no utilizado puede reelaborarse para evitar los desperdicios. Este método en seco puede usarse con fármacos que no se comprimen bien después de la granulación por vía húmeda o los que son sensibles a la humedad.

Granulación por vía húmeda (que implica amasado en húmedo)

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las ***partículas primarias de polvo*** usando un ***líquido de granulación.*** El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol e isopropanol, solos o en combinación. El líquido de granulación puede usarse solo o, más habitualmente, como un disolvente que contiene un ***adhesivo*** disuelto (también conocido como ***aglutinante***) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco.

El agua se usa habitualmente por razones económicas y ecológicas. Como disolvente, tiene algunas desventajas como que puede afectar negativamente a la estabilidad del fármaco, provocando la hidrólisis de los productos sensibles, y que necesita un tiempo de secado más prolongado que los disolventes orgánicos, con lo que aumenta la duración del proceso y, de nuevo, afecta

la estabilidad por la exposición prolongada al calor. La principal ventaja del agua es que no es inflamable, lo que significa que no se deben tomar precauciones de seguridad caras, como son el uso de equipos a prueba de incendio. Los disolventes orgánicos se usan cuando se procesan fármacos sensibles al agua, como alternativa a la granulación seca, o cuando se requiere un tiempo de secado rápido.

En el método tradicional de granulación por vía húmeda, se obliga a la masa húmeda a atravesar un tamiz para producir gránulos húmedos que se secan a continuación. El paso posterior de tamizado rompe los aglomerados de gránulos y elimina el material demasiado fino, que se puede reciclar. Las variaciones de este método tradicional dependen del equipo utilizado, pero el principio general de agregación inicial de partículas con un líquido se mantiene durante todo el proceso.

Efecto del método de granulación sobre la estructura del gránulo

El tipo y capacidad de los mezcladores de granulación influyen significativamente en los costes de trabajo y tiempo necesarios para producir una masa cohesiva, una distribución adecuada del líquido y una porosidad intragranular de la masa granulada. El método y las condiciones de granulación afectan a la estructura del poro intergranular e intragranular al cambiar el grado de relleno dentro de los gránulos. Se ha demostrado que los gránulos precomprimidos, formados por el fármaco comprimido y partículas de aglutinante, se mantienen unidos por un enlace sencillo durante la compactación. Los gránulos preparados por amasado húmedo consisten en partículas intactas del fármaco que se mantienen unidas en una matriz de aglutinante similar a una esponja. Los gránulos obtenidos en el lecho fluido son similares a los preparados por el proceso de amasado húmedo, pero poseen una mayor porosidad y la superficie del gránulo queda cubierta por una película del agente aglutinante. Con los sistemas de pulverización en seco, los gránulos obtenidos consisten en partículas esféricas compuestas por una cubierta exterior y un núcleo interno de las partículas. Por tanto, las propiedades del gránulo están influidas por el proceso de fabricación.

MECANISMOS DE GRANULACIÓN

Mecanismos de enlace entre partículas

Para formar los gránulos se deben formar enlaces entre las partículas de polvo para que se adhieran entre sí y estos enlaces deben ser lo suficientemente fuertes como para prevenir la fragmentación del gránulo en polvo durante las operaciones de manipulación sucesivas.

Hay cinco mecanismos principales de unión entre las partículas:

1. Fuerzas de adhesión y cohesión en las películas de líquido inmóvil entre cada partícula individual del polvo primario.
2. Fuerzas interfaciales en películas de líquido móvil dentro de los gránulos.
3. Formación de puentes sólidos después de la evaporación del disolvente.
4. Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.
5. Entrelazamiento mecánico.

En cada grupo se han identificado distintos mecanismos; a continuación se comentan los más relevantes en relación con las granulaciones farmacéuticas.

Fuerzas de adhesión y cohesión en películas inmóviles

Si hay líquido suficiente en un polvo como para formar una capa inmóvil muy fina, habrá un descenso eficaz de la distancia entre las partículas y un aumento de la superficie de contacto entre las partículas. En consecuencia, aumentará la fuerza del enlace entre las partículas, ya que las fuerzas de atracción de van der Waals son proporcionales al diámetro de la partícula e inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación entre ellas.

Esta situación se producirá con la humedad adsorbida y explica la cohesión de los polvos ligeramente humedecidos. Aunque tales películas pueden aparecer como líquido residual después de que se hayan secado los gránulos preparados por granulación húmeda, no es probable que contribuyan significativamente a la fuerza final del gránulo. No obstante, las presiones usadas durante la granulación seca aumentarán la superficie de contacto entre las capas de adsorción y disminuirán la distancia entre partículas, lo que contribuirá a la fuerza final del gránulo.

También pueden formarse capas inmóviles finas por soluciones de adhesivos muy viscosas, por lo que la fuerza del enlace será mayor que la producida por las películas móviles que se han comentado anteriormente. El uso de mucílago de almidón en los granulados farmacéuticos puede producir este tipo de película.

Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles

Durante la granulación por vía húmeda se añade un líquido a la mezcla de polvos y se distribuirá como películas que rodean y se introducen entre las partículas. Habitualmente, se añade líquido en exceso con respecto al que sería necesario para una capa inmóvil y para producir una película móvil. Hay tres estados de distribución del agua entre las partículas, como se puede ver en la Figura 25.2.

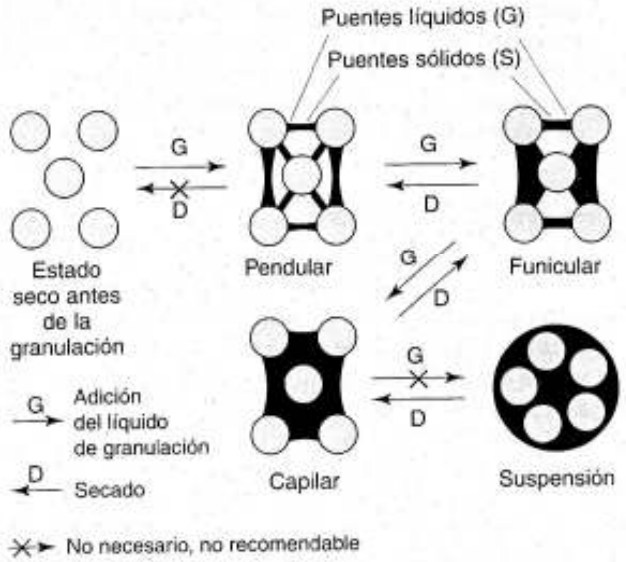


Figura 25.2 Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante la formación y secado.

Con niveles de humedad bajos, conocidos como ***estado pendular,*** las partículas se mantienen unidas con anillos de líquido que tienen forma de lente y provocan la adhesión como consecuencia de las fuerzas de tensión superficial de la superficie de contacto líquido-aire y de la presión hidrostática de aspirado que se produce en el puente líquido. Cuando se ha desplazado todo el aire que había entre las partículas se alcanza un ***estado capilar*** y las partículas se mantienen por aspiración capilar en la superficie de contacto líquido-aire, aunque ahora se encuentra sólo en la superficie de los gránulos. El ***estado funicular*** representa un estado intermedio entre los estados pendular y capilar. La fuerza tensil de la humedad de los gránulos aumenta unas tres veces entre el estado pendular y el funicular.

Puede parecer que el estado del lecho en polvo depende del contenido total de humedad de los polvos humectados, pero el estado capilar también puede alcanzarse si disminuye la separación de las partículas. Durante el proceso de amasado que tiene lugar en una granulación húmeda, el amasado o mezclado constante del material que se encuentra originalmente en un estado pendular aumentará la densidad de la masa húmeda, disminuyendo el tamaño del poro ocupado por aire y llevará, finalmente, hasta un estado funicular o capilar sin que haya que añadir más líquido.

Además de estos tres estados hay uno más, la gota, que se ve en la Figura 25.2. Este estado es importante en el proceso de granulación cuando se seca una suspensión por pulverización. En este estado, la fuerza de la gota dependerá de la tensión superficial del líquido utilizado.

Estos puentes húmedos son sólo estructuras temporales en el proceso de granulación por vía húmeda, porque los gránulos húmedos acabarán secándose. Sin embargo, hay un requisito previo para la formación de puentes sólidos formados por los adhesivos presentes en el líquido o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

Puentes sólidos

Pueden formarse por:

1. Fusión parcial.
2. Endurecimiento de los aglutinantes.
3. Cristalización de las sustancias disueltas.

Fusión parcial. Aunque no se considera un mecanismo predominante dentro de los materiales farmacéuticos, es posible que las presiones usadas en los métodos de granulación por vía seca puedan provocar la fusión de los materiales que tengan un punto de fusión bajo en los que se desarrolla el contacto entre las partículas y altas presiones. Cuando se alivia la presión, se producirá la cristalización y unión de las partículas.

Endurecimiento de los aglutinantes. Éste es el mecanismo más frecuente en las granulaciones farmacéuticas por vía húmeda cuando se incluye un adhesivo en el disolvente de granulación. El líquido formará puentes líquidos, como se ha comentado anteriormente, y el adhesivo se endurecerá o cristalizará cuando se seque para formar puentes sólidos que unirán las partículas. Los adhesivos, como polivinilpirrolidona, los derivados de celulosa (como carboximetilcelulosa) y el almidón pregelatinizado, actúan de este modo.

Cristalización de sustancias disueltas. El disolvente usado para amasar el polvo durante la granulación húmeda puede disolver parte de alguno de los componentes en polvo. Cuando se secan los gránulos se producirá la cristalización de este material y la sustancia disuelta actuará como un aglutinante que se endurece. Cualquier material soluble que se encuentre en el líquido de granulación actuará de esta forma como, por ejemplo, la lactosa incorporada en los polvos secos granulados con agua.

El tamaño de los cristales producidos en el puente dependerá de la velocidad de secado de los gránulos: cuanto más lento sea el tiempo de secado, mayor será el tamaño de las partículas. Por tanto, es importante que el fármaco no se disuelva en el líquido de granulación y se recristalice, porque puede afectar negativamente a la velocidad de disolución del fármaco si se producen cristales mayores que los que aparecen en la materia prima.

Fuerzas de atracción entre partículas sólidas

En ausencia de líquidos y puentes sólidos formados por los agentes aglutinantes, hay dos tipos de fuerzas de atracción que pueden actuar entre las partículas de los sistemas farmacéuticos.

Las fuerzas electrostáticas pueden ser importantes para provocar la cohesión del polvo y la formación ini-

cial de los aglomerados, por ejemplo, durante el mezclado. En general, no contribuyen significativamente a la fuerza final del gránulo.

Sin embargo, las fuerzas de van der Waals son aproximadamente cuatro órdenes de magnitud mayores que las fuerzas electrostáticas y contribuyen significativamente a la fuerza de los gránulos producidos por granulación por vía seca. La magnitud de estas fuerzas aumentará a medida que disminuya la distancia entre las superficies adyacentes y la granulación por vía seca se consigue aplicando una presión que fuerce la unión entre las partículas.

Mecanismos de granulación

En los métodos secos tiene lugar la adhesión de partículas por efecto de la presión aplicada. Se genera un producto compacto o laminado que tiene un tamaño mayor que el tamaño requerido del gránulo y, por tanto, el tamaño necesario puede alcanzarse mediante triturado y tamizado.

En los métodos de granulación por vía húmeda, el líquido que se añade a los polvos secos debe distribuirse por todo el polvo mediante la agitación mecánica que crea el granulador. Las partículas se adhieren unas a otras por las películas de líquido y una nueva agitación o adición de líquido hace que se adhieran más partículas. El mecanismo preciso por el que un polvo seco se transforma en un lecho de gránulos varía según el tipo del equipo de granulación, pero el mecanismo que se comenta a continuación sirve como generalización del proceso.

El mecanismo de granulación propuesto se puede dividir en tres etapas.

Nucleación

La granulación comienza con el contacto y adhesión entre partículas debido a los puentes de líquido. Varias partículas se unirán para formar un estado pendular como se ilustra en la Figura 25.2. Al continuar la agitación, aumenta la densidad de los cuerpos pendulares hasta formar el estado capilar y estos cuerpos actúan como núcleos para el crecimiento posterior de los gránulos.

Transición

Los núcleos pueden crecer de dos formas: se pueden añadir partículas aisladas a los núcleos con formación de puentes pendulares o se pueden combinar dos o más núcleos. Los núcleos combinados volverán a cambiar de forma por la agitación del lecho.

Esta etapa se caracteriza por la presencia de un gran número de gránulos pequeños con una distribución de tamaño bastante amplia. Dado que esta distribución no es excesivamente grande, se trata de un objetivo adecuado para los gránulos que se usan en la fabricación de cápsulas y comprimidos, ya que los gránulos relativamente pequeños permitirán conseguir un llenado homogéneo de la matriz de comprimidos y de la cápsula. Los gránulos de mayor tamaño pueden dar lugar a problemas con las matrices pequeñas debido a la formación de puentes entre la matriz y el relleno irregular.

Crecimiento de la bola

Si el gránulo sigue creciendo se producen gránulos esféricos grandes y el tamaño medio de partículas del sistema de granulación irá aumentando con el tiempo. Si continúa la agitación, continuará también la coalescencia de gránulos y se producirá un sistema sobreamasado que será inutilizable, aunque este resultado depende de la cantidad de líquido añadido y de las propiedades del material que se va a granular.

Aunque el crecimiento de la bola produce gránulos que pueden ser demasiado grandes para su uso farmacéutico, se producirá un cierto grado de crecimiento de bola en los mezcladores planetarios y es una característica esencial de algunos equipos de esferonización.

Los cuatro mecanismos posibles del crecimiento de bola se muestran en la Figura 25.3.

Coalescencia. Dos o más gránulos se unen para formar un gránulo mayor.

Rotura. Los gránulos se rompen en fragmentos que se adhieren a los demás gránulos, formando una capa de material sobre el gránulo superviviente.

Transferencia por erosión. La agitación del lecho de gránulos provoca el desgaste de los materiales de los gránulos. Este material erosionado se adhiere a los demás gránulos, aumentando su tamaño.

Laminación. Cuando se añade un segundo lote de mezcla de polvo al lecho de gránulos, el polvo se adherirá a los gránulos formando una capa sobre su superficie y aumentando el tamaño de los mismos. Este mecanismo sólo es relevante para la producción de gránulos laminados en un equipo de esferonización.

Siempre hay un cierto grado de superposición entre estas etapas y será muy difícil identificar una etapa dada por la inspección del sistema de granulación. Para la uniformidad del producto final es deseable terminar cada lote de formulación en la misma etapa, lo que puede ser un problema importante dentro de la producción farmacéutica.

Cuando se usan procesos más lentos, como el mezclador planetario, suele haber tiempo suficiente para detener el proceso antes de que se produzca un sobreamasado. Si se usa un equipo de granulación más rápido, sólo se puede usar la duración de la granulación como parámetro de control cuando la formulación es tal que el crecimiento de gránulos es lento y tiene lugar con una velocidad bastante uniforme. No obstante, en muchos casos la transición entre un sistema no granulado y uno sobreamasado es muy rápida y es necesario vigilar el equipo para detener la granulación en un punto predeterminado, lo que se conoce como control de granulación a punto final.

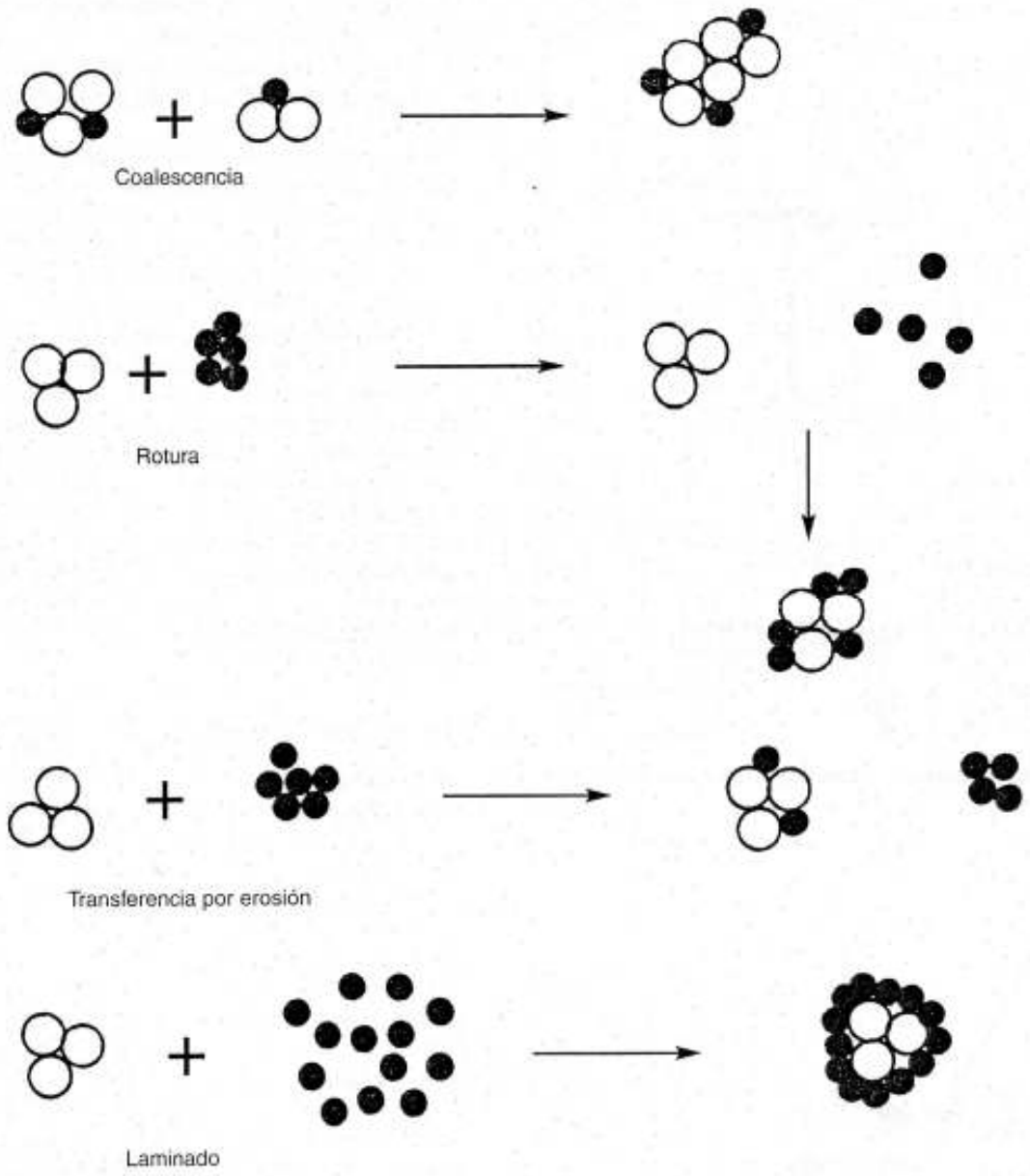


Figura 25.3 Mecanismos de crecimiento de la bola durante la granulación.

EQUIPOS PARA GRANULACIÓN FARMACÉUTICA

Granuladores húmedos

En la industria farmacéutica se usan tres tipos principales de granuladores para la granulación húmeda.

Granuladores por cizallamiento

En el proceso tradicional de granulación se usa un mezclador planetario para el amasado húmedo de los polvos, por ejemplo, Hobart, Collette o Beken (Figura 25.4). La mezcla del polvo habitualmente se debe realizar como una operación independiente utilizando el equipo de mezclado adecuado. Con algunas formulaciones, como las que contienen dos o tres ingredientes en cantidades aproximadamente iguales, puede conseguirse una mezcla adecuada en un mezclador planetario sin una etapa independiente.

Los polvos mezclados se introducen en el recipiente del mezclador planetario y se añade el líquido de granulación, mientras la pala del mezclador agita los polvos. La acción planetaria de la hoja durante la mezcla es similar a la de un mezclador doméstico.

La masa húmeda se transfiere a continuación a un granulador, por ejemplo, a uno oscilante (Figura 25.5). Las barras del rotor oscilan y obligan a la humedad a

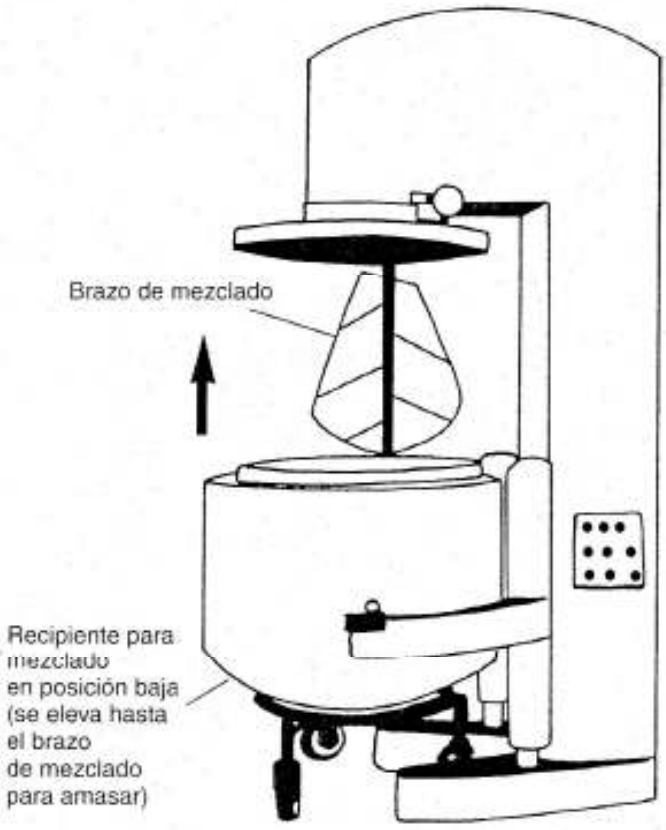


Figura 25.4 Mezclador planetario para amasado húmedo.

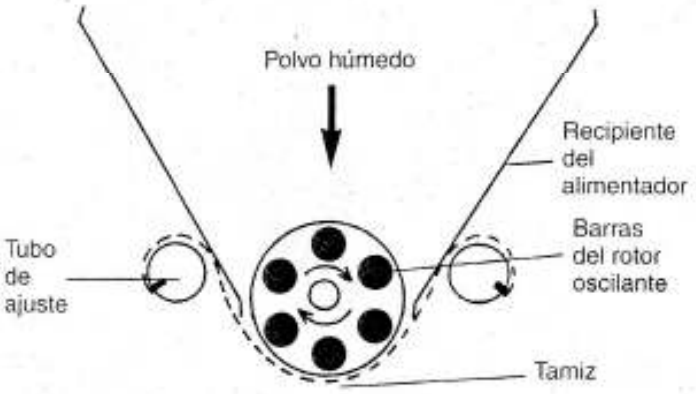


Figura 25.5 Granulador oscilante.

atravesar el tamiz, cuyo tamaño determina el tamaño del gránulo. La masa debe estar suficientemente húmeda como para formar gránulos separados cuando se tamiza. Si se añade demasiado líquido, se formarán hebras de material y si la mezcla está demasiado seca se tamizará hasta polvo y los gránulos no se formarán.

Los gránulos se recogen en bandejas y se transfieren a un horno de secado, aunque el secado en bandeja adolece de tres desventajas principales:

1. El tiempo de secado es largo.
2. El material disuelto puede migrar hacia la superficie del lecho de gránulos, ya que el disolvente sólo se elimina de esa superficie en la bandeja de secado.
3. Los gránulos pueden agregarse por la formación de puentes en los puntos de contacto de los gránulos.

Para desagregar los gránulos y volver a mezclarlos, es necesaria una etapa de tamizado después del secado.

Como alternativa, se secan los gránulos en un secador de lecho fluido, que es un proceso más rápido y que mantiene los gránulos separados durante el secado, reduce los problemas de agregación y la migración intergranular de solutos, con lo que se reduce la necesidad de la fase de tamizado después del secado.

Las desventajas de este proceso tradicional de granulación son su larga duración, la necesidad de varias piezas del equipo y las importantes pérdidas de material que pueden producirse en las etapas de transferencia. Las ventajas son que el proceso no es muy sensible a los cambios de las características de los componentes de los gránulos (p. ej., las variaciones de la superficie de diferentes lotes de un excipiente) y que el punto final del proceso de amasado se puede determinar a menudo por una simple inspección.

Mezcladores-granuladores de alta velocidad

Este tipo de granulador (como Diosna o Fielder) es muy utilizado en la industria farmacéutica. Las máquinas tienen un recipiente de mezcla de acero inoxidable que contiene un impulsor principal con tres hojas que se mueve en el plano horizontal y una cuchilla auxiliar con tres hojas (la hoja cortadora) que se mueve en el plano vertical u horizontal (Figura 25.6).

Los polvos secos sin mezclar se introducen en el recipiente y se mezclan con el impulsor rotatorio durante unos minutos. A continuación se añade el líquido de granulación a través de un acceso de la tapa del granulador, mientras el impulsor sigue girando. El líquido de granulación se mezcla con los polvos por acción del impulsor mientras que la cuchilla se enciende cuando ya se ha formado la masa húmeda, ya que su función consiste en romperla para producir un lecho de material granulado. Una vez que se ha producido un granulado satisfactorio, el producto granulado se descarga al recipiente del secador de lecho fluido a través de una malla de alambre que fragmenta los agregados grandes que pudieran existir.

La ventaja del proceso es que la mezcla, el amasado y la granulación se realizan en unos pocos minutos usando la misma pieza del equipo. El proceso debe vigilarse con atención, ya que la granulación progresa con tanta rapidez que un granulado utilizable se puede transformar muy rápidamente en un sistema sobreamasado inutilizable. Por tanto, es necesario usar un sistema de monitorización adecuado que indique el final del proceso de granulacion, es decir, cuando se haya alcanzado un granulado de las propiedades deseadas. El proceso también es sensible a las variaciones de las

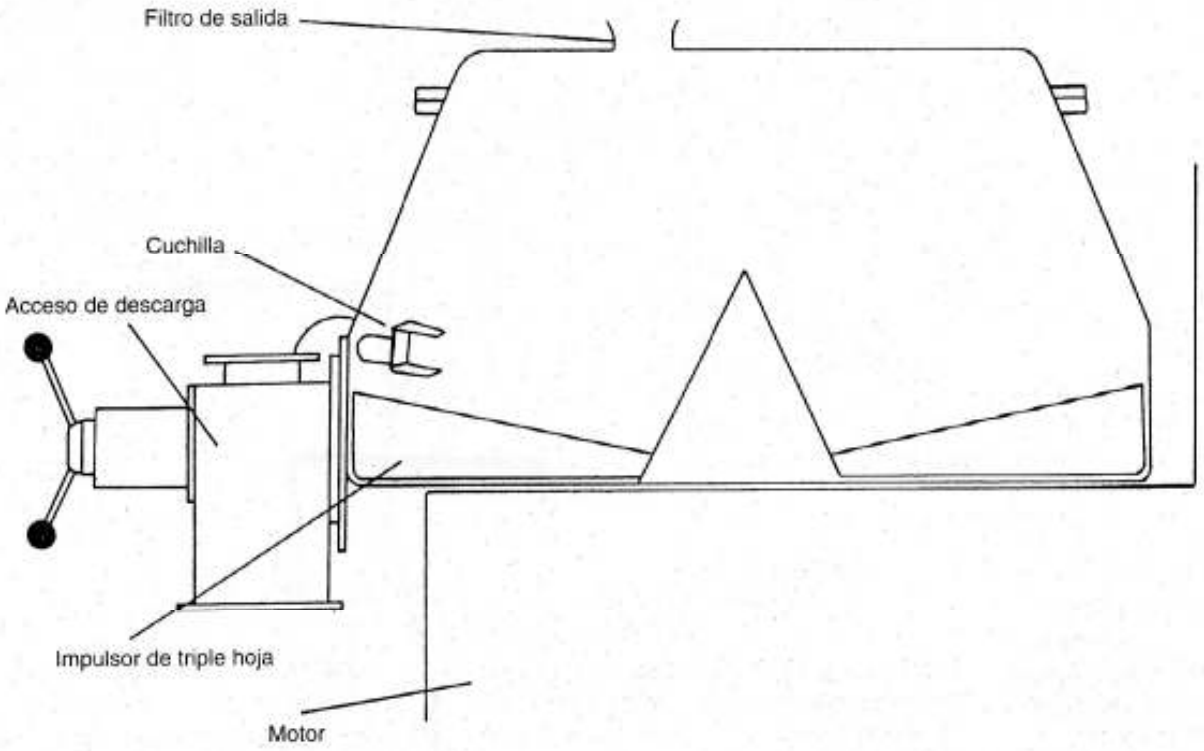


Figura 25.6 Mezclador-granulador de alta velocidad.

materias primas, pero este efecto se puede minimizar si se usa un monitor de punto final adecuado.

El mezclador Collette-Gral es una variación del diseño Diosna/Fielder (Figura 25.7). Se basa en el recipiente y la cabeza motriz del mezclador planetario, pero la pala simple se reemplaza con dos ejes de mezclado, uno de los cuales lleva tres hojas que giran en el plano horizontal en la base del recipiente mientras que el segundo lleva hojas más pequeñas que actúan como cuchillas y giran en el plano horizontal en las regiones superiores de la masa de granulación. Por tanto, el principio de funcionamiento es similar.

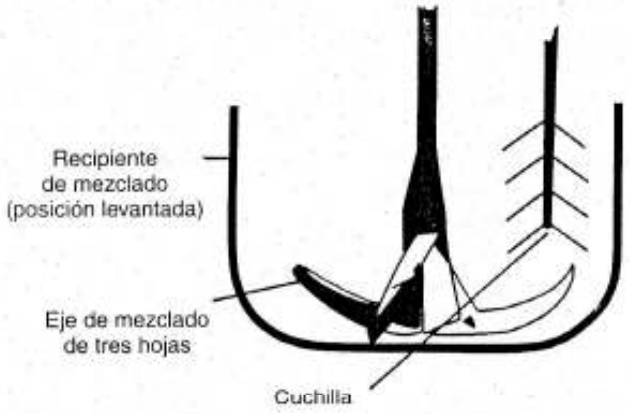


Figura 25.7 Granulador de Collette-Gral: ejes y recipiente de mezclado.

Granuladores de lecho fluido

Los granuladores de lecho fluido (como los equipos Aeromatic o Glatt) tienen un diseño y funcionamiento similares a los secadores de lecho fluido, es decir, las partículas de polvo se fluidizan en un chorro de aire, pero la adición del líquido de granulación se vaporiza desde un inyector sobre el lecho de polvos (Figura 25.8).

Se sopla o aspira aire calentado y filtrado a través del lecho de los polvos sin mezclar para fluidificar las partículas y mezclar los polvos; en realidad, la fluidificación es un proceso de mezclado muy eficiente. El líquido de granulación se bombea desde un reservorio a través de un inyector de vaporización situado sobre el lecho de partículas. El líquido hace que las partículas primarias de polvo se adhieran cuando chocan las gotas y los polvos. El escape de material desde la cámara de granulación se impide con los filtros de ventilación, que se agitan periódicamente para reintroducir el material recogido dentro del lecho de fluidificación. Se vaporiza líquido suficiente para producir los gránulos del tamaño requerido, momento en el que se detiene la vaporización pero se continúa introduciendo el aire de fluidización. Los gránulos húmedos se secan a continuación en el chorro de aire de fluidización calentado.

Ventajas de la granulación en lecho fluido. La granulación en lecho fluido tiene muchas ventajas con respecto al amasado húmedo convencional. Todo el proceso de granulado, que requiere un equipo independiente con

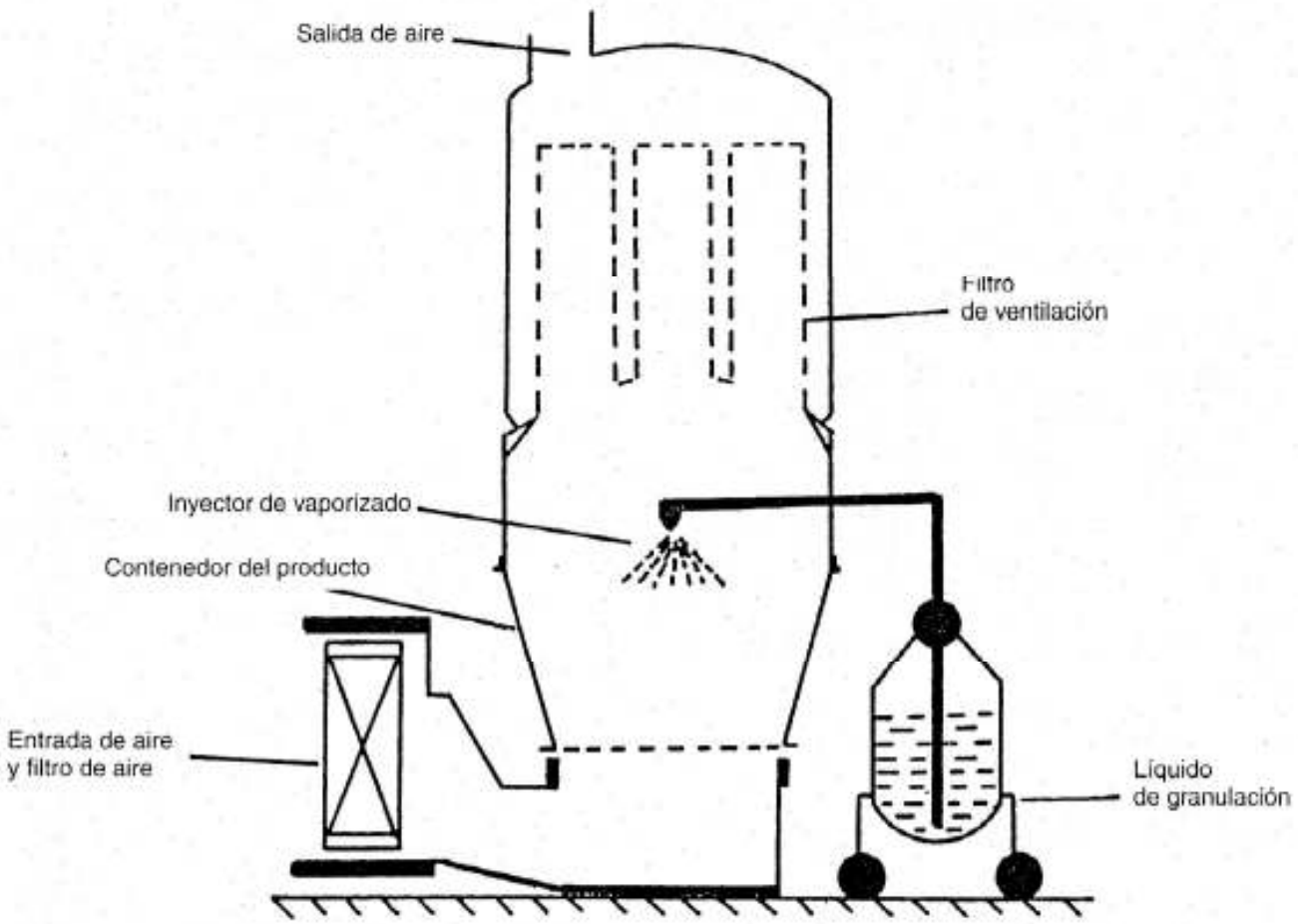


Figura 25.8 Granulador de lecho fluido.

respecto al método convencional, se realiza en una unidad, ahorrando costes laborales, pérdidas por transferencia y tiempo. Otra ventaja es que el proceso puede automatizarse una vez que se han optimizado las condiciones que afectan a la granulación.

Desventajas de la granulación en lecho fluido. Un inconveniente es que el equipo es caro inicialmente y que la optimización de los parámetros del proceso (y del producto) que afectan a la granulación necesita un trabajo de desarrollo extenso, no sólo durante el trabajo de formulación inicial, sino también durante el paso desde el desarrollo hasta la producción. El trabajo que se realiza para el proceso tradicional y para los granuladores de alta velocidad no es tan extenso.

Se ha demostrado que este proceso de desarrollo prolongado y muy específico del producto es un problema importante para la granulación en lecho fluido en la industria farmacéutica. Hay numerosos parámetros de los aparatos, procesos y producto que afectan a la calidad del granulado final. Se exponen en la Tabla 25.1. El alcance de esta lista, junto con el hecho de que cada formulación presenta sus propios problemas individuales de desarrollo, ha hecho que la granulación de lecho fluido no alcance su máximo potencial en la producción farmacéutica, lo que se agrava porque la mayoría de las compañías farmacéuticas tienen una amplia gama de productos que se elaboran con tamaños de lote relativamente pequeños, a diferencia de lo que sucede en otras industrias (fertilizantes, herbicidas, productos alimenticios) en las que la granulación en lecho fluido se usa con éxito y ampliamente.

Secadores por pulverizado

Difieren del método comentado anteriormente porque el producto granulado seco se elabora a partir de una solución o suspensión en lugar de las partículas de polvo primarias inicialmente secas. La solución o suspensión puede contener únicamente el fármaco, un solo excipiente o una formulación completa.

El proceso de secado por vaporización se comenta completamente en el Capítulo 26. Los gránulos resultantes son esferas huecas que fluyen libremente y la distribución del aglutinante en esos gránulos (en la periferia siguiendo la migración del soluto durante el secado) da lugar a unas buenas propiedades de compactación.

Este proceso se puede usar para elaborar gránulos de comprimido, aunque es probable que económicamente esté justificado para este propósito sólo cuando los gránulos adecuados no se puedan producir por otros métodos. El secado por vaporización puede convertir los materiales elásticos duros en otros más dúctiles. La lac-

Tabla 25.1 Variables del aparato, proceso y producto que influyen en la granulación en lecho fluido

Parámetros del aparato	Parámetros del proceso	Parámetros del producto
Placa de distribución de aire	Carga del lecho	Tipo de aglutinante
Forma del cuerpo del granulador	Velocidad del aire de fluidización	Cantidad de aglutinante
Altura del inyector	Temperatura del aire de fluidización	Disolvente del aglutinante
Funcionamiento con presión positiva o negativa	Humedad del aire de fluidización	Concentración de la solución de granulación
Escalado	Atomización Tipo de inyector Ángulo de vaporización Pauta de vaporización Velocidad del líquido Velocidad del aire de atomización Presión del aire de atomización Tamaño de la gota	Temperatura de la solución de granulación Materias primas Fluidización Hidrofobia del polvo

tosa secada por vaporización es el ejemplo clásico y sus ventajas con respecto a los cristales de α-lactosa monohidrato cuando se compactan se comentan en el Capítulo 27.

Las ventajas primarias del proceso son el corto tiempo de secado y la exposición mínima del producto al calor debido al breve tiempo de residencia en la cámara de secado, lo que implica un mejor deterioro de los materiales termosensibles y que puede ser el único proceso adecuado para este tipo de producto.

Esferonizadores y peletizadores

Para algunas aplicaciones puede ser deseable tener microesferas esféricas densas de un tipo difícil de producir con el equipo mencionado. Algunas microesferas se usan para los productos de liberación controlada del fármaco después del recubrimiento con un polímero adecuado y llenado en cápsulas de gelatina dura. El llenado de la cápsula con una mezcla de microesferas recubiertas y no recubiertas permitiría una especie de liberación programada del fármaco una vez disuelta la cubierta de la cápsula.

Un proceso que se usa habitualmente incluye procesos independientes de amasado húmedo seguido por la extrusión de la masa húmeda conseguida en forma de gránulos alargados o bastoncillos y posterior esferonización de esos gránulos. Como este proceso se usa con tanta frecuencia para producir multipartículas de liberación modificada, se comentará con mayor detalle.

Extrusión y esferonización

La extrusión y esferonización es un proceso en varios pasos que se usa para elaborar partículas esféricas de un tamaño uniforme. Se usa principalmente para reducir partículas de varios tipos para la liberación controlada de fármacos. La principal ventaja con respecto a otros métodos de producción de esferas o microesferas cargadas de fármacos es la capacidad de incorporar concentraciones altas de los componentes sin producir partículas excesivamente grandes (es decir, se necesita un mínimo de excipientes).

Los principales pasos del proceso son:

1. ***Mezclado en seco de los ingredientes*** para conseguir una dispersión homogénea de polvo.
2. ***Amasado húmedo*** para producir una masa húmeda suficientemente plástica.
3. ***Extrusión*** para formar bastoncillos de un diámetro uniforme.
4. ***Esferonización*** para redondear esas partículas y formar partículas esféricas.
5. ***Secado*** para conseguir el contenido final de humedad deseado.
6. ***Tamizado*** (opcional) para conseguir la distribución estrecha del tamaño que se desea.

Aplicaciones de la extrusión y esferonización

Las posibles aplicaciones son muchas, pero se relacionan principalmente con la liberación controlada de fármacos y un mejor procesamiento.

Liberación controlada del fármaco. Se pueden formar microesferas tanto de liberación inmediata como de liberación controlada. A su vez, estas microesferas se pueden envasar en cápsulas de gelatina dura o compactarse en comprimidos para generar formas posológicas unitarias. Las microesferas pueden contener dos o más componentes en cada unidad, o bien los componentes incompatibles se pueden fabricar en microesferas diferentes.

Las microesferas se pueden recubrir en sublotes para conseguir, por ejemplo, microparticulas de liberación rápida, intermedia y lenta en la misma cápsula. Estas

multipartículas densas se dispersan homogéneamente en el tracto gastrointestinal y tienen unos tiempos de vaciamiento gástrico y de tránsito intestinal menos variables que cada unidad por separado, como sucede con los comprimidos monolíticos recubiertos.

Procesamiento. El proceso de extrusión y esferonización se puede usar para aumentar la densidad aparente, mejorar las propiedades de deslizamiento y reducir los problemas derivados del polvo que se encuentra habitualmente en los polvos de principio activo y excipiente cuando son de baja densidad y están finamente triturados.

La extrusión y esferonización es un proceso que requiere más trabajo que otras formas de granulación y, por tanto, sólo se debe tener en cuenta cuando otros métodos no son satisfactorios para esa formulación en particular o son inadecuados (es decir, cuando se requieren esferas).

Propiedades deseadas de los microgránulos

Microgránulos no recubiertos:

- Forma esférica uniforme.
- Tamaño uniforme.
- Buenas propiedades de deslizamiento.
- Envasado reproducible (en cápsulas de gelatina dura).
- Concentración alta.
- Baja friabilidad.
- Poco polvo.
- Superficie homogénea.
- Fácil de recubrir.

Una vez recubiertos:

- Mantienen todas las propiedades mencionadas.
- Tienen las características deseadas de liberación del fármaco.

Proceso

Mezclado en seco de los ingredientes. Utiliza un equipo normal de mezclado de polvos.

Amasadora en húmedo. Esta etapa también utiliza un equipo y los procesos normales que se usan en la granulación húmeda. Hay dos diferencias principales en el paso de granulación con respecto a la granulación para compactación:

1. La cantidad de líquido de granulación.
2. La importancia de conseguir una dispersión uniforme del líquido.

Es probable que la cantidad de líquido necesaria para conseguir esferas de un tamaño y esfericidad uniformes sea mayor que la necesaria para una granulación similar de comprimidos. Una mala dispersión del líquido dará lugar a un producto de mala calidad.

Extrusión. La extrusión produce bastoncillos de un diámetro uniforme partiendo de la masa húmeda. Para ello, la masa húmeda atraviesa a la fuerza unas matrices y se moldea en pequeñas partículas cilíndricas de un diámetro uniforme. Las partículas extruidas se fragmentan en longitudes similares por su propio peso. Por tanto, el material extruido debe tener una plasticidad suficiente para deformarse, pero no tanta como para que las partículas extruidas se adhieran a otras partículas cuando se recogen o enrollan en el esferonizador.

Hay muchos diseños de extrusor pero, en general, se pueden dividir en tres clases según el mecanismo de alimentación:

- Extrusores de alimentación por tornillo (axial o de placa terminal, de cúpula y radiales).
- Los extrusores de alimentación por gravedad (rodillo cilíndrico, rodillo engranado, radial).
- Extrusores alimentados por pistón (de martillo).

Las dos primeras categorías (Figura 25.9) se usan para desarrollo y producción, pero la tercera sólo se usa para el trabajo de desarrollo experimental al ser fácil añadir instrumentación.

Las variables que afectan al proceso de extrusión primario son:

- La velocidad de alimentación de la masa húmeda.
- El diámetro de la matriz.
- La longitud de la matriz.
- El contenido de agua de la masa húmeda.

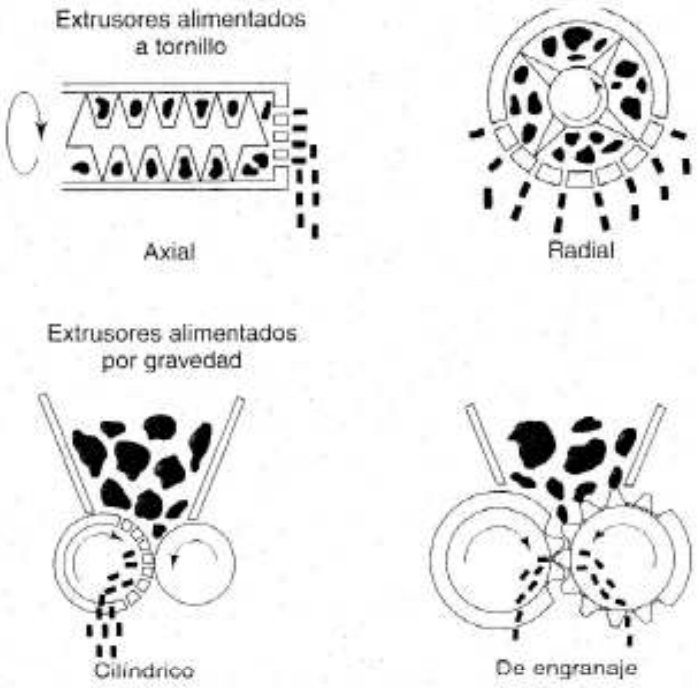


Figura 25.9 Representación esquemática de los extrusores en la producción.

Las propiedades del extruido y, en consecuencia, de las esferas resultantes, dependen en gran medida de la plasticidad y cohesividad de la masa húmeda. En general, una masa húmeda extraíble tiene que estar más humedecida que la que sería apropiada para la granulación convencional por amasado húmedo.

Esferonización. La función del cuarto paso del proceso (es decir, la esferonización) es redondear los bastoncillos producidos por extrusión en las partículas esféricas.

Se realiza en un aparato de diseño relativamente sencillo (Figura 25.10). El componente de trabajo consiste en un recipiente que tiene unas paredes laterales fijas y una placa o disco que gira rápidamente en el fondo. El redondeo del extraído en esferas depende de las fuerzas de fricción generadas por las colisiones partícula-partícula y partícula-equipo. El disco del fondo tiene una superficie ranurada para aumentar estas fuerzas. Habitualmente se usan dos patrones geométricos:

- Un patrón entramado reticular con surcos que se cruzan en ángulo recto.
- Un patrón radial con surcos que discurren radialmente desde el centro del disco.

La transición entre bastoncillos y esferas durante la esferonización se produce en varias etapas que se describen mejor si se examinan los diagramas siguientes (Figura 25.11).

Si la masa es demasiado seca no se formarán las esferas: los bastoncillos sólo se transformarán en pesas.

Secado. Se requiere una etapa de secado para alcanzar el contenido de humedad deseado, lo que es a menudo el paso final del proceso. Las microesferas se pueden secar en cualquier secadora que se pueda usar para granulaciones convencionales por vía húmeda, incluidos los secadores de bandeja y los secadores de lecho fluido. Ambos se utilizan con éxito para la extrusión o esferonización. Si se produce la migración de solutos (Capítulo 26) durante el secado de las esferas húmedas, puede dar lugar a:

- Un aumento de la velocidad de disolución inicial.
- Microesferas más fuertes.
- Modificación de las superficies, lo que podría reducir la adhesión de cualquier cubierta pelicular añadida.



Figura 25.10 Esferonizador que muestra el movimiento tórico característico (como el de una cuerda) de las microesferas que se forman en el recipiente del esferonizador durante su funcionamiento.



Figura 25.11 Representación del mecanismo de esferonización. En el diagrama se ve la evolución desde las partículas cilíndricas *(a)* en partículas cilíndricas con bordes redondeados *(b)*, después en forma de pesas *(c)* a elipsoides *(d)* y, finalmente, esferas *(e)*.

Tamizado. El tamizado puede ser necesario para alcanzar la distribución de tamaño estrecha que se desea. Se usan tamices normales. Sin embargo, este paso puede no ser necesario si todos los pasos previos se realizan eficientemente y con un desarrollo cuidadoso de las condiciones del proceso y de la formulación.

Variables de la formulación

La composición de la masa húmeda es crítica para determinar las propiedades de las partículas producidas. Durante el paso de granulación se produce una masa húmeda que debe ser plástica, se deforma cuando se extruye y se fragmenta para formar partículas cilíndricas de un tamaño uniforme, que se deforman con facilidad en partículas esféricas. Por tanto, el proceso tiene una serie compleja de requisitos muy influidos por los componentes de la formulación de las microesferas.

Resumen

La extrusión o esferonización es un proceso versátil, capaz de producir gránulos esféricos con propiedades

muy útiles. Como requiere más trabajo que las técnicas de amasado por vía húmeda más habituales, su uso se debería limitar a las aplicaciones en las cuales se requiere una esfera y las demás técnicas de granulación no son adecuadas.

La aplicación más frecuente del proceso es producir microesferas esféricas para la liberación controlada de un fármaco.

Es necesario entender bien las propiedades necesarias de las microesferas y la forma en que el proceso y la formulación influyen en la capacidad para conseguir estos objetivos.

Granulación en rotor

Este proceso permite la fabricación directa de esferas a partir de polvo seco. En el granulador de Freund se introduce la mezcla de polvos en un recipiente y se humedece con el líquido de granulación desde un vaporizador (Figura 25.12). La placa gira con una velocidad elevada y la fuerza centrífuga mantiene la masa húmeda en los bordes del rotor. Aquí, la diferencia de velocidad entre el rotor y las paredes estáticas, combinada con el flujo ascendente del aire que rodea la placa del rotor, hace que la masa se desplace en un movimiento tórico, dando lugar a la formación de microesferas esféricas separadas. Estas esferas, que, en realidad, son gránulos húmedos, se secan por el aire que entra caliente procedente de la cámara de aire, que también actúa como un sello de presión positiva durante la granulación.

Usando esta técnica es posible continuar el proceso y recubrir las microesferas con una solución de recubrimiento que se esparce por vaporización sobre las microesferas secas girando continuamente. Además, pueden producirse microesferas laminadas usando microesferas no recubiertas como núcleo en una segunda granulación con una mezcla de polvo de un segundo componente o componentes.

Granuladores en seco

La granulación por vía seca convierte las partículas de polvo primario en gránulos usando la aplicación de presión sin el uso intermedio de un líquido. Por tanto, se evitan las combinaciones con alta temperatura que pudiera hacer que el producto se degradase.

Se necesitan dos piezas del equipo para la granulación por vía seca: primero, una máquina para comprimir los polvos secos en polvos compactos o escamas y en segundo lugar, una molienda para fragmentar estos productos intermedios en gránulos.

Por doble compresión

Los polvos secos se pueden comprimir usando una tableteadora convencional o, más habitualmente, se puede usar una gran presa rotatoria reforzada. Este proceso se conoce como «doble compresión» y el producto compacto que se elabora en el proceso (que tiene habitualmente un diámetro de 25 mm por un grosor aproximado de 10-15 mm) se conoce como lingotes o tableto-

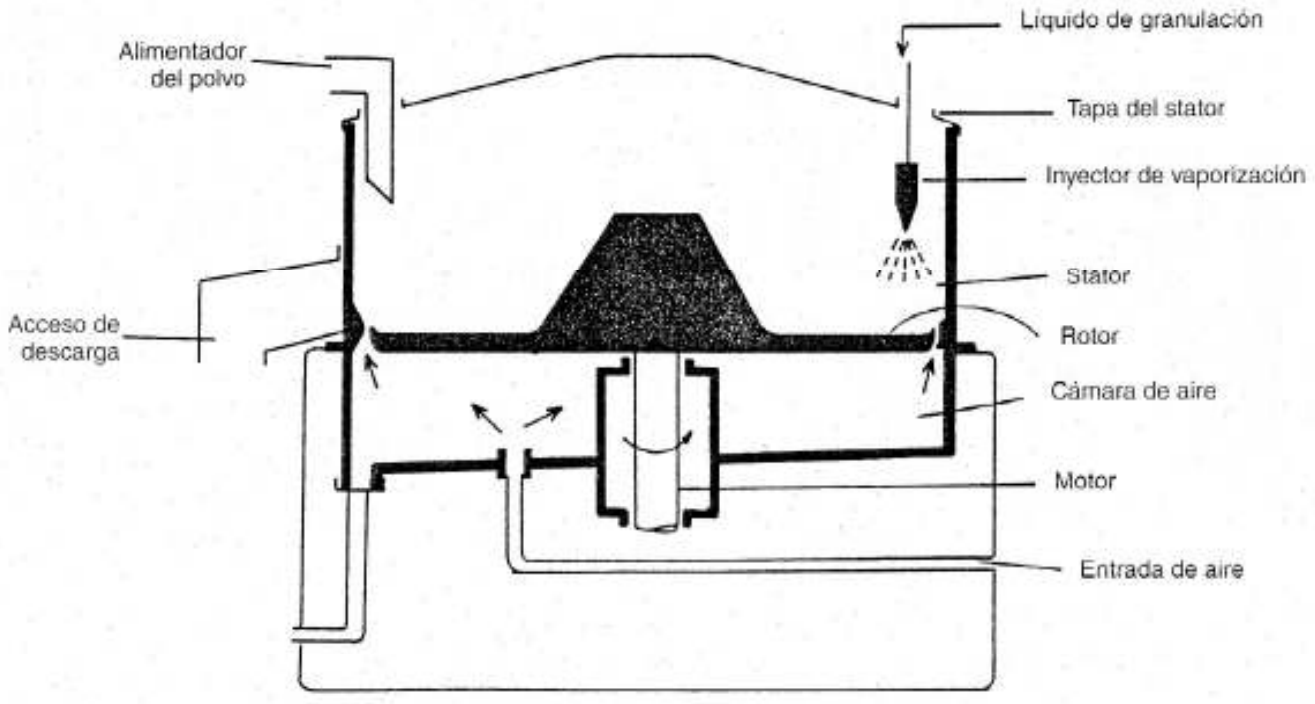


Figura 25.12 Granulador de Freund.

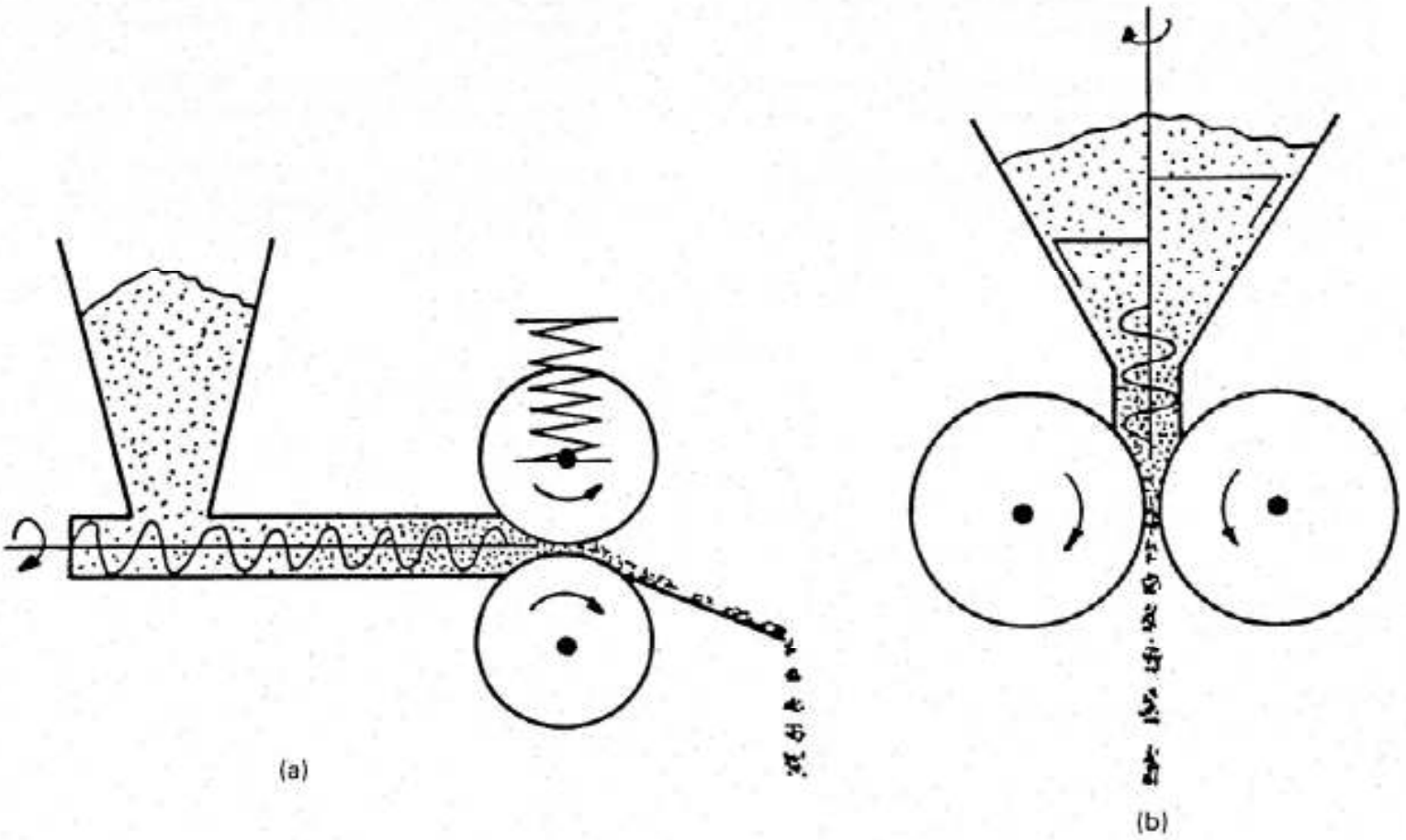


Figura 25.13 Compactación con rodillo: a) tipo Alexanderwerk y b) tipo Hutt.

nes. Para fragmentar estos materiales compactos es adecuado el molino de martillo.

Compactadores de rodillo

La compactación por rodillo es un método alternativo más suave en el que la mezcla de polvo se extruye entre dos rodillos para formar una lámina comprimida (Figura 25.13) que suele ser débil y quebradiza y se fragmenta inmediatamente en escamas. El tratamiento que necesitan estas escamas para romperse en gránulos es más suave y puede hacerse usando sólo el tamiz.

BIBLIOGRAFÍA

Hay un gran número de artículos publicados en el campo de la granulación farmacéutica, por lo que a continuación se mencionan sólo algunos.

Baert, L. (1992) Correlation of extrusion forces, raw materials and sphere characteristics. *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 676–678.

Das, S. and Jarowski, C.I. (1979) Effect of granulating method on particle size distribution of granules and disintegrated tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **5**, 479.

Faure, A., Grimsey, I.M., Rowe, R.C. York, P. and Cliff, M.J. (1999) Applicability of a scale-up methodology for the wet granulation process in Collette Gral high shear mixer granulators. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **8**, 85–93.

Gandhi, R., Kaul, C.L. and Panchagnula, R. (1999). Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm. Sci. Tech. Today*, **2(4)**, 160–81.

Gergely, G. (1981) Granulation – a new approach. *Mfg Chem. Aerosol News*, **52**, 43.

Landin, M., York, P., Cliff, M.J. and Rowe, R.C. (1999) Scale up of a pharmaceutical granulation in planetary mixers. *Pharm. Dev. Tech.*, **4(2)**, 145–150.

Law, M.F.L. et al (1997). Comparison of two commercial brands of microcrystalline cellulose for extrusion–spheronization. *J. Microencap.*, **14(6)**, 713–723.

Lindberg, N.-O. and Leander, L. (1982) Instrumentation of a Kenwood major domestic-type mixer for studies of granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **8**, 775.

Maejima, T. et al (1998) Application of tumbling melt granulation (TMG) method to prepare controlled-release fine granules. *Chem. Pharm. Bull*, **46(3)**, 534–536.

Nurnberg, E. and Wunderlich, J. (1998). Manufacturing pellets by extrusion and spheronization (Part I). *Pharm. Technol. Eur.*, **11(2)**, 41–47; Part II **11(3)**.

Ogawa, S. et al (1994) A new attempt to solve the scale-up problem for granulation using response surface methodology. *J. Pharm. Sci.*, **83(3)**, 439–443.

Parikh, D.M. (1997). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Marcel Dekker, New York.

Rubino, O.R. (1999) Fluid-bed technology; overview and criteria for process selection. *Pharm. Tech.*, **(6)**, 104–113.

Shah, R.D. et al (1995) Physico-mechanical characterization of the extrusion-spheronization process. *Pharm. Res.*, **12(4)**, 496–507.

Thoma, K. and Ziegler, I. (1998) Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion–spheronization I. Extrusion behavior of formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24(5)**, 401–411; II Sphere characteristics. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24(5)**, 413–422.

Wørts, O. (1998) Wet granulation – fluidized bed and high shear techniques compared. *Pharm. Techn. Europe*, **10(11)**, 27–30.

Zhang, F. and McGinity, J.M. (1999). Properties of sustained-release tablets prepared by hot-melt etrusion. *Pharm. Dev. and Tech.*, **4(2)**, 241–250.

26
Secado

Michael Aulton

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 380

Secado de sólidos humedecidos 380
Contenido de humedad de los sólidos humedecidos 380
Contenido total de humedad 380
Agua libre 380
Contenido de humedad en equilibrio 381
Agua ligada 381
Humedad relativa (HR) del aire 381
Temperatura de la ampolla húmeda y de la ampolla seca 381
Contenido de humedad en el aire 381
Relación entre el contenido de humedad en equilibrio y la humedad relativa 381
Pérdida de agua de los sólidos humedecidos 382

Métodos de secado 383

Secado de sólidos humedecidos por convección 383
Lecho fijo (o estático) de secado por convección 383
Secador de bandeja 383
Velocidad de secado en los lechos fijos 384
Período de velocidad constante 384
Primer período de descenso de la velocidad 384
Segundo período de descenso de la velocidad 384
Secadores por convección dinámicos 384
Secador de lecho fluido 384
Ventajas del secado en lecho fluido 385
Desventajas del secado en lecho fluido 385

Secado conductivo de sólidos humedecidos 386
Horno de vacío 386
Secador por volteado al vacío 387

Secado de sólidos humedecidos por radiación 387
Transmisión del calor radiante 387
Uso de la radiación infrarroja 387
Uso de la radiación microondas 387
Producción y acción de los microondas 387
Secador microondas para gránulos 388
Ventajas del secado por microondas 388
Desventajas del secado por microondas 389

Secadores para soluciones diluidas y suspensiones 389
Secador de tambor 389
Ventajas del secador de tambor 389
Secador por vaporización 389
Ventajas del proceso de secado por vaporización 390
Desventajas del proceso de secado por vaporización 391
Uso del proceso de secado por vaporización 391

Liofilización 391
Diagrama de fase del agua 391
Aplicación del diagrama de fase del agua a la liofilización 392
Etapas del proceso de liofilización 392
Etapa de congelación 392
Congelación de la cubierta 392
Congelación por centrífuga evaporativa 392
Etapa de aplicación del vacío 392
Etapa de sublimación 392
Secado primario 393
Transferencia de vapor 393
Extracción del vapor 393
Velocidad de secado 393
Secado secundario 393
Envasado 393
La liofilización en la práctica 393
Ventajas 393
Desventajas 394
Usos de la liofilización 394

Migración de solutos durante el secado 394
Migración intergranular 394
Migración intragranular 394

Consecuencias de la migración de solutos 394
Pérdida de principio activo 394
Moteado de los comprimidos de color 394
Migración de los aglutinantes solubles 395
Influencia de los factores de formulación en la migración de solutos 395
Naturaleza del sustrato 395
Viscosidad del líquido de granulación 395
Influencia de los parámetros del proceso sobre la migración de solutos 395
Método de secado 395
Contenido inicial de humedad 396
Algunos aspectos prácticos de la minimización de la migración de solutos 396
Referencias 396
Bibliografía 396

INTRODUCCIÓN

El secado es una operación importante en la fase primaria de la fabricación farmacéutica (es decir, en la síntesis de principios activos) y habitualmente es la última etapa del proceso antes del envasado, siendo importante que la humedad residual sea suficientemente baja como para prevenir el deterioro del producto durante el almacenamiento y garantizar unas propiedades de deslizamiento libre durante su uso. Es igualmente importante (y, probablemente, más frecuente) en la fabricación secundaria (de la forma posológica) después del procedimiento habitual de granulación por vía húmeda (Capítulo 25) durante la preparación de los gránulos antes de la compactación del comprimido. En consecuencia, la estabilidad, las propiedades de deslizamiento y la compactibilidad dependen de la humedad residual (véase Capítulo 27).

Este capítulo se refiere al secado de la etapa sólida, a partir de un sólido humedecido o de una solución o suspensión de los materiales que formarán el producto seco definitivo. Antiguamente, las soluciones o suspensiones se concentraban primero por evaporación del máximo de líquido posible antes del secado de la pasta intermedia que se obtenía en ese procedimiento. Los equipos como el secador por vaporización (véase más adelante) son ahora capaces de producir un producto seco a partir de la solución o suspensión en una sola operación.

La mayoría de los materiales farmacéuticos no están totalmente exentos de humedad («seco como el hueso»), sino que contienen algo de agua residual dependiendo de la temperatura y de la humedad del aire ambiente a la que están expuestos. Este aspecto se comenta con más detalle más adelante.

Algunos productos cristalizados húmedos pueden liberarse de gran parte de su humedad residual mediante un tratamiento inicial en una centrífuga «eliminadora de agua», que tiene una construcción similar a una secadora doméstica. No obstante, de cara a este capítulo el secado se define como la extracción de todo o la mayor parte del líquido mediante el suministro de un calor latente que provoca la vaporización térmica, es decir, que un líquido se convierte en vapor. En la mayoría de los casos el «líquido» será agua, pero también puede ser necesario eliminar disolventes volátiles, como isopropanol, en un proceso de secado. Las propiedades físicas son similares en cuanto a la naturaleza del líquido, aunque los disolventes volátiles se suelen recuperar posteriormente por condensación (en lugar de expulsarse hacia la atmósfera). La toxicidad y carácter inflamable de los disolventes orgánicos plantean problemas de seguridad.

SECADO DE SÓLIDOS HUMEDECIDOS

Para entender esta operación, es necesaria una explicación preliminar de algunos términos importantes que se definen y explican a continuación utilizando el agua (el disolvente farmacéutico más utilizado). Sin embargo, estas explicaciones y conceptos son igualmente aplicables a otros líquidos relevantes (como etanol, isopropanol, etc.).

Contenido de humedad de los sólidos humedecidos

El contenido de humedad de un sólido humedecido se expresa como kilogramos de humedad asociados a 1 kg del sólido sin humedad o «seco como el hueso». Es decir, un contenido de humedad de 0,4 indica que hay 0,4 kg de agua extraíble por kilogramo de sólido «seco» que se obtendrá después del secado completo. A veces se calcula como el contenido porcentual de humedad.

Contenido total de humedad

Es la cantidad total de líquido que se asocia a un sólido humedecido. En el contexto del secado, no todo el líquido se puede extraer fácilmente por los procesos simples de evaporación que usan la mayoría de los secadores farmacéuticos. El agua que se extrae fácilmente se denomina ***contenido de humedad libre***, mientras que la humedad que es más difícil de extraer en la práctica se conoce como ***contenido de humedad en equilibrio*** (véase más adelante). El agua que se extrae fácilmente se conoce también como ***agua libre.***

Agua libre. Este agua existe como un líquido y ejerce su presión de vapor completa, por lo que se puede extraer fácilmente por evaporación. Durante el proceso de secado, este agua se pierde fácilmente, pero el sólido resultante no queda completamente libre de moléculas de agua; es lo que se conoce como ***seco al aire.***

Contenido de humedad en equilibrio

Los procesos de secado por evaporación no eliminarán toda la humedad presente en el producto humedecido, porque el sólido se equilibra con la humedad que haya en el aire. El contenido de humedad que haya en un líquido en condiciones ambientales de equilibrio se conoce como contenido de humedad en equilibrio y su valor varía con la temperatura, humedad y naturaleza del sólido.

Agua ligada. Parte de la humedad que hay en un sólido humedecido se puede adsorber en las superficies del sólido o se puede adsorber dentro de su estructura hasta tal punto que se evita el desarrollo de su presión de vapor completa y su eliminación por evaporación. Esta humedad se describe como «ligada» y es más difícil de extraer que el agua libre. El agua adsorbida se une a la superficie del sólido como moléculas individuales de agua que pueden formar una mono o bicapa en la superficie del sólido. El agua absorbida existe en forma líquida pero queda atrapada en los capilares del interior del sólido por la tensión de superficie, de forma que no puede ejercer su presión de vapor completa ni se pierde fácilmente por evaporación.

Humedad relativa (HR) del aire

El aire a una temperatura dada es capaz de captar el vapor de agua hasta que se satura (HR 100%). Se trata de una solución simple de agua en el aire que sigue las reglas de la mayoría de las soluciones, como es el aumento de la solubilidad al aumentar la temperatura, una solubilidad máxima con una temperatura particular (saturación) y la precipitación del soluto por enfriamiento (condensación, lluvia). Si aumenta la temperatura, el aire podrá captar más humedad y la humedad relativa disminuirá.

Este efecto se debe a que la HR porcentual se puede definir como:

$$\frac{\text{Presión de vapor del vapor de agua en el aire}}{\text{Presión de vapor del vapor de agua en el aire saturado a la misma temperatura}} \times 100$$

Este resultado es ***aproximadamente*** igual a la ***saturación porcentual,*** que es el cociente:

$$\frac{\text{Masa de vapor presente por kg de aire seco}}{\text{Masa de vapor requerido para saturar 1 kg de aire con la misma temperatura}} \times 100$$

Esta relación muestra que la humedad relativa del aire depende no sólo de la cantidad de humedad presente en el aire, sino también de su temperatura, ya que la cantidad de agua necesaria para saturar el aire depende también de la temperatura.

Obsérvese que durante el secado por convección, en el que el aire caliente se hace pasar sobre la superficie de un sólido húmedo, la humedad relativa puede aumentar como consecuencia de dos factores distintos:

1. Captación del vapor de agua evaporado desde el sólido humedecido.
2. Enfriamiento del aire suministrado a medida que transfiere calor hacia el sólido humedecido (enfriamiento por evaporación).

Si el enfriamiento es excesivo, la temperatura del aire puede caer hasta el valor conocido como ***punto de rocío,*** en el que el agua líquida se condensará y depositará.

Temperatura de la ampolla húmeda y de la ampolla seca

Si se preparan dos termómetros similares, y se mantiene la ampolla de uno húmeda con una mecha de algodón humedecido sumergida en un reservorio con agua, este termómetro registrará una temperatura más baja que la de su vecino que tiene la ampolla seca (Figura 26.1). Esta diferencia se debe al ***enfriamiento evaporativo,*** ya que el calor latente de la evaporación (Capítulo 38) se capta del calor sensible del agua que rodea la ampolla. De forma similar, la temperatura de un sólido humedecido se mantiene baja mientras conserve el agua libre, pero aumenta hacia la temperatura del aire de secado a medida que avanza el secado. Por fortuna, muchos materiales pueden soportar temperaturas más altas cuando se encuentran en estado seco.

Las dos temperaturas serán iguales sólo cuando la humedad relativa sea del 100%, ya que en esas condiciones no habrá evaporación de agua del manguito. En realidad, la relación entre la temperatura de la ampolla seca y la disminución de temperatura en la ampolla húmeda como consecuencia de la evaporación es tan precisa que estas lecturas se pueden usar para calcular con cierta exactitud la humedad relativa porcentual del aire.

Contenido de humedad en el aire

El contenido de humedad en el aire es el contenido de humedad expresado como kg de agua por kg de aire como «hueso seco», y se debe distinguir de la humedad relativa. El contenido de humedad no se altera por el cambio de la temperatura sólo, excepto si se capta más humedad desde el aire.

Relación entre el contenido de humedad en equilibrio y la humedad relativa

El contenido de humedad en equilibrio de un sólido expuesto al aire húmedo varía con la humedad rela-

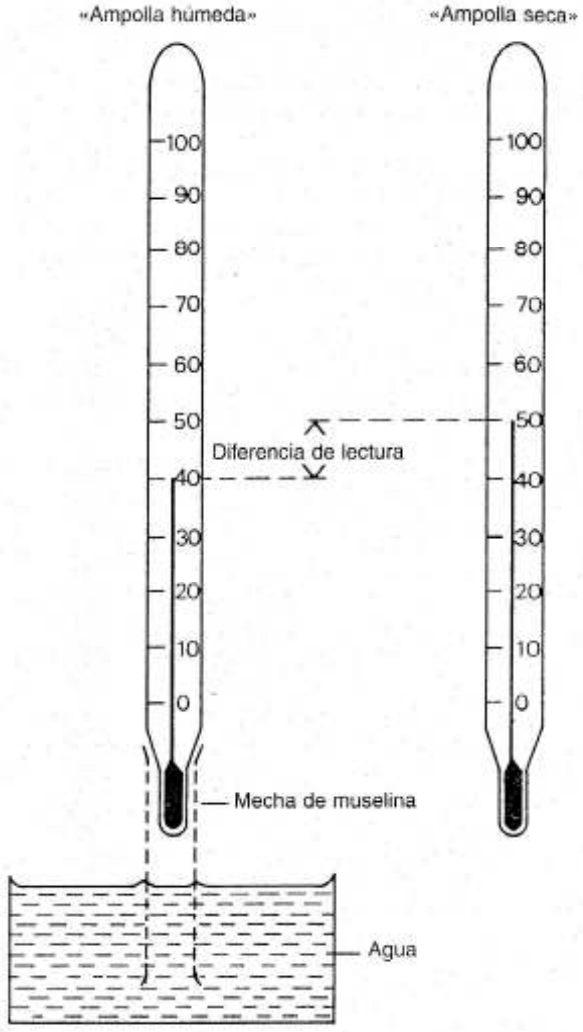


Figura 26.1 Temperaturas con ampolla húmeda y con ampolla seca.

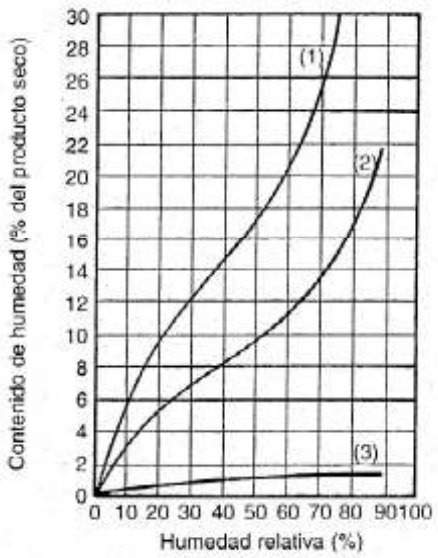


Figura 26.2 Equilibrio típico del contenido de humedad a 20 °C. *1)* Materiales con almidón. *2)* Materiales textiles y fibrosos. *3)* Sustancias inorgánicas, como caolín.

tiva, como se muestra en algunos trazados típicos (Figura 26.2). Las condiciones atmosféricas habituales son del orden de 20 °C y humedad relativa del 70-75%, por lo que si se expone a la atmósfera un mineral como caolín contendrá aproximadamente un 1% de humedad, mientras que un producto con almidón puede contener hasta un 30% o más. Los materiales expuestos a las condiciones húmedas ganarán en humedad, por lo que el secado hasta un contenido en humedad menor del que tendrá el material en sus condiciones normales de uso no supone ninguna ventaja.

Pérdida de agua de los sólidos humedecidos

Como se ha explicado anteriormente, el agua libre se pierde fácilmente por evaporación hasta que se alcanza el contenido de humedad en equilibrio del sólido, como se ve en la Figura 26.3. Una vez que el sólido alcanza su contenido de humedad en equilibrio, si se prolonga el tiempo de secado no cambiará el contenido de humedad, precisamente porque ya se ha alcanzado la situación de equilibrio. La única forma de reducir el contenido de humedad del sólido que se muestra en la Figura 26.3 es reducir la humedad relativa del aire ambiente, lo que puede hacerse mecánicamente a gran escala con un sistema de aire acondicionado. A pequeña escala, se usan habitualmente desecadores. El gel de sílice (un secante normal de laboratorio) no capta agua directamente del sólido, sino que actúa extrayendo el agua del aire, es decir, reduciendo la humedad relativa hasta aproximadamente el 5-10%, lo que, a su vez, desplaza la curva de secado de la Figura 26.3 hacia la izquierda y reduce el contenido de humedad de los sólidos que se encuentran en el desecador. El pentóxido de fósforo actúa de forma idéntica, pero tiene una afinidad aún mayor por el agua en el aire almacenado.

Hay que destacar que, en este punto, la humedad puede recuperarse muy rápidamente desde la atmósfera si el sólido «seco» se expone al aire ambiente. Por tal motivo, no es necesario «sobresecar» el producto. Si es necesario dejar un contenido bajo de humedad residual por la inestabilidad hidrolítica del material, el producto seco debe sellarse con un método eficaz frente a la entrada de humedad. También hay que mencionar que algunos materiales (los gránulos de comprimidos son un ejemplo clásico) tienen unas propiedades de compactación mejores si se queda una pequeña cantidad (1-2%) de humedad residual.

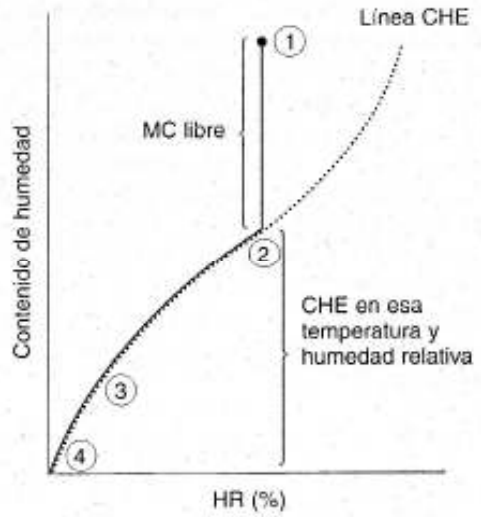


Figura 26.3 Pérdida de agua de un sólido durante el secado. El sólido humedecido antes del secado se encuentra en la situación *(1)*. Puede perder agua por evaporación hasta la posición *(2)*, en la que se alcanza el equilibrio del contenido de humedad en esa HR. La única forma de que el sólido pueda perder más agua es reducir la HR del ambiente o atmósfera de almacenamiento hasta *(3)* con gel de sílice o hasta *(4)* con pentóxido de fósforo.

MÉTODOS DE SECADO

Cuando se estudia la forma de secar un material hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Sensibilidad al calor del material que se seca.
- Características físicas del material.
- Necesidad de asepsia.
- Naturaleza del líquido que se va a extraer.
- Escala de funcionamiento.
- Fuentes de calor disponibles (vapor, eléctrico).

Los principios generales de un secado eficiente se pueden resumir:

- Gran superficie para transferir calor.
- Transferencia eficaz del calor por unidad de superficie (para suministrar suficiente calor latente de vaporización o calor de sublimación en caso de la liofilización).
- Transferencia eficaz de la masa del agua evaporada a través de las capas limítrofes, es decir, turbulencia suficiente para minimizar el grosor de las capas circundantes.
- Extracción eficaz del vapor, es decir, un aire con humedad relativa baja a una velocidad adecuada.

Es conveniente clasificar los secadores farmacéuticos según el método de transferencia de calor que utilizan, es decir, convectivo, conductivo o radiante.

SECADO DE SÓLIDOS HUMEDECIDOS POR CONVECCIÓN

Lecho fijo (o estático) de secado por convección

Los factores que afectan a este tipo de secado se pueden ilustrar haciendo referencia a la construcción y uso de una forma simple de secador, el secador de bandeja (con estantes o compartimientos).

Secador de bandeja

Un tipo eficaz de secador de bandeja es el de circulación dirigida que se muestra en la Figura 26.4. El aire fluye en la dirección de las flechas sobre cada estante por orden. El material húmedo se coloca en las bandejas poco profundas que descansan en los estantes y los elementos eléctricos o las chimeneas calentadas por vapor se sitúan como se ve en la imagen, por lo que el aire se recalienta periódicamente después de que se haya enfriado al pasar sobre el material húmedo de un estante y antes de pasar sobre el material del siguiente.

El calor de evaporación latente requerido se transfiere por convección desde el aire y la velocidad de transferencia de calor se puede escribir como:

$$\text{Velocidad de transferencia de calor, } (dH/dt) = h_c A\ \Delta T$$

Donde h_c es el coeficiente de transferencia de calor (Capítulo 38) para la transferencia de calor convectivo. El valor de h_c oscila habitualmente en torno a 10-20 W m^{-2} K^{-1}, por lo que la transferencia de calor desde el aire es relativamente ineficaz y el secado convectivo es lento, de tal forma que los materiales húmedos pueden tardar hasta 24 horas en secarse.

Hay otro factor importante que controla la velocidad de secado: el vapor de agua debe atravesar las capas limítrofes que se encuentran en la superficie dentro del chorro de aire turbulento. Para que ello ocurra, la humedad relativa del aire debe mantenerse muy por debajo del nivel de saturación y las capas limítrofes

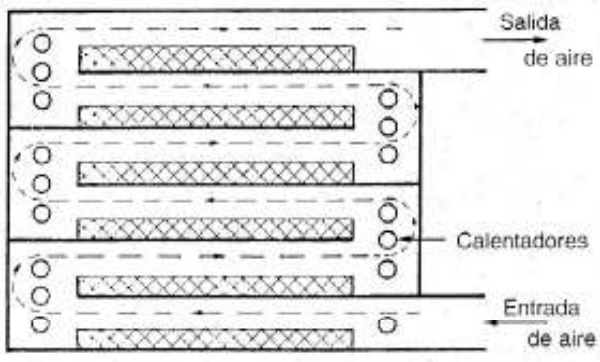


Figura 26.4 Secador de bandeja con circulación dirigida.

deben ser pequeñas. Estas condiciones se consiguen si se mantiene un flujo de aire turbulento enérgico sobre la superficie y con el recalentamiento periódico del aire a medida que desciende la temperatura, de forma que puede captar más humedad.

Velocidad de secado en los lechos fijos

Se ha encontrado que la velocidad a la que se produce el secado tiene ciertas fases (Figura 26.5) en las que el cambio del contenido de humedad se dibuja frente al tiempo. Entre A y B la relación es lineal, lo que se conoce como ***periodo de velocidad constante,*** mientras que entre B y C la velocidad de pérdida de humedad disminuye y se conoce como ***periodo de velocidad descendente.*** El final del periodo de velocidad constante, B, se denomina ***contenido de humedad crítico.***

El ***primer periodo de velocidad descendente*** mantiene una relación lineal, es decir, el descenso de la velocidad de secado es uniforme, mientras que en el ***segundo periodo de velocidad descendente*** hay un descenso continuo de la velocidad de secado hasta que se alcanza el equilibrio del contenido de humedad. A continuación se analizará cada uno de estos periodos con mayor detalle.

Periodo de velocidad constante. En una condiciones dadas de temperatura y humedad, la mayoría de las sustancias se seca con una velocidad similar en el periodo de velocidad constante. Se ve que la velocidad de evaporación del lecho de secado es similar a la del disolvente solo desde una superficie sin líquido en las mismas condiciones, lo que indica que la evaporación se produce desde la superficie húmeda del sólido y que la superficie se mantiene húmeda en este periodo como consecuencia de que el líquido se está reemplazando desde debajo con la misma velocidad con la que se evapora.

Los factores que controlan este periodo son la velocidad a la cual se puede transferir el calor y la velocidad de extracción del vapor, como ya se ha comentado.

Primer periodo de descenso de la velocidad. A medida que se elimina la humedad de la superficie, se alcanzará un punto en el que la velocidad de evaporación no es suficiente para saturar el aire que está en contacto con la superficie. En estas condiciones, la velocidad de secado estará limitada por la velocidad de transferencia capilar del líquido hacia la superficie del lecho húmedo y, como esto es cada vez más difícil a medida que el lecho se seca, el nivel de disolvente disminuye y, por tanto, tiene que recorrer un trayecto mayor hasta el punto de evaporación. En consecuencia, la velocidad de secado disminuye continuamente.

El movimiento de la humedad puede provocar la «migración» de los fármacos o excipientes solubles, aspecto que se comenta más adelante en este mismo capítulo.

Finalmente, no se producirá movimiento del disolvente hacia la superficie, por ejemplo, cuando el agua se encuentre en estado pendular (Figura 25.2) y terminará el secado de la superficie. A medida que disminuye la velocidad de secado se usará menos calor en forma de calor de evaporición latente y se reducirá la entrada de calor.

Segundo periodo de descenso de la velocidad. Toda la humedad que permanezca dentro del lecho de secado al final del primer periodo de descenso de velocidad no se podrá eliminar, por lo que ese secado no puede producirse en la superficie. En consecuencia, el plano de evaporición se repliega desde la superficie hacia el interior del sólido y la velocidad de secado depende del movimiento del ***vapor*** a través de los poros del lecho hacia la superficie, en general por difusión molecular.

La humedad atmosférica mínima que existe por encima del sólido ayudará a mantener el gradiente máximo de presión de vapor. Además, la conductividad térmica del sólido disminuye cuando se va secando; si el sólido es termoestable, se puede dejar que los gradientes de temperatura aumenten para mantener la velocidad de transferencia del calor, pero es necesario reducir el calentamiento si el material es termolábil.

En el funcionamiento de un secador de bandeja es habitual extraer el material seco de las bandejas cerca de la entrada de aire y reemplazarlo con las bandejas que tienen un material parcialmente seco de las bandejas más alejadas. Las bandejas que tienen material húmedo nuevo se van colocando en los estantes vacíos y, de esta forma, el aire que sale (más húmedo) está en contacto con el material más húmedo.

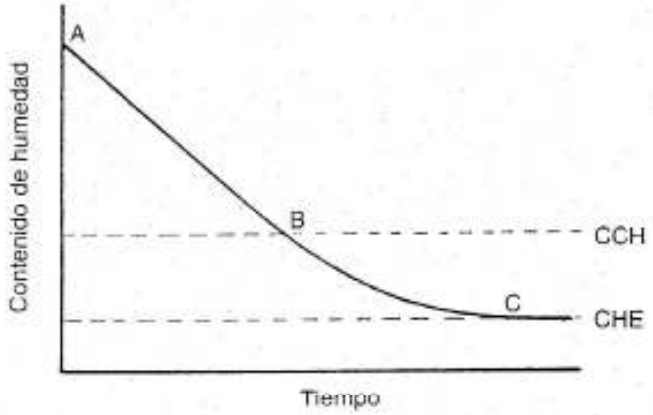


Figura 26.5 Curva de secado. CCH, contenido crítico de humedad CHE, contenido de humedad en equilibrio.

Secadores por convección dinámicos

Secador de lecho fluido

El ***secador de lecho fluido*** proporciona un método excelente para obtener un buen contacto entre el aire de secado húmedo y las partículas húmedas. En primer lugar, se comentarán los principios generales de la ***fluidización*** para pasar después a su aplicación en el método de secado.

Pensemos en una situación en la que una macropartícula se encuentra dentro de un vaso cuya base está per-

forada, permitiendo el paso del sólidos desde debajo a través del lecho. El fluido puede ser un líquido o un gas pero, para esta descripción, se asumirá que es aire, ya que es directamente relevante al proceso de secado.

Si la velocidad del aire que atraviesa el lecho aumenta gradualmente y se mide la caída de presión a través del lecho, el gráfico de funcionamiento muestra varias regiones diferenciadas, como se expone en la Figura 26.6. En primer lugar, cuando la velocidad del aire es baja, A, se produce un flujo entre las partículas sin provocar alteraciones, pero a medida que aumenta la velocidad se alcanza un punto, B, en el que la caída de presión ha alcanzado un valor en el que el arrastre sobre la partícula es igual a la fuerza de gravedad que se ejerce sobre la misma. Se produce una redistribución de partículas para ofrecer la menor resistencia posible, C, y finalmente quedan suspendidas en el aire y se pueden desplazar; la caída de presión a través del lecho disminuye ligeramente debido a la mayor porosidad D. Un nuevo incremento de la velocidad del aire hace que las partículas se separen y se muevan libremente y el lecho está ***completamente fluidizado.*** Cualquier incremento sucesivo de la velocidad separa más las partículas, es decir, el lecho se expande sin un cambio apreciable de la caída de presión, E, cuando la velocidad del aire es suficiente para arrastrar las partículas sólidas y transportarlas fuera de la parte superior del lecho.

La fluidización de la región D-E es irregular y gran parte del aire fluye en forma de burbujas, por lo que se utiliza el término ***lecho hirviente*** para describirlo. El factor importante es que se producen condiciones de gran turbulencia y las partículas se mezclan manteniendo un buen contacto entre ellas y el aire, es decir, las condiciones de turbulencia provocan unas velocidades de transferencia de calor y de masa mayores si se usa aire caliente; en consecuencia, la técnica de lecho fluido ofrece un medio para el secado rápido. La distribución de este tipo de secador se muestra en la Figura 26.7. Se comercializa con tamaños que permiten capacidades desde 1 kg en el laboratorio hasta 200-500 kg durante la producción.

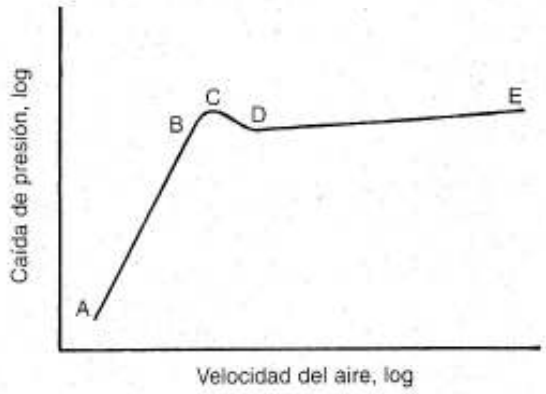


Figura 26.6 Efecto de la velocidad del aire sobre la caída de presión a través del lecho fluido.

Ventajas del secado en lecho fluido

1. Una transferencia eficiente del calor y la masa proporciona unas velocidades de secado altas, de forma que los tiempos de secado son más cortos que cuando se utilizan los secadores de convección de lecho estático. Por ejemplo, un lote de gránulos para comprimidos puede secarse en 20-30 minutos, mientras que un secador de bandeja requeriría muchas horas. Además de las ventajas económicas evidentes, se minimiza el choque de calor sobre los materiales termolábiles.
2. El estado fluidizado del lecho garantiza que se produce el secado desde la superficie de todas las partículas por separado y no sólo desde la superficie del lecho. En consecuencia, la mayor parte del secado se producirá con una velocidad constante y el periodo de descenso de la velocidad (cuando es mayor el peligro de sobrecalentamiento) es muy breve.
3. La temperatura de un lecho fluido es uniforme en toda su extensión y se puede controlar con precisión.
4. La turbulencia del lecho fluido hace que se produzca cierto desgaste en la superficie del gránulo, lo que hace que el producto sea más esférico y que fluya mejor.
5. El movimiento libre de cada partícula elimina el riesgo de que migren los materiales solubles, como sucede en los lechos estáticos (véase más adelante).
6. Los recipientes pueden ser móviles, haciendo que la manipulación y los movimientos en torno a la zona de producción sean sencillos y reduciendo los costes laborales.
7. Unos tiempos de secado cortos significan que la unidad tiene una alta producción utilizando una pequeña superficie de suelo.

Desventajas del secado en lecho fluido

1. La turbulencia del estado fluidizado puede provocar un desgaste excesivo de algunos materiales, dañando algunos gránulos y generando mucho polvo durante la producción.
2. Las partículas finas pueden quedar atrapadas en el aire de fluidización y se deben recoger con filtros de bolsa, evitando su segregación y la pérdida de micropartículas.
3. El movimiento enérgico de las partículas en el aire caliente puede provocar la generación de cargas eléctricas estáticas, por lo que se deben tomar las medidas adecuadas. Una mezcla de aire en la que hay un polvo o materias orgánicas de pequeño tamaño, como almidón y lactosa, puede explotar violentamente si se incendia por una chispa causada por las cargas estáticas. El peligro aumenta si el material del lecho fluido contiene un disolvente volátil, como isopropanol. Es esencial disponer de una toma de tierra adecuada.

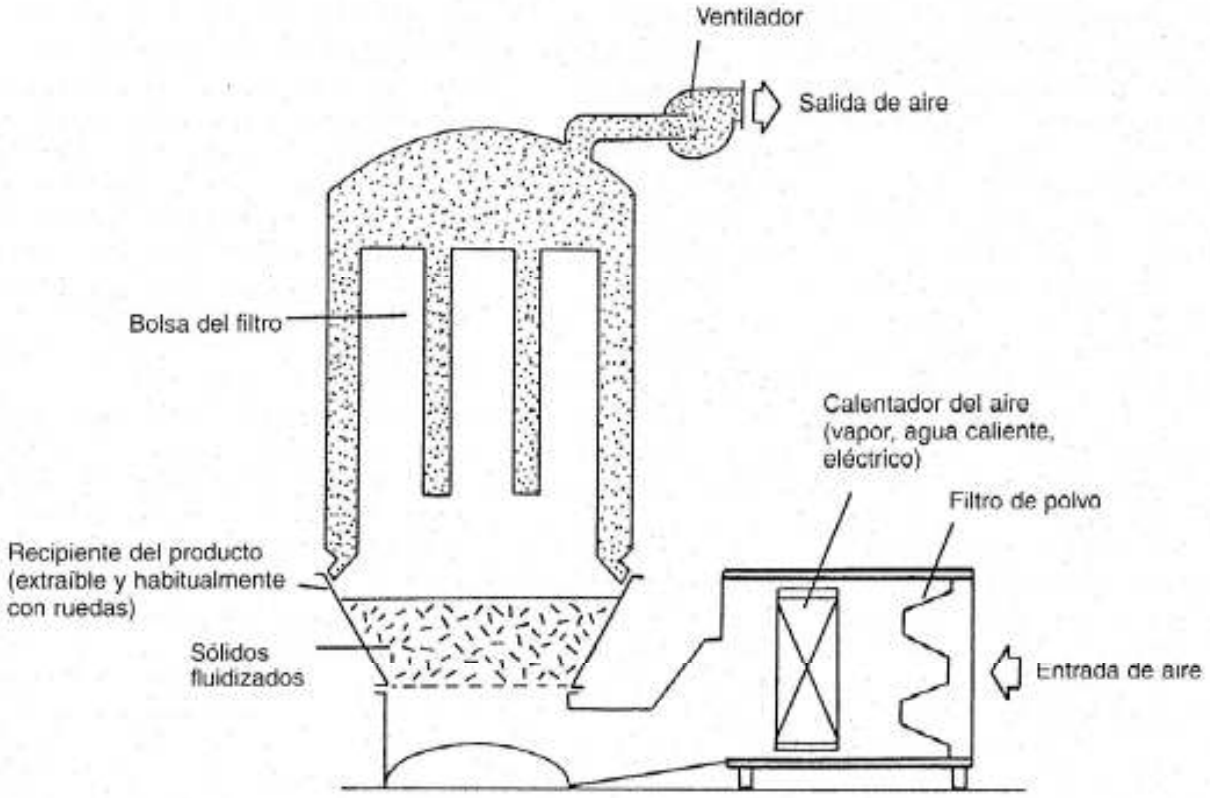


Figura 26.7 Secador de lecho fluido.

SECADO CONDUCTIVO DE SÓLIDOS HUMEDECIDOS

En este proceso, el sólido humedecido entra en contacto térmico con una superficie caliente y el grueso de la transferencia de calor se produce por conducción.

Horno de vacío

Este equipo es un buen ejemplo de un secador de conducción, aunque ya no se usa tanto como antes. El horno de vacío (Figura 26.8) consta de un vaso con cubierta que tiene una construcción suficientemente robusta como para soportar el vacío en el interior del horno y la presión del vapor en la cubierta. Además, los soportes de los estantes forman parte de la cubierta, lo que da una mayor superficie para conducir la transferencia de calor. El horno se puede cerrar con una puerta que se puede bloquear para obtener un sellado estanco al aire. El horno se conecta con una bomba de vacío a través de un condensador y un recipiente para líquidos, aunque si el líquido que se extrae es agua y la bomba es del tipo eyector, que puede manipular el vapor de agua, la bomba se puede conectar directamente con el horno.

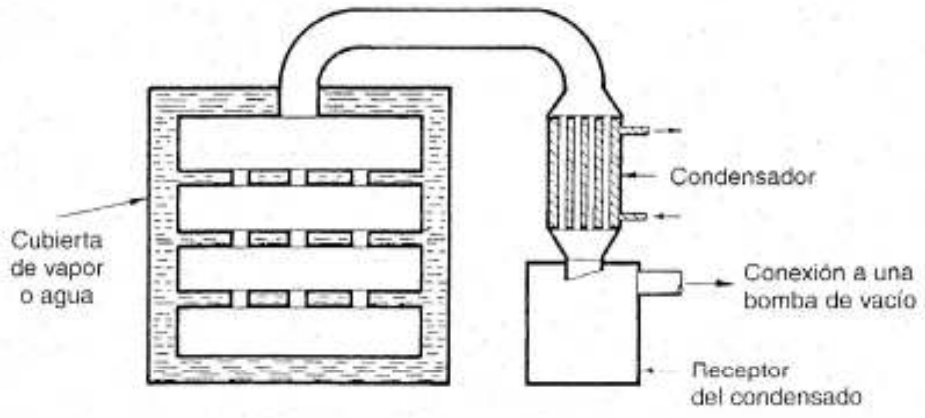


Figura 26.8 Esquema de un horno de vacío.

La presión de funcionamiento puede llegar a ser de sólo 0,03-0,06 bares, presión a la que el agua hierve a 25-35 °C. Algunos hornos pueden ser de gran tamaño (p. ej., 1,5 m^3 y 20 estantes), pero los hornos de vacío se usan poco en la actualidad para la producción, aunque son frecuentes en los laboratorios de desarrollo donde son habituales para el secado de muestras más pequeñas, en particular cuando es incierta la estabilidad del fármaco ante el calor o la formulación.

La principal ventaja del horno de vacío es que el secado se produce con una temperatura baja y que, como hay poco aire presente, el riesgo de oxidación es mínimo. La temperatura del sólido que se seca aumentará hasta la temperatura del vapor o del agua al final del secado, lo cual no suele ser perjudicial.

Secador por volteado al vacío

El secado por volteado al vacío ha encontrado su aplicación en la industria farmacéutica. El diseño de un secador por volteado de este tipo es similar al de la mezcladora en Y cónica grande (que se comentó en el Capítulo 13). El vaso tiene una cubierta de vapor y está conectado al vacío. Se puede usar para el secado de gránulos de comprimidos, que se van volteando alrededor de la superficie calentada a medida que el vaso va volteándose lentamente. La velocidad de transferencia de calor en este equipo es mucho mayor que la que se puede alcanzar con un horno de vacío convencional, donde el material permanece estático.

SECADO DE SÓLIDOS HUMEDECIDOS POR RADIACIÓN

Transmisión del calor radiante

La transmisión del calor por radiación difiere de la transferencia de calor por conducción o convección en que no es necesario que haya un medio de transferencia (sólido, líquido o gaseoso). La energía calórica en forma de radiación puede atravesar espacios vacíos o viajar a través de la atmósfera prácticamente sin pérdidas. Si incide sobre un cuerpo capaz de absorberla, se manifiesta a continuación como calor, aunque una proporción puede reflejarse o transmitirse.

Uso de la radiación infrarroja

El calentamiento por infrarrojos se usaba antes para secar productos farmacéuticos como gránulos húmedos, pero adolece de la desventaja de que se absorbe muy rápidamente y no penetra mucho en la masa húmeda. Las capas superficiales se secan con rapidez y la absorción de más energía aumenta la temperatura del material seco hasta un valor elevado, que a menudo es perjudicial para el producto. Por este motivo, ahora se usa raramente como fuente de calor en la fabricación farmacéutica.

Uso de la radiación microondas

Aunque la energía de la región infrarroja es más fácil de generar, hay otras longitudes de onda mayores que pueden generar calor cuando la radiación es absorbida por un sólido humedecido. La radiación microondas emitida en un margen de longitud de onda entre 10 mm y 1 mm penetra mucho mejor que la radiación IR. Los secadores microondas pueden tener su utilidad en la industria farmacéutica.

Producción y acción de los microondas

Los microondas se producen por un dispositivo electrónico conocido como magnetrón. La energía microondas se refleja hacia abajo en un conducto rectangular (conocido como guía de la onda) o simplemente se transmiten a través de una ventana transparente de polipropileno hacia la cámara de secado. Para evitar la interferencia con la radio y la televisión, se permite funcionar sólo en ciertas frecuencias que normalmente oscilan entre 960 y 2.450 MHz.

La penetración de las microondas en el producto húmedo es tan buena que el calor se genera uniformemente en el interior del sólido.

Cuando las microondas caen sobre sustancias que tienen una estructura electrónica adecuada (moléculas polares pequeñas, como el agua), los electrones de la molécula intentan resonar en simpatía con la radiación y la «fricción» molecular resultante genera calor. Los sólidos secos no resuenan tan bien como el agua, por lo que se puede evitar calentar en exceso una vez que se ha eliminado el agua. Este aspecto queda claramente indicado por los factores de pérdida que se exponen en la Tabla 26.1. El factor de pérdida es una medición del

Tabla 26.1 Factores que afectan a la pérdida de energía microondas con algunos disolventes y excipientes farmacéuticos

Material	Factor de pérdida
Metanol	13,6
Etanol	8,6
Agua	6,1
Isopropanol	2,9
Acetona	1,25
Almidón de maíz	0,41
Carbonato de magnesio	0,08
Lactosa	0,02

cociente de la energía microondas absorbida por las moléculas individuales; cuanto mayor sea el número, mayor es la absorción de energía microondas. En la Tabla 26.1 se mencionan estos valores para algunos disolventes y excipientes de uso habitual. Claramente, la absorción de la energía microondas es bastante mayor para las moléculas polares pequeñas que para las moléculas mayores y menos polares.

Secador microondas para gránulos

La Figura 26.9 es una representación esquemática de un secador microondas usado para el secado de gránulos y está diseñado para operar con un ligero vacío. Esto último no es esencial en sí mismo para el uso de las microondas, pero el flujo de aire permite la extracción continua del disolvente evaporado. La radiación se genera por varios magnetrones que producen cada uno 0,75 Kw a 2.450 MHz. La radiación pasa a través de la ventana de polipropileno hacia la cámara de secado, donde la absorbe el líquido de los gránulos húmedos que hay en la bandeja. El calor generado en la masa expulsa la humedad y el vapor producido se elimina con el flujo de aire a medida que se va formando. Cuando el secado es casi completo, la intensidad del campo de radiación aumentará porque los sólidos secos no la absorben tan fácilmente como el agua. Los magnetrones van apagándose progresivamente de forma automática al detectar este aumento, para conseguir el control adecuado del contenido final de humedad y minimizar el peligro de sobrecalentamiento.

Ventajas del secado por microondas. Se dice que el secado con microondas tiene las siguientes ventajas:

1. Proporciona un secado rápido con unas temperaturas más bien bajas.
2. La eficiencia térmica es alta, ya que el revestimiento y el aire del secador se mantienen

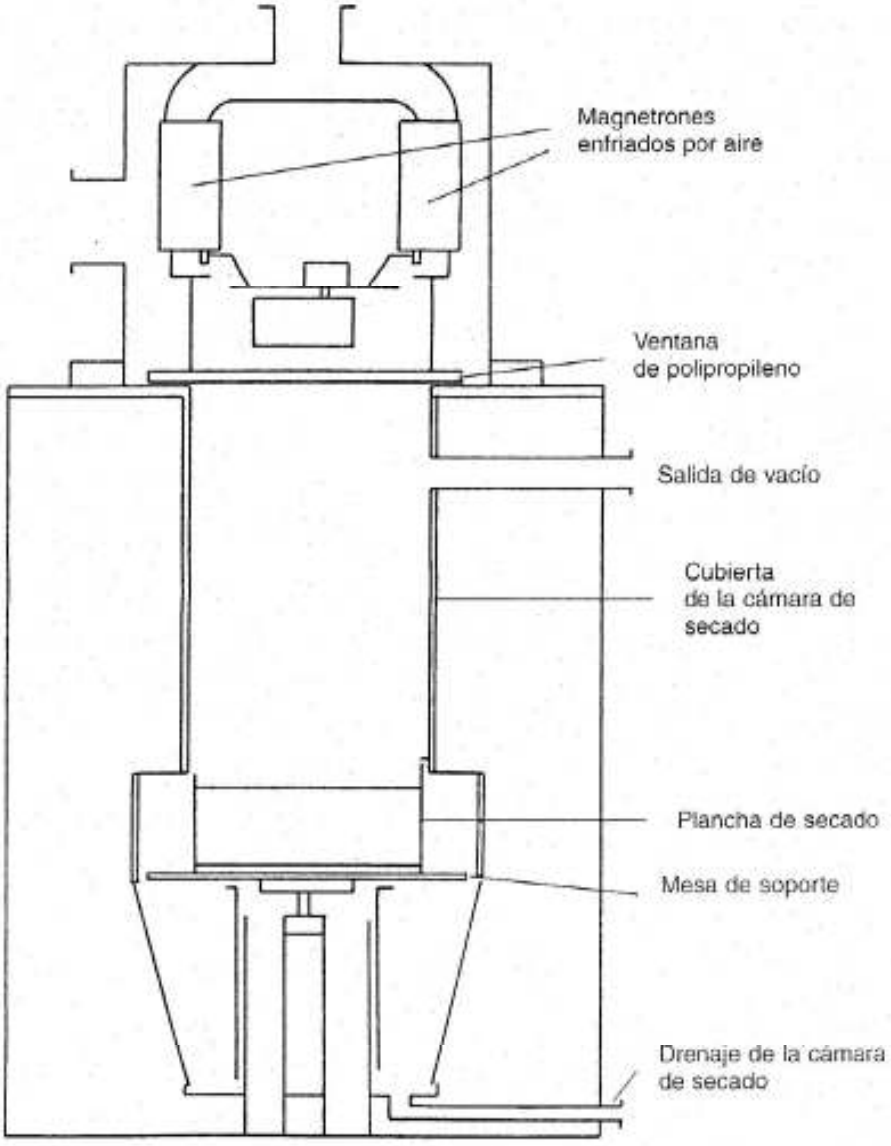


Figura 26.9 Secador microondas (cortesía de T. K. Fielder).

fríos. La mayoría de la energía microondas es absorbida por el líquido del material húmedo.
3. El lecho es estacionario, lo que evita problemas de polvo y desgaste.
4. La migración de solutos se reduce porque hay un calentamiento uniforme de la masa húmeda.
5. El equipo es muy eficiente y refinado. En este tipo de máquinas se han incorporado todos los requisitos de seguridad del producto y del operario sin perjuicio de las normas de BPF.
6. Es posible determinar el punto final de la granulación al medir la energía microondas residual (que aumenta bruscamente cuando queda poco disolvente por evaporar).

Desventajas del secado por microondas

1. El tamaño de lote de los secadores microondas de producción comercial es menor que el de los secadores de lecho fluido existentes.
2. Se deben tomar precauciones para proteger a los operarios de la radiación microondas, que puede provocar daños en órganos como ojos y testículos. Para ello, se usan los dispositivos «de seguridad» que impiden la generación de microondas hasta que se haya sellado la cámara de secado.

SECADORES PARA SOLUCIONES DILUIDAS Y SUSPENSIONES

El objetivo de estos secadores consiste en diseminar el líquido sobre una gran superficie para la transferencia de calor y masa y proporcionar un medio eficaz de recogida del sólido seco. Se usan dos tipos principales; el primero disemina el líquido sobre una lámina fina en un tambor y el segundo dispersa el líquido en forma de vaporizado con gotas pequeñas.

Secador de tambor

Como se observa en la Figura 26.10, el secador de tambor consiste en un tambor de 0,75-1,5 m de diámetro y 2-4 m de largo que se calienta internamente, habitualmente con vapor, y que gira sobre su eje longitudinal. El líquido se aplica sobre la superficie del tambor y se disemina como una película, lo que puede hacerse de varias formas. La más sencilla es la que se muestra en el diagrama, donde el tambor se sumerge en una **cuba de alimentación.** La velocidad de secado se controla manipulando la velocidad de rotación del tambor y su temperatura. El tambor se puede calentar con vapor o con agua caliente y el producto se va arañando de la superficie del tambor mediante una ***cuchilla.***

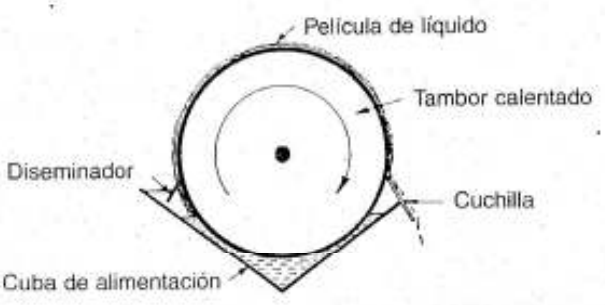


Figura 26.10 Secador de tambor.

Ventajas del secador de tambor

1. El método consigue un secado rápido y la película fina que se disemina sobre una gran superficie da lugar a una transferencia rápida de calor y masa.
2. El equipo es compacto, ocupando mucho menos espacio que un secador por vaporizado, por ejemplo.
3. El tiempo de calentamiento es corto, sólo de algunos segundos.
4. El tambor se puede incluir en una cubierta de vacío, lo que permite reducir la temperatura de secado.
5. El producto se obtiene en forma de viales que son cómodos para muchos procesos.

La única ***desventaja*** es que las condiciones operativas son críticas y que es necesario imponer un control cuidadoso de la velocidad de alimentación, del grosor de la película, de la velocidad de giro del tambor y de su temperatura.

El secador de tambor puede manejar varios materiales, ya sea en soluciones o en suspensiones. Con este procedimiento se secan sustancias como derivados de almidón, sales ferrosas y suspensiones de caolín y óxido de cinc.

Secador por vaporización

El secador por vaporización proporciona una gran superficie para la transferencia de calor y masa al atomizar el líquido en gotas pequeñas que se vaporizan en un chorro de aire caliente, de forma que cada gota se seca formando una partícula sólida individual.

Hay muchas formas de secadores por vaporización. En la Figura 26.11 se muestra un diseño típico en el que la cámara de secado simula un ciclón, lo que garantiza una buena circulación del aire, facilita la transferencia de calor y masa y fomenta la separación de partículas secas desde el aire en movimiento por la fuerza centrífuga.

Las características de las partículas se controlan con el tamaño de la gota, por lo que es importante el tipo de atomizador. Los atomizadores de chorro se bloquean fácilmente por la evaporación rápida y el depósito de los sólidos en la boquilla, con lo que es probable que el tamaño de la gota sea variable. No sucede así con los

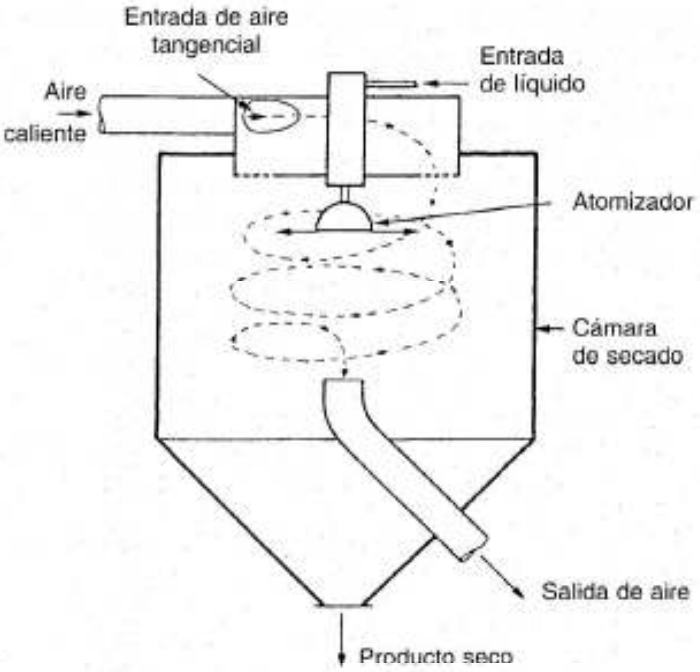


Figura 26.11 Secador por vaporización.

atomizadores giratorios, uno de los cuales se muestra en la Figura 26.12. El líquido se introduce sobre el disco que gira a una velocidad alta (hasta 20.000 rpm). Se forma una película que se disemina desde el pequeño disco hasta un recipiente hemisférico grande invertido, haciéndose más fina y dispersándose finalmente desde el borde en forma de una vaporización fina y uniforme. Además, el atomizador giratorio tiene la ventaja de ser igualmente eficaz con soluciones y suspensiones de sólidos y puede funcionar eficazmente con distintas velocidades de alimentación.

El aire entra en la cámara tangencialmente y gira las gotas que se van secando alrededor de la cámara para aumentar su tiempo de residencia y, por tanto, el tiempo de secado. De cara a la industria farmacéutica, es habitual filtrar el aire y calentarlo directamente mediante un intercambiador de calor. El polvo que se transporta en el chorro de salida de aire puede recuperarse con un separador de tipo ciclón o una bolsa de filtro.

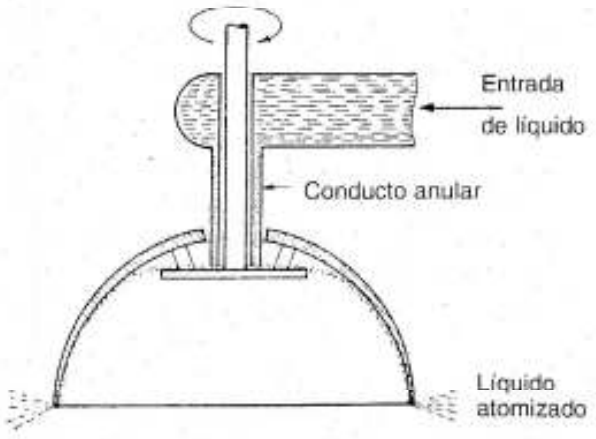


Figura 26.12 Atomizador giratorio.

Los productos secados por vaporización se pueden reconocer fácilmente por su aspecto uniforme. Las partículas tienen una forma característica de esferas huecas que a veces tienen un pequeño orificio. Esta forma deriva del proceso de secado, ya que la gota entra en el chorro de aire caliente y se seca en la cara exterior para formar una costra externa que todavía contiene líquido en su interior. Este líquido se vaporiza a continuación y el vapor interno escapa perforando un orificio en la esfera. La Figura 26.13 muestra el mecanismo de formación del producto esférico.

Ventajas del proceso de secado por vaporización

1. Hay millones de pequeñas gotas que proporcionan una gran superficie para la transferencia de calor y masa, por lo que la evaporación es muy rápida. El tiempo de secado real de una gota sólo es una fracción de un segundo y el tiempo total en el secador es sólo de algunos segundos.
2. Como la vaporización es muy rápida, las gotas no alcanzan una temperatura elevada. La mayoría del calor se usa como calor de vaporización latente y la temperatura de las partículas se mantiene baja por el enfriamiento que se produce durante la evaporación.
3. La forma característica de la partícula da un producto de alta densidad aparente que, a la vez, tiene una velocidad de disolución rápida (una gran superficie).
4. Siempre que se use un atomizador adecuado, el polvo resultante tendrá un tamaño de partícula uniforme y controlable.

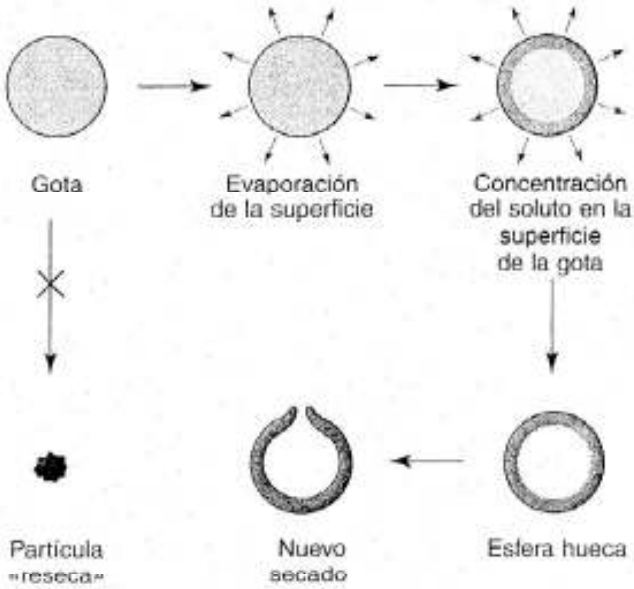


Figura 26.13 Formación del producto mediante secado por vaporización.

5. El producto se desliza libremente, con partículas prácticamente esféricas, y es especialmente adecuado para la fabricación de comprimidos por sus excelentes propiedades de fluidez y compactación.
6. Los costes laborales son bajos, generándose en el proceso un polvo seco que se desliza libremente a partir de una solución diluida, en un solo paso y sin ninguna manipulación.

Desventajas del proceso de secado por vaporización

1. El equipo es muy voluminoso, con un equipo auxiliar caro. En instalaciones grandes, la cámara de secado sola puede ocupar hasta 15 m de alto y 6 m de diámetro.
2. La eficiencia térmica global es más bien baja, ya que el aire debe estar suficientemente caliente cuando sale del secador para evitar la condensación de la humedad. Además, volúmenes grandes de aire calentado atraviesan la cámara sin entrar en contacto con una partícula y no contribuyen directamente al proceso de secado.

Uso del proceso de secado por vaporización. El secador por vaporización puede usarse para secar prácticamente cualquier sustancia en solución o suspensión. Es más útil para materiales termolábiles, en particular si se manipulan continuamente y en grandes cantidades; se pueden alcanzar producciones de 2.000 kg/h, aunque en las plantas farmacéuticas son habitualmente algo menores.

Como ejemplo de sustancias solubles e insolubles que se secan por vaporización se pueden citar el ácido cítrico, la gelatina de fosfato sódico, el almidón, el sulfato de bario, el fosfato cálcico y algunas formulaciones de antibióticos en polvo para reconstitución en jarabes. El secado por rociado también puede producir partículas esféricas en un intervalo respirable de 1-7 mm, que se han usado satisfactoriamente para administración de fármacos a partir de inhaladores de polvo.

Es posible hacer que los secadores por vaporización trabajen en condiciones asépticas si se usa aire caliente filtrado para secar productos como el hidrolizado de suero. Además, algunos secadores por vaporización operan en un modo de circuito cerrado con un gas inerte que minimiza la oxidación del producto. Los disolventes volátiles pueden recuperarse si se usan estos sistemas.

El secado por vaporización que se usa en la industria farmacéutica moderna fue revisado por Wendel y Çelik (1997), y el lector puede leer este artículo si desea más información.

LIOFILIZACIÓN

La liofilización es un proceso que se usa para secar materiales muy sensibles. Permite el secado sin producir un daño excesivo en proteínas, productos sanguíneos e incluso microorganismos, que retienen una viabilidad pequeña pero aún significativa.

En este proceso, la solución o suspensión líquida original se congela y se reduce la presión por encima del estado de congelación, eliminándose el agua por sublimación. De ese modo tiene lugar una transición líquido-vapor, como sucede con los secadores comentados previamente, pero aquí se encuentran implicados tres estados de la materia: líquido a sólido y después sólido a vapor.

En consecuencia, la teoría y práctica de la liofilización se basan en que se entienda y se aplique el diagrama de fase del sistema de agua.

Diagrama de fase del agua

El diagrama de fase del sistema de agua se muestra en la Figura 26.14. El diagrama consta de tres zonas separadas, cada una de las cuales representa una fase aislada del agua, sólida, líquida o vapor. Dos fases pueden coexistir a lo largo de una línea en condiciones de presión y temperatura definidas por cualquiera de los puntos de la misma. El punto O es un punto único en el que las tres fases pueden coexistir y se conoce como el ***punto triple.*** Sus coordenadas son una presión de 610 Pa y una temperatura de 0,0075 °C.

Las líneas del diagrama de fase representan las líneas de equilibrio en la superficie de contacto y muestran:

1. El punto de ebullición del agua cuando se va reduciendo al disminuir la presión externa por encima del agua (BO en la Figura 26.14).

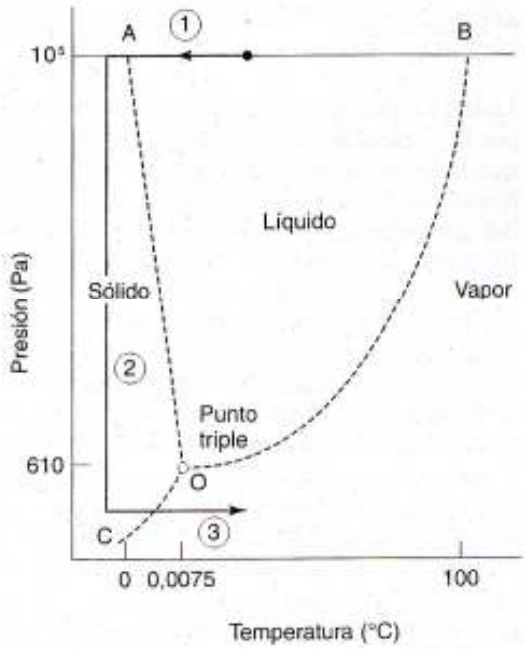


Figura 26.14 Diagrama de fase de agua (no a escala) con el proceso de liofilización superpuesto (véase la explicación en el texto).

2. La variación del punto de fusión del hielo al reducirse la presión externa por encima de él. Hay un aumento muy pequeño del punto de fusión (AO).
3. La reducción de la presión de vapor ejercida por el hielo a medida que se reduce la temperatura (CO).

Al calentar el hielo con una presión ***atmosférica*** constante, se fundirá cuando la temperatura sobrepase los 0 °C. Con esta temperatura y presión constantes, cambiará y se convertirá en agua. Si se continúa calentando, aumentará la temperatura del agua hasta los 100 °C, si se sigue añadiendo calor, y el agua líquida se convertirá en vapor de agua a 100 °C.

No obstante, si el hielo sólido se mantiene con una presión menor que el punto triple, al calentarlo se sublimará y pasará directamente a vapor de agua sin pasar por la fase líquida. Esta sublimación, y por tanto el secado, puedan producirse a una temperatura por debajo de 0°C, pero sólo si se impide que la presión aumente por encima de la presión del punto triple y, para garantizar que sucede así, el vapor implicado debe extraerse tan deprisa como se forme. Puede pensarse que como el proceso se efectúa a una temperatura baja, el calor requerido para sublimar el hielo será pequeño. En realidad, el calor de sublimación latente del hielo a 2.900 kJ kg^{-1} es apreciablemente mayor que el calor de evaporación latente del agua a presión atmosférica y es el que se debe suministrar para que el proceso tenga lugar.

Aplicación del diagrama de fase del agua a la liofilización

El secado por liofilización de productos como el plasma sanguíneo, aunque es sencillo en teoría, presenta varios problemas prácticos.

1. La depresión del punto de congelación causada por la presencia de solutos disueltos significa que la solución debe enfriarse hasta muy por debajo de la temperatura normal de liofilización del agua pura, habitualmente entre –10 y –30 °C. En parte, se debe a que, evidentemente, no es agua pura lo que se está liofilizando y, por tanto, la presencia de los solutos disueltos desplazará el diagrama de fase del agua pura.
2. La sublimación puede producirse sólo en la superficie congelada y es un proceso lento (aproximadamente, un 1 mm de espesor del hielo por hora), por lo que la superficie debe aumentar con todos los volúmenes usados, excepto si son muy pequeños, y el grosor del líquido debe reducirse antes de la liofilización para reducir el grosor del hielo que se debe sublimar.
3. Con presiones bajas se producen volúmenes grandes de vapor de agua que deben eliminarse rápidamente para prevenir que la presión aumente por encima del punto triple.
4. Es frecuente que el material seco tenga que ser estéril, y también debe prevenirse que recupere la humedad antes del envasado final.

Etapas del proceso de liofilización

Etapa de congelación

El material líquido se congela antes de aplicar el vacío para evitar la formación de espuma, y se usan varios métodos para producir una gran superficie congelada.

Congelación de la cubierta. Se utiliza para volúmenes más bien grandes, por ejemplo de productos sanguíneos. Los frascos se hacen girar lentamente y en posición casi horizontal en un baño refrigerado. El líquido se congela formando una fina capa que rodea la circunferencia interna de la botella. La congelación es lenta y se forman grandes cristales de hielo, lo que es un inconveniente del método porque pueden dañarse las células sanguíneas y reducir la viabilidad de los cultivos microbianos.

En un congelador de giro vertical se hacen girar los frascos individualmente en posición vertical para que la fuerza centrífuga forme una capa circunferencial de solución que se enfría con un chorro de aire frío. La solución se enfría y congela rápidamente, con la formación de pequeños cristales de hielo.

Congelación por centrífuga evaporativa. Es un método similar en el que la solución se hace girar en envases pequeños dentro de la centrífuga, con lo que se impide la formación de espuma cuando se aplica el vacío. El vacío provoca la ebullición a temperatura ambiente y elimina tanto calor latente que la solución se enfría rápidamente y se congela instantáneamente. Se extrae aproximadamente el 20% del agua antes de la liofilización y no es necesario refrigerar el producto. Las ampollas se congelan habitualmente de esta forma; se hace girar varias en una posición angulada horizontal en un cabezal especial de centrífuga para que el líquido se expulse hacia fuera y se congele en forma de cuña.

Etapa de aplicación del vacío

Los envases y el material congelado deben conectarse a una fuerza de vacío suficiente para que la presión caiga por debajo del punto triple y extraer los volúmenes grandes de vapor a baja presión formados durante el secado. De nuevo, es normal encontrar un exceso de volumen en la práctica para garantizar que el producto en cuestión se encuentra por debajo de su punto triple. Habitualmente, se unen varios frascos o viales a las distintas tomas de una llave múltiple, que se conecta a la fuente de vacío.

Etapa de sublimación

Se debe suministrar el calor para la sublimación. En estas condiciones, el hielo sublima lentamente dejando

un sólido poroso que contiene aproximadamente un 0,5% de humedad después del secado primario.

Secado primario. El secado primario puede reducir el contenido de humedad de un sólido liofilizado hasta aproximadamente el 0,5%. El secado secundario efectuará una nueva reducción. Durante el secado primario se debe proporcionar el calor de sublimación latente y extraerse el vapor.

Transferencia de vapor. La transferencia de vapor es crítica: una entrada de calor insuficiente prolonga el proceso, que ya es lento, y el exceso de calor provocará la fusión.

Los frascos previamente congelados, de sangre, por ejemplo, se introducen en cilindros calentados individualmente o se conectan a una llave de paso cuando se puede captar calor de la atmósfera.

Los materiales liofilizados se calientan desde el estante del secador, mientras que las ampollas pueden, dejarse en el cabezal de la centrífuga o colocarse en una llave múltiple, pero, en cualquier caso, es suficiente con utilizar el calor de la atmósfera.

En todos los casos debe controlarse la transferencia de calor ya que sólo se necesitan 5 $W/m^2/k$ y el sobrecalentamiento producirá la fusión. Es importante apreciar que, aunque se requiera una cantidad significativa de calor, no debe haber un incremento significativo de la temperatura y el calor añadido debe ser suficiente para proporcionar únicamente el calor de sublimación latente y poco calor sensible.

Extracción del vapor. El vapor formado debe extraerse continuamente para evitar el aumento de presión que detendría la sublimación. Para reducir suficientemente la presión, es necesario usar bombas de vacío eficientes, habitualmente bombas giratorias de dos etapas a pequeña escala y bombas con eyector a gran escala. A pequeña escala, el vapor se absorbe por un desecante como peróxido de fósforo y se enfría en un condensador pequeño con dióxido de carbono sólido. Los condensadores con refrigeración mecánica se usan a gran escala.

Para que el vapor fluya, la presión de vapor en el condensador debe ser menor que en la superficie congelada y se necesita que haya una temperatura baja en el condensador. A gran escala, el vapor se elimina habitualmente por bombeado, debiendo tener las bombas gran capacidad y no afectarse por la humedad. El alcance de la capacidad de bombeo necesaria se desprenderá del hecho que, en las condiciones de presión que se usan durante el secado primario, 1 g de hielo formará 1.000 litros de vapor de agua. Para tal fin son más satisfactorias las bombas de eyección.

Velocidad de secado. La velocidad de secado durante la liofilización es muy lenta, extrayéndose el hielo a una velocidad en torno a 1 mm de grosor por hora. La curva de la velocidad de secado que se muestra en la Figura 26.15 muestra una forma similar a la de una curva de secado normal, produciéndose el secado a velocidad constante durante la mayoría del tiempo.

El control informático permite vigilar el ciclo de secado. Hay una presión de vapor óptima para la velocidad de sublimación máxima, mientras que la entrada de calor y las demás variables se ajustan para mantener este valor. La liofilización continuada es posible en un equipo moderno en el cual la cámara de vacío se conecta con un convector de cinta y cierres de vacío; sin embargo, a pesar de estos avances, la velocidad de secado total es aún lenta.

Secado secundario

La extracción de la humedad residual al final del secado primario se consigue elevando la temperatura del sólido hasta 50-60 °C. Se puede alcanzar una temperatura alta con muchos materiales, puesto que la pequeña cantidad de humedad que queda no es suficiente como para estropear el producto.

Envasado

Se debe prestar atención a los productos liofilizados para garantizar su protección frente a la humedad. Los envases deben cerrarse sin entrar en contacto con la atmósfera, si es posible, y las ampollas, por ejemplo, se sellan sobre la llave múltiple mientras se mantiene el vacío. De lo contrario, el cierre se debe efectuar en condiciones atmosféricas controladas.

La liofilización en la práctica

Ventajas

Como consecuencia de las características del proceso, la liofilización tiene ciertas ventajas especiales:

1. El secado tiene lugar a bajas temperaturas, por lo que la acción enzimática queda inhibida y la descomposición química, en particular la hidrólisis, se minimiza.

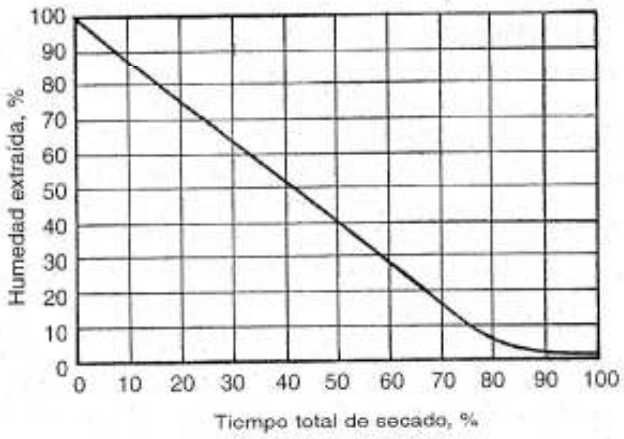


Figura 26.15 Secado por sublimación: curva de la velocidad de secado.

2. La solución se congela de forma que el producto seco final es una red de un sólido que ocupa el mismo volumen que la solución original, de forma que el producto es ligero y poroso.
3. La forma porosa del producto permite una solubilidad fácil.
4. No hay una concentración de la solución antes del secado, por lo que las sales no se concentran y desnaturalizan las proteínas, como ocurre con otros métodos de secado.
5. Como el proceso se efectúa bajo un vacío alto, hay poco contacto con el aire y se minimiza la oxidación.

Desventajas

La liofilización tiene dos desventajas principales:

1. La porosidad, la fácil solubilidad y la sequedad completa hacen que el producto sea muy higroscópico. El envasado requiere condiciones especiales a menos que los productos se sequen en su envase definitivo y se sellen *in situ*.
2. El proceso es muy lento y usa una planta complicada que es muy cara, por lo que no es un método de secado general sino que se limita a ciertos tipos de productos valiosos que, debido a su sensibilidad al calor, no se pueden secar con otros medios.

Usos de la liofilización

El método se usa para productos que no se pueden secar con ningún otro método de calor, como son algunos productos biológicos, por ejemplo algunos antibióticos, productos sanguíneos, vacunas (como BCG, fiebre amarilla o viruela), preparados de enzimas (como hialuronidasa) y cultivos microbianos. En este último caso, se permite almacenar especies y cepas microbiológicas determinadas durante periodos prolongados con una viabilidad en torno al 10% cuando se reconstituyen.

MIGRACIÓN DE SOLUTOS DURANTE EL SECADO

La migración de solutos es el fenómeno que puede producirse durante el secado como consecuencia del movimiento de una solución dentro de un sistema húmedo. El disolvente se desplaza hacia la superficie de un sólido (desde donde se evapora), llevándose consigo cualquier soluto que esté disuelto. Muchos fármacos y sustancias aglutinantes son solubles en el líquido de granulación y estos solutos pueden desplazarse hacia la superficie del lecho de secado o de los gránulos durante el secado convectivo de estos últimos y se pueden depositar allí cuando se evapora el disolvente. La migración de solutos que se produce durante el secado puede provocar una variabilidad localizada de la concentración de fármacos y excipientes solubles dentro del producto seco. La migración que se asocia con el secado de los gránulos puede ser de dos tipos, intergranular (entre gránulos) e intragranular (dentro de cada gránulo).

Migración intergranular

La migración intergranular, en la que los solutos se desplazan de gránulo a gránulo, puede dar lugar a una distribución errónea grosera del principio activo. Puede producirse durante el secado de los gránulos en un lecho estático (p. ej., en el secado en bandeja), ya que el disolvente y los solutos acompañantes se desplazan de gránulo en gránulo hacia la superficie del lecho, donde tiene lugar la evaporación. Cuando los gránulos se comprimen en comprimidos pueden tener un déficit o un exceso de fármaco. Por ejemplo, los experimentos encontraron que sólo el 12% de los comprimidos elaborados con un granulado de warfarina secados en bandeja se encontraba dentro de los límites de la USP para contenido del fármaco.

Migración intragranular

Los métodos de secado basados en la fluidización y volteado con vacío mantienen los gránulos separados durante el secado y, por tanto, se previene la migración intergranular que puede producirse en los lechos fijos. No obstante, puede producirse la migración intragranular, en la que los solutos se desplazan hacia la periferia de cada gránulo.

Consecuencias de la migración de solutos

Ambos tipos de migración de solutos puede dar lugar a varios problemas y algunas ventajas.

Pérdida de principio activo

La periferia de cada gránulo puede enriquecerse y su interior queda más vacío, lo que no tendrá consecuencias a menos que la capa externa enriquecida se erosione y se pierda, como puede suceder durante el secado en lecho fluido cuando el polvo rico en fármaco puede fluir hacia el aire y se transporta hacia la bolsa del filtro o se pierde. Los gránulos sufren una pérdida neta de fármaco y, en consecuencia, se encontrarán por debajo de la especificación con respecto a cantidad del principio activo.

Moteado de los comprimidos de color

Los comprimidos coloreados pueden prepararse si se añade un colorante soluble durante la granulación por vía húmeda. La migración intragranular del color puede dar lugar a gránulos secos que tienen una zona exterior más coloreada y una zona interior incolora (Figura 26.16). Durante la compactación se fracturan los gránulos y el

interior incoloro queda expuesto. A simple vista se ven fragmentos con color en un fondo incoloro y los comprimidos aparecen moteados.

La migración puede reducirse si se utiliza una «laca» de aluminio insoluble del material coloreado (en la que el colorante soluble queda fuertemente absorbido sobre las partículas insolubles de aluminio) con preferencia sobre el propio colorante soluble. Sin embargo, no es una respuesta completa porque otros factores como un pH desfavorable pueden hacer que los colorantes se desprendan de las lacas y migren posteriormente. Este comportamiento sugiere que es preferible usar gránulos pequeños, que no se fracturan con tanta facilidad, mejor que los más grandes cuando el moteado es un problema.

Migración de los aglutinantes solubles

La migración intragranular puede depositar un aglutinante soluble en la periferia de los gránulos y, de esa forma, confiere una resistencia a la «tensión circunferencial» que hace que los gránulos sean más duros y resistentes a la abrasión. Esta migración puede facilitar el proceso de aglutinación durante la compactación del comprimido, como consecuencia del contacto entre moléculas de aglutinante (y no tanto de fármaco-fármaco o fármaco-excipiente), por lo que a veces es beneficioso.

Se ha demostrado que muchos otros factores, como la formación del granulado, el método de secado y el contenido de humedad, afectan a la migración del soluto.

Influencia de los factores de formulación en la migración de solutos

Naturaleza del sustrato

Los principios que rigen la migración de solutos son similares a los que se usan en la cromatografía en capa fina, es decir, si el sustrato granulado tiene una afinidad por el soluto, se impedirá la migración. Afortunadamente, parece que muchos de los excipientes habituales de comprimidos poseen esta afinidad.

En consecuencia, es probable que la presencia de materiales absorbentes, como el almidón y la celulosa microcristalina, minimice la migración de solutos en los comprimidos.

El uso de lacas de aluminio insolubles en agua (pigmentos) en lugar de colorantes hidrosolubles reduce también el moteado. Este efecto también se ha visto con los colores de recubrimiento pelicular.

Viscosidad del líquido de granulación

Los fluidos de granulación más habituales son soluciones de polímeros cuya viscosidad es apreciablemente mayor que la del agua sola. Esta viscosidad impide el movimiento de la humedad al aumentar la fricción del fluido. Se ha demostrado que el aumento de la concentración y, por tanto, de la viscosidad de una solución de PVP reduce la velocidad de migración de los fármacos en los gránulos húmedos en lechos fijos. Con soluciones de metilcelulosa de una viscosidad similar se obtuvieron velocidades de migración similares, demostrando que el efecto se debe a la viscosidad por sí sola y no a ninguna acción específica de los aglutinantes.

Influencia de los parámetros del proceso sobre la migración de solutos

Método de secado

La migración intergranular en los lechos fijos de gránulos aparecerá siempre que un método de secado en particular cree un gradiente de temperatura elevado, lo que da lugar a una mayor evaporación de las zonas más calientes.

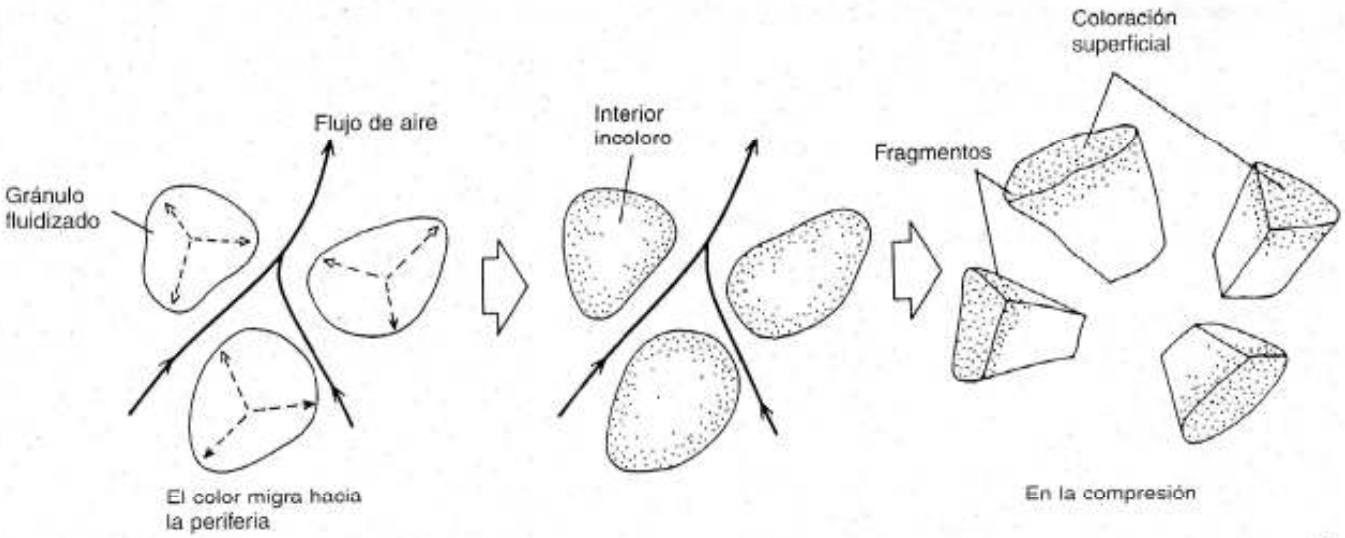


Figura 26.16 Diagrama del moteado que provoca la migración intragranular.

En el secado convectivo lento (p. ej., durante el secado estático en bandeja) se producirá normalmente una concentración máxima del soluto migrado en la superficie del lecho de secado, ya que el proceso de secado es lo bastante lento como para mantener un flujo capilar de disolvente o soluto hacia la superficie durante un periodo de tiempo prolongado.

El secado por radiación microondas da lugar a un calentamiento uniforme, característico de esta técnica, lo que minimiza a su vez la migración de solutos.

Los métodos de secado que mantienen los gránulos en movimiento anularán el problema de la migración intergranular, pero la intragranular sí puede producirse. Este fenómeno es más marcado en los gránulos fluidificados. Por otro lado, los métodos de volteado al vacío reducen en gran medida la migración.

Contenido inicial de humedad

El contenido inicial de humedad del granulado también influirá en el grado de migración, ya que, cuanto mayor sea el contenido de humedad, mayor será el movimiento de la misma antes de que se alcance el estado pendular, en el cual la migración no puede continuar al no haber una capa continua de agua móvil en estado líquido dentro del sólido húmedo (véase Figura 25.2).

Algunos aspectos prácticos de la minimización de la migración de solutos

Resulta útil enumerar las medidas que se pueden adoptar para minimizar la migración.

1. Usar la cantidad mínima de líquido de granulación y garantizar que se distribuirá homogéneamente. Las mezcladoras/granuladoras de alta velocidad consiguen una distribución mejor de la humedad que los equipos más antiguos y los gránulos que se preparan con ellas muestran una menor migración.
2. Preparar los gránulos más pequeños que se deslicen con facilidad. En general, son satisfactorios cuando el moteado sea un problema.
3. Evitar el secado en bandeja, a menos que no haya alternativa.
4. Si el secado en bandeja es inevitable, los gránulos secos se deben volver a mezclar antes de su compresión. Con ello, se garantizará que se introducirá en la tableteadora una mezcla aleatoria de gránulos enriquecidos y empobrecidos. Esta remezcla será más eficaz si el tamaño del gránulo es pequeño, ya que habrá un mayor número de gránulos por matriz llena.
5. Si la migración intragranular puede ser un problema, valorar el secado al vacío o con microondas como alternativas al secado en lecho fluido.

REFERENCIAS

Wendel, S. and Çelik, M. (1997) An overview of spray-drying applications. *Pharm. Technol.*, **10**, 124–144

BIBLIOGRAFÍA

Broadhead, J. et al (1994) The effect of process and formulation variables on the properties of spray-dried beta-galactosidase. *J. Pharm. Pharmacol.*, **46(6)**, 458–467

Masters, K. (1991) *Spray drying handbook*, 5th edn. Longman, Harlow

Nielson, F. (1983) Spray drying of pharmaceuticals. *Mfg Chem. Aerosol News*, **53(7)**, 38–41

Powell, M. (1983) Developments in freeze drying. *Mfg Chem. Aerosol News*, **53(7)**, 47–50

Travers, D.N. (1983) Problems with solute migration. *Mfg Chem. Aerosol News*, **53(3)**, 67–71

Wan, L.S., Heng, P.W., Chia, C.G. (1991) Preparation of coated particles using a spray drying process with an aqueous system. *Int. J. Pharm.*, **77**, 183–191

27
Comprimidos y compactación

Göran Alderborn

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 398

Atributos de calidad de los comprimidos 398

Fabricación del comprimido 399
- Etapas de la formación del comprimido 399
  - Llenado de la matriz 399
  - Formación del comprimido 399
  - Eyección del comprimido 399
- Prensas de comprimidos 399
  - Prensa de troquel único (prensa excéntrica) 399
  - Prensa rotativa 400
  - Prensa hidráulica informatizada 400
  - Instrumentación de las prensas de comprimidos 400
- Problemas técnicos durante el tableteado 402
- Producción de comprimidos por granulación 403
  - Justificación de la granulación de los polvos antes del tableteado 403
  - Granulación por mezcla convectiva 403
  - Procedimientos alternativos de granulación 404
- Producción de comprimidos por compactación directa 404

Excipientes de comprimidos 404
- Material de relleno (o diluyente) 404
- Disgregantes 406
- Aglutinantes 407
- Deslizantes 408
- Lubricantes 408
- Antiadherentes 410
- Absorbentes 410
- Aromatizantes 410
- Colorantes 410

Tipos de comprimidos 410
- Clasificación de los comprimidos 410
- Comprimidos disgregantes 411
- Comprimidos masticables 412
- Comprimidos efervescentes 412
- Pastillas para chupar 413
- Comprimidos sublinguales y bucales 413
- Comprimidos de liberación ampliada 413
  - Clasificación de los comprimidos de liberación ampliada 413
  - Sistemas de liberación por difusión controlada 414
    - Sistemas de reservorio 414
    - Sistemas matriciales 415
  - Sistemas de liberación por disolución controlada 415
  - Sistemas de liberación por erosión controlada 416
  - Sistemas de liberación por ósmosis controlada 417

Estudio de los comprimidos 417
- Uniformidad del contenido del principio activo 417
- Disgregación 418
- Disolución 419
  - Métodos en vaso con agitación 419
  - Métodos de flujo continuo 419
- Resistencia mecánica 420
  - Métodos de resistencia al desgaste 421
  - Métodos de resistencia a la rotura 422

Aspectos fundamentales de la compresión de polvos 423
- Mecanismos de compresión de partículas 423
- Evaluación del comportamiento en la compresión 424
  - Procedimientos 424
  - Inspección de los comprimidos 425
  - Estructura porosa y superficie específica de los comprimidos 425
  - Perfiles de fuerza y desplazamiento 426
  - Perfiles de presión-volumen aplicada de los comprimidos 427
    - Ecuación de Heckel 427
    - Sensibilidad a la velocidad de tracción 428
    - Ecuación de Kawakita 428
- Evaluación de la fricción matriz-pared durante la compresión 428

Aspectos fundamentales de la compactación de los polvos 430
- Unión en comprimidos 430
- Compactibilidad de polvos y resistencia de los comprimidos 431
- Cambios de resistencia del comprimido después de la compactación 433

Relación entre las propiedades del material y la resistencia del comprimido 435
- Factores importantes para la compactabilidad del polvo 435
- Compactación de partículas sólidas 435
- Compactación de gránulos 437
- Compactación mezclas binarias 438

Referencias 439

Bibliografía 439

INTRODUCCIÓN

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos de distintos tipos son los más frecuentes. Aunque existen varios tipos de comprimidos, con pocas excepciones (rombos) los comprimidos se forman por compresión de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado. La idea de formar una forma posológica sólida por compresión de polvo no es nueva. En 1843 se concedió la primera patente para un dispositivo manual usado para formar un comprimido. El uso de comprimidos como forma posológica atrajo la atención de la industria farmacéutica floreciente, pero dentro de las farmacias la píldora (una forma posológica para administración oral que recibe a mano una forma esférica de 4-6 mm de diámetro) siguió siendo la forma posológica sólida más popular durante mucho tiempo.

Un comprimido incluye uno o más fármacos (principios activos), además de otras sustancias que se usan en la formulación de un preparado completo. En la Farmacopea Europea (3.ª edición, 1997) se definen los comprimidos como «preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtiene por compresión de volúmenes uniformes de partículas». Están destinados a la administración oral. Algunos se tragan simplemente, otros después de ser masticados, otros se disuelven o dispersan en agua antes de su administración y algunos se mantienen en la boca, donde se «libera» el principio activo. Es decir, hay varios tipos de comprimidos y los excipientes y la forma en que se incorporan al comprimido varían en cada uno de ellos. También hay otras formas posológicas que se pueden preparar de forma similar, como los supositorios, pero se administran por otras vías.

Los comprimidos se usan principalmente para la liberación sistémica del fármaco, pero también para su acción local. Para que tenga un efecto sistémico, el fármaco debe liberarse del comprimido, es decir, disolverse normalmente en los líquidos de la boca, el estómago o el intestino y después absorberse hacia la circulación sistémica, a través de la cual llega a su lugar de acción. Como alternativa, los comprimidos se pueden formular para la liberación local de fármacos en la boca o en el tracto gastrointestinal o se pueden usar para aumentar temporalmente el pH del estómago.

Los comprimidos son populares por varios motivos:

- La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.
- Comparados con las formas posológicas líquidas, los comprimidos tienen ventajas generales en cuanto a la estabilidad química y física de la forma posológica.
- El procedimiento de preparación permite una posología exacta del fármaco.
- Los comprimidos son cómodos de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.
- Por último, los comprimidos pueden producirse en masa con procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado elegante de una calidad homogénea y, en términos relativos, a un precio bajo.

La principal desventaja de los comprimidos como forma posológica se refiere a la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles o poco absorbibles. Además, algunos fármacos pueden provocar efectos irritantes locales o cualquier otro tipo de daño sobre la mucosa gastrointestinal.

ATRIBUTOS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Como todas las demás formas posológicas, los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo (véase el principio de este capítulo), ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos.

Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se encuentran en las farmacopeas. Las más importantes entre ellas son el contenido de la dosis y la uniformidad de la misma, la liberación del fármaco en relación con la disgregación del comprimido y la disolución del fármaco y la calidad microbiana del preparado. Además, las autoridades y los fabricantes definen otro grupo de especificaciones. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y la rotura.

Los atributos de calidad que debe cumplir el comprimido se pueden resumir como sigue:

1. El comprimido debe incluir la dosis correcta del fármaco.
2. El aspecto del comprimido debe ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
3. El fármaco se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.
4. El comprimido debe ser biocompatible, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños a los pacientes.
5. El comprimido debe tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
6. El comprimido debe ser física, química y microbiológicamente estable durante el período de validez del producto.
7. El comprimido debe formularse en un producto que sea aceptable para el paciente.
8. El comprimido debe envasarse de forma segura.

FABRICACIÓN DEL COMPRIMIDO

Etapas de la formación del comprimido

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (que a veces se conocen como ***ciclo de compactación***) (Figura 27.1)

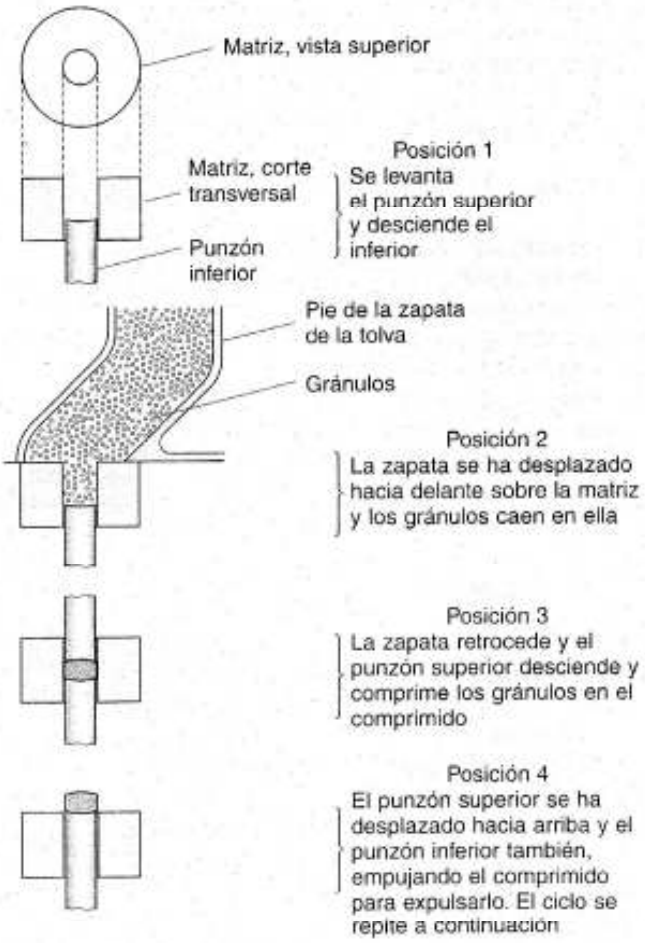


Figura 27.1 Secuencia de pasos implicados en la formación de los comprimidos.

Llenado de la matriz

Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma (aunque también se usan prensas basadas en el llenado de la matriz por fuerza centrífuga). La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.

Formación del comprimido

El punzón superior desciende y entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada, se saca el punzón superior del polvo, en la denominada fase de descompresión.

Eyección del comprimido

Durante esta fase se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido se expulsa a continuación de la matriz y de la mesa de la matriz por un dispositivo de empuje.

Prensas de comprimidos

Hay dos tipos de prensa o tableteadoras de uso habitual durante la producción de comprimidos: la prensa de troquel único y la prensa rotatoria. Además, en trabajos de investigación y desarrollo se usan prensas hidráulicas como equipo avanzado para la evaluación de las propiedades de tableteado de los polvos y para la predicción del efecto del escalado sobre las propiedades de los comprimidos formados (el escalado se refiere al cambio por un aparato de mayor tamaño para realizar ciertas operaciones a mayor escala).

Prensa de troquel único (prensa excéntrica)

Una prensa de troquel único posee una matriz y un par de punzones (Figura 27.2). El polvo se mantiene en una tolva que está conectada con una zapata situada en la mesa de la matriz. La zapata de la tolva se desplaza acercándose y alejándose de la matriz, por un movimiento giratorio o traslacional. Cuando la zapata de la tolva se sitúa sobre la matriz, el polvo se introduce en ella por gravedad. La cantidad de polvo que se introduce en la matriz se controla por la posición del punzón inferior. Cuando la zapata de la tolva se encuentra al lado de la matriz, el punzón superior desciende y el polvo se comprime. El punzón inferior se mantiene fijo durante la compresión y la presión se aplica entonces a través del punzón superior y se controla por el desplazamiento del punzón superior. Después de la eyección, la zapata de la tolva aleja el comprimido cuando retrocede hasta la matriz para formar el siguiente.

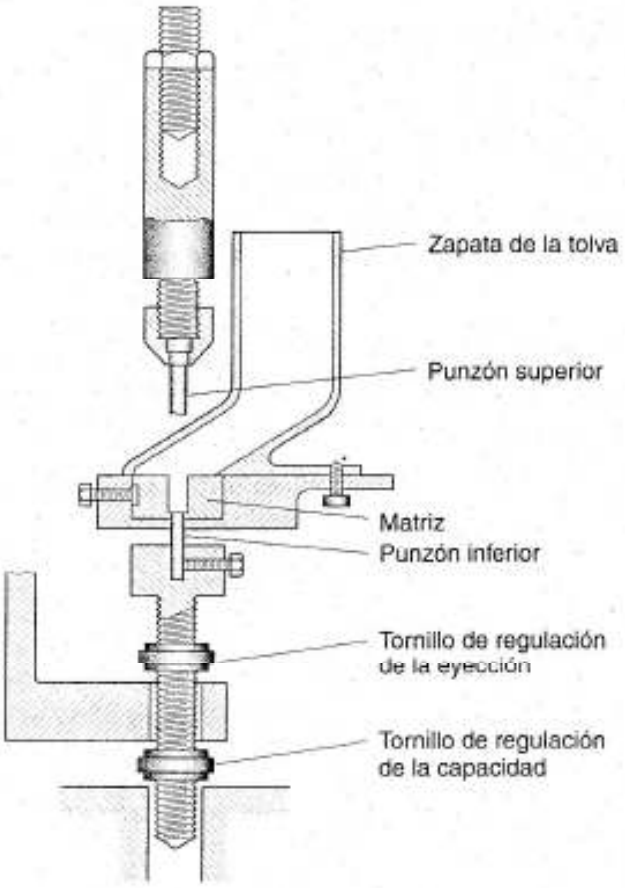


Figura 27.2 Tableteadora de punzón único.

La producción de comprimidos en una tableteadora de este tipo es de aproximadamente 200 comprimidos por minuto, por lo que una prensa de punzón único tiene su uso principal en la producción de lotes pequeños de comprimidos, por ejemplo, durante el desarrollo de la formulación y durante la producción a pequeña escala, como es el caso de los ensayos clínicos.

Prensa rotativa

La prensa rotativa (también conocida como tableteadora rotativa o prensa multiestación) se desarrolló para aumentar la producción de comprimidos, es decir, su uso principal es en el escalado de la parte final del trabajo de formulación y durante la producción a gran escala. Con una prensa de este tipo se pueden conseguir producciones por encima de los 10.000 comprimidos por minuto.

Una prensa rotativa actúa con varias matrices y juegos de punzones, cuyo número varía considerablemente entre tres para una prensa rotativa pequeña y hasta 60 o más en las prensas grandes. Las matrices se montan en un círculo en la mesa de matriz y tanto las matrices como los punzones giran simultáneamente durante el funcionamiento de la máquina, de manera que siempre hay una matriz asociada con un par de punzones (Figuras 27.3 y 27.4). El movimiento vertical de los punzones está controlado por unas guías que atraviesan sobre las levas y los rodillos usados para controlar el



Figura 27.3 Diagrama esquemático de los pasos implicados en la formación de comprimidos con una prensa rotatoria.

volumen de polvo que se introduce en la matriz y la presión que se aplica durante la compresión.

El polvo se encuentra en una tolva cuya apertura inferior se localiza inmediatamente por encima de la mesa de la matriz. El polvo fluye por gravedad sobre la mesa y se introduce en la matriz por un bastidor de alimentación. La reproducibilidad del llenado de la matriz puede mejorar con un dispositivo giratorio que se conoce como dispositivo de alimentación forzada. Durante la compresión del polvo ambos punzones actúan con un movimiento vertical. Después de la expulsión del comprimido, éste es alejado cuando la matriz atraviesa el bastidor.

Prensa hidráulica informatizada

En este tipo de prensas, el movimiento de los punzones puede controlarse y modificarse bastante, por lo que los comprimidos se pueden preparar en condiciones controladas con respecto al patrón y la velocidad de carga. Las posibles aplicaciones son la investigación de la sensibilidad de un fármaco ante tales variaciones o simular un patrón de carga de las prensas de producción para predecir problemas de escalado. Esta última aplicación hace que a este tipo de prensa se le conozca como «simuladora».

Instrumentación de las prensas de comprimidos

En las décadas de 1940 y 1950 comenzó una investigación muy importante en torno al proceso de preparación de comprimidos, unos 100 años después de su introducción como forma posológica. Un paso importante en el desarrollo de dicha investigación fundamental fue la introducción de tableteadoras instrumentales. Con esta instrumentación se podían registrar las fuerzas implicadas en el proceso de compactación, es decir, las fuerzas de presión ejercidas desde el punzón superior e inferior y la fuerza transmitida a la matriz, así como el desplazamiento de ambos punzones durante las fases de compresión y descompresión.

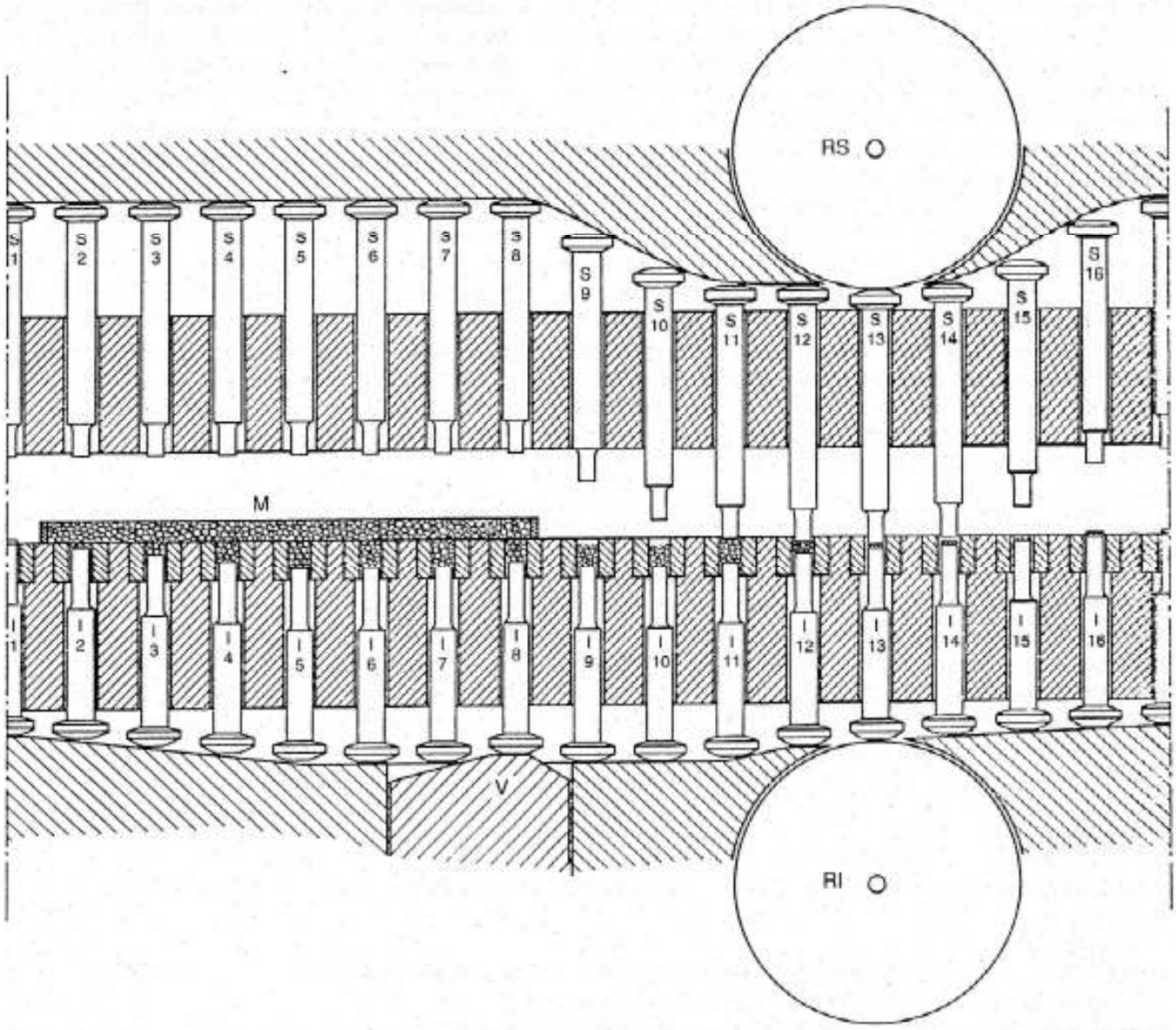


Figura 27.4 Diagrama de seguimiento del punzón en una prensa rotatoria. RS, rodillo superior; RI, rodillo inferior; V, ajuste del volumen de polvo; M, marco de alimentación con gránulos; S1 a S8, punzones superiores en posición elevada; I1, punzón inferior en posición descendida con el comprimido expulsado; I2 a I7, punzones inferiores que caen a la posición más baja y llenan la matriz con gránulos para llenarla en exceso en I7; I8, punzón inferior elevado para expulsar el exceso de gránulos y conseguir el volumen correcto; S9 a S12, los punzones superiores bajan para entrar en la matriz en S12; I13 y S13, los punzones superior e inferior atraviesan los rodillos y los gránulos se compactan en un comprimido; S14 a S16, el punzón superior se levanta hasta su posición alta; I14 a I16, el punzón inferior se levanta expulsando el comprimido.

Las prensas instrumentales se usan en investigación y desarrollo y también en la producción de comprimidos. En el primer caso, estas máquinas se usan para obtener información fundamental sobre las propiedades mecánicas y de compactación de los polvos que se deberían usar en las formulaciones de comprimidos. Con esta aplicación, el trabajo se realiza normalmente con prensas instrumentales de punzón único o con prensas hidráulicas instrumentales (simuladores de compactación). Las dos aplicaciones principales de una prensa instrumental en investigación y desarrollo son:

1. Preparar comprimidos en condiciones definidas, por ejemplo, en cuanto a la fuerza aplicada durante la compactación. A continuación, estos comprimidos se identifican por diferentes procesos, como técnicas de imagen, medición de la superficie y análisis de la resistencia a la tensión.
2. Describir y analizar las propiedades de compresión de los materiales mediante el estudio de las fuerzas y los desplazamientos de los punzones durante las fases de compresión y descompresión. Están implicados varios procedimientos diferentes, por ejemplo, la evaluación de la conducta de deformación de las partículas durante la compresión y las propiedades de fricción durante la eyección. Algunas de esas características se describen más adelante.

En producción, las máquinas de producción instrumentales, como las prensas rotativas, se usan para controlar la operación de tableteado y garantizar que se producen comprimidos de una calidad homogénea. Normalmente, sólo se usan señales de fuerza en las máquinas de producción y se vigila la variación de la señal de fuerza durante la compresión, porque refleja variaciones en el peso del comprimido.

Los transductores de fuerza usados habitualmente en la instrumentación de las tableteadoras son de dos tipos. El más frecuente se conoce como ***calibrador de tensión*** o manómetro, que consiste en unas guías a través de las cuales pasa una corriente eléctrica. El manómetro se une a un punzón o un soporte del punzón. Durante la compresión del polvo se aplica una fuerza sobre los punzones, que se deformarán temporalmente. La magnitud de esta deformación depende del módulo elástico de los punzones y de la fuerza aplicada. Cuando el punzón se deforma, la guía del manómetro también se deforma y la resistencia eléctrica del manómetro se modificará. Este cambio de la resistencia eléctrica se puede registrar y calibrar en términos de señal de fuerza. Otro tipo menos usado de transductor de fuerza utiliza cristales piezoeléctricos. Se trata de dispositivos que emiten una carga eléctrica cuando están cargados, cuya magnitud es proporcional a la fuerza aplicada.

Los transductores de desplazamiento miden la distancia que recorren los punzones durante los procesos de compresión y descompresión. El tipo más frecuente de transductor de desplazamiento emite una señal analógica. Consiste en una varilla y algunos elementos inductores montados en un tubo. Cuando la varilla se desplaza dentro del tubo, se obtiene una señal que refleja directamente su posición. La varilla móvil está conectada al punzón, de forma que se mueven en paralelo, es decir, la señal del transductor de desplazamiento refleja la posición del punzón. Los transductores de desplazamiento digital también se usan en las tableteadortas instrumentales. Este tipo de transductores se basan en las diferencias del nivel de señal dependiendo de la posición de un indicador. Una ventaja del transductor de desplazamiento digital es que es insensible al ruido eléctrico.

Los transductores de señal están montados necesariamente a una cierta distancia del punzón, por lo que hay una diferencia entre la posición dada por el transductor y la posición real de la punta del punzón, debido a la deformación que sufre el punzón en la distancia entre su punta y el punto de conexión del transductor. Esta desviación debe determinarse con un procedimiento de calibración, por ejemplo, con la compresión de las puntas del punzón entre sí; antes de usar los datos de desplazamiento es necesario corregir este error.

Las señales que proceden de los transductores de fuerza y desplazamiento se amplifican e introducen normalmente en un ordenador. Después de su conversión a una forma digital, las señales se transforman en unidades fisicamente relevantes, como N, Pa, μm, etc., y se organizan en función del tiempo. Para obtener datos fiables, es necesario valorar detenidamente la calibración de las señales, la resolución de los sistemas de medición y la reproducibilidad de los valores.

Problemas técnicos durante el tableteado

Durante el proceso de tableteado pueden surgir varios problemas técnicos, entre los cuales destacan:

- Variación importante en el peso y dosis de los comprimidos.
- Resistencia mecánica baja de los comprimidos.
- Decapado y laminación de los comprimidos.
- Adhesión o pegado del polvo a las puntas de los punzones.
- Fricción elevada durante la eyección de los comprimidos.

Tales problemas están relacionados con las propiedades del polvo destinado a formar los comprimidos, y también con el diseño y condiciones de la prensa y se deben evitar comprobando que el polvo posee unas propiedades técnicas adecuadas y que se usa una tableteadora adecuada y bien acondicionada, por ejemplo, en cuanto al uso de dispositivos de alimentación forzada y matrices y punzones pulidos y lisos.

Las propiedades técnicas más importantes que hay que controlar en el polvo para garantizar el éxito del tableteado son:

- Homogeneidad y tendencia a la segregación.
- Deslizamiento.
- Propiedades de compresión y compactibilidad.
- Propiedades de fricción y adhesión.

Las propiedades técnicas del polvo se controlan a través de los ingredientes de la formulación (es decir, del fármaco y los excipientes) y por la forma en que éstos se combinan en el polvo durante el proceso previo a la compactación. Es frecuente que este proceso previo consista en una serie de operaciones aisladas secuenciales. Habitualmente, el punto de partida es el fármaco en estado puro, más a menudo en forma cristalina; el tratamiento posterior de las partículas del fármaco se conoce a veces como ***proceso descendente.*** Las operaciones aisladas que se utilizan durante este tratamiento previo a la compactación son principalmente la reducción del tamaño de partículas, la mezcla del polvo, el aumento del tamaño de partículas y el secado del polvo. Consultar más detalles en los Capítulos 11, 13, 25 y 26, respectivamente. Tradicionalmente, el uso de una operación de aumento del tamaño de partículas, lo que se conoce como granulación, es el procedimiento dominante en la preparación del polvo para el tableteado. Para ahorrar tiempo y energía, se elige un procedimiento que permita procesar el producto antes de la compactación sin tener que aumentar el tamaño de las

partículas, es la ***producción de comprimidos por compresión directa*** o ***compactación directa.***

Producción de comprimidos por granulación

Justificación de la granulación de los polvos antes del tableteado

Como la granulación y el tableteado implican la formación de agregados, la producción de comprimidos por granulación se basa en la combinación de dos procesos secuenciales de aumento de tamaño. El proceso de granulado del polvo (mezcla de fármaco y material de relleno) antes del tableteado se justifica porque:

- Se aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvo y, por tanto, se garantiza que se puede introducir en la matriz el volumen requerido de polvo.
- Se mejora el deslizamiento del polvo para garantizar que se pueden preparar comprimidos con una variación de peso del comprimido baja y aceptable.
- Se mejora la homogeneidad de la mezcla y se reduce la segregación al mezclar pequeñas partículas que después se adherirán entre sí.
- Se mejora la compactibilidad del polvo al añadir un aglutinante que se distribuye eficientemente sobre la superficie de las partículas.
- Se asegura un color homogéneo de los comprimidos al incorporar un colorante que se distribuya de forma eficiente por la superficie de las partículas.
- Se afecta el proceso de disolución en las partículas hidrofóbicas y poco solubles utilizando un fármaco en microparticulas que se mezcla bien con un material de relleno hidrofílico y un aglutinante también hidrofílico.

Antes de la granulación, el fármaco debe procesarse por separado para obtener una calidad adecuada en cuanto a las propiedades en estado sólido o en macropartículas, por ejemplo mediante el secado por vaporización y el molido. Normalmente, el fármaco se encuentra en macropartículas secas antes de la granulación, pero se debe suspender o disolver en un líquido y añadirse al material de relleno dentro del líquido de aglomeración.

Para preparar una granulación pueden usarse diferentes procedimientos, entre los cuales los más importantes son el uso de mezcladoras convectivas, secadores de lecho fluido, secadores por vaporización y tableteadoras (véase Capítulo 25 para más detalles).

Granulación por mezcla convectiva

La agitación de un polvo por convección en presencia de un líquido seguida por el secado es el principal procedimiento de preparación de una granulación farmacéutica. Se considera que este es el medio más eficaz en cuanto a tiempo y costes de producción para preparar granulados de buena calidad. El proceso se conoce como ***granulación por vía húmeda.***

Los componentes que se van a compactar en una mezcladora convectiva se mezclan primero en seco para conseguir una buena homogeneidad. Como los componentes son a menudo polvos cohesivos, normalmente se utiliza una mezcladora convectiva de alta intensidad (una mezcladora de alta velocidad). La mezcla está formada por el fármaco y el material de relleno y también se puede usar un disgregante (es decir, un disgregante intragranular), aunque también es frecuente añadir el disgregante al granulado seco (es decir, un disgregante extragranular). Después de la mezcla en estado húmedo, esta masa humedecida se seca en un secador independiente (un secador de lecho fluido o de bandeja). Como la granulación en una mezcladora convectiva no es una operación bien controlada, se forman a menudo gránulos grandes (mayores de 1 mm) que deben fragmentarse en unidades más pequeñas, lo que se hace habitualmente moliendo el granulado en un molino de martillo o presionando el granulado a través del tamiz en una granuladora oscilante. De esta forma, se obtienen gránulos cuyo tamaño varia entre 100-800 μm, aproximadamente.

Finalmente, el granulado preparado se mezcla en seco con los demás componentes, por ejemplo, en una mezcladora bicónica, antes del tableteado. Los excipientes habituales que se añaden en este procedimiento final de mezcla son disgregantes, lubricantes, deslizantes y colorantes. En la Figura 27.5 se resume la secuencia de operaciones aisladas que se utilizan en la producción de comprimidos con un tratamiento antes de la compactación por granulación.

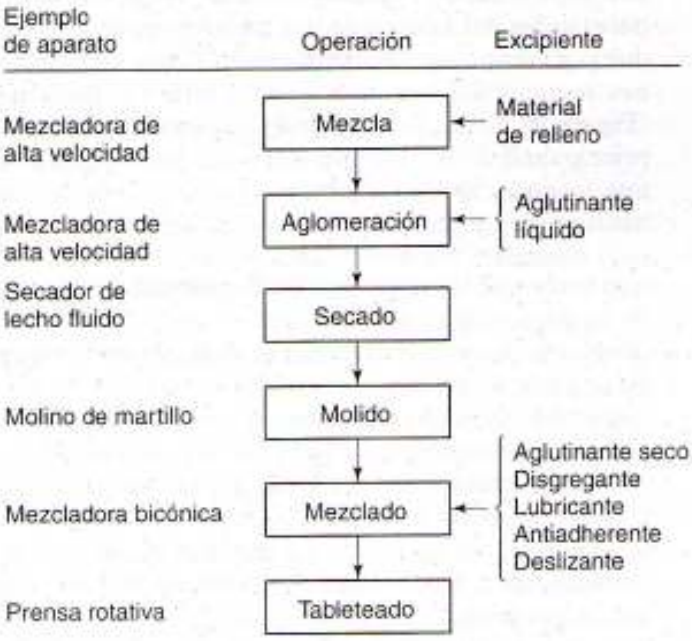


Figura 27.5 Esquema de la secuencia de operaciones aisladas que se utilizan para la producción de comprimidos con un tratamiento previo a la compactación por granulación.

Procedimientos alternativos de granulación

En ciertas situaciones, pueden ser preferibles otros procedimientos de granulación alternativos. La granulación en un aparato de lecho fluido es menos frecuente que en las mezcladoras convectivas y se considera que tarda más tiempo. Sin embargo, con este procedimiento se pueden preparar granulados de alta calidad en cuanto a homogeneidad, deslizamiento y compactibilidad.

Al secar por vaporización una suspensión de partículas de un fármaco en un líquido, que puede contener un aglutinante disuelto, se pueden preparar gránulos esféricos relativamente pequeños con un tamaño uniforme. El proceso tiene un uso limitado, excepto en la preparación de materiales de relleno o diluyentes para compactación directa. El granulado puede mostrar una buena compactibilidad y se puede granular una suspensión del fármaco sin tener que seguir un paso de secado independiente para el principio activo.

La formación de gránulos por compactación del polvo en compactos de mayor tamaño que después se trituran en gránulos más pequeños (lo que se conoce como ***granulación en seco*** o ***golpeteo***) es otro procedimiento posible de granulación, aunque no es muy utilizado en la producción farmacéutica. El procedimiento se puede usar como medio para evitar la exposición del polvo a la humedad y el calor. Además, puede ser un medio eficaz de aumentar mucho la densidad aparente del polvo que tenga una compactación con una densidad aparente baja.

Producción de comprimidos por compactación directa

Una forma obvia de reducir el tiempo de producción y, por tanto, los costes, es minimizar el número de operaciones implicadas en el tratamiento previo de la mezcla de polvo antes del tableteado. La producción de comprimidos por compactación directa implica sólo dos operaciones secuenciales, la mezcla del polvo y el tableteado (Figura 27.6). La ventaja de la compactación directa es principalmente su menor coste de producción, aunque en una formulación por compactación directa se necesitan habitualmente materiales de relleno y aglutinantes en seco diseñados especialmente, productos que suelen ser más caros que los tradicionales. También se puede requerir un número mayor de pruebas de calidad antes del procesado. Como no se usa agua ni calor, puede mejorar la estabilidad del producto. Por último, la disolución del fármaco puede ser más rápida en un comprimido preparado por compactación directa, debido a la rápida disgregación del comprimido en sus partículas primarias del fármaco.

Las desventajas de la compactación directa son principalmente tecnológicas. Para manipular un polvo con un deslizamiento y densidad aparente aceptables, deben usarse partículas relativamente grandes que, en primer lugar, pueden ser difíciles de mezclar homogéneamente y, en segundo lugar, son propensas a segregarse. Además, un polvo que contiene principalmente un fármaco será difícil de convertir en comprimidos si el fármaco tiene por sí solo una mala compactibilidad. Por último, puede ser difícil conseguir comprimidos de un color homogéneo cuando se utiliza un colorante seco en partículas.

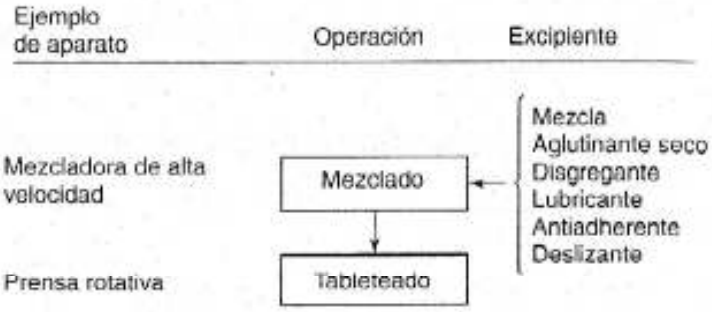


Figura 27.6 Esquema de la secuencia de operaciones usadas en la producción de comprimidos por compactación directa.

La compactación directa se ha usado principalmente para dos tipos de fármacos, aquellos fármacos relativamente solubles que se pueden procesar como partículas groseras (para garantizar un buen deslizamiento) y fármacos relativamente potentes que se encuentran sólo en algunos miligramos en cada comprimido y que se pueden mezclar con partículas de excipiente relativamente gruesas (en este último caso, las propiedades de deslizamiento y compactación de la formulación se controlan principalmente a través de los excipientes).

EXCIPIENTES DE COMPRIMIDOS

Además del principio o principios activos, en un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteado puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada. Dependiendo de la función principal buscada, los excipientes que se van a usar en los comprimidos se subdividen en varios grupos aunque un excipiente puede afectar a las propiedades del polvo o del comprimido de varias formas, y muchas de las sustancias usadas en la formulación de un comprimido se pueden describir como multifuncionales. A continuación se describen las funciones de los tipos de excipientes más frecuentes que se usan en los comprimidos. En la Tabla 27.1 se incluyen algunos ejemplos de sustancias usadas como excipientes en los comprimidos.

Material de relleno (o diluyente)

Para formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita su manipulación, se debe cumplir un límite inferior de volumen y peso del polvo. Los comprimidos pesan habitualmente al menos 50 mg, por lo que una dosis baja de fármaco por comprimido requiere la incorporación de sustancias en la formulación que

Tabla 27.1 Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos

Tipo de excipiente	Ejemplos de sustancias
Material de relleno	Lactosa Sacarosa Glucosa Manitol Sorbitol Fosfato cálcico Carbonato cálcico Celulosa
Disgregante	Almidón Celulosa Polivinilpirrolidona reticulada Glicolato sódico de almidón Carboximetilcelulosa sódica
Aglutinante en solución	Gelatina Polivinilpirrolidona Derivados de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa) Polietilenglicol Sacarosa Almidón
Aglutinante en seco	Celulosa Metilcelulosa Polivinilpirrolidona Polietilenglicol
Deslizante	Sílice Estearato de magnesio Talco
Lubricante	Estearato de magnesio Ácido esteárico Polietilenglicol Laurilsulfato sódico Estearilfumarato sódico Parafina líquida
Antiadherente	Estearato de magnesio Talco Almidón Celulosa

aumenten el volumen aparente del polvo y, por tanto, el tamaño del comprimido. Este excipiente, que se conoce como material de relleno o diluyente, no es necesario si la dosis del fármaco por comprimido es alta.

El material de relleno ideal debe cumplir una serie de requisitos, como son:

- Ser químicamente inerte.
- No ser higroscópico.
- Ser biocompatible.
- Poseer unas buenas propiedades biofarmaceúticas (p. ej., ser hidrosoluble o hidrofílico).
- Poseer buenas propiedades técnicas (como compactibilidad y capacidad de dilución).
- Tener un sabor aceptable.
- Ser barato.

Como una sola sustancia puede no cumplir todos estos requisitos, varias sustancias han conseguido un puesto como material de relleno de comprimidos, principalmente los hidratos de carbono, pero también algunas sales inorgánicas.

La lactosa es el material de relleno más habitual de los comprimidos. Posee una serie de buenas propiedades de relleno, por ejemplo, se disuelve rápidamente en agua, tiene un sabor agradable, no es higroscópica ni reactiva y muestra una buena compactibilidad. Su principal limitación es que algunas personas tienen intolerancia a ella.

La lactosa se presenta en forma cristalina y amorfa. La lactosa cristalina se forma por precipitación y, dependiendo de las condiciones de cristalización, se puede formar α-monohidrato o β-lactosa (una forma anhidra). Con el tratamiento térmico de la forma monohidrato, se pueden preparar partículas α anhidras. Según las condiciones de cristalización y la reducción posterior del tamaño por molido, se obtienen partículas de lactosa de diferentes tamaños.

La lactosa amorfa se puede preparar por vaporización de una solución de lactosa (dando partículas casi completamente amorfas) o una suspensión de partículas de lactosa cristalina (dando agregados de lactosa cristalina y amorfa). La lactosa amorfa se disuelve más rápidamente que la cristalina y muestra una mejor compactibilidad, por lo que su principal uso es en la producción de comprimidos por compactación directa. No obstante, la lactosa amorfa es higroscópica y físicamente inestable, es decir, cristalizará espontáneamente si se cumplen las condiciones de cristalización como consecuencia de una temperatura elevada o una humedad relativa alta.

Se han usado otros azúcares o alcoholes azúcar, como glucosa, sacarosa, sorbitol o manitol, como materiales de relleno alternativos a la lactosa, principalmente en las tabletas para chupar o comprimidos masticables debido a su sabor agradable. Además, el manitol tiene un calor negativo en solución y confiere una sensación de enfriamiento cuando se chupa o mastica.

Aparte de los azúcares, quizás los materiales de relleno más usados son las celulosas en polvo de diferentes tipos. Las celulosas son biocompatibles, químicamente inertes y con unas buenas propiedades de tableteado y disgregación y, en consecuencia, se usan también como aglutinantes y disgregantes secos en los comprimidos. Son compatibles con muchos fármacos pero, debido a su alto comportamiento higroscópico, pueden ser incompatibles con fármacos que tienden a hidrolizarse en estado sólido.

El tipo más habitual de polvo de celulosa que se usa en la formulación de comprimidos es la celulosa microcristalina. El nombre indica que las partículas tienen regiones tanto cristalinas como amorfas, dependiendo de la posición relativa de las cadenas de celulosa en el sólido. La cristalinidad puede variar dependiendo del origen de la celulosa y del procedimiento de preparación. El grado de cristalinidad afectará a las propieda-

des físicas y técnicas de las partículas, por ejemplo, la higroscopia y compactibilidad del polvo.

La celulosa microcristalina se prepara por hidrólisis de celulosa seguida por un secado por vaporización. Las partículas así formadas son agregados de fibras más pequeñas de celulosa. Dependiendo de las condiciones de preparación, se pueden preparar agregados de distintos tamaños de partículas que tienen distinta capacidad de deslizamiento.

Un ejemplo final importante de un material de relleno común es una sustancia inorgánica, el fosfato dicálcico dihidrato. Se trata de un producto insoluble en agua y no higroscópico, pero es hidrofílico, es decir, se humedece fácilmente con agua. La sustancia se puede obtener en forma de micropartículas, usada principalmente en la granulación, y en forma de agregados, forma esta última que posee una buena capacidad de deslizamiento y que se usa en la producción de comprimidos por compactación directa. El fosfato cálcico es ligeramente alcalino y es incompatible con fármacos sensibles a ese tipo de medios.

Disgregantes

El disgregante se incluye en la formulación para garantizar que el comprimido se rompa en fragmentos pequeños cuando entre en contacto con un líquido, favoreciendo la disolución rápida del fármaco. Lo ideal es que el comprimido se fragmente en partículas individuales del fármaco para obtener la mayor superficie eficaz posible durante la disolución.

El proceso de disgregación de un comprimido se produce en dos pasos. En primer lugar, el líquido humedece el sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños. La fragmentación real del comprimido también puede ser escalonada, es decir, el comprimido se disgrega en agregados de partículas primarias que después se desagregan en sus partículas primarias de fármaco. La desagregación directa en partículas de polvo primarias establece las condiciones de la disolución más rápida posible del fármaco. En la Figura 27.7 se muestra un esquema de la liberación del fármaco a partir de un comprimido que se disgrega.

Se han sugerido varios mecanismos de acción para los disgregantes, como la tumefación de las partículas, una reacción de humectación exotérmica, la repulsión de partículas y la recuperación de la deformación de las partículas. No obstante, como hay dos procesos principales implicados en el proceso de disgregación, los disgregantes que se usan en los comprimidos sencillos son de dos tipos:

1. *Disgregantes que facilitan la captación de agua.* Estos disgregantes actúan facilitando el transporte de líquidos hacia los poros del comprimido, lo que tiene como consecuencia que el comprimido se puede romper en fragmentos. Un tipo de sustancia que puede promover la penetración de líquido son los surfactantes, sustancias que se emplean para preparar superficies más hidrofílicas de las partículas de fármacos, con lo que se favorece la humectación del sólido y la penetración del líquido en los poros del comprimido. También se ha sugerido que otras sustancias pueden favorecer esta penetración del líquido mediante fuerzas capilares que aspiran el agua hacia los poros del comprimido.
2. *Disgregantes que romperán el comprimido.* La rotura de los comprimidos puede hacerse por hinchazón de las partículas disgregantes cuando absorben el agua. No obstante, también se ha sugerido que los disgregantes que no se hinchan pueden romper el comprimido, proponiéndose otros mecanismos de acción diferentes para ellos. Uno de estos mecanismos es la repulsión de las partículas que están en contacto con el agua y otro es la recuperación de las partículas deformadas hasta su forma original cuando entran en contacto con el agua, es decir, de las partículas que se habían deformado durante la compactación.

El disgregante más utilizado tradicionalmente en los comprimidos convencionales es el almidón, entre los cuales destacan el de patata, de maíz y de cereales. El intervalo normal de concentraciones del almidón en la formulación de un comprimido es hasta del 10%. Las partículas de almidón se hinchan cuando entran en contacto con el agua y esta hinchazón puede romper a continuación el comprimido. No obstante, también se ha sugerido que las partículas de almidón pueden facilitar la disgregación al aumentar la repulsión entre las partículas.

Los disgregantes más frecuentes y eficaces actúan por mecanismos de tumefación y se han desarrollado varios disgregantes de este tipo que pueden hincharse de forma espectacular cuando captan agua, por lo que romperán rápida y eficazmente el comprimido. Se trata de almidones y celulosas modificados. Estos disgregantes de hinchazón alta se añaden en la formulación en concentraciones relativamente bajas, habitualmente un 1%-5% del peso.

Los disgregantes se pueden mezclar con otros componentes antes de la granulación e incorporarse de esta forma dentro de los gránulos (adición intragranular). También es frecuente que el disgregante se mezcle con los gránulos secos antes de que se compacte la mezcla completa del polvo (adición extragranular), procedimiento este último que contribuirá a una disgregación eficaz del comprimido en fragmentos más pequeños. Los disgregantes también se pueden incorporar en ambas partes intragranular y extragranular.

Un tercer grupo de disgregantes actúa produciendo gas, normalmente dióxido de carbono, cuando entran en contacto con el agua. Estos disgregantes se usan en los comprimidos efervescentes y no en los comprimidos que se deben tragar en estado sólido. La liberación del

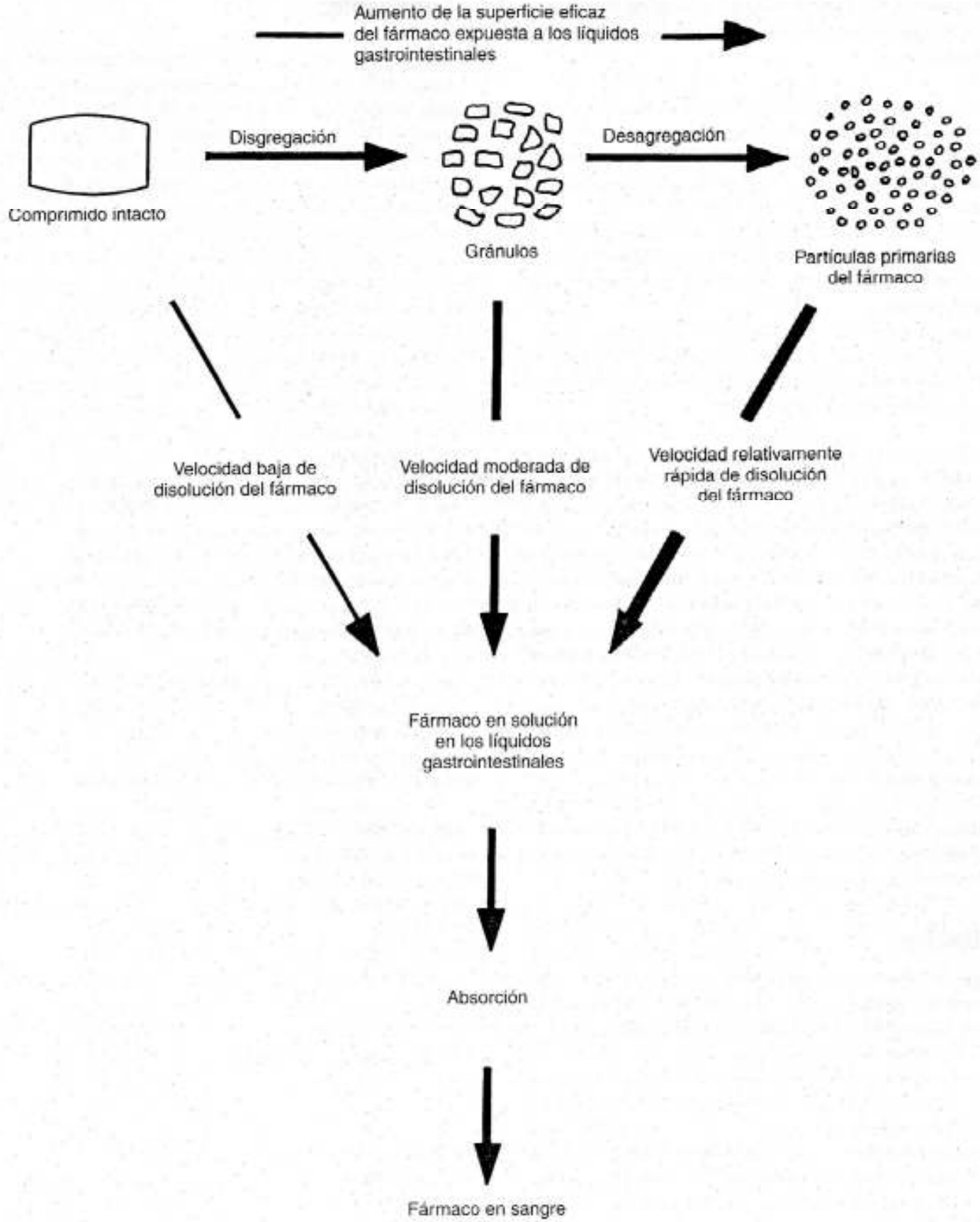


Figura 27.7 Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación y disolución. Tomado de Wells JI y Rubinstein MW (1976). *Pharm J* **217**, 629.

dióxido de carbono se obtiene por la descomposición de sales bicarbonato o carbonato cuando entran en contacto con el agua. El pH ácido se consigue por la incorporación de un ácido débil en la formulación, como ácido cítrico y ácido tartárico.

Aglutinantes

El aglutinante (que a veces se denomina también adhesivo) se añade a la mezcla de fármaco-material de relleno para garantizar que los gránulos y los comprimi-

dos se pueden formar sin añadir una gran fuerza mecánica. Los aglutinantes se pueden añadir a los polvos de distintas formas:

- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la aglomeración húmeda. Por tanto, el aglutinante debe disolverse total o parcialmente en el líquido de aglomeración durante el procedimiento de aglomeración.
- En forma de solución que se usa como líquido de aglomeración durante la aglomeración húmeda. El aglutinante se denomina en este caso ***solución aglutinante.***
- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la compactación (golpeteo o tableteado). El aglutinante se denomina en este caso ***aglutinante seco.***

Tanto los aglutinantes en solución como en seco se añaden en la formulación en concentraciones relativamente bajas, habitualmente en un 2%-10% del peso. Los aglutinantes habituales en solución son almidón, sacarosa y gelatina. Los aglutinantes más utilizados actualmente, que tienen unas propiedades adhesivas mejoradas, son polímeros, como polivinilpirrolidona, y derivados de celulosa (en particular, hidroxipropilmetilcelulosa). Ejemplos importantes de aglutinantes secos son celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada.

En general, se considera que los aglutinantes en solución son más eficaces, por lo que es la forma más usada para incorporar un aglutinante a los gránulos; los gránulos así formados se conocen como gránulos de aglutinante-sustrato. Sin embargo, no es infrecuente que el aglutinante seco se añada a los gránulos secos de aglutinante-sustrato antes del tableteado para mejorar la compactibilidad de la granulación.

Deslizantes

El papel del deslizante es mejorar la capacidad de deslizamiento del polvo, lo que es especialmente importante durante la producción de comprimidos con velocidades altas y durante la compactación directa. No obstante, como se necesita obligadamente un deslizamiento adecuado, también se añade el deslizante a la granulación antes del tableteado.

Tradicionalmente se ha usado talco como deslizante en las formulaciones de comprimidos, en concentraciones en torno al 1%-2% en peso. Actualmente, el deslizante más usado quizá sea sílice coloidal, que se añade en proporcionas muy bajas (en torno al 0,2% en peso). Como las partículas de sílice son muy pequeñas, se adhieren a las superficies de las partículas de los demás componentes y mejoran el deslizamiento al reducir la fricción entre las partículas. El estearato de magnesio, que se usa normalmente como lubricante, también puede mejorar el deslizamiento del polvo en concentraciones bajas (menos del 1% en peso).

Lubricantes

La función del lubricante consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz. La fricción alta durante el tableteado puede provocar problemas importantes, incluida una calidad inadecuada del comprimido (comprimidos decapados o incluso fragmentados durante la eyección y arañazos verticales en los bordes del comprimido), e incluso pueden detener la producción, por lo que los lubricantes se incluyen en casi todas las formulaciones de comprimidos.

La lubricación se consigue principalmente por dos mecanismos: ***lubricación por fluidos*** y ***lubricación por contacto en la barrera*** (Figura 27.8). En la lubricación por fluidos se sitúa una capa de líquido entre las superficies en movimiento de los sólidos, separándolas entre sí, reduciendo de esta forma la fricción. Los lubricantes por fluido se usan pocas veces en las formulaciones en comprimidos. No obstante, se ha usado parafina líquida en formulaciones como comprimidos efervescentes.

Se considera que la lubricación por contacto en la barrera es un fenómeno de superficie, ya que aquí las superficies de deslizamiento están separadas sólo por una película muy fina del lubricante, es decir, la naturaleza de las superficies sólidas afectará a la fricción. El coeficiente de fricción y desgarro de los sólidos es mayor en la lubricación por contacto en la barrera que cuando se usa la lubricación por fluidos. Todas las sustancias que afectan a la interacción entre las superficies deslizantes se pueden describir como lubricantes por contacto en la barrera, incluidos los gases adsorbidos. Los lubricantes que se usan en las formulaciones de comprimidos que actúan lubricando la barrera son microparticulas sólidas.

Se han comentado varios mecanismos de acción para estos lubricantes de barrera, entre los que se incluye la idea de que los lubricantes son sustancias que tienen

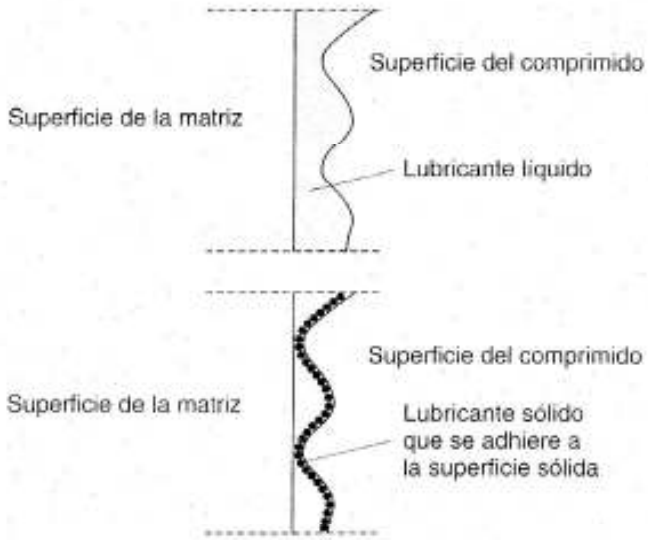


Figura 27.8 Representación esquemática de los mecanismos de lubricación por líquido y por el efecto barrera.

una resistencia baja ante el cizallamiento. Los lubricantes de barrera más eficaces son el ácido esteárico o sus sales, principalmente el estearato de magnesio. El estearato de magnesio se ha convertido en el lubricante más usado debido a sus mejores propiedades de lubricación. Las sales del ácido esteárico se usan normalmente en concentraciones bajas (menos del 1% en peso).

Además de reducir los lubricantes por fricción se pueden provocar cambios considerables en las propiedades del comprimido. Se cree que la presencia de un lubricante en un polvo interfiere de forma negativa con la formación de enlaces entre las partículas durante la compactación, con lo que se reduce la resistencia del comprimido (Figura 27.9). Como muchos lubricantes son hidrofóbicos, es frecuente que la disgregación y disolución se retarden cuando se añade el lubricante. Estos efectos negativos están fuertemente correlacionados con la cantidad de lubricante presente y normalmente se añade una cantidad mínima en la formulación, es decir, concentraciones del 1% o menor. Además, también debe tenerse en cuenta la forma en que el lubricante se mezcla con los demás componentes. Por ejemplo, es importante si los excipientes se añaden secuencialmente y no simultáneamente en la granulación. El tiempo de mezcla total y la intensidad de mezclado también son importantes en este contexto.

El retardo de la disgregación y disolución de los comprimidos que se observa habitualmente está relacionado con el carácter hidrofóbico de los lubricantes más utilizados. Para evitar estos efectos negativos, se ha sugerido el empleo de sustancias más hidrofílicas como alternativa a los lubricantes hidrofóbicos, ejemplo de las cuales son los agentes tensioactivos y el polietilenglicol. También puede usarse una combinación de sustancias hidrofóbicas e hidrofílicas.

Tanto el efecto que tiene el lubricante sobre la fricción como sobre los cambios en las propiedades del comprimido están relacionados con la tendencia de los lubricantes a adherirse a la superficie de los fármacos y materiales de relleno durante la mezcla en seco. A menudo, los lubricantes son micropartículas y, como tales, son propensas a adherirse a las partículas de mayor tamaño. Además, los estudios efectuados sobre el comportamiento del estearato de magnesio durante la mezcla han indicado que esta sustancia puede formar una película que puede cubrir una fracción de la superficie de las partículas del fármaco o del material de relleno (las partículas de sustrato). Esta película se puede describir como continua y no como fragmentada. Se han sugerido varios factores que afectan al desarrollo de esta película de lubricante durante la mezcla y, por tanto, que también afectan a la fricción y cambian las propiedades del comprimido, como son la forma y aspereza de la superficie de las partículas de sustrato, la superficie de las partículas de lubricante, el tiempo e intensidad de la mezcla y el tipo y tamaño del mezclador.

Con respecto al efecto que tiene la reducción de la resistencia del comprimido por el lubricante, además del grado de cobertura de la superficie de la película del lubricante que se obtiene durante la mezcla, también será importante el comportamiento de las partículas del sustrato durante la compresión. En consecuencia, se debe evaluar la sensibilidad al lubricante de fármacos y materiales de relleno, es decir, la reducción de la resistencia del comprimido debido a la adición de un lubricante con respecto a un comprimido formado con polvo sin lubricante. Una propiedad importante de esta sensi-

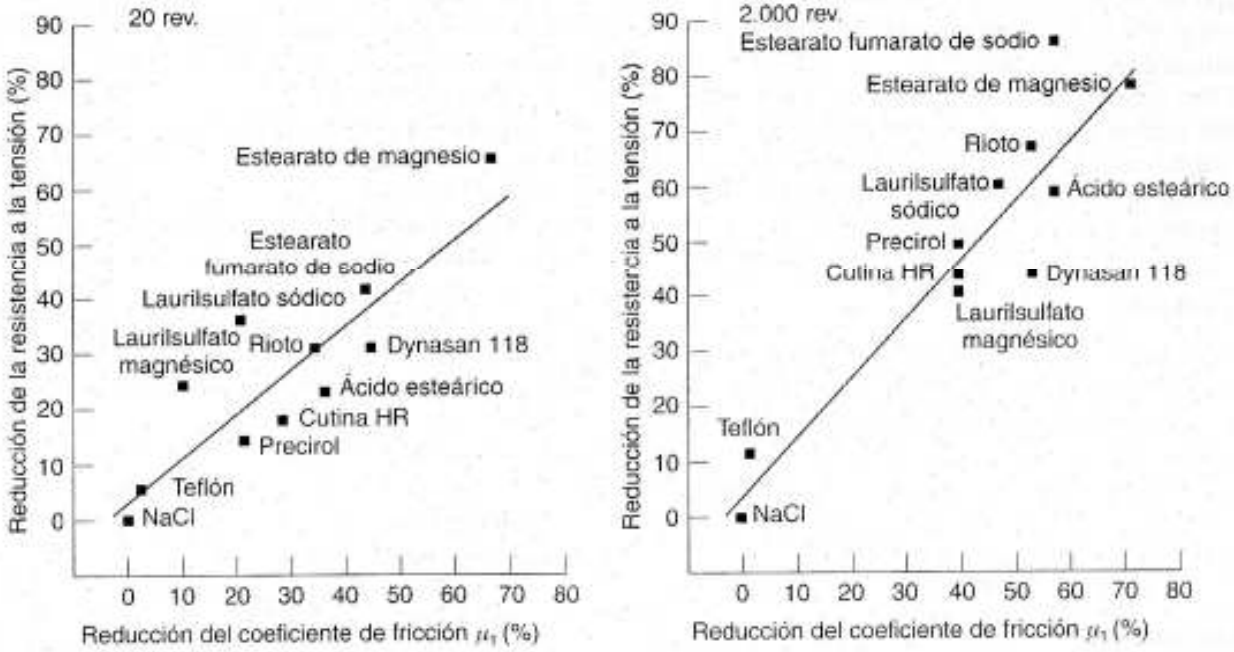


Figura 27.9 Reducción de la resistencia a la tensión del comprimido en función de la reducción del coeficiente de fricción durante el tableteado de un polvo de cloruro sódico mezclado con un 0,1% en peso de distintas series de lubricantes mezcladas en dos intensidades de mezclado diferentes. (Tomado de Hölzer AH y Sjögren J. Acta Pharm Suec 18, 139, 1981, con permiso.)

bilidad al lubricante parece ser el grado de fragmentación que sufren las partículas del sustrato durante la compresión (véase más adelante), de manera que se asume que, durante la compresión, se forman superficies de las partículas que no están cubiertas con una película de lubricante al fragmentarse las partículas y que esas superficies limpias se unirán de forma diferente con respecto a las superficies que sí están cubiertas por el lubricante.

Para explicar el efecto que tiene la formación de la película lubricante sobre la fuerza tensora de los comprimidos se ha desarrollado un modelo de matriz coherente, que sugiere que cuando en un comprimido hay una superficie o una matriz continua de superficies recubiertas por el lubricante, a lo largo de la que se puede formar un plano de fractura, la resistencia del comprimido es considerablemente más baja que la de los comprimidos formados con polvo no lubricado. No obstante, si los procesos de mezcla y compresión no dan lugar a una matriz lubricante coherente de este tipo dentro del comprimido, por ejemplo porque las partículas del sustrato son irregulares o porque se han fragmentado, la sensibilidad del lubricante parece ser menor.

Antiadherentes

La función de un antiadherente es reducir la adhesión entre el polvo y las caras del punzón y prevenir que se adhieran las partículas a los punzones. Muchos polvos son propensos a adherirse a los punzones, un fenómeno (que en la industria se conoce como ***sticking*** o ***picking***) y que se afecta por el contenido de humedad del polvo. Esta adherencia es especialmente posible si los punzones de los comprimidos están grabados o estampados. La adherencia puede provocar la acumulación de una fina capa de polvo sobre los punzones que, a su vez, hará que la superficie del comprimido sea irregular y mate, con marcas poco resaltadas.

Muchos lubricantes, como el estearato de magnesio, también tienen propiedades antiadherentes. No obstante, otras sustancias que tienen una capacidad escasa para reducir la fricción, como el talco y el almidón, también pueden actuar como antiadherentes.

Absorbentes

Los absorbentes son sustancias que pueden absorber ciertas cantidades de los líquidos en un estado aparentemente seco, para lo que se pueden incorporar aceites o soluciones de aceite-fármaco en una mezcla de polvo que se granula y compacta en comprimidos. La celulosa microcristalina y la sílice son ejemplos de sustancias absorbentes usadas en los comprimidos.

Aromatizantes

Los agentes aromatizantes se incorporan en una formulación para dar un comprimido de sabor más agradable o enmascarar un sabor desagradable. Esto último también puede hacerse recubriendo el comprimido o las partículas del fármaco.

Los agentes aromatizantes son a menudo termolábiles, por lo que no se pueden añadir antes de un proceso que implique el uso de calor. A menudo, se mezclan con los gránulos como una solución alcohólica.

Colorantes

Los colorantes se añaden a los comprimidos para facilitar la identificación y cumplimiento del paciente. La coloración se realiza a menudo durante el recubrimiento (véase más información en el Capítulo 28), pero el colorante también se puede incluir en la formulación antes de la compactación. En este último caso, el colorante puede añadirse como un polvo insoluble o disuelto en el líquido de granulación. Este último procedimiento puede provocar una variación de color en el comprimido provocada por la migración del colorante soluble durante la etapa de secado (véase más información sobre el fenómeno de la migración de solutos en el Capítulo 26).

TIPOS DE COMPRIMIDOS

Clasificación de los comprimidos

Según las características de liberación del fármaco, los comprimidos pueden clasificarse en tres tipos, liberación inmediata, liberación ampliada y liberación retardada. En el caso de los comprimidos de liberación inmediata, el fármaco está destinado a liberarse rápidamente después de la administración o el comprimido se disuelve y se administra en forma de solución. Éste es el tipo más frecuente de comprimido e incluye los comprimidos disgregantes, masticables, efervescentes, sublinguales y bucales.

Normalmente, los comprimidos de liberación modificada deben tragarse intactos. La formulación y, por tanto, cualquier tipo de excipiente que se use en estos comprimidos serían bastante diferentes de los utilizados en los comprimidos de liberación inmediata. El fármaco se libera lentamente a partir del comprimido de liberación ampliada a una velocidad casi constante. Si la velocidad de liberación es constante durante un periodo de tiempo sustancial, se obtiene una liberación de orden cero, es decir, $M = kt$ (donde M es la cantidad acumulada del fármaco que se ha liberado y t es el tiempo de liberación). A veces, se describe como el tipo ideal de preparado de liberación ampliada. No obstante, en la mayoría de los comprimidos de liberación ampliada no se obtiene la liberación perfecta de orden cero.

En cuanto a los comprimidos de liberación retardada, el fármaco se libera del comprimido algún tiempo después de la administración. Una vez transcurrido ese periodo de tiempo, la liberación es normalmente rápida. El tipo más frecuente de comprimido de liberación retar-

dada es un comprimido entérico en el cual el fármaco se libera en la parte alta del intestino delgado después de que el preparado ha atravesado el estómago. Sin embargo, la liberación retardada también se puede combinar con una liberación lenta del fármaco, por ejemplo, para el tratamiento local en la parte distal del intestino o en el colon.

El tipo de liberación obtenido en los comprimidos de liberación inmediata, ampliada y retardada se representa en la Figura 27.10.

Comprimidos disgregantes

El tipo más frecuente de comprimido está diseñado para ser deglutido y liberar el fármaco después en un tiempo relativamente corto mediante disgregación o disolución, es decir, el objetivo de la formulación es una liberación rápida y completa del fármaco. Estos comprimidos se conocen como comprimidos convencionales o simples. Un comprimido disgregante incluye normalmente al menos los excipientes siguientes: material de relleno (si la dosis del fármaco es baja), disgregantes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes y antiadherentes.

Como se ha comentado anteriormente, el fármaco se libera a partir del comprimido que se disgrega en una secuencia de procesos que incluye la disgregación del comprimido, la disolución del fármaco y la absorción del fármaco (véase Figura 27.7). Todos estos procesos afectarán la velocidad de biodisponibilidad del fármaco y pueden ser los pasos limitantes de la velocidad. La velocidad del proceso depende de factores dependientes de la formulación y de las condiciones de producción.

El tiempo de disgregación del comprimido puede afectarse en gran medida por la elección de los excipientes, en especial del disgregante (Figura 27.11). El tipo de material de relleno y lubricante también puede tener una importancia significativa para la disgregación del comprimido.

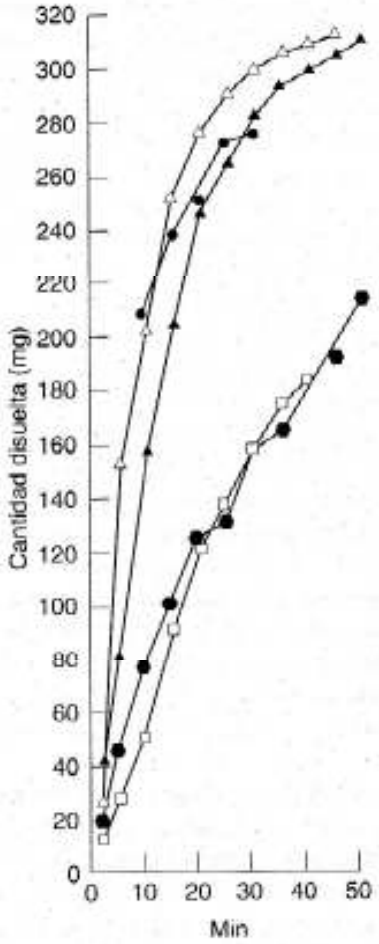


Figura 27.11 Velocidad de disolución del ácido salicílico evaluada por un método de disolución *in vitro* basado en cestas con agitación, a partir de comprimidos formados con mezclas de ácido salicílico (325 mg) y varios tipos de de almidones como disgregantes. (Tomado de Underwood TW y Cadwallader DE. J Pharm Sci 61, 239, 1972). □ almidón de patata; ● almidón de arrurruz; ▲ almidón de arroz; • almidón de maíz; △ almidón compresible.



Figura 27.10 Representación esquemática de la cantidad acumulada de fármaco liberado a partir de comprimidos de liberación inmediata, ampliada o retardada.

La disgregación del comprimido puede también depender de las condiciones de producción durante la fabricación. Ejemplos importantes son el diseño del procedimiento de granulación (que dependerá de las propiedades físicas de los gránulos), las condiciones de mezclado cuando se añaden los lubricantes y antiadherentes, la fuerza aplicada por el punzón durante el tableteado y la relación fuerza-tiempo del punzón. Se ha descrito que un aumento de la presión de compactación puede también aumentar o disminuir el tiempo de disgregación o establecer relaciones complejas con unos tiempos de disgregación máximo y mínimo.

En cuanto a los fármacos poco hidrosolubles, la velocidad de disolución suele ser el paso que limita la biodisponibilidad. La velocidad de disolución es función de la solubilidad y de la superficie del fármaco (véase Capítulo 2), es decir, la velocidad de disolución aumentará si la solubilidad del fármaco aumenta, por ejemplo, usando una sal del fármaco. También es posible acelerar el proceso de disolución incorporando en la formulación una

sustancia que forme una sal con el fármaco durante la disolución. Este mecanismo se ha utilizado con frecuencia para incrementar la velocidad de disolución del ácido acetilsalicílico añadiendo óxido de magnesio a la fórmula.

La velocidad de disolución del fármaco también aumentará si aumenta la superficie del fármaco, por lo que es importante controlar el tamaño de partículas del fármaco para controlar la disolución del fármaco. Sin embargo, el tamaño reducido de la partícula hará que el polvo sea más cohesivo, por lo que una reducción del tamaño de partícula del fármaco podría dar agregados de partículas que son difíciles de romper, con la consiguiente disminución de la velocidad de disolución del fármaco. Es decir, es importante garantizar que el comprimido se ha formulado de tal forma que se disgregará y que los agregados así formados se romperán en pequeñas partículas del fármaco, con lo que quedará expuesta una gran superficie del fármaco al medio de disolución.

En cuanto a los fármacos que tienen malas propiedades de absorción, ésta se puede afectar (véase Capítulo 17) modificando el carácter lipofílico del fármaco, por ejemplo, esterificándolo. También es posible usar sustancias en la formulación que afectan a la permeabilidad de las membranas celulares gastrointestinales, que se conocen como potenciadores de la absorción, para aumentar la velocidad y grado de absorción del fármaco.

Los comprimidos de disgregación sencilla también se pueden preparar con varias capas, es decir, en un comprimido que contiene dos o tres capas unidas entre sí (comprimidos de doble y triple capa o laminados). Durante la preparación de los comprimidos laminados, la matriz se llena en dos o tres pasos consecutivos con distintas granulaciones procedentes de distintas estaciones de alimentación y se vuelve a comprimir cada capa.

Los comprimidos laminados están elaborados principalmente para separar fármacos incompatibles entre sí, es decir, pueden incorporarse fármacos incompatibles en el mismo comprimido. Aunque exista un contacto íntimo en la superficie entre las capas, la reacción entre los fármacos incompatibles es limitada. El uso de comprimidos laminados en los que las capas tienen distintos colores representa un método de preparación de comprimidos fácilmente identificables.

Otra variación del comprimido disgregante es el comprimido recubierto, que debe disgregarse y liberar el fármaco rápidamente (al contrario de lo que sucede con los comprimidos recubiertos destinados a la liberación modificada). La justificación del uso de los comprimidos recubiertos y las descripciones detalladas de los procedimientos usados para recubrir el fármaco (recubrimiento con azúcar, recubrimiento pelicular y recubrimiento por presión) se incluyen en el Capítulo 28.

Comprimidos masticables

Los comprimidos masticables se mastican y disgregan mecánicamente en la boca. No obstante, el fármaco no se disuelve allí, sino que es tragado y se disuelve en el estómago o el intestino. Los comprimidos masticables se usan principalmente para conseguir una disgregación rápida y completa del comprimido y, por tanto, obtener un efecto rápido del fármaco, o para facilitar la ingestión del comprimido. Un ejemplo frecuente del primer caso son los comprimidos antiácido. En el segundo caso, los ancianos y niños tienen, en particular, dificultades para tragar comprimidos, por lo que los comprimidos masticables son formas posológicas atractivas. Ejemplos importantes son los comprimidos de vitaminas. Otra ventaja general del comprimido masticable es que el tipo de medicación puede tomarse aunque no haya agua disponible.

Los comprimidos masticables tienen una composición similar a los comprimidos convencionales, excepto porque no se suele incluir un disgregante en la formulación. Es frecuente el uso de aromatizantes y colorantes y los ejemplos típicos de material de relleno son sorbitol y manitol.

Comprimidos efervescentes

Los comprimidos efervescentes se introducen en un vaso de agua antes de su administración, momento en el que se libera dióxido de carbono que facilita la disgregación del comprimido y la disolución del fármaco; la disolución del comprimido debe ser completa en pocos minutos. Como se mencionó antes, el dióxido de carbono efervescente se crea por reacción en el agua entre un carbonato o bicarbonato con un ácido débil, como el ácido cítrico o tartárico.

Los comprimidos efervescentes se usan para obtener una acción rápida del fármaco, por ejemplo de los analgésicos (Figura 27.12), o para facilitar la ingestión del fármaco, por ejemplo de las vitaminas.

La cantidad de bicarbonato sódico en un comprimido efervescente es a menudo bastante alta (en torno a 1 g), por lo que después de la disolución de un comprimido de este tipo se obtendrá una solución tamponada en agua

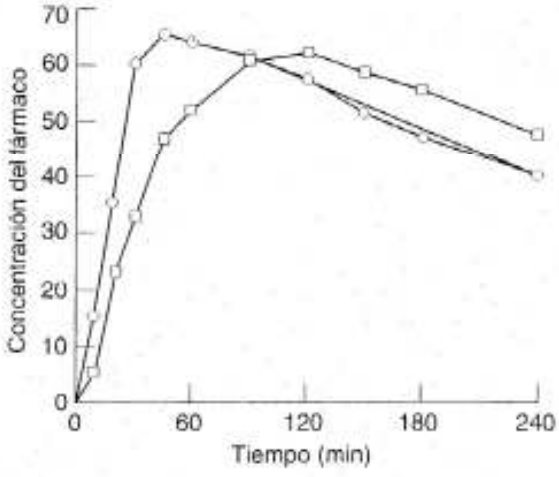


Figura 27.12 Concentración de salicilatos en el plasma después de administrar comprimidos de ácido acetilsalicílico (1 g). Círculos, comprimidos efervescentes; cuadrados, comprimidos convencionales. (Tomado de Ekenved G, Elofsson R y Sölvell L. Acta Pharm Suec 12, 323, 1975.)

que aumentará temporalmente el pH del estómago. Como consecuencia, se producirá un vaciamiento rápido de este órgano y el tiempo de permanencia del fármaco en el estómago será corto. Como los fármacos se absorben más eficazmente en el intestino delgado que en el estómago, los comprimidos efervescentes muestran una biodisponibilidad rápida del fármaco, lo que puede ser una ventaja, por ejemplo, para los analgésicos. Otro aspecto de este corto tiempo de residencia del fármaco en el estómago es que se puede evitar la irritación gástrica inducida por el fármaco, por ejemplo en el caso de los comprimidos de ácido acetilsalicílico, ya que la absorción de este fármaco en el estómago puede provocar irritación.

Los comprimidos efervescentes también pueden incluir un aromatizante y un colorante. Para evitar la formación de una película del lubricante hidrofóbico en la superficie del agua después de la disolución del comprimido, es preferible usar un lubricante hidrosoluble. Normalmente no se incluye un aglutinante en la composición.

Los comprimidos efervescentes se preparan por compactación directa y por compactación mediante granulación. En este último caso, la granulación tradicional por vía húmeda no es muy utilizada; en su lugar, los gránulos se forman por fusión de las partículas como consecuencia de su disolución parcial durante el amasado húmedo del polvo humedecido.

Los comprimidos efervescentes deben envasarse de forma que estén protegidos de la humedad. Para ello se usan envases impermeables al agua, a menudo con un secante, o en envases de tipo blíster o láminas de aluminio.

Pastillas para chupar

Las pastillas para chupar son comprimidos que se disuelven lentamente en la boca y liberan el fármaco que se disuelve en la saliva. Se usan para administrar medicación local en la boca o la garganta, por ejemplo, fármacos con anestesia local, antisépticos y antibióticos. Por tanto, se pueden describir como comprimidos de liberación lenta para el tratamiento farmacológico local.

En la formulación no se usan disgregantes pero, por lo demás, estos comprimidos tienen una composición similar a la de los comprimidos convencionales. Además, las pastillas para chupar suelen tener color y se añade un aromatizante. La elección del material de relleno y del aglutinante tiene una importancia particular en la formulación de este tipo de compuestos, ya que estos excipientes deben contribuir al sabor o sensación agradable cuando se disuelve el comprimido. En consecuencia, el material de relleno y el aglutinante deben ser hidrosolubles y tener un buen sabor. Ejemplos habituales de material de relleno son glucosa, sorbitol y manitol. Un aglutinante de uso común en las pastillas para chupar es la gelatina.

Estas pastillas se preparan habitualmente por compactación con presiones altas para obtener un comprimido de una resistencia mecánica alta y una porosidad baja que puede disolverse lentamente en la boca.

Comprimidos sublinguales y bucales

Los comprimidos sublinguales y bucales se usan para la liberación del fármaco en la boca, después de lo cual se produce su captación sistémica. De esta manera se obtiene un efecto sistémico rápido del fármaco sin un metabolismo hepático de primer paso. Los comprimidos sublinguales se colocan bajo la lengua y los comprimidos bucales se colocan en un lado de la boca, en la mejilla.

Los comprimidos sublinguales y bucales suelen ser pequeños y porosos, lo que facilita que su disgregación y la liberación del fármaco sean rápidas.

Comprimidos de liberación ampliada

Clasificación de los comprimidos de liberación ampliada

En los últimos años se ha manifestado un gran interés en el desarrollo y uso de comprimidos que deben tragarse y después liberar lentamente el fármaco en el tracto gastrointestinal. Estos comprimidos se denominan de varias formas, como liberación lenta, liberación prolongada, liberación mantenida y liberación ampliada. En la Farmacopea Europea se ha elegido el término *liberación ampliada* para denominar este tipo de comprimidos y es el que se usará en esta obra. Los comprimidos de liberación ampliada también se conocen como preparados de liberación controlada, aunque este último término es algo confuso, ya que todos los comprimidos, independientemente de su formulación y uso, deben liberar el fármaco de una forma controlada y reproducible. (La nomenclatura de los preparados de liberación ampliada es objeto de debate y no existe una terminología aceptada en todo el mundo. Se remite al lector al Capítulo 20 para consultar un comentario más extenso sobre este tema.)

Después de la liberación del fármaco desde el comprimido, normalmente debe absorberse hacia la circulación sistémica con el objetivo de aumentar el tiempo durante el cual se mantenga en sangre una concentración terapéutica del fármaco. No obstante, su objetivo puede ser también aumentar el tiempo de liberación de fármacos que pueden provocar irritación local en el estómago o el intestino si se liberan con rapidez. Ejemplos de esto último son el cloruro potásico y las sales de hierro. Además, los fármacos usados para el tratamiento local de enfermedades en el intestino grueso se formulan en ocasiones como comprimidos de liberación ampliada.

Un comprimido de liberación ampliada contiene una dosis del fármaco que se va a liberar en un período de 12-24 horas. El patrón de liberación puede cambiar y ser casi continuo o producirse en dos o más pulsos. En este último caso, los pulsos pueden corresponderse con una liberación rápida del fármaco o pueden ser una combinación de la liberación rápida de una parte del fármaco seguida por una liberación lenta de una segunda porción.

Un preparado de liberación ampliada también puede clasificarse como forma posológica de dosis unitaria o de dosis múltiples. En el primer caso, la dosis del fármaco se incorpora en una unidad de liberación única y en el segundo, se divide en un gran número de pequeñas unidades de liberación. Es frecuente considerar que una forma posológica de liberación múltiple consigue una acción más reproducible del fármaco.

Hay varias razones para que haya aumentado el interés por administrar fármacos por vía oral para la captación sistémica en forma de comprimidos de liberación ampliada, aunque el fármaco debe cumplir ciertos criterios para ser adecuado para este tipo de medicamentos o, de lo contrario, cualquier otro tipo de comprimido sería una alternativa más viable. Estas razones y criterios, así como los aspectos de la administración de fármacos de liberación ampliada, se comentan en otro capítulo de esta obra (Capítulos 19 y 20). En el Capítulo 20 se describen los principios de formulación que se utilizan para conseguir la liberación ampliada del fármaco.

Los comprimidos de liberación ampliada se clasifican según el mecanismo de liberación del fármaco. A continuación se describen algunos de los medios más utilizados para conseguir una liberación lenta y controlada del fármaco desde los comprimidos:

- Control del transporte del fármaco por difusión.
- Control de la disolución.
- Control de la erosión.
- Control del transporte del fármaco por flujo convectivo (que se consigue, por ejemplo, mediante el bombeo osmótico).
- Control del intercambio de iones.

Sistemas de liberación por difusión controlada

En los sistemas de liberación ampliada por difusión controlada, el proceso que controla la liberación es el transporte por difusión de los fármacos disueltos en los poros llenos de jugo gástrico o intestinal o en una fase sólida (normalmente, un polímero). Dependiendo de la parte de la unidad de liberación en la que tenga lugar la difusión del fármaco, los sistemas de liberación por difusión controlada se dividen en sistemas matriciales (también conocidos como sistemas monolíticos) y sistemas de reservorio. La unidad de liberación puede ser un comprimido o una partícula casi esférica de 1 mm de diámetro aproximado (un gránulo o microesfera). En ambos casos, la unidad de liberación debe permanecer más o menos intacta durante el proceso de liberación. En los sistemas matriciales se produce la difusión a través de los poros situados dentro de la masa de la unidad de liberación y en los sistemas de reservorio la difusión se produce en una película o membrana hidrosoluble fina que suele tener un grosor de 5-20 μm y que rodea la unidad de liberación. La difusión a través de la membrana puede producirse si los poros se llenan con líquido o en la fase sólida que forma la membrana.

El fármaco se libera a partir de una unidad de liberación de difusión controlada en dos pasos:

1. El líquido que rodea la forma posológica penetra en la unidad de liberación y disuelve el fármaco. De esta manera se establece un gradiente de concentración del fármaco disuelto entre el interior y el exterior de la unidad de liberación.
2. El fármaco disuelto difundirá en los poros de la unidad de liberación o en la membrana que la rodea y se liberará desde allí o, como alternativa, el fármaco disuelto se dividirá entre la membrana que rodea la unidad de dosis y difundirá desde ella.

En consecuencia, normalmente hay un paso de disolución en el proceso de liberación, pero el paso de difusión es el paso que controla el proceso. La velocidad a la que se producirá la difusión depende de cuatro variables: el gradiente de concentración en la distancia de difusión, la superficie y distancia sobre la que se produce la difusión y el coeficiente de difusión del fármaco en el medio de difusión. Algunas de estas variables se usan para modular la velocidad de liberación en la formulación.

Sistemas de reservorio. En un sistema de reservorio la difusión se produce en una película fina que rodea la unidad de liberación (Figura 27.13), película que está formada por un polímero de alto peso molecular. La distancia de difusión se mantendrá constante durante toda la liberación y la velocidad de liberación será constante mientras se mantenga constante el gradiente de concentración del fármaco, es decir, una liberación de orden cero ($M = kt$).

Un posible proceso para la liberación del fármaco desde el sistema de reservorio implica la partición del fármaco disuelto dentro de la unidad de liberación hacia la membrana sólida, seguida por el transporte por difusión del fármaco dentro de la membrana. Por último, el fármaco se dividirá en la solución que rodea la unidad de liberación. La fuerza que provoca la liberación es el gradiente de concentración del fármaco disuelto sobre la membrana y la velocidad de liberación se puede describir de una forma simplificada por la siguiente ecuación, que también resume los factores de formulación por los que se puede controlar la liberación, es decir

$$M/t = C\,A\,K\,D/h \qquad (27.1)$$

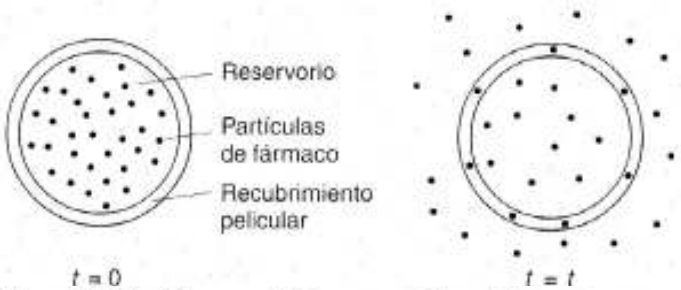


Figura 27.13 Representación esquemática del mecanismo de liberación de un fármaco desde un comprimido de reservorio por difusión (t = tiempo).

donde C es la solubilidad del fármaco en el liquido, A y h son la superficie y el grosor de la membrana, D es el coeficiente de difusión del fármaco en la membrana y K es el coeficiente de partición del fármaco entre la membrana y el liquido en condiciones de equilibrio.

En la práctica, la membrana que rodea la unidad de liberación incluye a menudo un componente hidrosoluble que pueden ser pequeñas partículas de una sustancia soluble, como sacarosa o un polímero hidrosoluble, o un derivado hidrosoluble de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa). En este último caso, el polímero se usa junto a un polímero insoluble en agua como materiales que van a formar la película que constituye el recubrimiento. En una membrana de este tipo el componente hidrosoluble se disolverá y formará los poros llenos de liquido en los cuales el fármaco podrá difundirse a continuación. La superficie y longitud de esos poros constituyen la superficie y distancia de difusión, factores que se pueden estimar a partir de la porosidad de la membrana (E) y la tortuosidad (τ) de los poros (la tortuosidad se refiere a la relación entre la distancia de transporte real de los poros entre dos posiciones y la distancia de transporte en una solución). En consecuencia, la velocidad de liberación se puede describir de una forma simplificada:

$$M/t = C\,A\,E\,D/h\,\tau \qquad (27.2)$$

La porosidad de la membrana y la tortuosidad del poro pueden afectarse si se añaden componentes hidrosolubles a la membrana.

En cuanto a los preparados orales, la película que rodea las unidades de liberación se basa en polímeros insolubles en agua de alto peso molecular, como algunos derivados de celulosa (como etilcelulosa) y acrilatos. Es frecuente que la película también incluya un plastificante. Para la liberación del fármaco a través de los poros llenos de líquido también se añade una pequeña cantidad de un compuesto hidrosoluble, como se ha descrito anteriormente. Actualmente, los sistemas de reservorio están diseñados como sistemas múltiples y no como unidades aisladas.

Sistemas matriciales. En un sistema matricial el fármaco se dispersa como partículas sólidas dentro de una matriz porosa formada por un polímero insoluble, como cloruro de polivinilo (Figura 27.14). Inicialmente, las partículas del fármaco situadas en la superficie de la unidad de liberación se disolverán y el fármaco se liberará rápidamente. A continuación, las partículas del fármaco se disolverán en distancias sucesivamente mayores desde la superficie de la unidad de liberación y se liberará por difusión en los poros hacia el exterior de la unidad de liberación. En consecuencia, la distancia de difusión del fármaco disuelto aumentará a medida que avance el proceso de liberación y la liberación del fármaco será proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, es decir, $M = kt^{\frac{1}{2}}$, si se expresa como cantidad acumulada del fármaco *(M)* liberada desde una matriz en la que están suspendidas las partículas del fármaco.

Los principales factores de la formulación por los cuales puede controlarse la velocidad de liberación desde el sistema matricial son la cantidad de fármaco que hay en la matriz, la porosidad de la unidad de liberación, la longitud de los poros en la unidad de liberación (dependiendo del tamaño de la unidad de liberación y de la tortuosidad del poro) y la solubilidad del fármaco (que regula el gradiente de concentración). Las características del sistema de poros se pueden afectar, por ejemplo, por la adición de excipientes solubles y por la presión de compactación durante el tableteado.

Aunque los sistemas matriciales se han diseñado tradicionalmente como sistemas unitarios, normalmente comprimidos preparados por tableteado, también se usan otros procedimientos de preparación, en especial para unidades de liberación más pequeñas que los comprimidos. Ejemplo de estas técnicas son la extrusión, la solidificación por vaporización y la formación de bastoncillos.

Sistemas de liberación por disolución controlada

La velocidad de disolución de los fármacos o de otros componentes de los sistemas de liberación ampliada por disolución controlada en los jugos gastrointestinales es el proceso que controla la liberación. Es evidente que un fármaco bastante soluble en agua puede formar un preparado del tipo de liberación ampliada por disolución

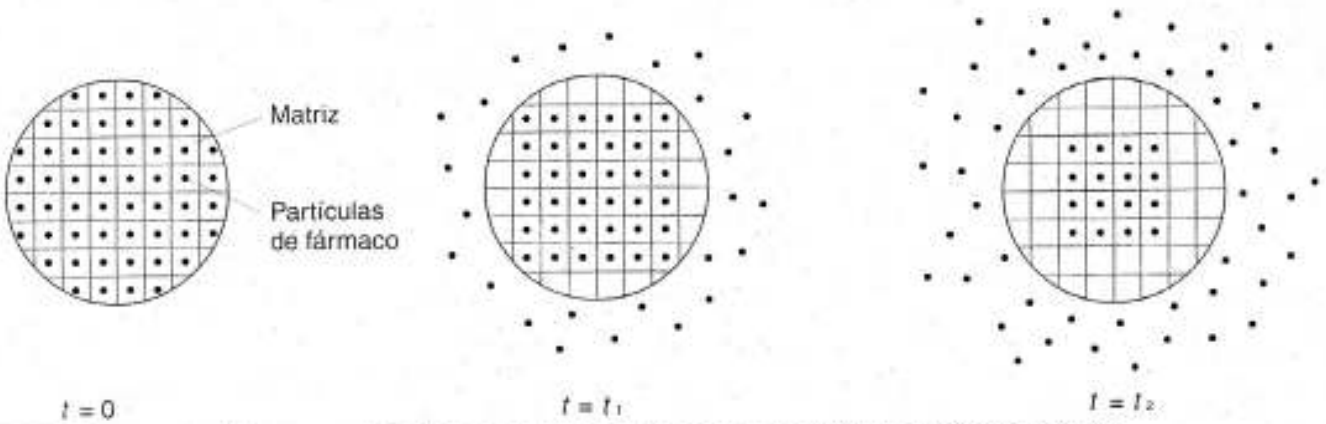


Figura 27.14 Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión del fármaco desde un comprimido matricial (t = tiempo).

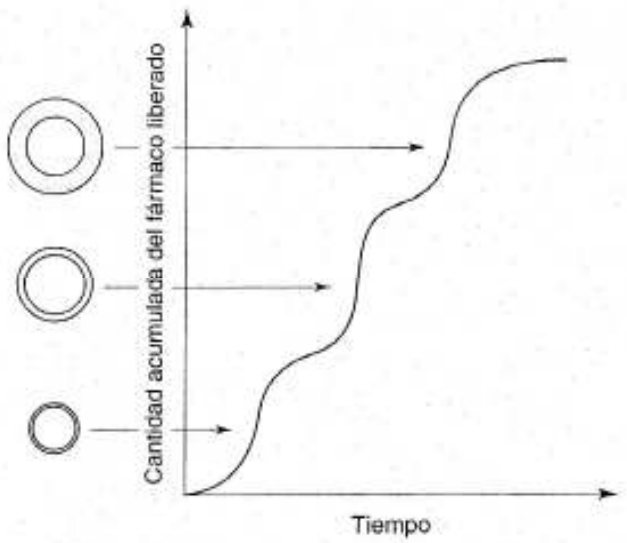


Figura 27.15 Representación esquemática de la cantidad acumulada de fármaco liberado desde un preparado de liberación pulsátil por disolución (debido a las diferencias en el grosor del recubrimiento).

controlada. Se puede conseguir que el fármaco tenga una menor solubilidad si se preparan sus sales o derivados poco solubles. En la práctica, este procedimiento es la forma menos utilizada de formular un preparado de liberación ampliada. Otra forma de conseguir la liberación ampliada basada en la disolución consiste en incorporar el fármaco en un vehículo de disolución lenta.

Los sistemas de liberación ampliada y disolución controlada también se pueden obtener si se cubren las partículas del fármaco con un recubrimiento de disolución lenta. La liberación del fármaco desde estas unidades se produce en dos pasos:

1. El líquido que rodea la unidad de liberación disuelve el recubrimiento (paso de disolución limitante de la velocidad).
2. El fármaco sólido queda expuesto al líquido y se disuelve a continuación.

Para obtener una liberación ampliada por disolución del recubrimiento, el comprimido se diseña para liberar el fármaco en una serie de impulsos. Aunque este tipo de liberación no es continua, se conoce en general como liberación ampliada, ya que se consigue a menudo una biodisponibilidad similar a la ofrecida por los sistemas de liberación continua. La liberación pulsátil del fármaco se puede lograr si se divide la dosis de fármaco en varias unidades de liberación más pequeñas, que están recubiertas de tal forma que el tiempo de disolución de los recubrimientos será variable (Figura 27.15). La unidad de liberación suele ser un gránulo casi esférico con un diámetro aproximado de 1 mm y la variación del tiempo de disolución del recubrimiento puede conseguirse si se varía su grosor o su solubilidad. Las unidades de liberación que tienen diferentes tiempos de liberación se mezclarán y se elaborarán en comprimidos. Después de la disgregación de éstos, las unidades de liberación irán liberando el fármaco en una secuencia de impulsos.

El procedimiento que aquí se describe también es el más utilizado para preparar un sistema de liberación retardada, como las formas posológicas con recubrimiento entérico. En este caso, la disolución se inhibe hasta que el preparado alcanza el pH más alto del intestino delgado, donde el fármaco se libera en un tiempo relativamente breve.

Sistemas de liberación por erosión controlada

En los sistemas de liberación ampliada por erosión controlada la velocidad de liberación del fármaco se controla por la erosión de una matriz en la que se dispersa el fármaco. La matriz es normalmente un comprimido, es decir, la matriz se forma por un procedimiento de tableteado y, por tanto, el sistema se puede describir como un sistema monounitario. La forma más sencilla de erosión se puede definir como la liberación continua del material de la matriz (tanto del fármaco como del excipiente) desde la superficie del comprimido, es decir, por erosión de la superficie. Como consecuencia, habrá una reducción continua del peso del comprimido durante el proceso de liberación (Figura 27.16). Se puede describir la liberación del fármaco desde un sistema de erosión en un proceso de dos pasos:

1. El material de la matriz, en el que se disuelve o dispersa el fármaco, se libera desde la superficie del comprimido.
2. El fármaco se expone a continuación a los fluidos gastrointestinales y se mezcla (si el fármaco se disuelve en la matriz) o se disuelve (si el fármaco se suspende en la matriz) en ellos.

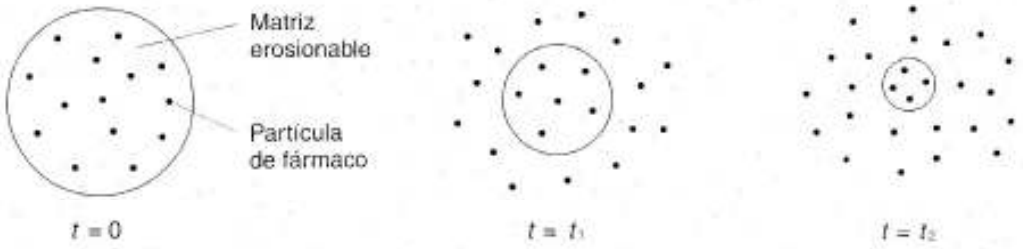


Figura 27.16 Representación esquemática del mecanismo de liberación del fármaco desde un comprimido por erosión.

Este esquema de liberación viene a ser en la práctica una simplificación, ya que los sistemas de erosión pueden combinar diferentes mecanismos de liberación del fármaco. Por ejemplo, se puede liberar por erosión y por difusión a la vez en el interior de la matriz, por lo que la descripción matemática de la liberación del fármaco desde un sistema de erosión es compleja. No obstante, la liberación del fármaco se puede aproximar a un orden cero durante una parte significativa del tiempo total que dure su liberación.

La matriz que se erosiona se puede formar con distintas sustancias, por ejemplo, lípidos o ceras, en los que se dispersa el fármaco. También pueden usarse polímeros que se gelifican en contacto con el agua (p. ej., hidroxietilcelulosa). Este gel se irá erosionando paulatinamente y liberando el fármaco que se encuentra disuelto o disperso en su interior. Paralelamente, puede producirse la difusión del fármaco en el gel.

Sistemas de liberación por ósmosis controlada

En los sistemas de liberación ampliada controlada por procesos de ósmosis el flujo de líquido que se produce hacia el interior de la unidad de liberación, dirigido por la diferencia de presión osmótica entre el interior y el exterior de la unidad de liberación, se utiliza como proceso de control de la liberación. La ósmosis se puede definir como el flujo de un disolvente desde un compartimiento con una baja concentración de soluto a otro con una concentración alta. Ambos compartimientos están separados por una membrana semipermeable que permite el flujo del disolvente, pero no del soluto.

En el tipo más sencillo de liberación de fármaco controlada por ósmosis, el proceso de liberación consta de la siguiente secuencia de pasos:

1. Transporte osmótico de líquido hacia el interior de la unidad de liberación.
2. Disolución del fármaco en el interior de la unidad de liberación.
3. Transporte convectivo de una solución saturada del fármaco por bombeo de la misma a través de un único orificio o a través de poros en la membrana semipermeable.

El bombeo de la solución de fármaco puede hacerse de distintas formas, por ejemplo, un comprimido puede incluir una capa de expansión, es decir, una capa de una sustancia que se hincha cuando entra en contacto con el agua y, al hacerlo, exprime hacia fuera la solución del fármaco desde la unidad de liberación. Otro método sería que el aumento de volumen del interior de la unidad de liberación aumentará la presión interna y la solución del fármaco se bombeará hacia fuera.

Si el flujo del líquido entrante hacia la unidad de liberación es el proceso limitante, la velocidad de liberación del fármaco se puede definir como:

$$M/t = CV/t \qquad (27.3)$$

donde V es el volumen del líquido entrante. La velocidad de entrada del líquido entrante en condiciones de equilibrio es un proceso de orden cero y, en consecuencia, la velocidad de liberación del fármaco será también otro proceso de orden cero. Aunque el flujo de agua no se afecta por el flujo y el pH del medio de disolución, la velocidad del flujo de agua y de la liberación del fármaco dependerán de varios factores de la formulación, como la presión osmótica de la solución de fármaco en el interior de la unidad de liberación, la solubilidad del fármaco y la permeabilidad y propiedades mecánicas de la membrana.

Los sistemas de liberación controlados por ósmosis se pueden diseñar como comprimidos unitarios o múltiples. En el primer caso, la solución de fármaco puede verse obligada a salir del comprimido a través de un único orificio (Figura 27.17) creado en la membrana con un láser. Además, la solución de fármaco puede fluir a través de varios poros que se van formando durante la captación de agua, al disolverse las sustancias hidrosolubles contenidas en la membrana o al estirarse ésta por el aumento de la presión interna en la unidad de liberación. En el caso de comprimidos de liberación múltiples, el transporte se produce por los poros formados.

ESTUDIO DE LOS COMPRIMIDOS

Uniformidad del contenido del principio activo

Un atributo fundamental de calidad de todos los preparados farmacéuticos es el requisito de que haya una dosis constante de fármaco en cada comprimido. En la práctica, se aceptan pequeñas variaciones entre los preparados y los límites de esta variación se definen como estándares en las farmacopeas. En cuanto a los comprimidos, la uniformidad de la dosis o la variación de la misma se estudian con dos pruebas distintas, la uniformidad del

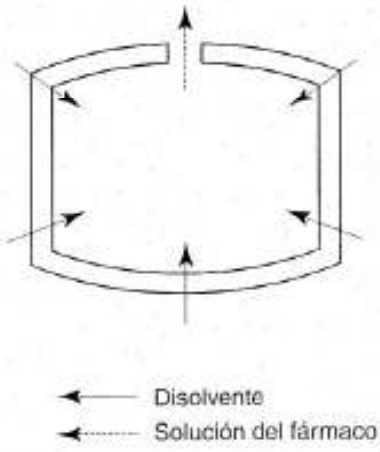


Figura 27.17 Representación esquemática del mecanismo de liberación del fármaco desde un sistema de liberación de ósmosis controlada diseñado como comprimido unitario con un solo orificio de liberación.

peso y la uniformidad del principio activo, que respectivamente reflejan indirectamente o miden directamente la cantidad de principio activo que contiene el comprimido.

La prueba de uniformidad del peso se realiza tomando una muestra de los comprimidos, normalmente 20, de un lote y determinando el peso de cada uno de ellos. A continuación, se calcula la media del peso y la muestra cumple con el estándar si los pesos individuales no se desvían de la media más de lo permitido porcentualmente.

Si el principio activo supone la mayor parte de la masa del comprimido, cualquier variación del peso reflejará, obviamente, las variaciones en el contenido del principio activo. El cumplimiento de este estándar ayudará a garantizar que se consigue una posología uniforme. Por el contrario, en el caso de los fármacos potentes que se administran en dosis bajas son los excipientes los que suponen la mayor parte del peso del comprimido y la correlación entre el peso del comprimido y la cantidad de principio activo puede ser mala (Figura 27.18), por lo que el estudio de la variación del peso debe combinarse con el análisis de la variación del contenido del principio activo. No obstante, la prueba de uniformidad del peso es una forma sencilla de evaluar las variaciones de la dosis del fármaco, lo que hace que esta prueba sea útil como procedimiento de control de calidad durante la producción de comprimidos.

La prueba de uniformidad de contenido del fármaco se realiza extrayendo una muestra de comprimidos, normalmente 10, seguida por la determinación de la cantidad de fármaco en cada uno de ellos. Se calcula la media del contenido del fármaco y el contenido de cada comprimido debe quedar dentro de los límites especificados de la desviación porcentual de la media.

Disgregación

Como se ha comentado anteriormente, el proceso de liberación del fármaco de los comprimidos de liberación inmediata incluye a menudo un paso en el cual el comprimido se disgrega en fragmentos más pequeños. Para valorar este proceso se han desarrollado métodos de análisis cuyos ejemplos se describen como estándares oficiales en las farmacopeas.

La prueba se realiza agitando un número dado de comprimidos en un medio acuoso a una temperatura definida y se anota el tiempo en que se alcanza el punto final de la prueba. El preparado cumple la prueba si el tiempo que se tarda en alcanzar este punto final se encuentra por debajo de un límite dado. El punto final de la prueba es aquel en que todas las partículas visibles de los comprimidos se han eliminado de un grupo de tubos en los cuales se habían mantenido los comprimidos con agitación. Los tubos se cierran en su extremo inferior con un tamiz a través de cuyos orificios se eliminan los fragmentos de comprimidos que se forman durante la disgregación, es decir, se considera que se ha completado la disgregación cuando no quedan fragmentos del comprimido en el tamiz (aunque pueden quedar fragmentos del recubrimiento).

Un equipo de disgregación (Figura 27.19) se compone normalmente de seis cámaras o tubos abiertos en su extremo superior y cerrados con un tamiz en el inferior. Antes del estudio de disgregación se coloca un comprimido en cada tubo y habitualmente se tapa con un disco de plástico por encima. Los tubos se introducen en el baño de agua y se hacen subir y bajar en el agua con una frecuencia constante de forma que el tamiz queda sumergido en el agua cuando se alcanza la posición más alta de los tubos.

Las pruebas de disgregación normalmente no intentan establecer una correlación con el comportamiento *in vivo* del producto, por lo que el cumplimiento de esta especificación no es una garantía de liberación y captación aceptables del fármaco *in vivo* y, por tanto, de su efecto clínico aceptable. No obstante, es razonable pensar que si un preparado no cumple con la prueba no tiene muchas posibilidades de ser eficaz. Las pruebas de disgregación son úti-

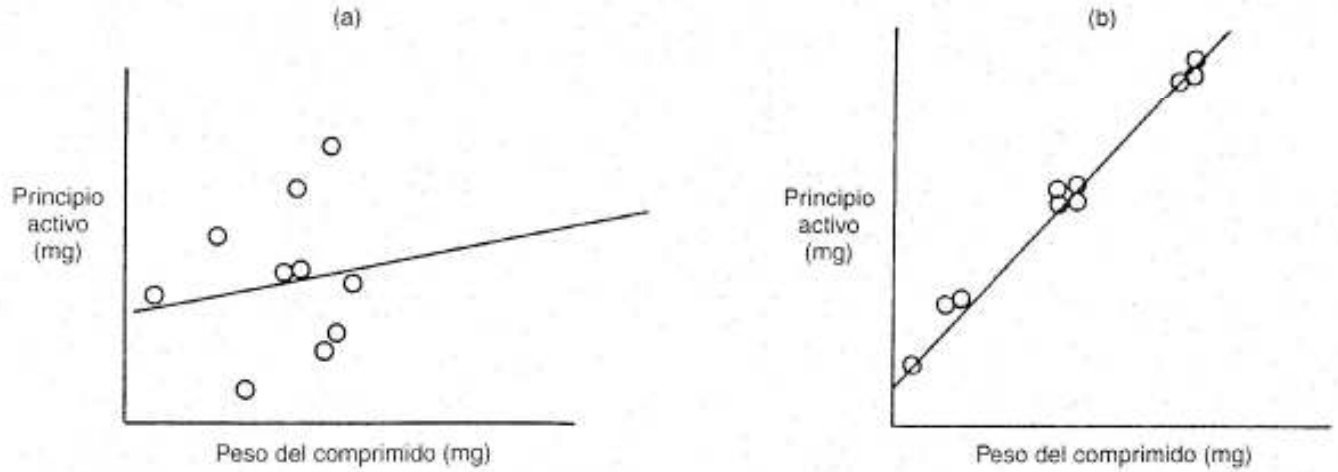


Figura 27.18 Correlación entre la cantidad de principio activo y peso del comprimido en *a)* comprimidos de dosis bajas (contenido del fármaco: 23% del peso del comprimido) y *b)* de dosis altas (contenido del fármaco: 90% del peso del comprimido). Tomado de Airth, JM, Bray, DF y Radecka, C (1967). J Pharm Sci, 56, 233-235.

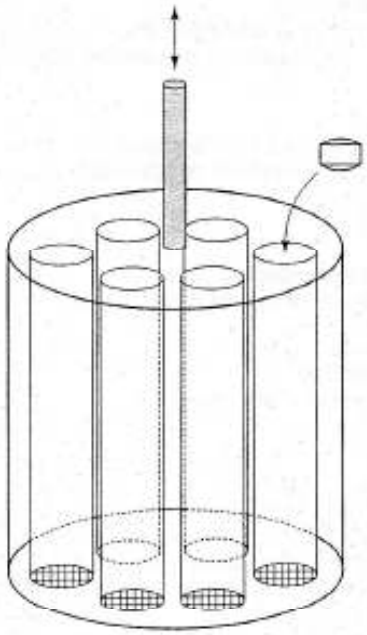


Figura 27.19 Diagrama del instrumento de disgregación para el estudio del tiempo de disgregación de un comprimido.

les para evaluar la importancia que pueden llegar a tener las variables de la formulación y del proceso sobre las propiedades biofarmacéuticas del comprimido y como procedimiento de control para evaluar la reproducibilidad de la calidad del comprimido durante su producción.

Disolución

La prueba de disolución es la forma más importante que tenemos para estudiar *in vitro* la liberación de un fármaco desde una forma posológica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde el preparado sólido. Durante la prueba de disolución se estudia la cantidad acumulada del fármaco que va entrando en la solución en función del tiempo. Por tanto, la prueba describe la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponible.

Los estudios de disolución se realizan por varias razones:

- Evaluar el efecto que tienen la formulación y las variables del proceso sobre la biodisponibilidad de un fármaco.
- Garantizar que los preparados cumplen con las especificaciones del producto.
- Indicar el comportamiento del preparado *in vivo*.

Este último aspecto requiere que los datos de disolución *in vitro* se correlacionen con el comportamiento *in vivo* de la forma posológica, lo que se deberá verificar experimentalmente. El término *in vitro/in vivo*, tal como se usa en este contexto, se refiere a la correlación existente entre la disolución *in vitro* y la liberación o captación del fármaco *in vivo*. Establecer esta correlación es uno de los aspectos más importantes de una prueba de disolución para un preparado que se encuentra en la fase de desarrollo de la formulación, y se comenta con más detalle en el Capítulo 18.

La disolución se efectúa introduciendo el comprimido en una cámara que contiene un medio de disolución fluido de forma que, para que el método sea reproducible, todos los factores que pueden afectar al proceso de disolución deben estar estandarizados. Esta condición incluye factores que afectan a la solubilidad de la sustancia (es decir, la composición y temperatura del medio de disolución) y otros que afecten al proceso de disolución (como la concentración de la sustancia disuelta y, en las condiciones de flujo, el líquido que se encuentre en la cámara de disolución). Normalmente, la concentración del principio activo en el medio de disolución en conjunto no excederá al 10% de la solubilidad del fármaco, es decir, cuando esté sumergido. Cuando la cesta está sumergida se asume que el gradiente de concentración entre la capa de difusión que rodea la fase sólida y la concentración en el medio de disolución es constante.

Hay varios métodos oficiales y no oficiales para el estudio de la disolución que se pueden aplicar a los principios activos y a los preparados formulados. Con respecto a estos últimos, los principales métodos de estudio se basan en la convección forzada del medio de disolución y se pueden clasificar en dos grupos: métodos en vaso con agitación y métodos de flujo continuo.

Métodos en vaso con agitación

Los métodos más importantes que utilizan un vaso con agitación son el método de las palas (Figura 27.20) y el método de la cesta giratoria (Figura 27.21). En las monografías oficiales de las farmacopeas europea o estadounidense se pueden encontrar los detalles de ambos procedimientos. Utilizan el mismo tipo de vaso, que se llena con el medio de disolución con un volumen y temperatura controlados. En el método de las palas se coloca el comprimido en el vaso y el medio de disolución se agita haciéndolas girar, mientras que en el método de la cesta giratoria se introduce el comprimido en una pequeña cesta a modo de tamiz que a su vez se sumerge en el medio de disolución y se hace girar a una velocidad dada.

Métodos de flujo continuo

Cuando se utiliza el flujo continuo, el preparado se mantiene en el interior de una celda de flujo a través de la cual se bombea el medio de disolución desde un reservorio grande a una velocidad controlada. El líquido que ha atravesado la celda se recoge para analizar el contenido de fármaco. Este método puede tener ventajas con respecto a los métodos de agitación, ya que mantiene las condiciones de inmersión durante todo el experimento y evita que el preparado flote.

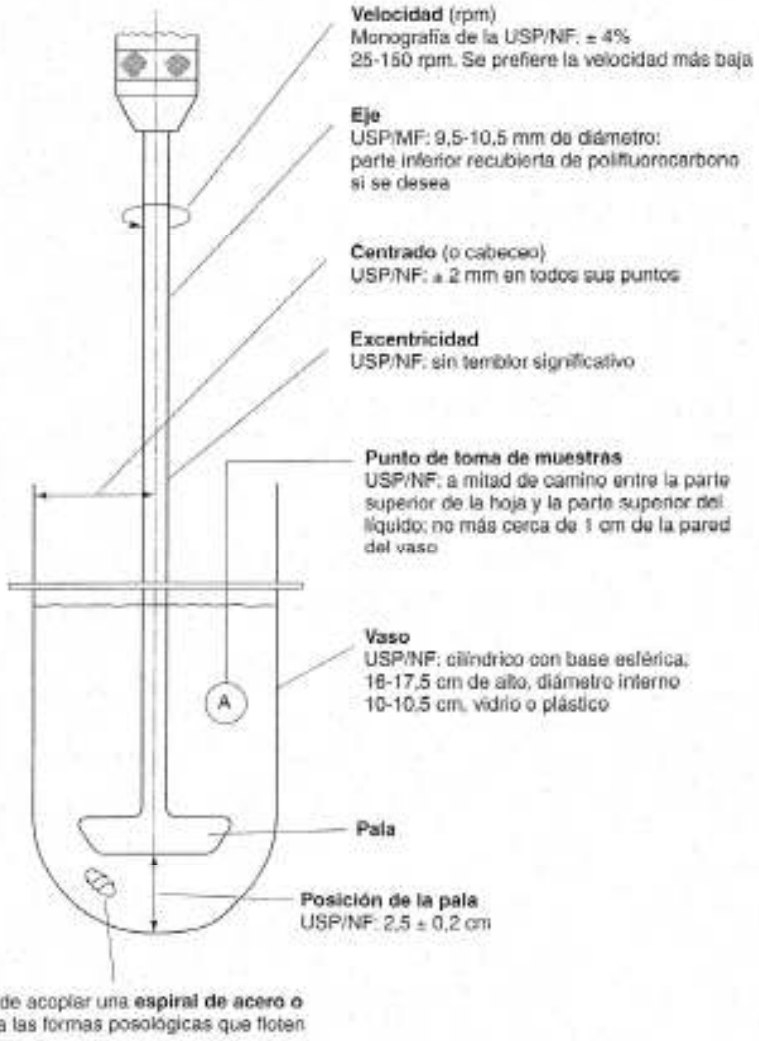


Figura 27.20 Diagrama de un equipo de disolución basado en el método de pala giratoria para el estudio de la velocidad de disolución de un comprimido. (Tomado de Banakar, UV. Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1992.)

La cantidad de fármaco disuelto se analiza de una forma más o menos continuada en forma de concentración en el vaso en una serie de tiempos consecutivos. No obstante, en ocasiones se puede realizar una única medición si así lo requiere la farmacopea o la especificación del producto, es decir, se determina la cantidad de fármaco disuelto en un periodo de tiempo determinado.

La composición del medio de disolución podría variar en las distintas situaciones de la prueba. Se puede usar agua pura pero, en muchos casos, se usa un medio que se parezca mucho a algún líquido fisiológico. En un medio de ese tipo se pueden controlar el pH y la fuerza iónica y se pueden añadir agentes tensioactivos que afecten a la tensión superficial del líquido y a la solubilidad del fármaco. Estos líquidos se suelen denominar fluidos gástricos o intestinales simulados. Además, si la solubilidad del fármaco es muy baja se pueden usar otros medios de disolución, como mezclas de disolventes.

Resistencia mecánica

La resistencia mecánica de un comprimido se asocia con la resistencia de la muestra sólida frente a la rotura y el desgaste. Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se consume. De esta forma, determinar su resistencia mecánica es una parte importante de los procesos de formulación y producción de los com-

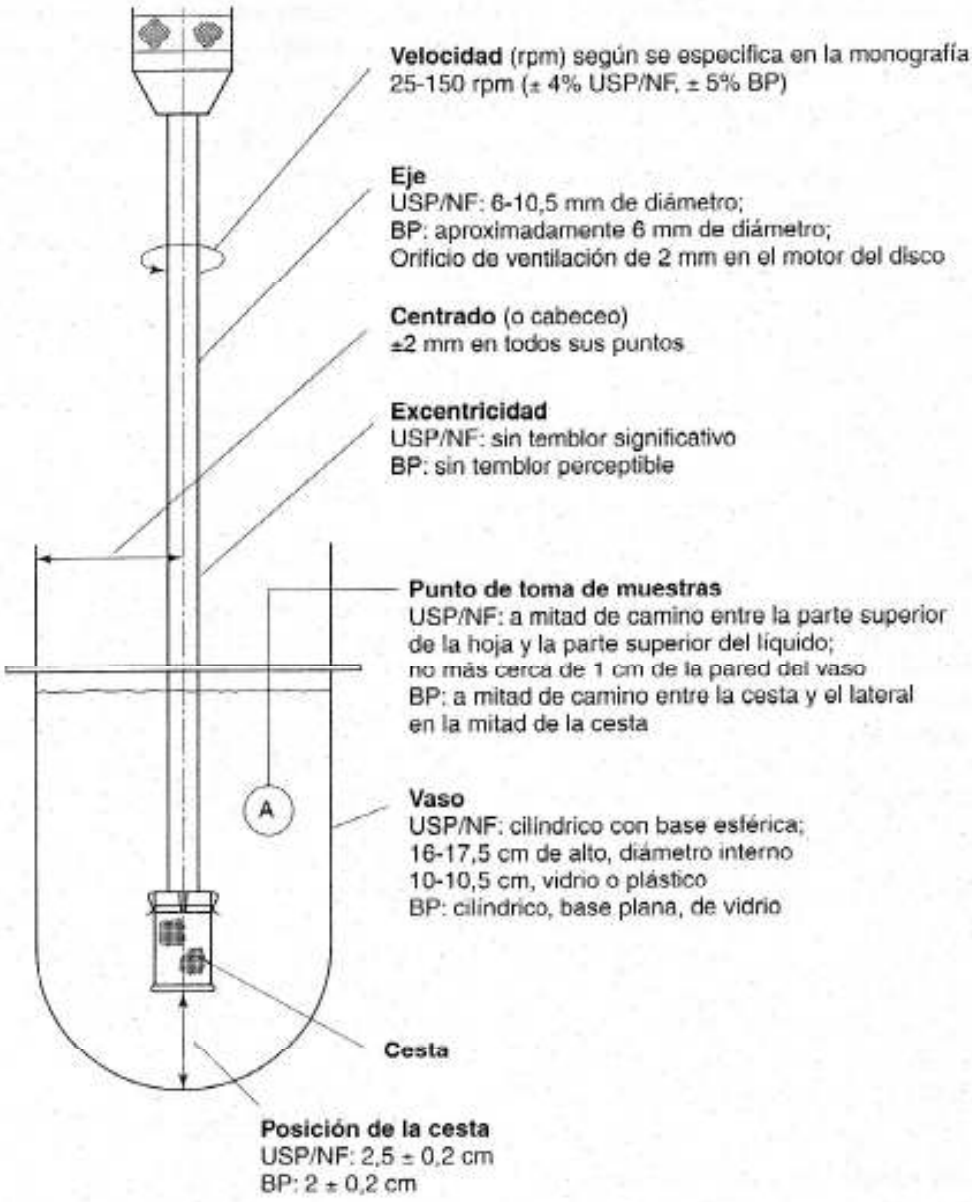


Figura 27.21 Diagrama de un equipo de disolución basado en el método de cesta giratoria para el estudio de la velocidad de disolución de un comprimido. (Tomado de Banakar, UV. Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1992.)

primidos. Este estudio se realiza por varios motivos, como son:

- Evaluar la importancia que tienen las variables de formulación y producción para la resistencia del comprimido ante la rotura y desgaste durante el trabajo de formulación, diseño del proceso y escalado.
- Controlar la calidad de los comprimidos durante la producción (controles de proceso y de lote)
- Identificar las propiedades mecánicas fundamentales de los materiales que se usan en la formulación del comprimido.

Existen varios métodos para medir la resistencia mecánica y cada uno obtiene resultados diferentes. Se usan métodos de análisis que derivan de los materiales utilizados, especialmente aplicables a los datos de resistencia que evalúan las propiedades del material. Ejemplo son el estudio de curvatura de un haz y de la resistencia a la tensión uniaxial. En este contexto, también se puede medir la dureza del comprimido por indentación. La dureza de una muestra tiene relación con su resistencia a la deformación local permanente y, en consecuencia, no es una medición de la resistencia del comprimido a la rotura.

Los métodos más utilizados para el estudio de la resistencia se pueden clasificar en dos grupos principales, métodos de resistencia al desgaste y métodos de resistencia a la fractura.

Métodos de resistencia al desgaste

La idea que subyace detrás de los métodos de estudio de la resistencia al desgaste es simular la clase de fuerzas

a las que se ve sometido un comprimido durante su manipulación desde la producción hasta su administración. También se conocen como pruebas de friabilidad, considerando que un comprimido es friable cuando es propenso a sufrir un desgaste mecánico durante su manipulación. Durante la manipulación los comprimidos están sujetos a tensiones por colisiones y deslizamiento de los comprimidos entre sí y contra otras superficies sólidas, lo que puede provocar el desprendimiento de pequeños fragmentos y partículas de la superficie del comprimido con una reducción progresiva del peso del comprimido y un cambio de su aspecto. Este desgaste puede producirse incluso aunque las tensiones aplicadas no sean suficientemente grandes como para romper o fragmentar el comprimido en piezas más pequeñas, por lo que una propiedad importante del comprimido es su capacidad de resistir al desgaste para garantizar que se administra la cantidad correcta de fármaco y que su aspecto no cambia durante su manipulación. Otra aplicación de un método de friabilidad consiste en detectar el decapado incipiente, ya que los comprimidos que no tengan defectos visibles pueden decaparse o laminarse cuando se sometan a tensión durante un método de desgaste, por ejemplo, en un cilindro giratorio.

El procedimiento experimental más frecuente para determinar la resistencia al desgaste implica el volteado de los comprimidos en un cilindro seguido por la determinación de la pérdida de peso tras un número dado de rotaciones. Otro método consiste en agitar fuertemente los comprimidos en un recipiente de dimensiones similares a las del envase. Normalmente, se exige una pérdida de peso inferior al 1% durante la prueba de friabilidad. Además, los comprimidos no deben mostrar signos de decapado o agrietado durante las pruebas.

Métodos de resistencia a la rotura

El análisis de la resistencia a la fractura de los comprimidos implica la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra por su diámetro. Para obtener una carga controlada, se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, tracción, giro, etc.) y la velocidad de la misma se apliquen bajo condiciones definidas y reproducibles.

La prueba es sencilla y reproducible en condiciones controladas cuando se aplica la carga compresiva sobre los comprimidos, y la prueba de compresión diametral tiene una amplia aplicación durante el desarrollo de la formulación y la producción del comprimido. En esta prueba de compresión el comprimido se coloca contra una placa y se aplica la carga sobre su diámetro utilizando otra placa móvil. Lo ideal es que el comprimido falle a lo largo de su diámetro, es decir, paralelamente a la carga de compresión, con una sola fractura en dos piezas de tamaño similar (Figura 27.22), y se anota la fuerza de fractura. Este modo de fractura es en realidad un fracaso tensor aunque se acompañe en este caso de una carga compresora. La fuerza necesaria para fracturar el comprimido con una fuerza diametral se conoce a veces, erróneamente, como resistencia al aplastamiento o rotura del comprimido. El término dureza también se usa en la bibliografía para indicar la fuerza de rotura, lo cual es incorrecto en este contexto porque la dureza es la propiedad de deformación que tiene un cuerpo sólido.

La fuerza necesaria para fragmentar un comprimido depende de sus dimensiones. No obstante, una prueba ideal permitiría comparar comprimidos de distintos tamaños o incluso de distintas formas. Para ello, se puede valorar la resistencia del comprimido, es decir, la fuerza necesaria para fragmentar un comprimido por unidad de superficie de fractura. Una prueba de resistencia requiere que se pueda controlar el modo de fractura (es decir, la forma en la que se forma una grieta) y que se pueda estimar el estado de tensión en todo el plano de fractura. La prueba más sencilla y habitual de estudio de la resistencia a la tensión es la prueba indirecta de compresión diametral descrita anteriormente. En un comprimido cilíndrico de caras aplastadas se puede calcular su resistencia a la tensión (σ_t) utilizando la ecuación 27.4, siempre que el comprimido se rompa en un modo de fractura con la tensión que se caracterice por una única línea de fractura a lo largo del diámetro de la muestra esférica:

$$\sigma_t = 2\,F/\pi D\,t \qquad (27.4)$$

donde F es la fuerza necesaria para fracturar el comprimido y D y t son el diámetro y el grosor del comprimido cilíndrico de superficies planas, respectivamente.

En la práctica, es frecuente obtener características de fractura más complicadas durante la compresión diametral que esta fractura por tensión (Figura 27.23), lo que impedirá una aplicación estricta del procedimiento de cálculo. La fuerza tensora de los comprimidos de caras convexas también se puede calcular aplicando otras ecuaciones.

Otro procedimiento que nos permite medir la resistencia a la tensión de un comprimido consiste en tirar directamente del comprimido aplicando las fuerzas en su eje principal hasta que se produzca la fractura, es

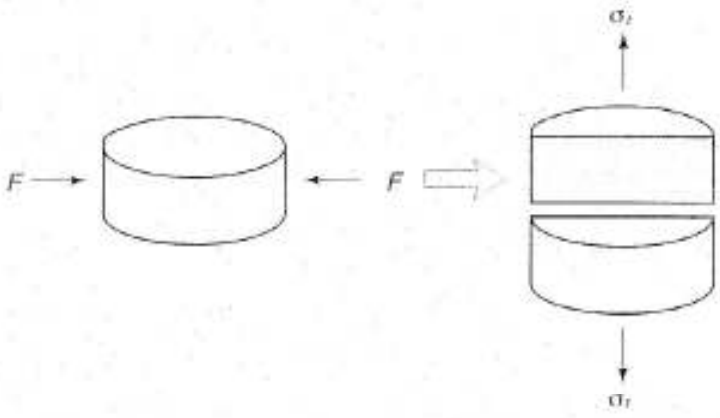


Figura 27.22 Resistencia a la tensión de un comprimido durante la compresión diametral.

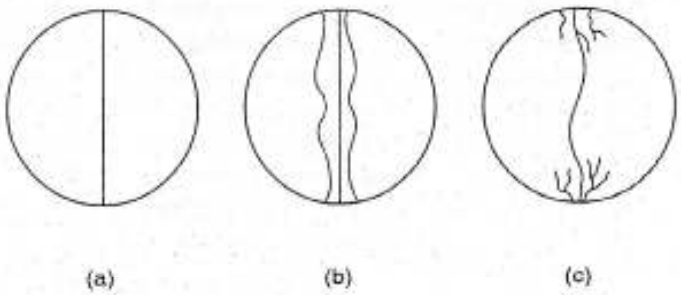


Figura 27.23 Ejemplos de distintos tipos de fallo inducidos por la compresión diametral. *a)* Fracaso simple por tensión; *b)* fracaso con triple hendidura; *c)* fracaso debido al cizallamiento de los bordes de las placas. [Tomado de Davies, PN y Newton, JM. En: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (Eds. Alderborn G. y Nyström, C.), Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1996.]

decir, una prueba de tensión axial directa. El uso de este método tiene como principal objetivo detectar la debilidad ante la compactación en la dirección axial, que a su vez indica la tendencia al decapado o laminado del comprimido. En consecuencia, el valor de resistencia que se obtiene con este procedimiento indica cuáles son las zonas débiles del comprimido y no tanto la resistencia media de todo el comprimido.

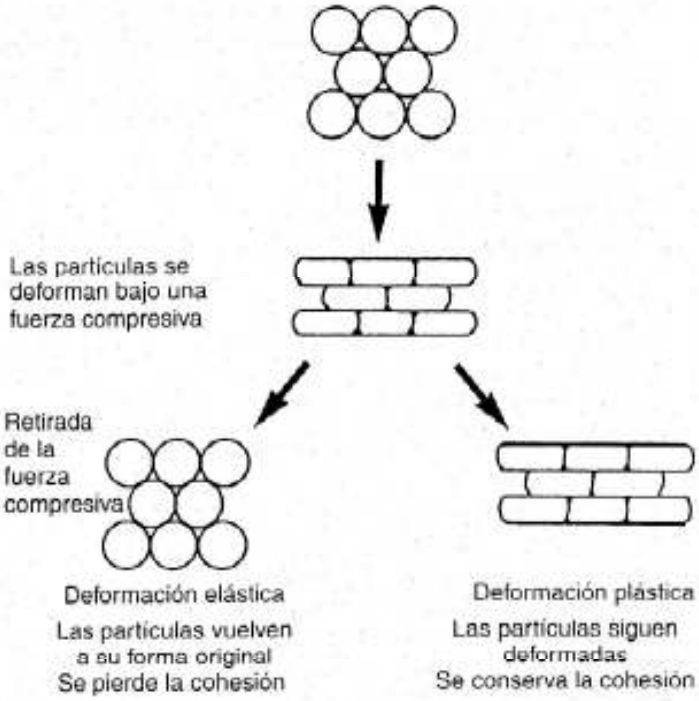


Figura 27.24 Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión. (Tomado de Armstrong, NA. Mfg Chem, octubre, 64, 1982.)

ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA COMPRESIÓN DE POLVOS

Mecanismos de compresión de partículas

La capacidad de compresión de un polvo se define como su propensión a disminuir de volumen bajo una carga cuando se mantiene en un espacio cerrado. La compresión de un lecho en polvo se describe normalmente como una secuencia de procesos. Inicialmente, las partículas de la matriz se redistribuyen con un acercamiento de la estructura de relleno y una menor porosidad. Bajo una carga determinada, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre las partículas impedirá que se desplacen entre sí. La reducción del volumen del comprimido se asocia, en consecuencia, con cambios en las dimensiones de las partículas.

Toda o parte de una partícula puede cambiar su forma temporalmente por la deformación elástica y de forma permanente por la deformación plástica (Figura 27.24). Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho de polvo. Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante una compresión y, como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre sí y se pueden formar enlaces entre ellas.

La deformación elástica y plástica de las partículas son procesos independientes del tiempo, es decir, el grado de deformación está relacionado con la fuerza aplicada y no con el tiempo que dure la carga. Sin embargo, también pueden depender del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica y viscosa de un material. Como resultado, el comportamiento ante la compresión de un material podría depender de las condiciones de carga que se aplican durante la formación de un comprimido, específicamente el desplazamiento del punzón en el tiempo. Muchos productos farmacéuticos tienen un carácter viscoso, es decir, son sensibles a la velocidad con que se aplica la fuerza, y las propiedades del comprimido dependerán en ese caso del desplazamiento del punzón en el tiempo durante el proceso de compresión.

La deformación elástica se puede describir como un aumento de densidad de las partículas debido a un pequeño movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman la partícula, por ejemplo, una retícula cristalina o moléculas desordenadas. Se considera que se produce una deformación plástica por deslizamiento de las moléculas en los planos de deslizamiento que aparecen en el interior de las partículas. En los cristales verdaderos estos planos de deslizamiento se forman en los defectos de la retícula cristalina, especialmente por luxaciones.

La mayoría de los polvos que se manejan en la producción de la industria farmacéutica no están formados por partículas primarias no porosas sino por gránulos,

es decir, partículas porosas secundarias formadas a partir de partículas densas primarias más pequeñas. Los gránulos requieren un número mayor de procesos para su compresión, que se pueden clasificar en dos grupos:

- Cambios físicos de los gránulos, es decir, de las partículas secundarias.
- Cambios físicos de las partículas primarias a partir de las cuales se forman los gránulos.

Estos últimos cambian las dimensiones de las partículas primarias por deformación elástica y plástica y fragmentación. Estos procesos pueden tener gran importancia para la resistencia de los comprimidos. Por ejemplo, es frecuente que una sustancia que tienda al decapado también sea propensa a decaparse o laminarse durante la compactación en forma de gránulos cuando se compacta como partículas densas, por ejemplo en gránulos de sustrato y aglutinante. No obstante, los cambios físicos de los gránulos que se producen durante la compresión tienen una gran importancia para la evolución de la estructura del comprimido.

La reducción del volumen del lecho de gránulos puede producirse con fuerzas de compresión bajas, cuando se redistribuyen dentro de la matriz. No obstante, los gránulos son normalmente bastante gruesos, lo que significa que forman espontáneamente un lecho de polvo con un espacio muerto relativamente bajo (es decir, la porosidad de los espacios intergranulares). En consecuencia, es probable que esta fase de redistribución inicial tenga una escasa importancia de cara al cambio total del volumen de la masa. Cuando aumenta la carga se requieren cambios en la estructura de los gránulos para conseguir una mayor reducción del volumen del lecho. Los gránulos se pueden deformar, tanto elástica como permanentemente, pero también pueden aumentar su densidad, es decir, reducir su porosidad intragranular. Con estos procedimientos, los gránulos se pueden describir aún como unidades coherentes, pero cambiarán su forma y porosidad.

Los gránulos también se pueden fragmentar en unidades más pequeñas por mecanismos diferentes:

1. Las estructuras primarias podrían eliminarse de la superficie de los gránulos cuando se deslizan unos contra otros o contra la pared de la matriz. Es lo que se describe como desgaste o erosión, más que rotura. Este mecanismo se produce principalmente en los gránulos que tienen una superficie de textura rugosa.
2. Los gránulos se pueden fragmentar en varios gránulos más pequeños, es lo que se denomina fragmentación del gránulo.

Los estudios efectuados sobre las propiedades de compresión de los gránulos formados a partir de sustancias farmacéuticas han indicado que los gránulos no son propensos a fragmentarse en unidades más pequeñas durante la compresión en un intervalo normal de presiones. En consecuencia, la deformación permanente y el aumento de densidad son los procesos dominantes en la compresión. Sin embargo, cuando los gránulos son irregulares y rugosos podría ocurrir un cierto desgaste. Se ha sugerido que podría ocurrir una deformación y aumento de densidad de los gránulos cuando se recolocan las partículas primarias en su interior, es decir, estos procesos implicarían un flujo interno de partículas primarias. En este contexto se han usado los términos ***grado*** y ***modo*** de deformación para describir la deformación del gránulo. El grado de deformación se refiere a un determinado cambio cuantitativo en la forma de los gránulos, mientras que el modo de deformación se refiere al tipo de cambio de la forma que se obtiene, como el aplanamiento del gránulo o un cambio más complicado hacia gránulos irregulares.

Los mecanismos predominantes de compresión de las partículas densas y gránulos se resumen en la Tabla 27.2. La ocurrencia relativa de fragmentación y deformación de las partículas sólidas durante la compresión está relacionada con las características mecánicas básicas de la sustancia, como su elasticidad y porosidad. En cuanto a los gránulos, tanto las propiedades mecánicas de las partículas primarias a partir de las que se forman como la estructura física del gránulo, es decir, su porosidad y su forma, afectarán a la importancia relativa de cada mecanismo de compresión.

Evaluación del comportamiento en la compresión

Procedimientos

Los procedimientos que se usan en los trabajos de investigación y desarrollo para evaluar el comportamiento de las partículas ante la compresión y los mecanismos de compresión implicados en el proceso de reducción de volumen son de dos tipos:

- Identificación de los comprimidos eyectados.
- Identificación de los pasos de compresión y descompresión.

Tabla 27.2 Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos (partículas porosas)

Partículas densas	Gránulos
Recolocación de las partículas	Recolocación de los gránulos
Deformación de la partícula	Deformación del gránulo (permanente)
elástica	
plástica	Aumento de densidad del gránulo
viscosa o viscoelástica	Desgaste del gránulo
Fragmentación de la partícula	Deformación de las partículas primarias

Con respecto a la identificación de los comprimidos eyectados, los procedimientos más importantes son la inspección y la determinación de la estructura del poro en el comprimido, su tamaño medio, distribución del tamaño del poro y superficie específica. Un método menos utilizado consiste en calcular la relación entre las resistencias mecánicas de los comprimidos medidas en direcciones diferentes.

Con respecto a la identificación de los pasos de compresión y descompresión, ambos procedimientos se basan en unas relaciones entre los parámetros que se pueden derivar del proceso de compactación (Tabla 27.3). A continuación se describen algunos de los abordajes más habituales usados en este contexto.

Inspección de los comprimidos

La inspección de los comprimidos, por ejemplo con un microscopio electrónico con barrido, es una forma importante de estudiar los cambios que se producen en las propiedades físicas de las partículas durante la compresión. Estos cambios consisten en la fragmentación en partículas más pequeñas, cambios permanentes de la forma debidos a su deformación y, por último, la formación de grietas en el interior de las partículas. Tal inspección también aportará información sobre las posiciones relativas de las partículas dentro del comprimido y, por tanto, la estructura del poro entre partículas. Cuando se examina la superficie de fractura del comprimido también se puede estimar la ruta que ha seguido la fractura durante el estudio de resistencia, es decir, si el fallo rodea o atraviesa las partículas.

Tabla 27.3 Parámetros usados para describir los procesos de compresión y descompresión

Fuerza y presión del punzón superior frente a tiempo de compresión*
Fuerza y presión del punzón inferior frente a tiempo de compresión†
Fuerza y presión del punzón superior frente a fuerza y presión del punzón inferior
Fuerza del punzón superior frente a fuerza de la pared de la matriz
Fuerza del punzón frente a desplazamiento del punzón (principalmente, del punzón superior)
Volumen del comprimido frente a presión y fuerza del punzón superior
Porosidad del comprimido frente a presión o fuerza del punzón superior

* Se usa durante la compresión normal y también durante la carga prolongada después de que se ha alcanzado el máximo de fuerza o presión aplicada (se conoce como medición de la relajación ante la tensión).

† Se usa principalmente para describir la fase de eyección.

Además de la inspección de los comprimidos intactos, se pueden obtener estudios de la fragmentación de partículas durante la compresión analizando el tamaño de las partículas y la distribución del mismo cuando se desagrega una partícula. Esta desagregación puede ser espontánea, por disgregación del comprimido en un líquido o bien puede crearse con procedimientos mecánicos. Los estudios efectuados sobre estos comprimidos desagregados han indicado que la compresión del polvo reduce eficazmente el tamaño de partículas y da lugar a una distribución del tamaño más amplia entre las partículas cohesionadas en el interior de un comprimido.

Estructura porosa y superficie específica de los comprimidos

Una de las formas más importantes que existe de estudiar la evolución de la estructura de un comprimido durante la compresión consiste en medir alguna característica de la estructura del poro del comprimido. Se puede obtener información sobre la distribución del tamaño del poro con mediciones de la intrusión de mercurio y por adsorción-desadsorción de gas. No obstante, la forma más habitual de evaluar el sistema de poros de un comprimido ha consistido en medir la superficie del comprimido mediante la permeabilidad al aire o la adsorción de gas. El primer método se ha usado también para obtener una indicación indirecta del tamaño medio de los poros de un comprimido.

La fragmentación consiste en un proceso de reducción del tamaño y también se puede evaluar midiendo la superficie específica de una macropartícula antes y después de la compactación o midiendo los cambios de la superficie del comprimido tras aplicar la presión de compactación. La superficie de los comprimidos puede determinarse con varios procedimientos, como son la adsorción de gas y la intrusión de mercurio. Ambos proporcionan una información útil sobre la fragmentación de partículas, pero es difícil diferenciar entre los poros existentes entre partículas y dentro de las partículas, por lo que el procedimiento podría no reflejar únicamente la fragmentación de las partículas sino también la formación o cierre de grietas o poros intraparticulares.

Es decir, en este contexto sería útil disponer de un método que midiese la superficie externa. El estudio de la permeabilidad del aire es uno de estos métodos que también tiene la ventaja de ser rápido y sencillo. El procedimiento implica la formación de comprimidos en una serie de presiones aplicadas seguida por la medición de la superficie específica de cada comprimido. La pendiente de la relación entre la superficie del comprimido y la presión aplicada representa el grado de fragmentación y se puede usar para clasificar a los materiales con respecto a su propensión a la fragmentación (Figura 27.25). Hay que señalar que el cálculo de la superficie del comprimido a partir de las mediciones de la permeabilidad al aire puede dar valores erróneos como consecuencia de las suposiciones que se establecen al derivar durante el pro-

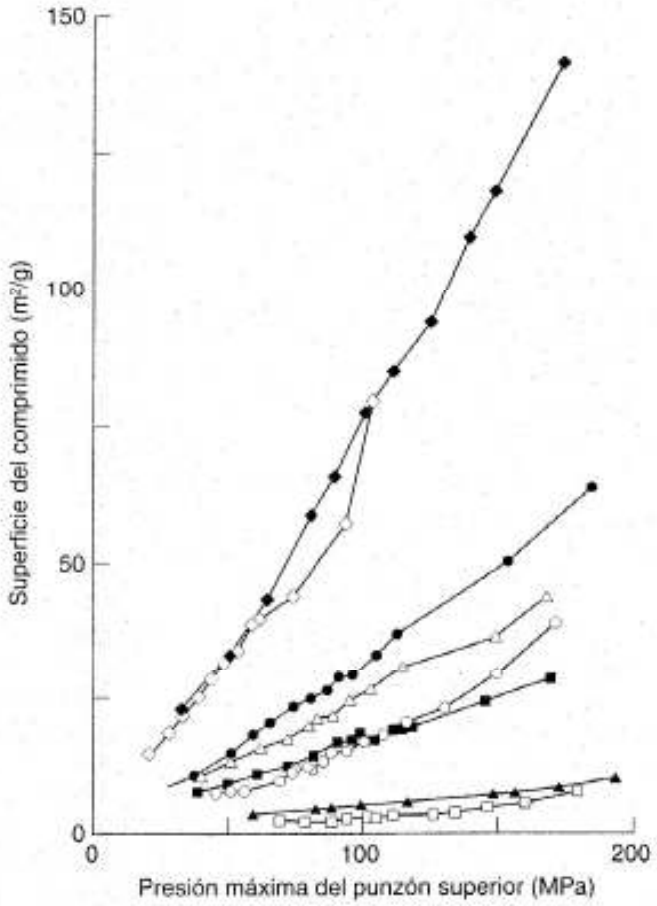


Figura 27.25 Superficie del comprimido, medida por permeabilidad al aire, en función de la presión de compactación en varios productos farmacéuticos. (Tomado de Alberborn, G, Pasanen, K y Nyström, C. Int J Pharm, 23, 79 1985.) □ cloruro sódico; ▲ bicarbonato sódico; ○ sacarosa; ■ citrato sódico; △ ácido ascórbico; ● lactosa; ◇ paracetamol; ♦ Emcompress.

cedimiento de cálculo. A pesar de ello, se ha demostrado que el método aporta datos útiles al describir la propensión a la fragmentación de una sustancia.

Sin embargo, la relación entre la superficie del comprimido y la presión aplicada depende en gran medida de la superficie original del polvo, es decir, la superficie del comprimido aumenta mucho más cuando se aplica la presión sobre un tamaño de las partículas originales más pequeño. Se ha intentado obtener una expresión similar que describa la reducción del tamaño de partículas durante la molienda (véase Capítulo 11), con la cual se puede calcular la propensión de las partículas a fragmentarse independientemente de la superficie original del polvo.

En general, se asume que un cambio del tamaño de una partícula afecta a los mecanismos de deformación de la misma, es decir, a cómo la partícula responde a una carga aplicada. Un cambio de este tipo relacionado con el tamaño en la mecánica de partículas puede, por ejemplo, atribuirse a una menor probabilidad de la presencia de defectos en la estructura cristalina en los que se inicia la rotura. En consecuencia, parece posible que pudiera interrumpirse la fragmentación con un valor limitante del tamaño de partículas. Se han descrito algunos ejemplos de este tipo de transiciones entre un comportamiento quebradizo y un comportamiento plástico y el tamaño de partícula en el que tiene lugar esta transición se conoce como el tamaño crítico de la partícula. Así sucede con los cristales de α-lactosa monohidrato, en los que la transición se produce aproximadamente a los 20 μm. Se ha sugerido que este tamaño crítico es muy variable para cada sustancia.

El uso de los datos de superficie para estimar la fragmentación de partículas a partir de las mediciones de adsorción y permeabilidad al gas sólo se puede aplicar a polvos formados por partículas sólidas y no a los que contengan partículas porosas, como los gránulos. El problema en este último caso está relacionado con la superficie interna y la porosidad del interior de las partículas en los gránulos.

Como los gránulos son partículas porosas, la estructura porosa de un lecho de gránulos es dual, es decir, habrá poros tanto dentro de los gránulos como entre ellos. El proceso de compresión afectará de una forma llamativa a la estructura del poro y en los comprimidos preparados a partir de gránulos es difícil distinguir en la práctica entre los poros inter e intragranulares. Sin embargo, parece que los gránulos tienden a mantener su integridad durante la compactación y la estructura del poro será principalmente dual en el comprimido. Se ha demostrado que la porosidad del espacio poroso intragranular constituye una porción significativa del total de la porosidad del comprimido formado a partir de gránulos. Como la densidad de los gránulos aumenta durante la compresión, la medición de su porosidad antes del proceso no compensa suficientemente la parte intragranular del sistema de poros.

Para evitar el problema que supone definir la porosidad del espacio del poro intergranular, se ha usado un método simplificado basado en las mediciones de la permeabilidad al aire en lugar de identificar el comportamiento de los gránulos ante la compresión. En este caso, se mide el coeficiente de permeabilidad del comprimido y se estudia en relación con la presión aplicada. Con este procedimiento se puede evaluar el cambio de la estructura del poro intergranular del comprimido cuando se aplica la presión, dato que podría reflejar el comportamiento de deformación y aumento de densidad de los gránulos durante el tableteado.

Perfiles de fuerza y desplazamiento

La relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión, que se conoce como perfil de fuerza y desplazamiento, se ha usado como medio para obtener información sobre el comportamiento ante la compresión de un polvo y predecir su capacidad para formar un comprimido. El área bajo la curva fuerza-desplazamiento representa el trabajo o energía implicada en el proceso de descompresión. Para analizar las curvas se han usado distintos procedimientos.

Uno de los métodos se basa en la división de la curva de fuerza-desplazamiento en diferentes regiones (indicadas como E1, E2 y E3 en la Figura 27.26). Se ha

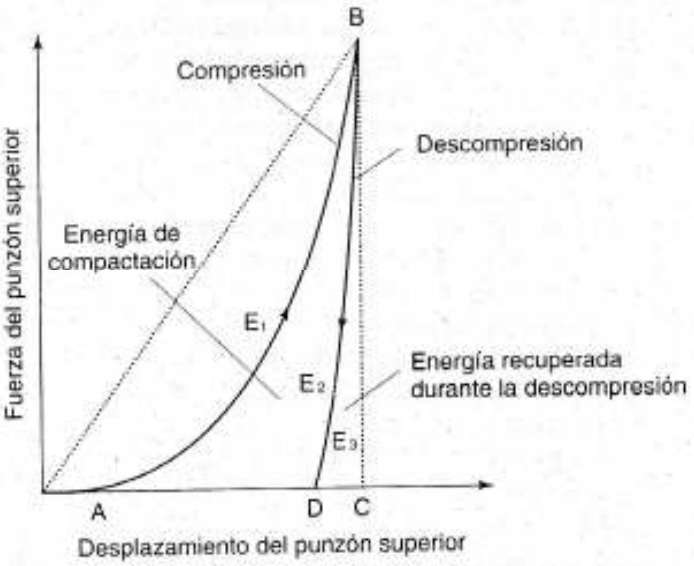


Figura 27.26 Relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión y descompresión de un polvo. (Tomado de Ragnarsson, G. En: Pharmaceutical Powder Compaction Technology [Eds. Alberborn G y Nyström, C], Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1996.)

sugerido que las áreas E1 y E3 deberían ser lo más pequeñas posibles si el polvo se comportase bien en la operación de tableteado, obteniendo comprimidos con una resistencia mecánica elevada. Otro método propuesto se basa en el análisis matemático de la curva fuerza-desplazamiento desde la fase de compresión, por ejemplo mediante una función hiperbólica.

Las curvas fuerza-desplazamiento tienen su aplicación en el desarrollo farmacéutico para indicar la capacidad que tienen los polvos de formar comprimidos, incluida la evaluación de las propiedades elásticas de los materiales a partir de la curva de descompresión. También se puede usar como forma de monitorizar el comportamiento ante la compresión de una sustancia para documentar y evaluar la reproducibilidad entre lotes. No obstante, no está clara la interpretación de la relación entre fuerza y desplazamiento con respecto a su aplicación a la mecánica de compresión de partículas, o mecánica de la compresión, lo que limita el uso de este tipo de curvas en los estudios básicos de compresión.

La medición de la fuerza-desplazamiento también se ha usado como estudio básico de las situaciones de energía que se desarrollan durante la compactación de los polvos, es decir, un análisis termodinámico del proceso de la formación del producto compacto. La energía aplicada sobre el polvo se puede calcular a partir de la superficie que se encuentra bajo la curva fuerza-desplazamiento. Esta energía de compactación se usa para superar la fricción entre partículas, deformar las partículas de forma tanto permanente como irreversible y crear nuevas superficies de partículas por fragmentación. La energía térmica liberada durante la compactación se puede evaluar por calorimetría, para lo cual la matriz se construye como un calorímetro. El calor liberado durante la compresión es el resultado de la deformación de partículas, es decir, la energía se consume durante la deformación y cuando ésta termina se libera una parte dando como consecuencia la formación de los enlaces entre partículas.

Se han publicado algunos datos que indican que el efecto neto del proceso de compactación es exotérmico, es decir, se libera más energía térmica durante la compactación que la que se aplica sobre el polvo en términos de energía mecánica. La principal explicación que se da a este hecho se basa en la energía liberada en forma de calor durante la formación de los enlaces entre las partículas.

Perfiles de presión-volumen aplicada de los comprimidos

Tanto en las aplicaciones de ingeniería como de farmacia, la relación entre el volumen y la presión aplicada durante la compresión es el método principal por el que se deriva la representación matemática del proceso de compresión. Hay un gran número de relaciones entre el volumen del comprimido y la presión aplicada, y además de estas dos en las fórmulas se incluyen algunas constantes que, a menudo, se definen con términos físicos. No obstante, el significado físico de estas constantes sólo se ha aceptado en algunas ecuaciones. Entre ellas, la expresión más utilizada en ingeniería y farmacia es la función de presión aplicada a la porosidad del comprimido de Heckel.

Ecuación de Heckel. La porosidad se puede medir en un comprimido eyectado o sobre una columna de polvo bajo presión, es decir, en la matriz. Este último método es más frecuente, ya que se puede realizar rápidamente con una pequeña cantidad de polvo. El tiempo de compresión es distinto con cada presión, lo que podría ser un problema al afectar al perfil de los materiales que tienen un comportamiento ante la compresión muy dependiente del tiempo.

La compresión del polvo se puede describir como una reacción de primer orden en la que los poros son el reactante y la densificación, el producto. Según esta suposición, se obtiene la siguiente expresión:

$$\ln (1/E) = KP + A$$

donde E es la porosidad del comprimido, P es la presión aplicada, A es una constante que refleja la redistribución y fragmentación de las partículas y K es la pendiente de la parte lineal de la relación, que parece reflejar la deformación de las partículas durante la compresión. Es frecuente calcular la inversa del valor K de la pendiente y se considera que representa ***la tensión de rendimiento*** o ***presión de rendimiento*** (P_y) para las partículas, es decir:

$$\ln (1/E) = (P/P_y) + A$$

La tensión de rendimiento se define como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas. Para poder usar el parámetro de presión de rendimiento

de Heckel para comparar diferentes sustancias, es importante estandarizar las condiciones experimentales como las dimensiones del comprimido y la velocidad de compactación.

La Figura 27.27 muestra un perfil típico de Heckel, donde es frecuente ver una curvatura inicial (fase I) que reflejaría la fragmentación y recolocación de la partícula. Después, la relación es lineal durante un intervalo sustancial de presiones aplicadas (fase II), a lo que se debe la expresión. A partir del gradiente de esta parte lineal se puede calcular la presión de rendimiento, que sería una forma de medir la plasticidad de la partícula. Por último, durante la descompresión se representa la expansión de la altura del comprimido por el aumento de la porosidad del mismo (fase III). A partir de esta fase de descompresión se puede calcular la elasticidad de la partícula como el cambio relativo de la porosidad o altura del comprimido.

Sensibilidad a la velocidad de tracción. Otro uso propuesto de los valores de la presión de rendimiento a partir de los perfiles de Heckel es evaluar durante la compresión las propiedades de deformación de las partículas con respecto al tiempo, comparando la presión de rendimiento obtenida bajo la compresión con distintas velocidades del punzón. Se ha propuesto un término denominado ***sensibilidad a la fuerza de tensión*** (SRS) (Roberts y Rowe, 1985) como característico de la dependencia que tiene un polvo del tiempo:

$$\text{SRS} = (P'_y - P''_y) / P''_y$$

donde P'_y es la presión de rendimiento obtenida con una velocidad elevada del punzón y P''_y es la que se obtiene con una velocidad baja. Normalmente, P'_y es mayor que P''_y y SRS tendrá, por tanto, un valor positivo.

Este razonamiento sobre el uso de los perfiles de Heckel para obtener una medición de la presión de rendimiento durante la compresión es aplicable a la compresión de polvos que contienen partículas sólidas. Habría que decir que la interpretación de $1/K$ como tensión media de rendimiento para partículas es aún objeto de debate. No obstante, se han presentado datos que apoyan que esta interpretación es válida para las partículas sólidas (no porosas). Para las partículas porosas, es decir, gránulos y microesferas, el procedimiento de Heckel no es adecuado para determinar la deformabilidad o resistencia del gránulo. El problema de aplicar el método de Heckel a la compresión de partículas porosas está relacionado con la necesidad de evaluar la porosidad de un sistema de poros que entra en reacción. El espacio poroso de interés en relación con la ecuación de Heckel es intergranular y ya hemos comentado en qué consiste el problema de su cuantificación.

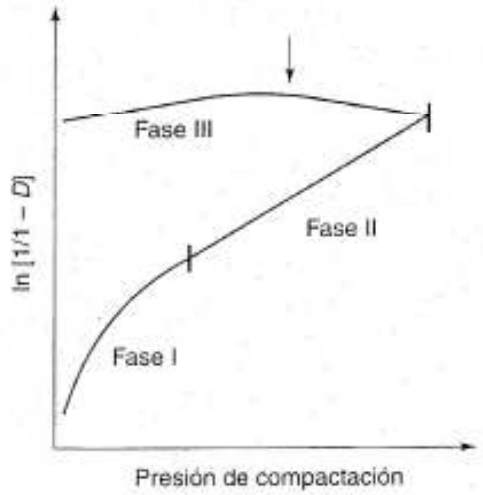


Figura 27.27 Ejemplo típico del perfil de Heckel durante la compresión y descompresión de un polvo. (Tomado de Duberg, M y Nyström, C. Powder Technol, 46, 67, 1986.)

Ecuación de Kawakita. Un método prometedor que evalúa la mecánica de compresión de los gránulos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la ***ecuación de Kawakita,*** que parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas durante la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de un término de presión por un término de volumen será constante. La ecuación tiene la siguiente forma lineal:

$$P/C = (1/ab) + (P/a)$$

donde P es la presión aplicada, C es el grado de reducción de volumen y a y b son constantes. El grado de reducción de volumen se refiere a la altura inicial de la columna de polvo (h_o) en relación con la altura de la columna de polvo (compacta) con una presión aplicada P (h_p) de la forma:

$$C = (h_o - h_p)/h_o$$

La ecuación se ha aplicado principalmente a polvos de partículas sólidas pero se ha sugerido (Adams y cols., 1994) que el parámetro de compresión $1/b$ corresponde a la fuerza de los gránulos referida a la fuerza de compresión. En consecuencia, el procedimiento representa una forma posible de identificar las propiedades mecánicas de los gránulos a partir de un experimento de compresión.

Evaluación de la fricción matriz-pared durante la compresión

La fricción es un problema grave durante el tableteado, por lo que se han desarrollado varios procedimientos con el objetivo de evaluar la fricción entre el polvo o el comprimido y la pared de la matriz durante la compresión y eyección. Estos métodos se pueden usar durante la formulación de comprimidos para evaluar el efecto de los lubricantes y se basan principalmente en el uso de señales de fuerza durante la compresión del polvo o la eyección del comprimido. El tipo más frecuente de compresión en este contexto utiliza una presión con un

punzón único que tiene la parte superior móvil y la parte inferior fija. Con este diseño, la fuerza se aplica por el punzón superior y se transmite axialmente hasta el punzón inferior, y también lateralmente hacia la matriz. La eyección del comprimido se debe a que el punzón inferior aplica una fuerza de eyección. Los perfiles normales de la fuerza aplicada durante la compresión en una prensa de punzón único con el punzón inferior fijo se muestran en la Figura 27.28.

Cuando el punzón superior establece contacto con el lecho de polvo de la matriz al descender, la fuerza aumenta con el tiempo. La fuerza aplicada aumenta hasta un valor máximo y después disminuye durante la fase de descompresión hasta cero. Paralelamente al trazado de la fuerza del punzón superior se obtienen los trazados de las fuerzas del punzón inferior y la matriz. Ambas se pueden describir como fuerzas transmitidas y los valores serán, en general, más bajos que la fuerza aplicada. Se considera que la fuerza transmitida por el punzón superior hacia el inferior depende de varios factores, como son la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Estos factores se pueden resumir en la siguiente expresión:

$$F_a = F_b\, e(KL/D)$$

donde F_a y F_b son las fuerzas aplicada y transmitida, L y D son la longitud y el diámetro de la columna de polvo que se encuentra dentro de la matriz cilíndrica (Figura 27.29) y K es una constante que es una función del coeficiente de fricción entre las partículas y la pared de la matriz. Por tanto, la transmisión de fuerza desde el punzón superior al inferior depende de la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Tanto la diferencia de la fuerza transmitida, es decir, fuerza del punzón superior menos fuerza del punzón inferior, como la relación entre las fuerzas de ambos punzones, es decir, fuerza del punzón superior/fuerza del punzón inferior (que a menudo se conoce como valor R) se usan como medida de la fricción en la pared de la matriz durante la compresión. Para un polvo bien lubricado, la transmisión de fuerza corresponde a $R > 0{,}9$.

Además de los estudios efectuados sobre fuerzas transmitidas durante la compresión uniaxial de un polvo, se

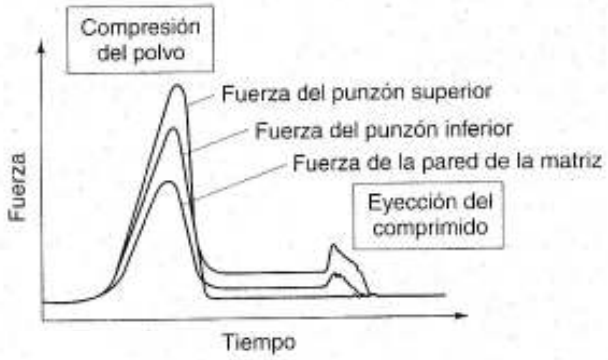


Figura 27.28 Señales de fuerza-tiempo (de los punzones y matriz) durante la compresión uniaxial del polvo.

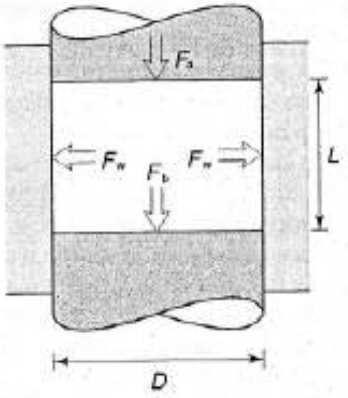


Figura 27.29 Diagrama esquemático de las fuerzas del punzón y de la pared de la matriz implicadas en la compresión uniaxial del polvo en una matriz cilíndrica.

han efectuado otros con la intención de describir con más detalle la distribución de la presión de compresión en el interior de una columna de polvo. Durante la compresión se desarrollará un patrón de presión complejo, del que se muestra un ejemplo en la Figura 27.30. Esta distribución de la presión probablemente se asociará con variaciones locales de la porosidad, tamaño del poro y resistencia en el interior del comprimido, causadas por ejemplo por las variaciones del grado de deformación de partículas en el interior del comprimido en relación con la presión.

Después de que el punzón superior ha perdido el contacto con el comprimido y su fuerza ha descendido hasta cero, el comprimido estará en la matriz en contacto con el punzón inferior y la pared de la matriz ejer-

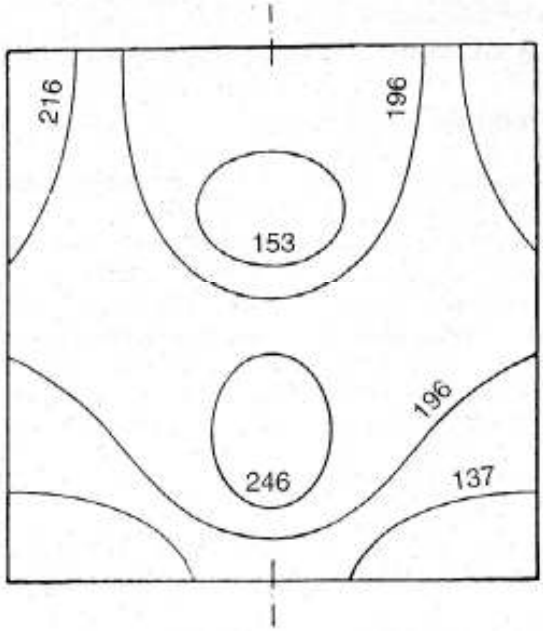


Figura 27.30 Distribución de la presión de compresión (en MPa) durante la compresión del polvo uniaxial. (Tomado de Train, D Trans Inst Chem Engrs. 35, 258, 1957.)

cerá una fuerza sobre ambos cuya magnitud dependerá del carácter mecánico de las partículas que entren a formar parte del comprimido pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto entre el comprimido y la pared de la matriz.

La eyección del comprimido dará lugar a un aumento de la señal de fuerza procedente del punzón inferior, que se conoce como fuerza de eyección y es función de la fuerza de la pared lateral de la matriz pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto entre el comprimido y la pared de la matriz, es decir, que la fuerza de eyección máxima también se usa como una medición de la fricción existente entre el comprimido y la pared de la matriz. Un método que permite evaluar la fricción durante la eyección consiste en calcular el coeficiente de fricción adimensional (μ) como la relación entre la fuerza de eyección (F_e) y la fuerza de la pared de la matriz (F_w) al comienzo de la fase de eyección, es decir:

$$\mu = F_e/F_w$$

Resumiendo, los siguientes procedimientos se usan principalmente para medir la fricción entre el polvo o comprimido y la pared de la matriz a partir de las señales de fuerza emitidas durante el tableteado en una prensa de punzón único:

- Diferencia de fuerza entre el punzón superior e inferior.
- Relación de fuerza entre el punzón superior e inferior.
- Fuerza de eyección máxima.
- Coeficiente de fricción durante la eyección.

ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA COMPACTACIÓN DE LOS POLVOS

Unión en comprimidos

La transformación de un polvo en un comprimido es fundamentalmente un proceso de unión entre partículas, es decir, el aumento de la fuerza de unión de las partículas es el resultado de la formación de enlaces entre ellas. La naturaleza de estos enlaces se divide tradicionalmente en cinco tipos, conocidos como la clasificación de Rumpf:

1. Puentes sólidos.
2. Unión por líquidos (fuerzas capilares y tensión superficial).
3. Puentes de aglutinante (aglutinante viscoso y capas de adsorción).
4. Fuerzas intermoleculares y electrostáticas.
5. Entrelazamiento mecánico.

En la compactación de polvos secos es frecuente considerar que son dos de los tipos de enlace los que dominan en el proceso de formación del enlace entre partículas, a saber, la unión debida a fuerzas intermoleculares y la debida a la formación de puentes sólidos. El entrelazamiento mecánico entre partículas también se considera un tipo posible de unión en los comprimidos, aunque menos significativo.

La unión por fuerzas intermoleculares se conoce también como ***unión por adsorción,*** es decir, los enlaces se forman cuando dos superficies sólidas entran en contacto y después se adsorben la una a la otra. Entre las fuerzas intermoleculares, se considera que la dispersión de las fuerzas representa el mecanismo de unión más importante. Esta fuerza actúa en el vacío y en un entorno gaseoso o líquido hasta una distancia de separación entre las superficies de 10-100 nm.

La formación de puentes sólidos, también conocida como ***teoría de difusión de la unión,*** se produce cuando dos sólidos se mezclan en su superficie de contacto y forman una fase sólida continua. Este proceso de mezclado requiere que las moléculas que están en estado sólido sean móviles, al menos temporalmente, durante la compresión. Puede producirse un aumento de la movilidad molecular debido a la fusión o como consecuencia del tránsito vidrio-goma de una fase sólida amorfa.

El ***entrelazamiento mecánico*** es el término que se utiliza para describir una situación en la que la fuerza se proporciona mediante enganches entre las partículas. Este fenómeno requiere que las partículas tengan una forma atípica, como forma aciculada u otra muy irregular y rugosa.

Con respecto a los comprimidos que tienen una porosidad entre el 5% y el 30%, se asume normalmente que la unión por adsorción es la que domina entre las partículas. En los comprimidos formados a partir de sustancias amorfas o con sustancias que tienen puntos de fusión bajos, es posible que se puedan formar puentes sólidos en la superficie de contacto entre las partículas. También es razonable que si se forman comprimidos que tienen una porosidad muy baja, es decir, cercana a cero, las partículas se pueden fusionar juntas en un grado significativo.

Es frecuente manipular los gránulos, es decir, las partículas secundarias formadas por la agregación de partículas primarias, durante la operación de tableteado. Cuando se compactan los gránulos se formarán enlaces entre las superficies adyacentes de los mismos. Si no se incluye un aglutinante, es probable que la fusión de las superficies adyacentes durante la compactación no sea uno de los mecanismos más significativos, por lo que el tipo dominante en estos comprimidos serán las fuerzas de unión intermolecular que actúan entre las superficies intergranulares que están en estrecho contacto entre sí.

Es frecuente que los gránulos incluyan un aglutinante, de forma que cuando se compactan estos gránulos de aglutinante-sustrato es razonable asumir que el aglutinante también tendrá una función importante en la formación de los enlaces intergranulares. El aglutinante puede fusionarse localmente y formar puentes de aglutinante entre las superficies de los gránulos que cohesionarán los gránulos entre sí. Estos puentes pueden ser el

resultado de un ablandamiento o fusión de las capas de aglutinante durante la fase de compresión y se describen como puentes sólidos según la clasificación de Rumpf (véase antes). No obstante, puede haber otros tipos de enlaces de adsorción activos entre las superficies de los gránulos y se pueden dividir en tres tipos: aglutinante-aglutinante, aglutinante-sustrato y sustrato-sustrato.

En el caso de enlaces por adsorción entre los gránulos en un comprimido, la localización del fallo durante la fractura es variable. Las fracturas predominan entre los puentes de aglutinante establecidos entre partículas de sustrato, así como en la superficie de contacto entre las partículas de aglutinante y sustrato. La localización del fallo se ha atribuido a la fuerza relativa de las fuerzas de cohesión (puente de aglutinante) y adhesión (superficie de contacto aglutinante-sustrato) que actúan en el interior de los gránulos y que se pueden afectar, por ejemplo, por la geometría de la superficie de las partículas de sustrato.

Los principales tipos de enlace en los comprimidos formados a partir de partículas densas (enlaces entre partículas) y a partir de gránulos (enlaces entre gránulos) se resumen en la Tabla 27.4.

Compactibilidad de polvos y resistencia de los comprimidos

La compactibilidad de un polvo se refiere a su propensión a formar un comprimido coherente y, en consecuencia, representa una propiedad crítica del polvo para el éxito de las operaciones de tableteado. En este contexto, la capacidad que tenga un polvo de cohesionarse se entiende en sentido amplio, es decir, un polvo que tiene una compactibilidad elevada forma comprimidos que tienen una resistencia elevada frente a la fractura y no tienen tendencia a decaparse o laminarse (Figura 27.31). En la práctica, la forma más habitual de evaluar la compactibilidad de un polvo consiste en estudiar el efecto de la presión de compactación sobre la resistencia del comprimido resultante, evaluada por la fuerza necesaria para fracturar un comprimido formado mientras se ejerce una carga diametral o la resistencia del comprimido a la tensión. A menudo, esta relación es casi lineal (Figura 27.32) por encima de un umbral de presión más

Tabla 27.4. Tipos de enlaces predominantes en los comprimidos formados por partículas densas (enlaces entre partículas) y gránulos (enlaces entre gránulos)

Enlaces entre partículas	Enlaces intergranulares
Enlaces por adsorción (fuerzas intermoleculares)	Enlaces de adsorción de tres tipos: aglutinante-aglutinante aglutinante-sustrato sustrato-sustrato
Puentes sólidos	Puentes sólidos de aglutinante

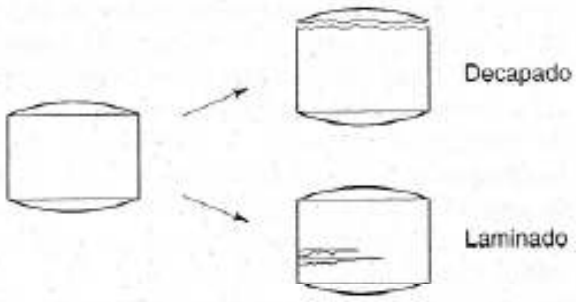


Figura 27.31 Defectos de los comprimidos conocidos como decapado y laminado.

bajo necesario para formar un comprimido y hasta la presión correspondiente a un comprimido de una porosidad porcentual baja. Con porosidades bajas, la relación entre la resistencia del comprimido y la presión de compactación estará a menudo nivelada, por lo que se puede describir simplemente en términos de una relación entre tres regiones que se caracterizan por unos umbrales bajo y alto de resistencia del comprimido y una región intermedia en la cual la resistencia del comprimido depende de la presión en un modelo casi lineal. No obstante, si se forman grietas en el comprimido durante el tableteado, por ejemplo, durante la fase de eyección, a menudo se afectará a la resistencia. El agrietamiento y decapado pueden inducirse con presiones de compactación relativamente altas, lo que a menudo se refleja en un descenso en el perfil de resistencia-compactación de un comprimido.

Cuando se determina la resistencia a la tensión del comprimido tirando directamente en la dirección axial, se puede observar la debilidad del comprimido provocada por pequeñas grietas, con una disminución de la resistencia a la tensión axial sin un efecto paralelo en la resistencia a la tensión del comprimido.

Como alternativa a las relaciones entre resistencia y presión de compactación se usan otros métodos para representar la compactibilidad de los polvos, como la

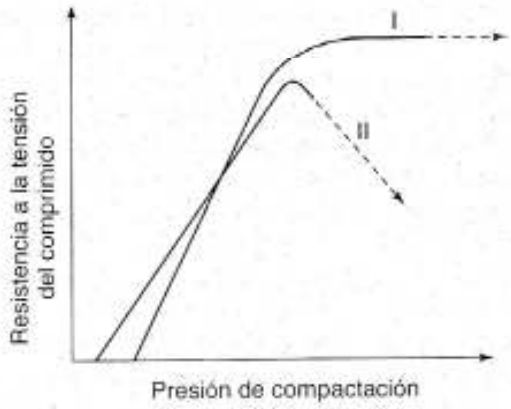


Figura 27.32 Representación gráfica de la relación entre la resistencia a la tensión de un comprimido y la presión de compactación cuando los comprimidos no muestran laminación (I) y cuando muestran laminación o decapado (II).

relación entre la resistencia del comprimido y su porosidad, y la relación entre la resistencia del comprimido y el trabajo realizado por los punzones durante el tableteado.

La compactación es fundamentalmente un proceso de unión, es decir, la resistencia procede de los enlaces formados en las uniones entre partículas o en los puntos de contacto que aparecen durante el proceso de compresión. Los estudios sobre la estructura de los comprimidos fracturados indican que un comprimido fracasa por la rotura de los enlaces entre partículas, es decir, es un proceso de fractura entre ellas. No obstante, y especialmente cuando se trata de comprimidos de porosidad baja, el comprimido también se puede fracturar por rotura de las partículas que forman el comprimido, es decir, por la combinación de un proceso de fractura entre partículas e intrapartículas. En términos generales, parece que los contactos que existen entre las partículas en un comprimido representan la principal vía de fallo durante la fractura. Esta conclusión es aplicable tanto a los comprimidos formados a partir de partículas sólidas como a los comprimidos formados a partir de partículas secundarias porosas (gránulos y microesferas). En consecuencia, los factores que afectan a la microestructura de las uniones entre partículas se han considerado significativos para la compactibilidad de un polvo.

Nuestro conocimiento sobre la resistencia mecánica de un sólido se basa en la resistencia de un cuerpo sólido a la fractura durante una carga. Parecería razonable que la suma de las fuerzas de enlace que cohesionan las moléculas que forman el sólido representasen la resistencia de ese sólido. Sin embargo, los sólidos fallan por un proceso de propagación de grietas, es decir, la fractura se inicia en un punto específico dentro del sólido y desde allí se propaga en un plano provocando su fractura. La consecuencia para la resistencia del sólido es que la suma de las fuerzas de unión que actúan sobre la superficie de fractura será mayor que la fuerza requerida para provocar la rotura. Se sabe que, por ejemplo, la resistencia teórica de los sólidos cristalinos debida a la suma de los enlaces intermoleculares es mucho mayor que la resistencia medida del sólido.

Para entender la resistencia de los sólidos, el proceso de fractura ha sido objeto de un considerable interés en varias áreas de la ciencia. En este contexto, factores importantes que se asocian con el proceso de fractura y la resistencia de una muestra son el tamaño del defecto en el que se inicia la grieta y la resistencia del sólido ante la fractura. Esta última propiedad se describe como el ***factor crítico de intensidad de la tensión***, e indica cuál es la tensión necesaria para que la grieta se propague. Otro parámetro de la mecánica de fractura que está relacionado con el factor crítico de intensidad de la tensión es la tasa de liberación de energía de tensión, que mide la energía que se libera durante la propagación de la grieta. Al utilizar un factor crítico de intensidad de la tensión se considera que la resistencia del sólido está relacionada con el tamaño del defecto (*c*) y con el factor crítico de intensidad de la tensión (K_{IC}) de la siguiente forma:

$$\sigma_t = f(K_{IC}/c^{1/2})$$

El factor crítico de intensidad de la tensión varía con la porosidad del comprimido, por lo que se ha sugerido que este factor depende de otros como el tamaño de las partículas dentro del comprimido y la energía de superficie del material en los productos compactos, como los comprimidos (Kendall, 1988). También se considera que estos factores controlan la estructura del enlace entre las partículas de un comprimido.

Se han descrito varios procedimientos para determinar el factor crítico de intensidad de la tensión para un sólido en partículas, e implican normalmente la formación de un compacto fusiforme en el que se forma una muesca. Cuando se carga el compacto, se inicia la fractura en la muesca, se determina la fuerza necesaria para fracturar el compacto y se calcula el factor crítico de intensidad de la tensión. Para evaluar las características del material se forman compactos con varias porosidades y se determinan los distintos valores del factor crítico, trazándose en un gráfico en función de la porosidad del producto compacto (Figura 27.33). En ocasiones, la relación se extrapola a una porosidad cero y el valor así derivado se considera una característica fundamental del material.

Además de los estudios básicos sobre la resistencia de los sólidos, se han obtenido índices y expresiones para la industria farmacéutica que se pueden describir como indicadores de la compactibilidad de un polvo. Estos indicadores tienen varias aplicaciones durante el desarrollo farmacéutico, como son:

- La evaluación de la compactibilidad de cantidades pequeñas de partículas.

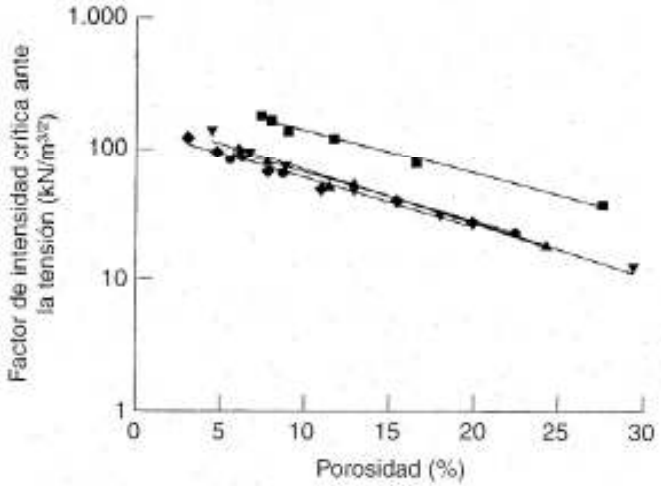


Figura 27.33 Relación logarítmica entre el factor crítico de intensidad de la tensión y la porosidad compacta de los haces formados por polietilenglicoles de distinto peso molecular. (Tomado de Al-Nasassrah, MA, Podczeck, F, Newton, JM. Eur J Pharm Biopharm 46, 31, 1998.)

- La selección de los fármacos candidatos durante la preformulación, según su comportamiento técnico.
- La detección de variaciones en el lote de fármacos y excipientes.
- La selección de excipientes y la evaluación de la compactibilidad de las formulaciones.

Ejemplo de este tipo de indicadores que han encontrado un uso industrial son los índices de comportamiento durante el tableteado obtenidos por Hiestand y cols. (1996). Hiestand obtuvo tres índices de comportamiento durante el tableteado, entre los cuales el ***índice de unión*** (BI) y el ***índice de fractura quebradiza*** (BFI) parecen reflejar la compactibilidad de un polvo. Estos índices son cocientes adimensionales entre las propiedades mecánicas de las estructuras compactas formadas a una determinada porosidad. Se propone que el índice de unión refleje la capacidad de las partículas de formar un comprimido con una resistencia elevada a la tensión, mientras que el índice de fractura quebradiza reflejaría la capacidad del comprimido de resistir a la fractura y laminación durante su manipulación. Estos índices se definen mediante las expresiones siguientes:

$$BI = T/H$$

y

$$BFI = (T/T_0 - 1)/2$$

donde T es la resistencia a la tensión de un producto compacto normal, T_0 es la resistencia a la tensión de un producto compacto con un orificio pequeño y H es la dureza del producto compacto.

Otros métodos que permiten obtener un indicador de la compactibilidad de un polvo intentan describir la microestructura del comprimido mediante la estructura de los enlaces entre las partículas. Se basan en la opinión de que la formación de un enlace durante la compactación es un proceso significativo para el desarrollo de la cohesión, es decir, se propone que la resistencia a la tensión de un comprimido guarda alguna relación proporcional con los enlaces entre las partículas que actúan sobre la zona de fractura. Este último concepto puede adoptar la forma, por ejemplo, del número eficaz de enlaces y la superficie eficaz de contacto entre las partículas. Estos modelos se pueden describir como métodos de suma de enlaces y llevan implícito que todos los enlaces se separan simultáneamente, lo que no es compatible con el modo real de fracaso de un sólido, por lo que los modelos no constituyen abordajes fundamentales para entender la resistencia de un comprimido. Pero también pueden definirse como modelos pragmáticos que pretenden describir la importancia que tiene el comportamiento ante la compresión de las partículas para la evolución de la estructura de enlaces y la resistencia del comprimido.

Autores como Leuenberger (1982) y Alderborn y cols. (Eriksson y Alderborn, 1995; Sebhatu y Alderborn, 1999) han publicado algunos ejemplos de estas ecuaciones. En ambos casos, la estructura de unión sigue un modelo y una relación con un punto final que representa la resistencia máxima a la tensión ($\sigma_t^{máx}$) que se puede obtener para los comprimidos elaborados con un polvo específico. Esta resistencia máxima a la tensión se puede describir como el reflejo de la resistencia del enlace. El método de Leuenberger se basa en la idea del número eficaz de enlaces entre partículas en un corte transversal del comprimido. Se asume que existe un número de lugares con unión y sin unión en ese corte transversal, número que depende de la presión aplicada durante la compresión (P) y de la densidad relativa del comprimido (ρ, que es equivalente a 1 menos la porosidad del comprimido). Al obtener la expresión se introdujo el término ***sensibilidad a la compresión*** (γ), que describe la compresibilidad del polvo y que tiene una unidad de l/presión. La ecuación es la siguiente:

$$\sigma_t = \sigma_t^{máx} (1 - e [\gamma P \rho])$$

El método de Alderborn se basa en el concepto de la superficie de contacto eficaz entre las partículas en un corte transversal del comprimido. Al desarrollar la fórmula, se asumió que tanto la fragmentación de las partículas como su deformación permanente son procesos que forman enlaces y que el primero de ellos controla el número de enlaces en el corte transversal del comprimido, mientras que el segundo controla la superficie de contacto entre un par de partículas en ese corte. La expresión da idea de que la propensión que tienen las partículas para deformarse irreversiblemente durante la compresión es un factor dominante para la microestructura del comprimido formado, lo cual, a su vez, se considera de una importancia trascendental para la resistencia de un comprimido a la fractura (Figura 27.34).

Cambios de resistencia del comprimido después de la compactación

La compactibilidad del polvo se entiende normalmente como la capacidad de cohesión de las partículas durante el proceso de compresión y, en consecuencia, de formar una muestra porosa de una forma definida. No obstante, la resistencia mecánica de los comprimidos puede cambiar, aumentar o disminuir durante el almacenamiento sin aplicar ninguna fuerza mecánica externa. Los mecanismos subyacentes de tales cambios son una función compleja de la combinación de componentes en el comprimido y de las condiciones de almacenamiento, principalmente la humedad relativa y la temperatura. Para describir los mecanismos responsables de los cambios que se producen en la resistencia del comprimido después de la compactación se han efectuado estudios en polvos simples con un solo componente (Tabla 27.5). Es probable que los mecanismos sugeridos también actúen en los comprimidos de formulaciones completas con varios componentes.

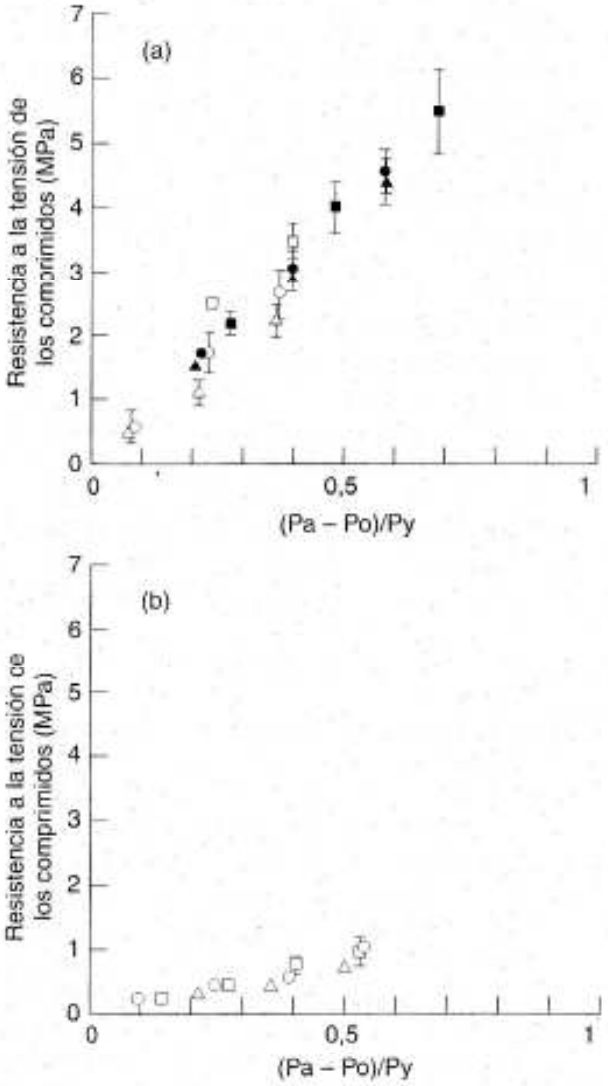


Figura 27.34 Resistencia a la tensión de los comprimidos de lactosa en función de su microestructura, calculada como la superficie de contacto eficaz entre las partículas del comprimido utilizando la presión de rendimiento según los perfiles de Heckel (P_y). La parte superior del gráfico muestra comprimidos formados con lactosa amorfa de tres tamaños diferentes de partículas y la parte inferior muestra el comportamiento de comprimidos elaborados con lactosa cristalina de tres tamaños diferentes de partículas. (Tomado de Sebhatu, T y Alderborn, G. Eur J Pharm Sci 8, 235, 1999.)

Tabla 27.5 Mecanismos propuestos de los cambios que se producen después de la compactación (aumento o descenso) en resistencia mecánica de los comprimidos

Disminución de la resistencia del comprimido
Reducción de enlaces (fuerzas intermoleculares) debido a la condensación de agua en los poros del comprimido
Cambio de la microestructura del comprimido debido a la disolución del material en el agua condensada
Ablandamiento del material amorfo debido a la absorción de agua
Aumento de la resistencia del comprimido
Formación de enlaces por cristalización del material disuelto en el agua condensada
Formación de enlaces por la cristalización del material amorfo en estado gomoso
Cambio de la microestructura del comprimido por deformación viscosa de las partículas
Cambio en la microestructura del comprimido por redistribución del material sólido en estado amorfo
Cambio en la microestructura del comprimido por transformaciones polimórficas

Durante el almacenamiento en condiciones de humedad relativa elevada, los comprimidos pueden ser más blandos y con una menor resistencia a la tensión. Cuando aumenta la humedad relativa, el estado de agua adsorbida en la superficie sólida puede cambiar desde un gas adsorbido a un líquido; en otras palabras, el agua se condensa en los poros del comprimido. Además, el material sólido puede llegar a disolverse si es muy hidrosoluble. Tanto la presencia de agua condensada en los poros como la disolución de una sustancia en el agua condensada pueden disminuir drásticamente la resistencia del comprimido y, en último término, provocar su colapso. Pero también la disolución de una sustancia muy soluble en el agua condensada en el poro puede aumentar la resistencia del comprimido si se deja que el agua se evapore por el cambio de temperatura o de la humedad relativa. El resultado de esta evaporación puede ser la cristalización del material sólido, con la consiguiente formación de puentes sólidos entre las partículas en el comprimido y el aumento de la resistencia del mismo.

Además de los mecanismos que implican la presencia de agua condensada en el poro, se han propuesto otros que provocan el aumento de la resistencia del comprimido durante el almacenamiento con una humedad relativa a la que es improbable que se condense el agua. Entre ellos está la deformación viscosa continuada de las partículas después de terminar el proceso de compactación. Este fenómeno se conoce como ***relajación ante la tensión*** de los comprimidos. El aumento de la resistencia del comprimido puede ser significativo en ausencia de cambios detectables en la estructura del comprimido, o con cambios mínimos. Sin embargo, la deformación viscosa de pequeños componentes de las partículas podría cambiar la microestructura del comprimido al cambiar la orientación relativa de las superficies de las partículas y la geometría de los espacios muertos entre ellas, lo que afectaría a la resistencia del comprimido ante la fractura. Una característica típica de los cambios de relajación ante la tensión es que los cambios de la resistencia del comprimido se producen en un tiempo limitado en relación con la fase de compactación.

Se han dado algunas explicaciones para los cambios observados en la resistencia del comprimido debidos a la presencia de material amorfo en los comprimidos. La resistencia mecánica del comprimido puede cambiar si

la sustancia amorfa absorbe o expulsa la humedad, lo que probablemente está relacionado con el efecto que tiene la humedad absorbida sobre las propiedades mecánicas del material amorfo. Si la captación de humedad permite que el material amorfo cambie de estado vitreo a gomoso, la fase amorfa puede cristalizar y esta cristalización afectaría posteriormente a la resistencia del comprimido, normalmente aumentándola.

Otra explicación mecánica del incremento de la resistencia del comprimido relacionada con el almacenamiento que implica al material amorfo es un proceso que se describe como la reestructuración de los componentes del sistema de poros por redistribución del material sólido. Se ha descrito, por ejemplo, que se produce un importante incremento de la resistencia del comprimido durante el almacenamiento paralelamente al cambio a una estructura de poros más abiertos. Además, estos cambios no ocurren necesariamente inmediatamente después de la compactación, sino que pueden iniciarse tras la exposición del comprimido al aire húmedo durante un determinado periodo de tiempo después de ese proceso (Figura 27.35). La reestructuración del sistema de poros podría deberse al transporte en forma de difusión de las moléculas o iones en la superficie de las partículas, seguido por la localización del material en zonas en las que las superficies de las partículas están cercanas entre sí. Se ha demostrado esta movilidad de las moléculas en el estado sólido con una fase amorfa.

Por último, el aumento de la resistencia del comprimido durante el almacenamiento también se ha explicado por el cambio en la estructura cristalina de las partículas, desde una forma cristalina menos estable a una más estable, es decir, una transformación polimórfica.

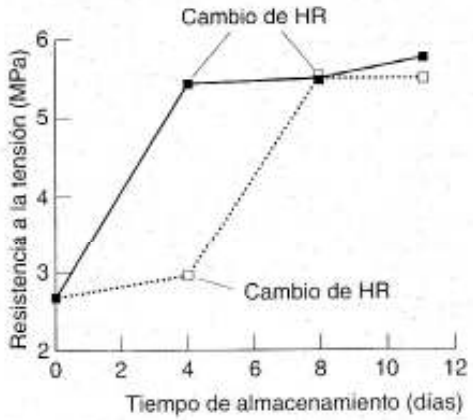


Figura 27.35 Resistencia a la tensión de comprimidos de cloruro sódico en función del tiempo de almacenamiento de los comprimidos almacenados con distintas humedades relativas. Cuadrados blancos: comprimidos almacenados 4 días con una humedad relativa baja, 4 días con una humedad relativa alta y 3 días con una humedad relativa baja. Cuadrados negros: comprimidos almacenados 4 días con una humedad relativa alta, 4 días con una humedad relativa baja y 3 días con una humedad relativa alta. (Tomado de Eriksson, M y Alderborn, G. Int J Pharm 109, 59, 1994.)

RELACIÓN ENTRE LAS PROPIEDADES DEL MATERIAL Y LA RESISTENCIA DEL COMPRIMIDO

Factores importantes para la compactabilidad del polvo

En la bibliografía farmacéutica hay varios estudios empíricos que intentan establecer un mapa de los factores que afectan a la estructura de un comprimido y a su resistencia mecánica, es decir, la resistencia a la tensión, resistencia al desgaste y tendencia al decapado. Estos factores se pueden clasificar en tres grupos: factores que dependen del material y de la formulación, factores del proceso (elección de la tableteadora y condiciones de funcionamiento) y factores ambientales (humedad relativa, etc.).

Desde la perspectiva de la formulación tienen una especial importancia las propiedades físicas y mecánicas de las partículas que se utilizan en la formulación y cómo se combinan en los pasos de granulado y mezclado. En este contexto, se han comentado las relaciones existentes en los polvos que contienen tanto uno como dos componentes, como un material de relleno y un lubricante o un aglutinante seco.

Compactación de partículas sólidas

Es frecuente asumir que la evolución de la estructura entre partículas de un comprimido, de los enlaces que existen y los poros que se forman entre ellas, tendrá una gran importancia para la resistencia mecánica del comprimido. Ya se ha comentado la importancia que tienen los factores relacionados con el material para el control de la evolución de la microestuctura del comprimido y la compactibilidad del polvo. En este contexto, el comportamiento de la compresión y las dimensiones originales de las partículas han sido objeto de un interés especial.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de fragmentación y la deformación permanente que sufren las partículas durante la compresión son importantes para la estructura y resistencia del comprimido. Se ha sugerido que ambas características son consecuencia del método de compresión e influyen en la resistencia del comprimido. Por un lado, se cree que la importancia de la fragmentación de las partículas está relacionada con la formación de pequeñas partículas que constituyen el comprimido, con lo que se desarrollará un gran número de puntos de contacto entre las partículas en los que se formarán los enlaces. En cuanto a la deformación permanente, se ha explicado como un efecto sobre la superficie de contacto en los puntos adecuados entre las partículas, con el consiguiente incremento de la fuerza de los enlaces, aunque la importancia relativa que tienen estos mecanismos para la unión entre partículas en el compri-

mido y la resistencia que el comprimido ejerce contra la fractura aún no está totalmente aclarada. Con respecto a la deformación elástica, que es recuperable, se considera como un mecanismo perturbador más que inductor de enlaces. Una mala compactibilidad, definida como una baja resistencia del comprimido y decapado o laminado, se ha atribuido a las propiedades elásticas del sólido. En la Tabla 27.6 se resumen las ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión en relación con la capacidad de las partículas de formar comprimidos.

En ocasiones, se considera que una de las propiedades más importantes de las partículas de cara a la resistencia mecánica del comprimido es su tamaño antes de la compactación y en la bibliografía se pueden encontrar varias relaciones empíricas entre las dimensiones de las partículas antes de la compactación y la resistencia mecánica del comprimido resultante. Como norma, se asume que un tamaño de partícula original más pequeño aumenta la resistencia del comprimido, pero también se ha sugerido que el efecto del tamaño original de las partículas está limitado, en términos relativos, por la compactibilidad del polvo, con la posible excepción de las partículas muy pequeñas (micronizadas). Los datos publicados demuestran que se pueden obtener relaciones variables y a veces complejas entre el tamaño de partícula y la resistencia al comprimido, con unos valores máximos y mínimos para la resistencia del comprimido. Las relaciones complejas se podrían asociar con un cambio de la forma, estructura (como la formación de agregados) o el grado de desorden de las partículas de un tamaño dado. Parece también que un aumento de la presión de compactación resalta la relación entre el tamaño original de partícula y la resistencia del comprimido en términos absolutos.

Se han publicado varias expresiones que cuantifican la relación entre la resistencia del comprimido y el tamaño original de las partículas, como la siguiente:

$$F = K\,d^{-a}$$

donde F es la fuerza (N) necesaria para romper el producto compacto, d es el diámetro (m) de la partícula y K y a son constantes. Por tanto, la expresión describe la suposición general de que la resistencia del comprimido aumenta cuando disminuye el tamaño de la partícula original. La compactibilidad del cloruro sódico y hexamina se describe mediante esta ecuación (Figura 27.36).

Algunos estudios han descrito específicamente el efecto que tiene la forma de la partícula original sobre la resistencia del comprimido. Los resultados indican que una mayor irregularidad de la partícula mejora la compactibilidad en el caso de partículas que se fragmentan hasta un grado limitado durante la compresión. Sin embargo, la forma original de las partículas no afecta a la resistencia del comprimido con aquellas partículas que se fragmentan en exceso durante la compresión. Además, un aumento de la presión de compactación aumentó la

Tabla 27.6 Ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión en relación con la capacidad de tableteado del polvo

Mecanismo de compresión	Ventajas	Desventajas	Otros
Fragmentación	Sin efecto de la forma de la partícula	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas
	Baja sensibilidad a los aditivos		
	Importante resistencia a la tensión		
Deformación plástica	Resistencia a la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	Sensible a los aditivos y variaciones de la forma de las partículas originales	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas
	Importante resistencia a la tensión		
Deformación elástica	–	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	–
Deformación dependiente del tiempo	–	Sensible a la tensión Propenso a cambiar la resistencia del comprimido después de la compactación por la relajación de la tensión	–

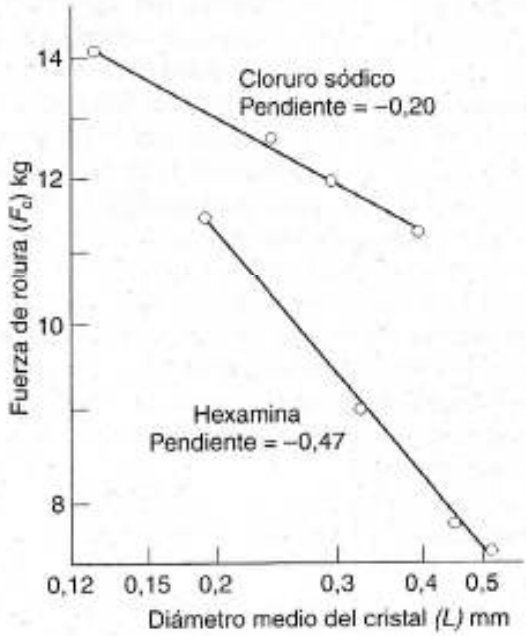


Figura 27.36 Relación (escalas logarítmicas) entre la fuerza necesaria para romper el comprimido y el diámetro original de las partículas de cloruro sódico y hexamina (Tomado de Shotton, E y Ganderton DJ. Pharm Pharmacol, Suppl. 13, 144T, 1961.)

diferencia absoluta de la resistencia del producto compacto elaborado con partículas originales de distintas formas, es decir, que las características de la forma de las partículas que se fragmentan mucho durante la compresión no parecen afectar a la microestructura y resistencia a la tensión de los comprimidos, pero sí cuando las partículas se fragmentan de forma limitada.

Compactación de gránulos

La justificación del proceso de granulado de una mezcla de polvos antes del tableteado se ha comentado anteriormente, siendo una de las razones garantizar una buena compactibilidad. Cuando se compactan los gránulos se afectará la compactibilidad de la masa como consecuencia de las características mecánicas de las partículas primarias. Por ejemplo, es frecuente que el material propenso al decapado muestre esta tendencia ya en forma de granulado. Sin embargo, el diseño del proceso de granulación, como el método de granulación, también afectará a la compactibilidad de los gránulos. Tales condiciones del proceso controlarán las propiedades físicas de los agregados formados, por ejemplo, la distribución intragranular del aglutinante y la porosidad del gránulo.

Los comprimidos formados a partir de gránulos pueden describirse en términos físicos como gránulos que se unen mediante enlaces intergranulares. Cuando se someten a una carga, los comprimidos formados a partir de los gránulos fallan como consecuencia de la rotura de estos enlaces, por lo que la fuerza de enlace de estas uniones intergranulares y la estructura de los poros formados entre los gránulos serán importantes de cara a la resistencia de los comprimidos a la tensión. La evolución de la microestructura intergranular del comprimido depende de las propiedades físicas de los gránulos antes de la compresión, pero también de su composición.

Por tanto, para generar la compactibilidad de los gránulos se deben controlar dos factores principales:

- La composición de los gránulos (p. ej., elección del material de relleno y del aglutinante).
- Las propiedades físicas de los gránulos (p. ej., la porosidad y la resistencia mecánica).

En cuanto a las propiedades físicas de los gránulos, la porosidad, la resistencia al cizallamiento durante la compresión y la forma son las propiedades más importantes que influyen en la compactibilidad. En términos generales, cuanto más aumente la porosidad, disminuya la resistencia al cizallamiento durante la compresión y aumente la irregularidad (Figura 27.37), más aumentará la compactibilidad de los gránulos. Como se ha comentado anteriormente, los gránulos farmacéuticos parecen fragmentarse sólo hasta un punto durante compresión. Ya se ha comentado la importancia que tienen estas propiedades de los gránulos para la compactibilidad por las relaciones secuenciales que aparecen entre el carácter físico original de los gránulos, el grado de deformación que sufren durante la compresión y la superficie de contacto y geometría de los poros intergranulares del comprimido formado. La formación de grandes zonas de contacto intergranulares y un sistema cerrado de poro favorece una resistencia alta del comprimido.

Tradicionalmente, el método más importante que permitía controlar la compactibilidad de los gránulos ha sido añadir un aglutinante al polvo que se va a granular, lo que normalmente se hace añadiendo el aglutinante en forma disuelta para generar gránulos de aglutinante-sustrato.

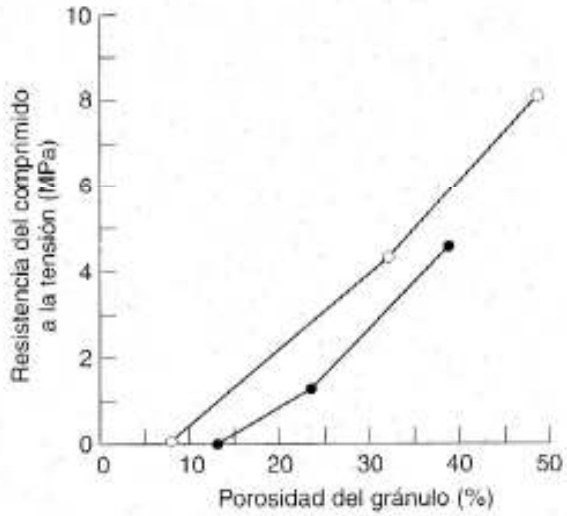


Figura 27.37 Resistencia a la tensión de los comprimidos formados por gránulos de varias porosidades y dos formas distintas. Círculos blancos: gránulos irregulares. Círculos negros: gránulos prácticamente esféricos. (Tomado de Johansson, B y Alderborn, G. Datos no publicados.)

Una mayor cantidad de aglutinante puede conseguir una mayor compactibilidad, pero no es la norma general. La importancia que tiene la presencia del aglutinante para la compactibilidad de este tipo de gránulos puede explicarse de dos formas. En primer lugar, se ha sugerido que los enlaces intergranulares que afectan a las superficies de gránulos recubiertos por aglutinante se pueden definir como comparativamente fuertes, es decir, difíciles de romper. En segundo lugar, los aglutinantes son sustancias comparativamente más deformables, lo que puede reducir la resistencia al cizallamiento durante la compresión de todo el gránulo, y de esta manera, facilitar su deformación durante la compresión. Se ha llegado a proponer un mayor grado de deformación del gránulo para aumentar su compactibilidad, por lo que el aglutinante podría tener una doble función en la compactibilidad de los gránulos, es decir, aumentar la deformación del gránulo y aumentar la resistencia de los enlaces. La combinación de materiales de relleno de cara a la dureza y dimensiones de las partículas puede afectar a la resistencia al cizallamiento durante la compresión y, en consecuencia, a las propiedades de deformación de los gránulos durante la compresión, si se obvia la presencia del aglutinante en los gránulos.

La preparación de los gránulos de aglutinante-sustrato normalmente tiene la intención de diseminar el aglutinante homogéneamente por todo el gránulo, es decir, todas las partículas de sustrato quedan más o menos cubiertas por una capa de aglutinante. Sin embargo, es posible que el aglutinante se concentre en regiones diferentes dentro de los gránulos, por ejemplo, por la migración del disolvente durante el secado. En la bibliografía se ha planteado la importancia que tiene una distribución relativamente homogénea frente a la localización periférica del aglutinante, es decir, la concentración en la superficie del gránulo, argumentándose que una localización periférica del aglutinante en los gránulos antes de la compresión debería ser una ventaja, ya que de este modo se puede aprovechar mejor el aglutinante para formar los enlaces intergranulares. No obstante, también se ha argumentado en sentido contrario, es decir, la distribución homogénea del aglutinante es una ventaja para la compactibilidad de los gránulos. Esta observación se explicó asumiendo que, debido a la alta deformación y cierto grado de desgaste que sufren los gránulos durante la compresión, se formarán nuevas superficies extragranulares que tienen su origen en el interior del gránulo. Cuando el aglutinante se distribuye homogéneamente, estas superficies formadas durante la compresión mostrarán también una alta capacidad de enlace.

La Figura 27.38 muestra las propiedades físicas de los gránulos que afectan a su compactibilidad.

Compactación mezclas binarias

La mayoría del trabajo de base sobre compactación del polvo se ha desarrollado con polvos de un componente aunque, evidentemente, tiene gran interés desarrollar otros conocimientos que permitan predecir la compactibilidad de muestras de polvos a partir de la información relacionada con el comportamiento de compactación de cada componente por separado. En este contexto, las mezclas de polvo de dos componentes, o mezclas binarias, son el sistema de elección para los estudios farmacéuticos. Las mezclas binarias pueden ser de dos tipos: mezclas físicas simples, es decir, mezclas casi aleatorias de partículas y mezclas interactivas (ordenadas). La mayoría de los estudios efectuados en este contexto son empíricos, aunque los modelos de compactación de las mezclas de polvo binario no lo son.



Figura 27.38 Resumen de las propiedades físicas de los gránulos importantes para su compactibilidad.

En cuanto a las mezclas binarias simples, la importancia que tienen las proporciones relativas de cada componente se ha estudiado por su relación con la compactibilidad del componente aislado respectivo. La mezcla puede mostrar un cambio de compactibilidad, como se puede predecir proporcionalmente a partir de la compactibilidad de los polvos por separado, pero también se han descrito desviaciones de esta relación lineal, tanto positivas como negativas. Un comportamiento no lineal de este tipo se explica por las diferencias existentes entre las propiedades mecánicas y adhesivas de los componentes.

Se han estudiado las mezclas interactivas, en especial su compactibilidad después de la mezcla de lubricantes y aglutinantes secos. Con respecto al efecto reductor de la resistencia del comprimido que tiene un lubricante mezclado con partículas sólidas, depende de la cobertura de la superficie por la película del lubricante que se obtenga durante el mezclado, de las propiedades de compactación del lubricante en sí mismo y del comportamiento ante la compresión de las partículas de sustrato. La sensibilidad al lubricante, también conocida como capacidad de dilución, parece estar fuertemente relacionada con la propensión a la fragmentación de las partículas de sustrato, como ya se ha comentado.

En cuanto al efecto de aumentar la resistencia del comprimido con un aglutinante seco mezclado con partículas sólidas, parece que los factores controlan la compactibilidad de la mezcla del aglutinante seco son similares a los que actúan con la mezcla de lubricante, es decir, el grado de cobertura de la superficie de la partícula de sustrato, la capacidad de unión y deformabilidad del aglutinante seco y la propensión a la fragmentación de las partículas de sustrato (Figura 27.39).

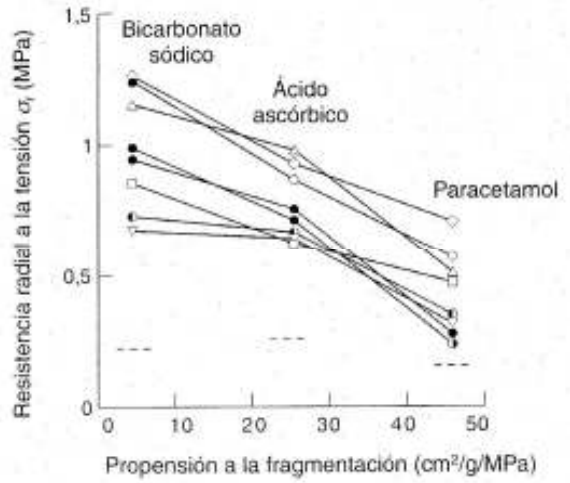


Figura 27.39 Resistencia a la tensión de los comprimidos formados a partir de tres sustratos de diferentes propensiones a la fragmentación en mezclas binarias con algunos aglutinantes secos en micropartículas, como celulosa microcristalina, metilcelulosa y polivinilpirrolidona de distintos tamaños de partículas. Las líneas de puntos representan la resistencia a la tensión de los comprimidos formados a partir de los sustratos solos. (Tomado de Nyström, C y Glazer M, Int J Pharm 23, 255, 1985.)

La capacidad de dilución de las mezclas interactivas entre los gránulos y los lubricantes o los aglutinantes secos parece estar relacionada con el grado de deformación de los gránulos que se someten a la compresión, es decir, un alto grado de deformación dará una menor sensibilidad al lubricante, pero también un efecto menos positivo a un aglutinante seco.

REFERENCIAS

Adams, M.J., Mullier, M.A., Seville, J.P.K. (1994) Agglomerate strength measurement using a uniaxial confined compression test. Powder Technol., 78, 5.

Eriksson, M. and Alderborn, G. (1995) The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction. Pharm. Res. 12, 1031.

Hiestand, E.N. (1996) Rationale for and the measurement of tableting indices. In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology (eds. Alderborn, G. and Nyström, C.), p. 219, Marcel Dekker Inc., New York.

Kendall, K. (1988) Agglomerate strength. Powder Metall., 31, 28.

Leuenberger, H. (1982) The compressibility and compactability of powder systems. Int. J. Pharm. 12, 41.

Roberts, R. and Rowe, R. (1985) The effect of punch velocity of the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37, 377.

Sebhatu, T. and Alderborn, G. (1999) Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. Eur. J. Pharm. Sci. 8, 235.

BIBLIOGRAFÍA

Alderborn, G. and Nyström, C. (1996) Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Marcel Dekker Inc., New York.

Alderborn, G., Pasanen, K., and Nyström, C. (1985) Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets, Int. J. Pharm., 23, 79.

Al-Nasassrah, M.A., Podczeck, F. and Newton, J.M. (1998) The effect of an increase in chain length on the mechanical properties of polyethylene glycols. Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 31.

Armstrong, N.A. (1982) Causes of tablet compression problems. Mfg Chem. October 62.

Banakar, U.V. (1992) Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker, Inc., New York.

Chien, Y.W. (1992) Novel Drug Delivery Systems, 2nd edition. Marcel Dekker, Inc., New York.

Chulia, D., Deleuil, M. and Pourcelot, Y. (1991) Powder Technology and Pharmaceutical Processes (Handbook of Powder Technology, vol. 9). Elsevier, Amsterdam.

Duberg, M. and Nyström, C. (1986) Studies on direct compression of tablets. XVII. Porosity–pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. Powder Technol. 46, 67.

Eriksson, M. and Alderborn, G. (1994) Mechanisms of post-compaction changes in tensile strength of sodium chloride compacts prepared from particles of different dimensions. Int. J. Pharm. 109, 59.

European Pharmacopoeia 3rd edition 1997. Council of Europe, Strasbourg.

Hölzer, A.H. and Sjögren, J. (1981) Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties. Acta Pharm. Suec. 18, 139.

Lieberman, H.A., Lachman, L. and Schwartz, J.B. (1989) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (2nd edition, volumes 1–3). Marcel Dekker, Inc, New York.

Nyström, C. and Glazer, M. (1985) Studies on direct compression of tablets. XIII. The effect of some dry binders on the tablet strength of compounds with different fragmentation propensity. Int. J. Pharm. 23, 255.

Podczeck, F. (1998) Particle–particle Adhesion in Pharmaceutical Powder Handling. Imperial College Press, London.

Sandell, E. (1993) Industrial Aspects of Pharmaceutics. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm.

Stanley-Wood, N.G. (1983) Enlargement and Compaction of Particulate Solids. Butterworths, London.

28

Recubrimiento de comprimidos y multipartículas

John Hogan

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Definición 441
Tipos de recubrimiento de comprimidos 441
Razones para recubrir los comprimidos 442

Recubrimiento pelicular 442
Descripción del proceso 442
Formulación de la suspensión de recubrimiento 443
Características ideales de un polímero para recubrimiento pelicular 443
Solubilidad 443
Viscosidad 443
Permeabilidad 443
Propiedades mecánicas 443
Tipos de polímeros disponibles 443
Derivados de celulosa 443
Copolímeros de éster aminometacrilato 443
Dispersiones de polímeros en agua 443
Plastificantes 444
Colorantes 444
Disolventes 444
Detalles del proceso 444
Requisitos básicos del proceso de recubrimiento pelicular 444
Características ideales de los comprimidos con cubierta pelicular 445
Defectos de recubrimiento 445

Recubrimiento con azúcar 445
Etapas de la producción de comprimidos recubiertos con azúcar 445
Detalles del proceso 446
Características ideales de los comprimidos recubiertos con azúcar 446
Defectos de recubrimiento 446

Recubrimiento a presión 446

Recubrimientos funcionales 447
Recubrimientos de liberación controlada 447
Tipos de multipartículas 447
Granulados extraídos o en esferas (esferonizados) 447
Perlas de azúcar (Non-pareils) 447
Mecanismos de liberación del fármaco desde las multipartículas 447
Difusión 447
Erosión 447
Ósmosis 448
Recubrimiento entérico 448
Recubrimiento entérico pelicular 448
Recubrimiento entérico con azúcar 448

Patrones para los comprimidos recubiertos 448

Referencias 448

Bibliografía 448

DEFINICIÓN

El recubrimiento de comprimidos es la aplicación de un material de recubrimiento en el exterior de un comprimido con la intención de aportar ventajas y propiedades a la forma posológica con respecto a la variedad no recubierta.

En el sentido más amplio, la tecnología también se aplica a sistemas de multipartículas destinados a las aplicaciones de liberación modificada y en un sentido más restringido se aplican los recubrimientos a las cápsulas de cubierta dura y a las elásticas blandas.

Tipos de recubrimiento de comprimidos

Actualmente se utilizan tres tipos principales:

- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento con azúcar.
- Recubrimiento por presión.

Entre ellos, el recubrimiento pelicular es la técnica principal y prácticamente todos los productos recubiertos de nueva aparición en el mercado llevan una cubierta pelicular. El recubrimiento con azúcar es la tecnología más tradicional y no ha sido objeto de un verdadero desarrollo en los últimos años. Sin embargo, respecto de

la producción total de comprimidos recubiertos, aún tiene una cierta importancia económica.

Razones para recubrir los comprimidos

Las razones por las que se recubren los comprimidos son variadas y las principales se pueden resumir en:

1. Los componentes pueden necesitar protección frente al entorno, en particular la luz y la humedad.
2. Muchos fármacos tienen un sabor amargo o de otro tipo desagradable y el recubrimiento es una forma de enmascarar estos sabores. Los comprimidos que se recubren son también algo más fáciles de tragar que los no recubiertos.
3. Los recubrimientos con color también enmascaran las diferencias entre lotes del aspecto de las materias primas y, por tanto, evitan que el paciente se preocupe por el aspecto diferente de los comprimidos.

Los factores 2 y 3 facilitan el cumplimiento de las pautas posológicas por parte del paciente.

4. Se puede optimizar el color y brillo del recubrimiento para facilitar su atractivo de venta o reforzar la identificación de una marca comercial.
5. Los recubrimientos de color facilitan la identificación rápida del producto por el fabricante, el farmacéutico y el paciente.
6. El recubrimiento de los comprimidos facilita su manipulación en los equipos de llenado y envasado de alta velocidad. Proporciona una resistencia mecánica añadida al núcleo del comprimido. Además, reduce la contaminación cruzada en la planta de fabricación, ya que el recubrimiento elimina el «empolvado» de los comprimidos.
7. Los recubrimientos peliculares funcionales se usan para aportar propiedades entéricas o de liberación controlada al comprimido recubierto o, con mayor frecuencia, para recubrir multipartículas (véase más adelante).

RECUBRIMIENTO PELICULAR

Ésta es la técnica más moderna y más utilizada en general para el recubrimiento de comprimidos. Casi todos los productos recubiertos que se introducen ahora en el mercado llevan cubierta pelicular y no un recubrimiento de azúcar, por las causas que se exponen en la Tabla 28.1.

Descripción del proceso

El recubrimiento pelicular implica el depósito, habitualmente por un método de vaporización, de una película fina de un polímero que rodea al núcleo del comprimido. Es posible usar los equipos de rotación convencionales, pero suelen usarse equipos especializados para sacar partido de los tiempos rápidos de recubrimiento y del alto grado de automatización que se pueden alcanzar.

El líquido de recubrimiento (en solución o suspensión) contiene un polímero en un medio líquido idóneo junto a otros componentes, como pigmentos y plastificantes. Esta solución se vaporiza sobre el lecho rotatorio de mezcla de los comprimidos o el lecho fluido. Las condiciones de secado permiten eliminar el disolvente dejando un depósito fino del material de recubrimiento alrededor de cada núcleo de comprimido.

Tabla 28.1 Principales diferencias entre el recubrimiento con azúcar y pelicular

Características	Recubrimiento con azúcar	Recubrimiento pelicular
Comprimidos		
Aspecto	Redondeados con un grado alto de brillo	Retiene el color del núcleo original Habitualmente no son tan brillantes como los recubrimientos con azúcar
Aumento de peso por los materiales de recubrimiento	30-50%	2-3%
Logo o líneas de «rotura»	No es posible	Es posible
Otras formas posológicas sólidas	Recubrimiento posible, pero poca importancia en la industria	El recubrimiento de multipartículas es muy importante en las formas de liberación modificada
Proceso		
Etapas	Proceso de varias etapas	Habitualmente una sola etapa
Tiempo habitual de recubrimiento del lote	Ocho horas, pero es fácil que se prolongue	1,5-2 horas
Recubrimientos funcionales	No suele ser posible añadirlos al recubrimiento entérico	Fácilmente adaptable a la liberación controlada

Formulación de la suspensión de recubrimiento

Habitualmente, contiene:

- Polímero.
- Plastificante.
- Colorantes.
- Disolvente.

Características ideales de un polímero para recubrimiento pelicular

Solubilidad

Para el recubrimiento pelicular convencional, el polímero debe tener una buena solubilidad en líquidos acuosos para facilitar la disolución del principio activo a partir de la forma posológica definitiva, aunque se elegirá un sistema de polímero de baja solubilidad en agua o permeabilidad al agua cuando se requiera una acción de liberación modificada.

Viscosidad

En general, los polímeros deben tener una baja viscosidad a una concentración dada, lo que permitirá la vaporización sencilla y sin problemas de sus soluciones en un equipo industrial de recubrimiento pelicular.

Permeabilidad

El recubrimiento pelicular puede usarse para optimizar el periodo de validez de un comprimido, ya que algunos polímeros son barreras eficaces frente a la permeabilidad del vapor de agua u otros gases en la atmósfera. Estas propiedades varían ampliamente en cada polímero.

Propiedades mecánicas

El polímero elegido en particular para una formulación de recubrimiento pelicular debe ser uno que tenga una resistencia adecuada para soportar el impacto y la abrasión que se va a encontrar durante su manipulación habitual. El desarrollo de grietas y otras imperfecciones del recubrimiento indicarán que su resistencia es insuficiente.

Evidentemente, el polímero elegido también debe cumplir con los requisitos actuales legales y de la farmacopea que sean relevantes para el área de comercialización prevista.

Tipos de polímeros disponibles

Derivados de celulosa

La mayoría son éteres sustituidos de celulosa.

La ***hidroxipropilmetilcelulosa*** es la más utilizada entre todos los polímeros de celulosa (Figura 28.1). Es soluble en medios acuosos y forma películas que se posan por procedimientos mecánicos y son relativamente fáciles de aplicar. La película resultante puede ser transparente o coloreada con pigmentos autorizados. El polímero se trata en monografías en las principales farmacopeas internacionales.

Otros derivados de celulosa que se usan para el recubrimiento pelicular son metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Copolímeros de éster aminometacrilato

Básicamente, estos polímeros son insolubles en agua en un pH menor de 4, pero en un medio neutro o alcalino las películas se solubilizan hinchándose y aumentando su permeabilidad. Para las formulaciones sencillas, la disgregación del recubrimiento se puede optimizar incorporando materiales hidrosolubles y también almidones. Químicamente, un ejemplo es el polímero poli(butilmetacrilato) (2-dimetilaminoetil) metacrilato metilmetacrilato.

Para los recubrimientos diseñados para permitir la liberación modificada de la forma posológica definitiva, se usan polímeros más insolubles en agua como etilcelulosa y los copolímeros de metacrilato de amonio. Otro grupo más de polímeros está diseñado para proporcionar una protección entérica a la forma posológica, efecto que se consigue con un polímero que tenga selectividad por determinados pH, siendo insoluble en el entorno de pH bajo del estómago, pero haciéndose soluble cuando se alcanza el pH más alto del duodeno y de la porción distal del sistema gastrointestinal.

Dispersiones de polímeros en agua

Industrialmente, es frecuente encontrar las dispersiones especializadas de los polímeros insolubles en agua como etilcelulosa y copolímeros de metacrilato de amonio para

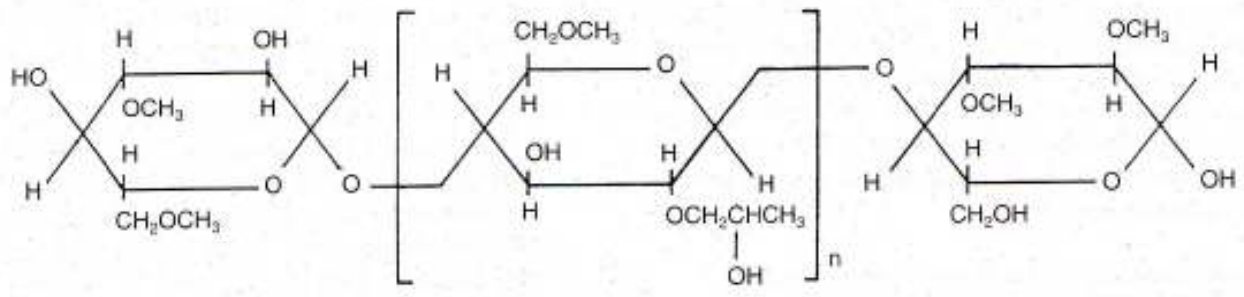


Figura 28.1 Hidroxipropilmetilcelulosa.

su uso en el medio acuoso en el recubrimiento de esferas y gránulos para preparados de liberación modificada (Zhang y cols., 1989). La ventaja de esos materiales es que permiten el procesamiento acuoso de polímeros que, si no, serían insolubles en agua, con los consiguientes beneficios de este método de procesamiento (véase «Disolventes», más adelante).

Plastificantes

Los plastificantes se añaden habitualmente a las formulaciones de recubrimiento pelicular para modificar las propiedades físicas del polímero y hacerlo más utilizable. Su capacidad para disminuir la falta de brillo de la película es una propiedad importante y, en general, se acepta que el mecanismo por el cual los plastificantes ejercen su acción consiste en interponerse a escala molecular entre las hebras del polímero. Con ello, se consigue que las hebras de polímero se desplacen más fácilmente y que actúe de una forma más maleable.

Ejemplo de plastificantes son:

- Polialcoholes, como polietilenglicol 400.
- Ésteres orgánicos, como dietilftalato.
- Aceites y glicéridos, como el aceite de coco fraccionado.

En general, en los sistemas de vaporización de base acuosa sólo se pueden usar plastificantes miscibles en agua.

Colorantes

Cualquier colorante permitido en una fórmula de recubrimiento pelicular contiene invariablemente colores insolubles en agua (pigmentos). Los pigmentos tienen ciertas ventajas con respecto a los colores hidrosolubles: tienden a ser químicamente más estables frente a la luz, proporcionan una opacidad mejor y un mejor poder de cobertura y optimizan la impermeabilidad de una película dada ante el vapor de agua.

Ejemplos de colorantes son:

- Pigmentos de óxido de hierro.
- Dióxido de titanio.
- Pigmentos de aluminio.

Disolventes

Tras el desarrollo inicial del recubrimiento pelicular en la década de 1950, los polímeros utilizados se disolvían invariablemente en un disolvente orgánico. Las técnicas modernas actuales se basan en el agua como disolvente por los inconvenientes importantes que se descubrieron rápidamente cuando se utilizaron los disolventes orgánicos. A continuación, se comentan algunas desventajas que tiene el empleo de los disolventes orgánicos en el proceso (véase también Hogan, 1982).

1. *Medioambientales:* la ventilación del vapor del disolvente orgánico no tratado hacia la atmósfera es ecológicamente inaceptable y la eliminación eficiente del vapor del disolvente desde el efluente gaseoso es cara.
2. *Seguridad:* los disolventes orgánicos suponen un riesgo de explosión, incendio y toxicidad para los operarios de la planta.
3. *Financieros:* el uso de disolventes orgánicos obliga a la construcción de instalaciones a prueba de incendios y explosiones. El coste de los ingredientes también es comparativamente más alto y hay que tener en cuenta los costes de almacenamiento y control de calidad asociados.
4. *Residuos del disolvente:* en un proceso dado, debe investigarse la cantidad de disolvente orgánico residual. Con el aumento de la presión legal, será un área de mayor control en el futuro.

Detalles del proceso

La inmensa mayoría de los comprimidos con cubierta pelicular se genera en un proceso que implica la atomización (vaporización) de la solución o suspensión de recubrimiento sobre el lecho de comprimidos.

Algunos equipos adecuados para el recubrimiento pelicular son los siguientes:

- Accela Cota, Manesty Machines, Liverpool, Reino Unido.
- Hi-Coater, Freund Company, Japón.
- Driacoater, Driham Metallprodukt GmBH, Alemania.
- HTF/150, GS, Italia.
- IDA, Dumoulin, Francia.

Otras unidades que actúan con el principio del lecho fluido son:

- Aeromatic-Fielder, Suiza y Reino Unido.
- Glatt AG, Suiza y Alemania.

La Figura 28.2 muestra una de las piezas más utilizadas del equipo de recubrimiento pelicular, el Accela Cota.

Requisitos básicos del proceso de recubrimiento pelicular

Estos requisitos fundamentales son más o menos independientes del tipo real del equipo que se usa y son:

1. Medios adecuados de atomización del líquido vaporizado para su aplicación sobre los núcleos de los comprimidos.
2. La mezcla y agitación adecuadas del lecho del comprimido. El recubrimiento con vaporización se basa en que cada núcleo atraviese el área de vaporización, procedimiento distinto del utilizado en el recubrimiento con azúcar, donde cada aplicación se dispersa de comprimido en comprimido antes del secado.

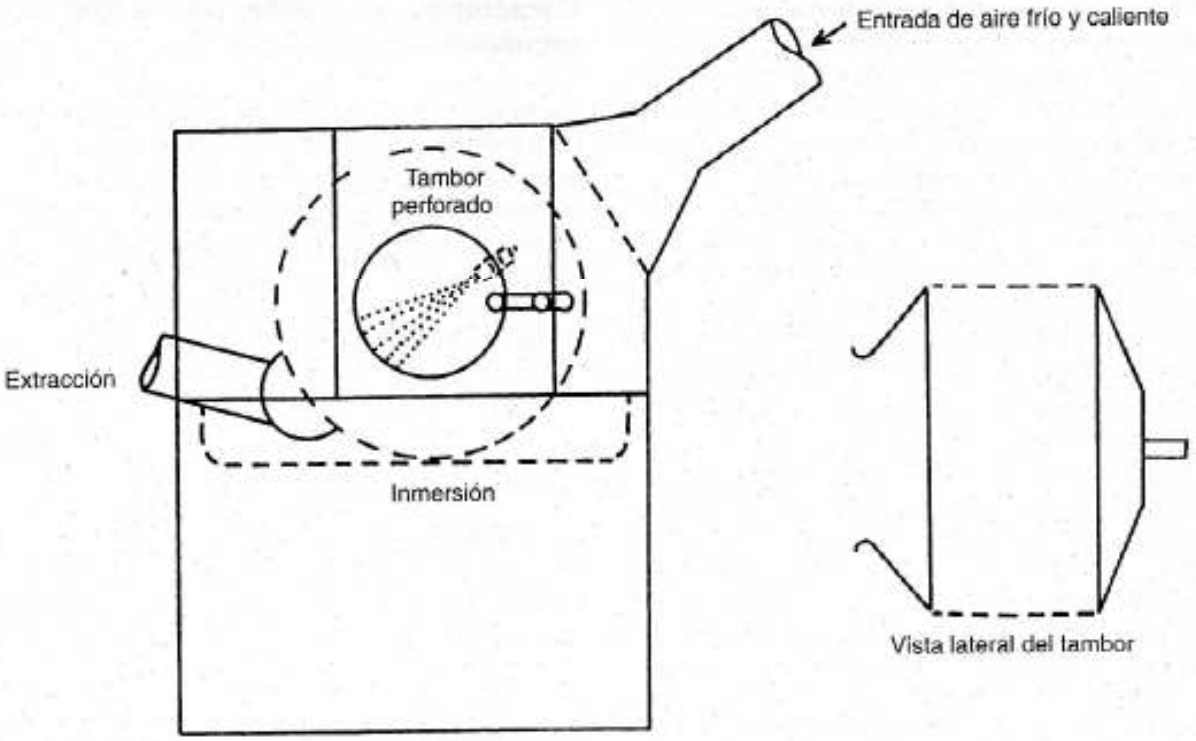


Figura 28.2 Accela Cota.

3. La entrada de calor suficiente en forma de aire para el secado para proporcionar el calor latente de evaporación del disolvente, lo que es particularmente importante en la vaporización de base acuosa.
4. Unas buenas instalaciones de ventilación para eliminar el aire cargado de polvo y disolvente.

Características ideales de los comprimidos con cubierta pelicular

Los comprimidos con cubierta pelicular deben mostrar una cobertura homogénea de la película y el color. No debe haber desgastes en los bordes o coronas, los logotipos y las líneas de partición deben ser evidentes y no estarán rellenas y el comprimido debe cumplir con las especificaciones del producto terminado y con cualquier otro requisito del compendio.

Defectos de recubrimiento

Se deben a dos causas distintas:

1. *Procesamiento:* por ejemplo, unas condiciones de secado inadecuadas permitirán que el recubrimiento depositado previamente sobre la superficie del comprimido se pegue en los comprimidos vecinos. Cuando se separan, se mostrará la superficie del núcleo subyacente.
2. *Defectos de formulación:* el agrietamiento de la película o «formación de puentes» entre las líneas de rotura son ejemplos de este tipo. Después de tener en cuenta las propiedades mecánicas de la película, un cambio en la formulación solucionará el problema casi siempre (Rowe, 1981).

RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR

El recubrimiento con azúcar se considera el método tradicional de recubrimiento de comprimidos e implica la aplicación sucesiva de soluciones de sacarosa sobre los núcleos del comprimido con equipos de recubrimiento adecuados. Se ha utilizado mucho un equipo de tambores convencionales con la aplicación manual del jarabe, aunque ahora están destacando los equipos más especializados con métodos automatizados. En la Tabla 28.1 se comparan los métodos de recubrimiento con azúcar y con película.

Etapas de la producción de comprimidos recubiertos con azúcar

El recubrimiento con azúcar es un proceso de varias etapas que se puede dividir en los pasos siguientes:

1. Sellado de los núcleos de los comprimidos.
2. Subrecubrimiento.
3. Alisamiento.
4. Coloración.
5. Pulido.
6. Impresión.

Inicialmente, los núcleos del comprimido que van a recibir el azúcar se sellan mediante la aplicación de un

polimero impermeable al agua, precisamente para evitar la entrada de ésta en su interior. Tradicionalmente, se ha usado Shellac para este propósito y, en realidad, todavía se usa mucho actualmente, aunque hay materiales más fiables, como el acetato de celulosa ftalato y el polivinilacetato ftalato, que se están ganando su lugar.

Para conseguir el perfil redondeado típico de los comprimidos recubiertos con azúcar, el núcleo sellado del comprimido debe ir acumulando recubrimiento hasta conseguir el perfil deseado. Este proceso de subrecubrimiento habitualmente se realiza añadiendo agentes formadores de masa, como el carbonato cálcico o el talco, a las soluciones de sacarosa que se aplican. También se añade una goma, como la goma arábiga.

Después de obtener el perfil adecuado, los comprimidos subrecubiertos tendrán casi con seguridad una superficie rugosa que debe alisarse antes de comenzar la siguiente etapa. Para ello, se añaden algunas capas de jarabe de sacarosa.

Casi todos los comprimidos recubiertos con azúcar tienen color, ya que el aspecto estético se considera muy importante en esta forma posológica. Los pigmentos utilizados son los permitidos por la legislación nacional del país en el que se van a comercializar.

Después de la etapa de recubrimiento con color, los comprimidos requerirán una etapa independiente de abrillantado para que adquieran un aspecto aceptable. Se pueden usar varios métodos en este proceso, pero habitualmente se usan cera de abeja y cera de carnauba.

Para facilitar su identificación, los comprimidos recubiertos con azúcar se imprimen habitualmente con el logotipo o código del fabricante. El uso de monogramas indentados para este propósito, como se hace en los comprimidos con cubierta pelicular, no sería viable porque el considerable grosor que tiene el recubrimiento de azúcar obliteraría las marcas del núcleo. El proceso de impresión consiste en una impresión en offset con tintas comestibles especiales, aunque el procesado con chorro de tinta está comenzando a aplicarse.

Detalles del proceso

Habitualmente, los comprimidos se recubren con azúcar siguiendo el método del tambor. La forma más sencilla consistiría en un tambor tradicional de recubrimiento con un suministro de aire de secado (preferiblemente de temperatura variable y controlada por un termostato) y un extractor asistido por un ventilador para eliminar el aire cargado de polvo y humedad.

Los métodos que permiten aplicar el jarabe de recubrimiento son el método manual con un cazo y el control automático. En los equipos modernos existen formas de control automático para la aplicación de los jarabes de recubrimiento.

En general, en las técnicas de recubrimiento con azúcar puede usarse el equipo que se comentó al hablar del recubrimiento pelicular, con las modificaciones adecuadas.

Características ideales de los comprimidos recubiertos con azúcar

En primer lugar, los comprimidos deben cumplir con las especificaciones del producto terminado y con cualquier otro requisito adecuado del compendio. Lo ideal es que los comprimidos recubiertos con azúcar tengan un perfil perfectamente redondeado y liso con una cobertura de color homogénea. La mayoría de los fabricantes sacan partido del aspecto estético de los comprimidos recubiertos con azúcar y los pulen con un gran brillo. Cualquier impresión debe ser diferenciable, sin manchas o fracturas de impresión.

Defectos de recubrimiento

Habitualmente se asocian con defectos del proceso, como la rotura del recubrimiento durante el almacenamiento, que aparecen como consecuencia de un secado inadecuado durante la aplicación del mismo.

RECUBRIMIENTO A PRESIÓN

La tecnología del recubrimiento a presión difiere radicalmente de las técnicas de recubrimiento pelicular y recubrimiento con azúcar que se acaban de describir. El recubrimiento a presión implica la compactación de un material granular rodeando un núcleo ya preformado (Figura 28.3) usando un equipo de compresión similar al usado para el núcleo, como un equipo Manesty Drycota.

Actualmente, el recubrimiento a presión se usa principalmente para separar materiales químicamente incompatibles, colocando uno o más en el núcleo y los demás en la capa de recubrimiento. Sin embargo, todavía queda una superficie de contacto entre las dos capas. En los casos en los que aún este pequeño contacto sea importante, el proceso de recubrimiento a presión puede tener una etapa más, ya que es posible aplicar dos recubrimientos a presión sobre el núcleo de un comprimido si se usa el equipo adecuado, como el Manesty Bicota. Este equipo produce comprimidos con recubrimiento a presión con una separación perfecta entre el núcleo activo y el recubrimiento, al estar los dos separados por una capa intermedia inerte.

La formulación y procesado de la capa de recubrimiento requieren algunas precauciones. La presencia de aglomerados de gránulos grandes o de tamaño irregular provocará

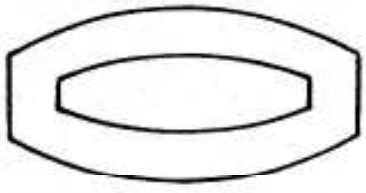


Figura 28.3 Compactación de un material granular rodeando un núcleo ya preformado.

que el núcleo se incline al llegar a la segunda matriz utilizada para la compresión del recubrimiento, por lo que es posible que el recubrimiento sea incompleto y que el núcleo quede visible en la superficie del comprimido.

Las desventajas del proceso derivan de la complejidad relativa de los mecanismos usados en el equipo de compresión.

RECUBRIMIENTOS FUNCIONALES

Todos los recubrimientos descritos anteriormente se han diseñado para enmascarar el sabor, para facilitar la identificación o por muchas de las otras razones que hemos comentado anteriormente para el recubrimiento de los comprimidos. No obstante, hay varios recubrimientos que también ejercen una función farmacéutica, como permitir la liberación controlada o entérica de la forma posológica.

Recubrimientos de liberación controlada

Los recubrimientos peliculares son una forma muy eficaz de permitir la liberación controlada de un comprimido o, más habitualmente, de un sistema multipartículas. Después del recubrimiento estas partículas se introducen en cápsulas de gelatina dura, o a veces se comprimen directamente en comprimidos por un proceso que permite la rotura mínima de la película. Los recubrimientos utilizados son polímeros de una solubilidad o permeabilidad limitada al agua, como etilcelulosa y derivados modificados de acrilato.

Para los comprimidos de liberación controlada se prefieren las multipartículas, conocidas habitualmente como microesferas o cuentas, con respecto a los comprimidos convencionales que no se disgregan, debido a varios factores:

1. Su pequeño tamaño (habitualmente, 0,7-2 mm) les permite atravesar el esfínter pilórico estenosado y distribuirse a lo largo del tracto gastrointestinal. Con este comportamiento se supera la desventaja que tienen los comprimidos enteros de un paso más bien irregular a través del tracto gastrointestinal y una absorción también irregular, en consecuencia.
2. Los comprimidos enteros que no se disgregan pueden alojarse con restricciones en el tracto gastrointestinal, por lo que pueden provocar daño ulcerativo a la mucosa gástrica a medida que la solución del fármaco se libera del comprimido. Debido a su pequeño tamaño, esto no es un problema para las microparticulas.
3. En caso de que una cuenta o microesfera fracase y no libere todo su contenido de una vez, el paciente no quedará expuesto a ningún riesgo indebido, lo que ciertamente no es el caso si fracasa un comprimido no disgregante, en cuyo caso las consecuencias pueden ser graves.

Tipos de multipartículas

Granulados extraídos o en esferas (esferonizados)

Se producen en equipos de granulación modificados, extruyéndose el granulado del fármaco a través de una malla u otro dispositivo a presión para formar pequeños gránulos que después adquieren la forma esférica.

Perlas de azúcar (Non-pareils)

Se trata de esferas de sacarosa que se recubren con el fármaco más un adhesivo y un polímero hidrosoluble (Figura 28.4). Después de su formación y los pasos necesarios, como el secado, pueden recubrirse con el recubrimiento de liberación controlada.

Mecanismos de liberación del fármaco desde las multipartículas

Después de la liberación de las microesferas recubiertas de la cápsula o comprimido de cubierta dura, el fármaco se libera según un patrón predeterminado en el tiempo. Los mecanismos que se describen a continuación explican cómo puede lograrse este objetivo (para más detalles, véase Capítulo 20).

Difusión

Al entrar en contacto con los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal, el agua entrará dentro de la partícula por difusión. Se producirá la disolución del fármaco y difundirá a través del recubrimiento de liberación controlada hacia el exterior. La cinética del proceso dependerá de cuál sea el paso que controla la velocidad, la disolución del fármaco o la difusión de la solución de fármaco a través del recubrimiento.

Erosión

Algunos recubrimientos se pueden diseñar para erosionarse gradualmente en el tiempo, liberando así el fármaco contenido dentro de las microesferas.

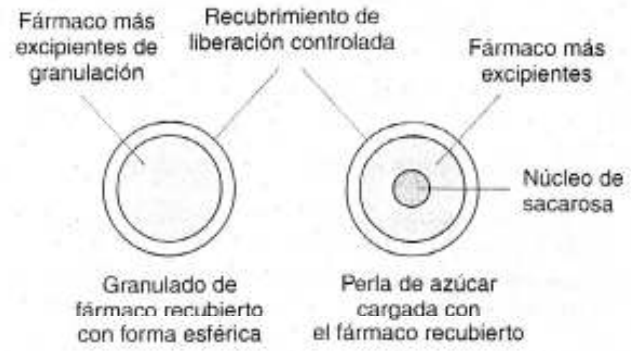


Figura 28.4 Diferencias entre los tipos de multipartículas.

Ósmosis

Al permitir que el agua entre en las circunstancias correctas, se puede acumular la presión osmótica en el interior de la microesfera. En caso de que el recubrimiento contenga imperfecciones y grietas microscópicas, la solución del fármaco se verá forzada a salir de la microesfera hacia el exterior.

Recubrimiento entérico

Esta técnica se usa para proteger al núcleo del comprimido, de forma que no se disgregue en el medio ácido del estómago por las razones siguientes:

1. Impedir que el ácido ataque los principios activos inestables en medio ácido.
2. Proteger al estómago del efecto irritante de algunos fármacos.
3. Facilitar la absorción de un fármaco que se absorbe preferentemente en un territorio distal al estómago.

Los siguientes polímeros son los más utilizados para el recubrimiento entérico:

- Acetato de celulosa ftalato.
- Polivinilacetato ftalato.
- Derivados de acrilato adecuado.

Como poseen grupos libres de ácido carboxílico en la estructura del polímero, tienen un perfil de disolución diferencial según el pH, siendo casi insolubles en medio acuoso de pH bajo pero con un incremento brusco y bien definido de su solubilidad a medida que aumenta el pH hasta un valor específico, por ejemplo, 5,2 en el caso de acetato de celulosa ftalato.

El recubrimiento entérico se puede conseguir con las técnicas de recubrimiento con azúcar y con los recubrimientos peliculares.

Recubrimiento entérico pelicular

Los polímeros entéricos mencionados pueden formar una película directa en el proceso de recubrimiento pelicular. El peso del polímero entérico debe ser suficiente para garantizar un efecto entérico eficiente, normalmente será el doble o el triple del requerido para un recubrimiento pelicular normal.

Recubrimiento entérico con azúcar

El recubrimiento de sellado se modifica para incluir uno de los polímeros entéricos en cantidad suficiente para aprobar la prueba entérica de disgregación. Los pasos de subrecubrimiento y consiguiente recubrimiento siguen el proceso convencional del recubrimiento con azúcar.

PATRONES PARA LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La farmacopea europea tiene unos requisitos similares para los comprimidos recubiertos y no recubiertos, siendo las diferencias entre ambos:

1. Los comprimidos con recubrimiento pelicular deben cumplir con la prueba de uniformidad de la masa ***a menos que esté justificado lo contrario y así se autorice.***
2. Los comprimidos con recubrimiento película cumplen con la prueba de disgregación de comprimidos no recubiertos, excepto en que el aparato funciona durante 30 minutos. El requisito para los comprimidos con recubrimiento que no sea de tipo pelicular se modifica para incluir un periodo de funcionamiento de 60 minutos. Además, la prueba debe repetirse usando HCl 0,1 N en el caso de que alguno de los comprimidos no se disgregue en presencia de agua.

REFERENCIAS

Hogan, J.E. (1982) Solvent versus aqueous film coating. *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr*, **3**, 7.

Rowe, R.C. (1981) The cracking of film coatings on film coated tablets – a theoretical approach with practical implications. *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 423.

Zhang, G., Schwartz, J.B., Schnaare, R.L. (1989) 6th Int. Symp. Controlled Release of Bioactive Materials, Chicago.

BIBLIOGRAFÍA

Aulton, M.E., Abdul-Razzak, M.H., Hogan. J.E. (1981) The mechanical properties of hydroxypropyl methycellulose films derived from aqueous systems. Part 1: The influence of plasticisers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 7, 649.

Cole, G., Hogan, J.E., Aulton, M., eds (1995) *Pharmaceutical Coating Technology*. Taylor & Francis.

Hogan, J.E. (1983) Additive effects on aqueous film coatings. *Mfg. Chem.*, **54**, 43.

Porter, S.C. (1981) Tablet coating. *Drug Cosmetic Ind.*, May 46, June 44, Aug. 40, Sept. 50.

Rowe, R.C. (1983) Coating defects – causes and cures. *Mfg Chem.*, **54**, 49.

Melia, C.D., Washington, N., Wilson, C.C. (1994). *Multiparticulate Controlled Release Oral Dosage Forms*. Scottish Academic Press.

European Pharmacopoeia, 3rd edn. Suppl. 2000. Council of Europe, Strasbourg.

29
Cápsulas de gelatina dura

Brian Jones

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 449

Materias primas 449
Gelatina 449
Colorantes 450
Adyuvantes 450

Fabricación 451
Propiedades de las cápsulas vacías 452
Relleno de las cápsulas 452
Tamaños de las cápsulas 452
Contenido 453
Máquinas rellenadoras de cápsulas 453
Relleno de formulaciones en polvo 453
Relleno a pequeña escala 453
Relleno a escala industrial 453
Sistemas de dosificación dependientes 454
Tornillo sinfín 454
Sistemas de dosificación independientes 454
Dosificadores 454
Pistón prensador y disco dosificante 455
Máquinas rellenadoras de cápsulas instrumentadas y simuladores 455
Relleno de gránulos 455
Relleno de comprimidos 455
Relleno con semisólidos y líquidos 456

Formulación 456
Formulación en polvo 456
Formulación para facilitar el relleno 456
Formulación para facilitar la liberación de los ingredientes activos 457
Optimización de la formulación 459
Formulación para determinar el lugar de liberación 459

Referencias 460

INTRODUCCIÓN

La palabra cápsula deriva del latín *capsula,* que significa caja pequeña. Actualmente se aplica a muchos objetos, desde flores hasta naves espaciales. En farmacia esta palabra se emplea para describir un envoltorio comestible fabricado con gelatina u otro material adecuado y relleno de medicación, dando lugar a una unidad de dosificación, principalmente para uso por vía oral. Existen dos tipos de cápsulas, «duras» y «blandas»; sería mejor llamarlas «de dos piezas» en vez de duras y «de una pieza» en vez de blandas. Las cápsulas duras constan de dos piezas en forma de cilindros cerrados por un extremo: la pieza más corta, llamada «tapa», se ajusta sobre el extremo abierto de la pieza más larga, llamada «cuerpo».

MATERIAS PRIMAS

Las materias primas utilizadas para fabricar ambos tipos de cápsula son similares. Ambas contienen gelatina, agua, colorantes e ingredientes opcionales como adyuvantes y conservantes; además, las cápsulas blandas contienen diversos plastificantes. Las principales farmacopeas (europea, japonesa y norteamericana) permiten el uso de gelatina u otro material adecuado; en los últimos años las cápsulas duras se han elaborado también con hidroxipropilmetilcelulosa con el fin de conseguir una cápsula con un menor contenido hídrico (Ogura y Matsuura, 1998).

Gelatina

La gelatina es el principal componente de las cápsulas y constituye el material con el que se han elaborado tradicionalmente. Esto se debe a que la gelatina posee cinco propiedades básicas:

1. No es tóxica, se emplea ampliamente en los alimentos y es aceptada en todo el mundo.
2. Es fácilmente soluble a temperatura corporal en los líquidos biológicos.

3. Es un buen material para formar películas resistentes y flexibles. El grosor de la pared de una cápsula de gelatina dura es de alrededor de 100 μm.
4. Las soluciones de alta concentración, 40% p/v son móviles a 50 °C. Otros polímeros biológicos, como el agar, no lo son.
5. Una solución en agua o en una mezcla de agua y plastificante sufre un cambio reversible de sol a gel a una temperatura pocos grados mayor que la ambiental. Esto contrasta con otros tipos de películas para elaborar formas farmacéuticas, que requieren disolventes volátiles o gran cantidad de calor para cambiar de estado, por ejemplo las películas que envuelven los comprimidos. Estas películas se forman mediante pulverización y poseen una estructura que puede describirse como de placas solapadas, mientras que las películas de gelatina son de estructura homogénea, lo que les confiere su gran resistencia.

La gelatina es una sustancia de origen natural que no se da como tal en la naturaleza. Se elabora mediante hidrólisis del colágeno, que es el principal componente proteico de los tejidos conjuntivos (Jones, 1987). Para su preparación se emplean piel y huesos de animales. Existen dos tipos principales de gelatina: tipo A, producida por hidrólisis ácida, y tipo B, producida por hidrólisis básica. El proceso ácido tarda unos 7-10 días y se emplea sobre todo con pieles de animales, ya que requieren menos pretratamiento que los huesos. El proceso básico tarda unas 10 veces más y se emplea sobre todo con huesos bovinos. Los huesos deben ser previamente descalcificados mediante lavado con ácido, lo que da lugar a un material blando esponjoso llamado oseína; en este proceso se produce como derivado fosfato cálcico. La oseína se deja en fosos de cal viva durante varias semanas.

Tras la hidrólisis, la gelatina se extrae del material tratado utilizando agua caliente. Los primeros extractos contienen la gelatina con propiedades físicas óptimas y cuanta mayor es la temperatura, menor es la calidad. La solución de gelatina obtenida se concentra en una serie de vaporizadores y luego se enfría para formar un gel. A partir de este gel se forman por extrusión cintas que se secan en un sistema de capa fluida. El material desecado se corta en distintos tamaños y se funde para obtener los productos deseados. Las propiedades de la gelatina más importantes para los fabricantes de cápsulas son la fuerza de Bloom y la viscosidad. La fuerza de Bloom mide la rigidez del gel. Se determina preparando un gel convencional (6,66% p/v) y madurándolo a 10 °C. Se define como la fuerza en gramos necesaria para hundir un émbolo especial de 4 mm en el gel. La gelatina utilizada para elaborar cápsulas duras debe poseer una fuerza de Bloom mayor (200-250 g) que la utilizada para elaborar cápsulas blandas (150 g), ya que en el proceso de elaboración es necesaria una película más rígida.

Muchos materiales empleados para elaborar medicamentos se preparan a partir de materias primas de origen bovino, por ejemplo estearatos y gelatina. La epidemia de EEB, que comenzó en el Reino Unido, ha obligado a la UE a regular estrictamente estos productos para reducir al mínimo el riesgo de transmisión de los agentes transmisores de la encefalopatía espongiforme animal. Todas las partes del organismo bovino se han considerado infectivas y las porciones de mayor riesgo, como cerebro y médula espinal, se retiran antes de cualquier procesamiento. La normativa de la UE establece que los animales utilizados deben proceder de rebaños libres de EEB, pasar una inspección veterinaria antes y después de ser sacrificados y ser procesados según procedimientos predefinidos y por empresas de calidad asegurada. No se permite utilizar materiales procedentes de Reino Unido, Irlanda, Suiza ni Portugal. Los fármacos y medicamentos son controlados específicamente siguiendo unas directrices (CPMP/BWP/1230/98) de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMEA).

Colorantes

Pueden utilizarse colorantes de dos tipos: tintes hidrosolubles o pigmentos insolubles. Para ampliar la cantidad de colores se pueden mezclar tintes y pigmentos en forma de soluciones o suspensiones. Los tintes empleados suelen ser de origen sintético y pueden subdividirse en tintes azo (los que poseen el enlace –N = N–) y los no-azo, que proceden de diversas familias químicas. La mayoría de los tintes utilizados actualmente son de clase no-azo y los tres más frecuentes son eritrosina (E127), índigo carmín (E132) y amarillo de quinolina (E104). Se utilizan dos tipos de pigmentos: óxidos de hierro (E172), negro, rojo y amarillo y dióxido de titanio (E171), que es blanco y se utiliza para opacificar la cápsula. Los colorantes permitidos para colorear medicamentos están definidos por la legislación, que varía de un país a otro a pesar de basarse en pruebas toxicológicas (Jones, 1993). En los últimos años se ha producido una tendencia a abandonar los tintes solubles en beneficio de los pigmentos, sobre todo los óxidos de hierro, ya que no se absorben tras ser ingeridos.

Adyuvantes

La USNF aconseja usar gelatina que no contenga más de un 0,15% p/p de lauril sulfato sódico para elaborar cápsulas de gelatina dura. Esta sustancia actúa como humectante y facilita la cobertura uniforme de los moldes metálicos lubricados cuando se sumergen en la solución de gelatina.

En el pasado se añadían conservantes a las cápsulas duras durante su elaboración para prevenir la contaminación microbiológica. Los fabricantes que siguen las recomendaciones del GMP ya no los utilizan. El contenido de agua de las cápsulas terminadas es del

13-16% p/v y no permite el crecimiento bacteriano ya que el agua está fuertemente asociada a la molécula de gelatina.

FABRICACIÓN

El proceso utilizado en la actualidad es el mismo descrito por la patente original de 1846 (Jones, 2000). Se sumergen moldes metálicos a temperatura ambiente en una solución de gelatina caliente que forma una película de gel. Esta película se seca, se corta al tamaño deseado, se separa del molde y se unen las dos porciones. La diferencia es que, hoy dia, el proceso está totalmente automatizado y se realiza con grandes máquinas instaladas en edificios con aire acondicionado. Existen relativamente pocas compañías especializadas en la producción de cápsulas vacías para las industrias farmacéutica y alimentaria que las rellenan con sus propios productos. La mayoría de los avances en este campo se deben al trabajo de dos compañías que llevan 100 años elaborando cápsulas: Shionogi Qualicaps (antes Eli Lilly & Co.) desde 1897 y Warner Lambert's Capsugel (antes Parke Davis) desde 1902.

La primera fase del proceso es la preparación de la materia prima. Se prepara una solución concentrada de gelatina al 35-40% con agua desmineralizada, a 60-70 °C, en recipientes a presión forrados. Esta solución se agita hasta que la gelatina se haya disuelto y luego se le aplica un vacío para eliminar posibles burbujas atrapadas. A continuación se reparten alícuotas de esta solución en recipientes adecuados y se añade la cantidad necesaria de tintes en solución y pigmentos en suspensión. Se mide la viscosidad y se ajusta al nivel deseado mediante la adición de agua caliente. Este último parámetro se emplea para controlar el grosor de las fundas de la cápsula durante su producción: cuanto mayor sea la viscosidad, más gruesa será la pared de la cápsula. Las mezclas obtenidas se vierten en una tolva de almacenamiento calentada que posee la máquina para elaborar cápsulas.

Las máquinas tienen unos 10 m de longitud, 2 m de anchura y 3 m de altura. Constan de dos partes, simétricas entre sí: una mitad fabrica la tapa de la cápsula y la otra mitad el cuerpo. Las máquinas están divididas también en dos niveles, superior e inferior. Los moldes, también llamados «clavijas», están hechos de acero inoxidable y van montados sobre una serie de barras metálicas. Cada máquina cuenta con unos 40.000 clavijas. Las máquinas se instalan en estancias amplias con la humedad y la temperatura estrechamente controladas.

La secuencia de acontecimientos en el proceso de fabricación se muestra en la Figura 29.1. En la cara frontal de la máquina se encuentra una tolva, llamada «salsera» o «pote». En ella se pone una cantidad fija de gelatina a temperatura constante, entre 45 °C y 55 °C. El nivel de la solución se mantiene automáticamente

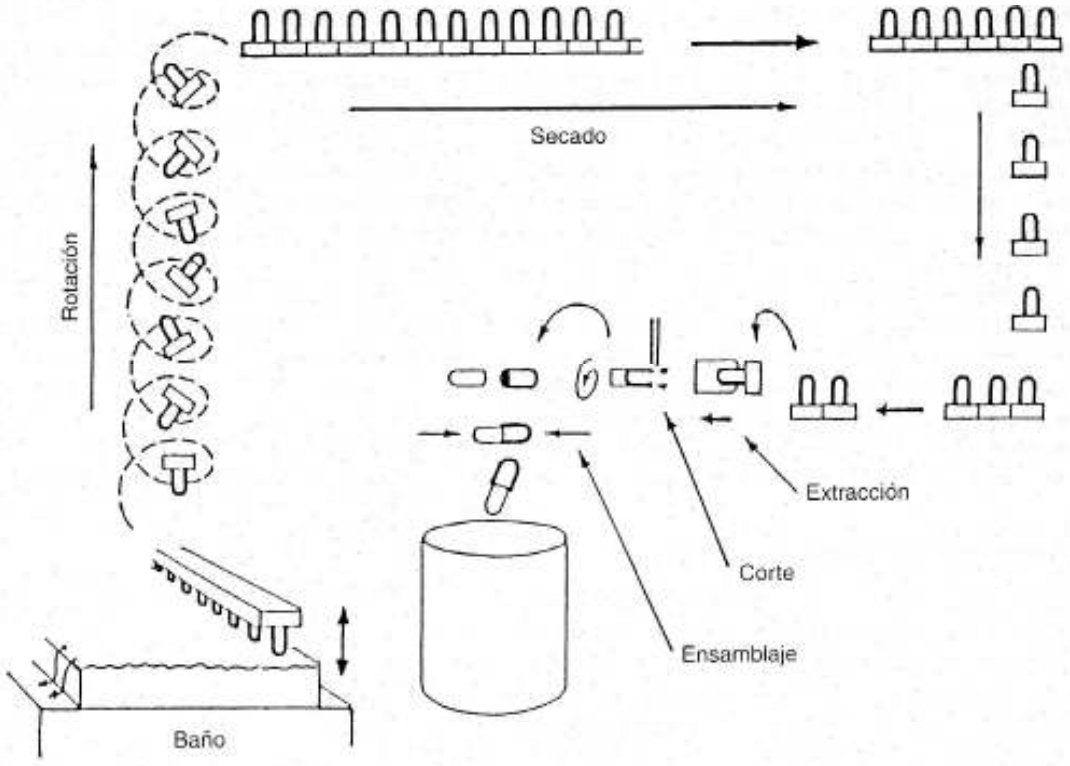


Figura 29.1 Secuencia de fabricación de la cubierta de las cápsulas de gelatina dura de dos piezas.

mediante un alimentador conectado a la tolva de almacenamiento. Las cápsulas se forman sumergiendo grupos de moldes, que se encuentran a temperatura ambiente, 22 °C, en la solución. En la superficie de cada molde se forma una película por gelificación. Los moldes se extraen lentamente de la solución y se rotan durante su transferencia al nivel superior de la máquina, con el fin de formar una película de grosor uniforme. A continuación se pasan grupos de «clavijas» a través de una serie de hornos de secado, donde son sometidos a corrientes de aire de humedad controlada. Cuando llegan al final de la máquina, las barras pasan de nuevo al nivel inferior y pasan de nuevo por unos hornos de secado hasta que llegan al frontal de la máquina. Aquí, las películas desecadas se extraen de los moldes, se cortan a la longitud deseada, se unen las dos partes de cada cápsula y la cápsula completa sale de la máquina. Los moldes son limpiados y lubricados para comenzar un nuevo ciclo.

Las máquinas suelen funcionar durante 24 horas al día y 7 días a la semana y sólo se detienen para labores de mantenimiento. La producción de cada máquina es de alrededor de 1 millón de cápsulas por día, dependiendo del tamaño: cuanto menores sean las cápsulas, mayor será la producción.

Las cápsulas montadas no están cerradas del todo en esta fase, sino en posición de «precierre», que evita que se separen antes de llegar a la máquina rellenadora. A continuación las cápsulas son sometidas a una serie de procesos de clasificación y comprobación, que pueden ser manuales, mecánicos o electrónicos, con el fin de retirar el mayor número posible de cápsulas defectuosas. El nivel de calidad se controla durante el proceso mediante métodos de muestreo estadístico basados en los *Military Inspection Standards*. Si es necesario, las cápsulas se pueden imprimir durante esta fase. Esto se lleva a cabo mediante un proceso de fotograbado offset con una tinta comestible a base de goma laca. La información grabada suele reflejar el nombre del producto o su dosis, el nombre o el logotipo de la empresa, o un código de identificación. Las cápsulas se empaquetan finalmente para su transporte en un envase antihumedad, preferiblemente bolsas de papel de aluminio aislantes del calor, y en cajas de cartón. De este modo pueden almacenarse durante periodos prolongados sin deterioro de su calidad, siempre que no se vean expuestos a fuentes de calor o cambios bruscos de temperatura que afecten a su humedad y sus dimensiones.

Propiedades de las cápsulas vacías

Las cápsulas vacías contienen una cantidad significativa de agua que actúa como plastificante sobre la película de gelatina y que es fundamental para su función (Jones, 2000). Durante las operaciones industriales de relleno y empaquetamiento se ven sometidas a una manipulación mecánica, pero la flexibilidad de las paredes de gelatina absorbe sin problemas estas fuerzas. El contenido habitual de humedad especificado para las cápsulas de gelatina dura es de entre 13% y 16% p/p. Esta cifra puede variar en función de las condiciones a las que se vean expuestas: en lugares secos perderán humedad y se harán más frágiles y en lugares húmedos pueden humedecerse y reblandecerse. La humedad puede mantenerse dentro del nivel normal almacenándolas en envases sellados y a temperatura constante.

Las cápsulas se disuelven fácilmente en agua a 37 °C. A temperaturas inferiores su velocidad de disolución disminuye. Por debajo de unos 30 °C son insolubles y simplemente absorben agua, se hinchan y se distorsionan. Éste es un factor importante a tener en cuenta durante las pruebas de desintegración y disolución. Por esta razón, la mayoría de las farmacopeas han establecido un límite de 37 °C ± 1 °C para llevar a cabo estas pruebas. Las cápsulas de HPMC presentan un perfil de solubilidad distinto; son solubles a temperaturas de sólo 10 °C (Chiwele y cols., 2000).

Relleno de las cápsulas

Tamaños de las cápsulas

Las cápsulas de gelatina dura se fabrican en varios tamaños fijos; los tamaños industriales normalizados utilizados hoy día para medicamentos humanos van de 0 a 4 (Tabla 29.1). Para un polvo, la forma más sencilla de calcular el peso del relleno es multiplicar el volumen del cuerpo de la cápsula por la densidad del polvo prensado (Jones, 1998). Para los líquidos, el peso del relleno se calcula multiplicando el peso específico del líquido por el volumen del cuerpo de la cápsula × 0,8.

Para hacer frente a necesidades especiales se han producido algunos tamaños intermedios, llamados «tamaños elongados», que típicamente poseen un volumen de relleno extra del 10% respecto a los tamaños normalizados, por ejemplo para dosis de 500 mg de antibióticos a menudo se utilizan cápsulas de tamaño 0 elongadas. La forma de las cápsulas ha permanecido prácticamente invariable desde su invención hace más de 150 años, a excepción del desarrollo de las cápsulas auto-cerrables. Estas últimas se introdujeron en la década de 1960, a la vez que las máquinas de relleno y envasado automático. Las cápsulas rellenas sufrían vibraciones durante este

Tabla 29.1 Tamaño de la cápsula y volumen de relleno del cuerpo

Tamaño de la cápsula	Volumen del cuerpo (ml)
0	0,67
1	0,48
2	0,37
3	0,28
4	0,20

proceso, por lo que algunas se deshacían y vertían su contenido. Para solucionarlo, las cápsulas modernas presentan una serie de indentaciones en el interior de la tapa y en la superficie externa del cuerpo que, cuando se cierra la cápsula tras ser rellenada, se ajustan lo bastante fuerte como para no separarse durante la manipulación mecánica. El fabricante de las cápsulas vacías puede identificarse por el tipo de indentación, que es específica de cada uno.

Contenido

Las cápsulas de gelatina dura pueden rellenarse con una gran variedad de materiales de propiedades fisicoquímicas diferentes. La Tabla 29.2 recoge las limitaciones del tipo de materiales que pueden introducirse. La gelatina es un material relativamente inerte. Deben evitarse sustancias que se sabe que reaccionan con ella, por ejemplo formaldehído, que induce una reacción de puentes cruzados que hace a la cápsula insoluble, o las que interfieran con la integridad de la cápsula, por ejemplo sustancias que contengan agua libre, que puede ser absorbida por la gelatina, con lo que ésta se reblandece y distorsiona.

La Tabla 29.3 enumera los materiales con que se han rellenado cápsulas de gelatina dura. La razón de que puedan emplearse materiales tan variados se debe a la naturaleza del proceso de relleno. Las cápsulas de gelatina dura vacías se suministran a granel. La máquina rellenadora necesita, en primer lugar, orientarlas de modo que todas se sitúen en la misma dirección, por ejemplo el cuerpo hacia delante. Para ello se vierten en una tolva, desde donde descienden por unos tubos hasta una sección de rectificación. En ella las cápsulas se sitúan en hendiduras ajustadas. Pistones metálicos las golpean en el centro y los cuerpos, al tener un diámetro menor, rotan en dirección contraria al impacto. A continuación las cápsulas deben atravesar unos cojinetes que atrapan las tapas de las cápsulas, debido a su mayor tamaño, separándolas de los cuerpos. Los cuerpos pasan entonces bajo el mecanismo de dosificación y se llenan de material. Por tanto, cualquier sustancia que pueda medirse y dosificarse puede ser introducida en cápsulas. Las tapas se vuelven a colocar sobre los cuerpos y pistones metálicos empujan los cuerpos hacia arriba reuniendo de nuevo las dos porciones.

Tabla 29.2 Limitaciones en las propiedades de los materiales para rellenar cápsulas

No deben reaccionar con la gelatina
No deben contener una proporción elevada de humedad «libre»
El volumen de la dosis unitaria no debe superar los tamaños de cápsula disponibles

Tabla 29.3 Tipos de materiales con los que pueden rellenarse las cápsulas de gelatina dura

Sólidos secos
Polvos
Bolitas
Gránulos
Comprimidos
Semisólidos
Mezclas termorreblandecibles
Mezclas tixotrópicas
Cremas
Líquidos
Líquidos no acuosos

Máquinas rellenadoras de cápsulas

El proceso básico es el mismo cuando las cápsulas se rellenan a pequeña escala o con máquinas automáticas de alta velocidad. La principal diferencia entre los muchos métodos disponibles estriba en la forma de medir la dosis de la sustancia que se introduce en el cuerpo de la cápsula.

Relleno de formulaciones en polvo

Relleno a pequeña escala

En ocasiones existe la necesidad de rellenar pequeñas cantidades de cápsulas, de 50 a 10.000, en farmacias comunitarias, farmacias hospitalarias o en la industria, para prescripciones especiales o estudios. Existen varios aparatos sencillos que lo permiten, por ejemplo el «Feton» belga o el «Labocaps» danés. Consisten en una serie de placas de plástico con orificios en los que pueden colocarse de 30 a 100 cápsulas de un tamaño específico. Se introducen las cápsulas vacías en los orificios, manualmente o con un sencillo dispositivo cargador. Los cuerpos se fijan en su placa con un tornillo y se retiran las tapas en su propia placa. El polvo se vierte sobre la superficie de la placa de los cuerpos y se extiende con una espátula de modo que rellene todos los cuerpos. La uniformidad del relleno depende mucho de la fluidez del polvo. A continuación se vuelve a colocar la placa con las tapas sobre la de los cuerpos y las cápsulas se cierran de nuevo mediante presión manual.

Relleno a escala industrial

Las máquinas para relleno a escala industrial de cápsulas de gelatina dura son de gran variedad de formas y tamaños, desde semi hasta totalmente automáticas y pueden rellenar de 5.000 a 15.000 cápsulas por hora.

Las máquinas automáticas pueden ser de acción continua, como una prensa de comprimidos rotatoria, intermitente, en cuyo caso la máquina deja de realizar una función y se vuelve a la posición inicial para repetir la operación sobre un nuevo lote de cápsulas.

Los sistemas de dosificación pueden dividirse en dos grupos:

- *Dependientes:* son sistemas de dosificación que usan directamente el cuerpo de la cápsula para medir el polvo. La uniformidad de la dosis de relleno sólo puede lograrse si la cápsula se llena completamente.
- *Independientes:* son sistemas de dosificación donde el polvo se mide independientemente del cuerpo de la cápsula en un dispositivo especial de medición. La uniformidad de la dosis de relleno no depende de que la cápsula se llene completamente. Con este sistema la cápsula puede rellenarse parcialmente.

Sistemas de dosificación dependientes

Tornillo sinfín. Las cápsulas vacías se disponen en un par de soportes en forma de disco (Figura 29.2), las tapas en una y los cuerpos en la otra. El soporte de cuerpos se coloca sobre un plato giratorio que puede girar a velocidad variable; la tolva de polvo se coloca por encima de este plato giratorio, que gira debajo. Un tornillo sinfín giratorio empuja el polvo hacia abajo, sobre los cuerpos de las cápsulas. La cantidad de polvo que entra en cada cuerpo depende principalmente del tiempo que el cuerpo se encuentre bajo la tolva durante cada revolución de la placa de soporte.

Estas máquinas operan de forma semiautomática. Requieren un operario para transferir los soportes de cápsulas de una operación a la siguiente. Fueron las primeras máquinas desarrolladas para uso a gran escala a comienzos del siglo XX y todavía se utilizan ampliamente en muchos países. Las piezas de contacto de estas máquinas eran originalmente de hierro colado, pero ahora se fabrican de acero inoxidable para cumplir la normativa de la GMP. Existen muchos fabricantes de este tipo de máquinas, pero todas se basan en el diseño original Colton Model N.° 8. Su producción varía entre 15.000 y 25.000 por hora y depende de la habilidad del operario.

Sistemas de dosificación independientes. La mayoría de las máquinas industriales en activo en Europa y EE.UU. son totalmente automáticas y emplean mecanismos de dosificación que forman un «conglomerado» de polvo. Se trata de conglomerados blandos, obtenidos mediante fuerzas de compresión bajas, de 10 a 100 N, significativamente menores que las utilizadas para elaborar comprimidos. La razón de que el conglomerado sea blando estriba en que no se trata de la forma farmacéutica final, a diferencia de los comprimidos, ya que el material irá dentro de una cápsula. Existen dos tipos de máquinas formadoras de conglomerados, las que utilizan un sistema «dosificador» y las que utilizan un sistema de «pistón prensador y disco dosificante».

Dosificadores. Consisten en un tubo dosificador que lleva dentro un pistón móvil dotado de un muelle, con lo que se forma una cámara de volumen variable en la porción inferior del cilindro (Figura 29.3). El tubo desciende, con el extremo abierto hacia abajo, hacia un lecho de polvo, que entra en el tubo rellenando la cámara y formando un conglomerado. Para consolidarlo aún más se puede aplicar una fuerza de compresión con el pistón. A continuación se eleva todo el conjunto del lecho de polvo y se coloca sobre el cuerpo de la cápsula. El pistón desciende y expele el conglomerado de polvo hacia el cuerpo de la cápsula. La cantidad de polvo introducida en cada cápsula puede ajustarse alterando la posición del pistón dentro del tubo, es decir, aumentando o disminuyendo el volumen de la cámara, y cambiando la profundidad del lecho de polvo.

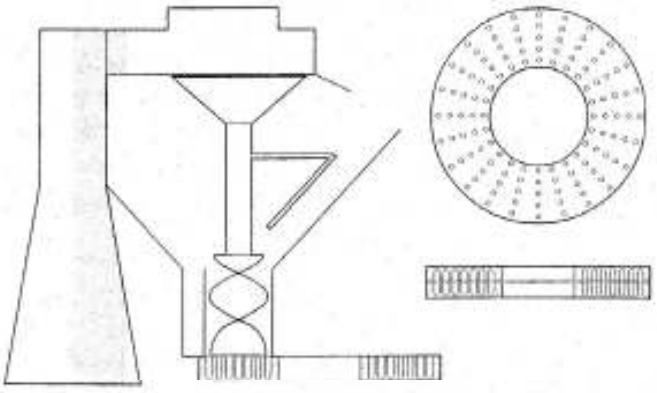


Figura 29.2 Máquina rellenadora de tornillo sinfín con sistema de disco, Modelo N.° 8 (Jones, 2001; con permiso).

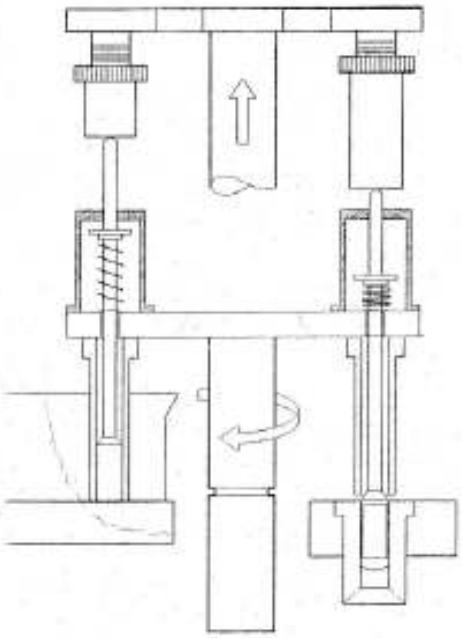


Figura 29.3 Tubo dosificador o máquina dosificadora, Zanasi RM63 (Jones, 2001; con permiso).

Este sistema probablemente es el más usado del mundo y el más descrito en la bibliografía. Ejemplos de máquinas que utilizan este sistema son:

- *Movimiento intermitente:* Zanasi (IMA), Pedini, Macophar y Bonapace. Su producción oscila entre 5.000 y 60.000 por hora.
- *Movimiento continuo:* MG2, Matic (IMA). Su producción oscila entre 30.000 y 150.000 por hora.

Pistón prensador y disco dosificante. El disco dosificante forma la parte baja de una tolva de polvo giratoria (Figura 29.4). Este disco posee una serie de agujeros perforados con gran precisión en donde se forman conglomerados de polvo por acción de una serie de pistones prensadores (cilindros de acero inoxidable que descienden hacia los agujeros a través del lecho de polvo). En cada posición, los pistones empujan al material hacia los agujeros, formando un conglomerado antes de pasar a la siguiente posición. En la última posición, el pistón empuja al conglomerado a través del disco hasta el cuerpo de la cápsula. La cantidad de polvo en cada cápsula puede variarse modificando el grado de inserción de los pistones en el disco, cambiando el grosor del disco dosificador y ajustando la cantidad de polvo en la tolva.

Las máquinas que emplean este sistema son todas de movimiento intermitente. Ejemplos de este sistema son la Höfliger and Karg, fabricada por Robert Bosch, y la Shionogi Qualicaps F-80.

Máquinas rellenadoras de cápsulas instrumentadas y simuladores

A diferencia de las máquinas de comprimidos, las máquinas rellenadoras de cápsulas han sido instrumentadas pocas veces. Esto se debe a múltiples razones. Las cápsulas se emplean sólo en las industrias farmacéutica y alimentaria, a diferencia de los comprimidos, que son ampliamente utilizados por muchas otras industrias, por lo que existe un mayor incentivo para realizar investigación básica. La prensadora de comprimidos es fácil de cuantificar: consta de dos sacabocados y un troquel que admiten un volumen determinado de material. En una máquina rellenadora de cápsulas existen muchas piezas móviles que intervienen en la dosificación, que se produce a partir de un lecho de polvo libre. Las fuerzas involucradas son pequeñas. Por todo ello, el número de artículos publicados sobre este tema es comparativamente escaso. Las máquinas que utilizan el sistema dosificador han sido las más estudiadas (Augsburger, 1988). Se han acoplado manómetros de tensión al pistón que han permitido medir las fuerzas de compresión, 10-250 N, y de eyección, 1-20 N, de los productos lubricados. Se han utilizado transductores de distancia para medir los movimientos relativos del pistón y el dosificador. Se han construido también simuladores para evitar el problema del movimiento de las piezas de la máquina, pero hasta ahora su aplicación ha sido limitada (Britten y cols., 1995).

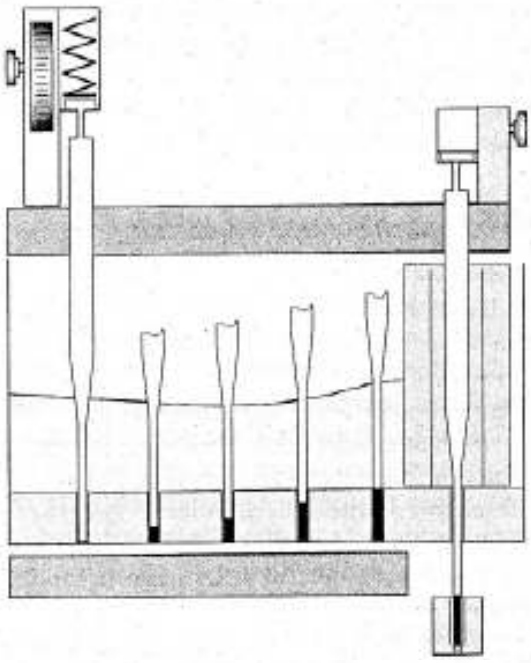


Figura 29.4 Máquina de disco dosificante y pistón prensador, Höfliger & Karg (Jones, 2000; con permiso).

Relleno de gránulos

Los preparados formulados para obtener patrones de liberación modificada suelen contener gránulos o bolitas revestidas. Éstas se rellenan a escala industrial mediante máquinas adaptadas a usar polvo. Todas poseen un sistema de dosificación basado en una cámara con un volumen fácilmente ajustable. Los gránulos no se comprimen durante el proceso de elaboración y deben ser mantenidos dentro de los dispositivos medidores por medios mecánicos, por ejemplo invirtiendo el dosificador o aplicando succión al tubo dosificador. Al calcular el peso de las partículas que pueden introducirse en una cápsula es necesario realizar una corrección en función de su tamaño. A diferencia de los polvos, cuyo tamaño es mucho menor, los gránulos no pueden rellenar todo el espacio disponible en la cápsula debido a limitaciones de empacamiento. Este efecto es mayor cuanto menor sea el tamaño de la cápsula y mayor el diámetro de la partícula.

Relleno de comprimidos

Los comprimidos se colocan en una tolva y se dejan caer por tubos en cuyo extremo inferior existe un dispositivo que sólo permite pasar un número determinado de comprimidos. Éstos caen por gravedad dentro de los cuerpos de las cápsulas al pasar éstas bajo la tolva. La mayoría de las máquinas poseen un sensor mecánico que se introduce en la cápsula para comprobar que con-

tiene el número de comprimidos deseado. Los comprimidos que se introducen en cápsulas suelen estar revestidos por una película para evitar el polvo y su tamaño es el adecuado para que puedan caer libremente dentro del cuerpo de la cápsula.

Relleno con semisólidos y líquidos

Los líquidos pueden ser fácilmente dosificados en cápsulas mediante bombas volumétricas (Jones, 2001). El problema es evitar la fuga de líquido de la cápsula cerrada después del relleno. Esto puede conseguirse de dos maneras, mediante la formulación o sellando la cápsula. Las mezclas semisólidas son formulaciones sólidas a temperatura ambiente que pueden licuarse para el relleno, bien mediante calentamiento de mezclas termorreblandecibles, o mediante agitación de mezclas tixotrópicas. Tras el relleno se enfrían y solidifican, o recuperan su estado habitual en la cápsula, formando un conglomerado sólido. Ambos tipos de formulación se rellenan en forma líquida con bombas volumétricas. Estas formulaciones son similares a las que se introducen en las cápsulas de gelatina blanda, aunque difieren en un aspecto importante: sus puntos de fusión pueden ser superiores a 35 °C, que es el máximo para las cápsulas de gelatina blanda, ya que es ésa la temperatura empleada por los rodillos de sellado durante su fabricación. Los líquidos no acuosos que sean móviles a temperatura ambiente obligan al sellado de las cápsulas tras su relleno. El método industrialmente aceptado para hacerlo consiste en sellar la tapa al cuerpo aplicando una solución de gelatina alrededor del centro de la cápsula después de rellenarla. Una vez seca, esta solución forma un cierre hermético que evita fugas de líquido, mantiene los olores dentro de la cápsula y reduce significativamente la permeación de oxígeno en el contenido, protegiéndolo de la oxidación. Un ejemplo de este tipo de máquinas son las de Shionogi Qualicaps Hicapseal, que pueden procesar 10.000 a 100.000 por hora.

FORMULACIÓN

Todas las formulaciones para rellenar cápsulas deben cumplir una serie de requisitos básicos:

1. Deben poderse rellenar uniformemente, dando lugar a un producto estable.
2. Deben liberar su contenido activo en forma disponible para su absorción por el paciente.
3. Deben cumplir los requisitos de las farmacopeas y de las autoridades competentes, por ejemplo las pruebas de disolución.

Para formular racionalmente es necesario tener en cuenta la mecánica de las máquinas rellenadoras y cómo manejan cada tipo de producto.

Formulación en polvo

La mayoría de los productos que se introducen en cápsulas están formulados en polvo. Los polvos son típicamente mezclas del ingrediente activo con una combinación de varios tipos de excipientes (Jones, 1995; Tabla 29.4). Los seleccionados dependen de varios factores:

- Propiedades del fármaco activo
- Su dosis, solubilidad, tamaño y forma de partícula
- Tamaño de la cápsula a rellenar

Este último factor define el espacio libre disponible dentro de la cápsula para el formulador (Jones, 1998). Los compuestos activos más fáciles de formular son los potentes a baja dosis, ya que en la formulación final ocupan sólo un pequeño porcentaje del volumen total (<20%) y, por tanto, las propiedades de la mezcla dependerán de los excipientes empleados, mientras que los compuestos con una dosis unitaria mayor, por ejemplo 500 mg de un antibiótico, dejan poco espacio libre dentro de la cápsula y los excipientes escogidos deben producir su efecto a bajas concentraciones (<5%), por lo que las propiedades de la mezcla dependerán de las del ingrediente activo.

Formulación para facilitar el relleno

En la formulación en polvo influyen tres factores principales:

- Buen flujo (empleando diluyentes de alta fluencia y deslizantes).
- Ausencia de adhesión (empleando lubricantes).
- Cohesión (diluyente formador de conglomerados).

El factor que más contribuye al llenado uniforme de las cápsulas es el buen flujo del polvo. Esto se debe a que el lecho de polvo, a partir del cual se mide la dosis, debe ser homogéneo y debe empaquetarse de forma reproducible para que el contenido de las cápsulas sea uni-

Tabla 29.4 Tipos de excipientes utilizados en las cápsulas rellenas de polvo

Disolventes, con capacidad de formar aglomerados
Lubricantes, para reducir la adhesión del polvo a los metales
Deslizantes, para mejorar la circulación del polvo
Humectantes, para favorecer la penetración del agua
Desintegrantes, para facilitar la rotura de la masa de polvo
Estabilizantes, para mejorar la estabilidad del producto

forme. El relleno es realizado por dispositivos mecánicos de las máquinas rellenadoras. Las sustancias activas a baja dosis fluyen bien tras mezclarlas con diluyentes de alta fluencia, por ejemplo lactosa. El diluyente se escoge también por sus propiedades formadoras de aglomerados: los más utilizados son lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina. Cuando el espacio es limitado se añaden deslizantes, que son materiales que reducen la fricción entre las partículas, como silicio coloidal anhidro, o lubricantes, que son materiales que reducen la adhesión del polvo a los metales, por ejemplo estearato de magnesio, para aumentar la eficiencia de los dispositivos dosificadores. Ambos tipos de sustancias actúan revistiendo la superficie de los otros ingredientes, por lo que al añadirlos al conjunto del polvo ejercen un efecto significativo sobre sus propiedades.

Formulación para facilitar la liberación de los ingredientes activos

El primer paso para la liberación del ingrediente activo es la desintegración de la pared de la cápsula. Cuando las cápsulas se encuentran en un líquido adecuado a temperatura corporal (37 °C) la gelatina comienza a disolverse y en 1 minuto la pared se rompe, generalmente por los extremos. Si el producto está bien formulado, el contenido comenzará a salir antes de que toda la gelatina se haya disuelto. Las pruebas de desintegración y disolución oficiales fueron diseñadas originalmente para comprimidos. Las cápsulas presentan propiedades físicas muy distintas y, tras vaciarse el contenido, las piezas de gelatina restantes se adhieren fuertemente a las superficies metálicas y pueden alterar los criterios de valoración de la prueba.

La bibliografía afirma que el paso controlador de la velocidad de desintegración de la cápsula y de la liberación del producto es la formulación del contenido; lo ideal es que éste sea hidrófilo y dispersable (Jones, 1987). Los factores que pueden modificarse para que los ingredientes activos sean fácilmente disponibles dependen de sus propiedades y de las de los excipientes utilizados. Los ingredientes activos poseen unas propiedades fisicoquímicas fijas que, salvo el tamaño de la partícula, quedan fuera del control del formulador.

Se ha demostrado que el tamaño de partícula influye sobre la velocidad de absorción de varios compuestos. Se introdujeron en cápsulas tres tamaños de partícula diferentes de sulfisoxazol (Figura 29.5) y se administraron a perros; la partícula más pequeña proporcionó el pico de concentración plasmática más alto. Esto puede explicarse simplemente por el hecho de que la velocidad de solución es directamente proporcional a la superficie de las partículas: cuanto menor sea la partícula, mayor es la superficie relativa. Sin embargo, esto no es una panacea para los problemas de formulación, puesto que las partículas pequeñas tienden a agregarse y el efecto se pierde. Se ha demostrado que el principal factor relacionado con el tamaño de la partícula es la «superficie

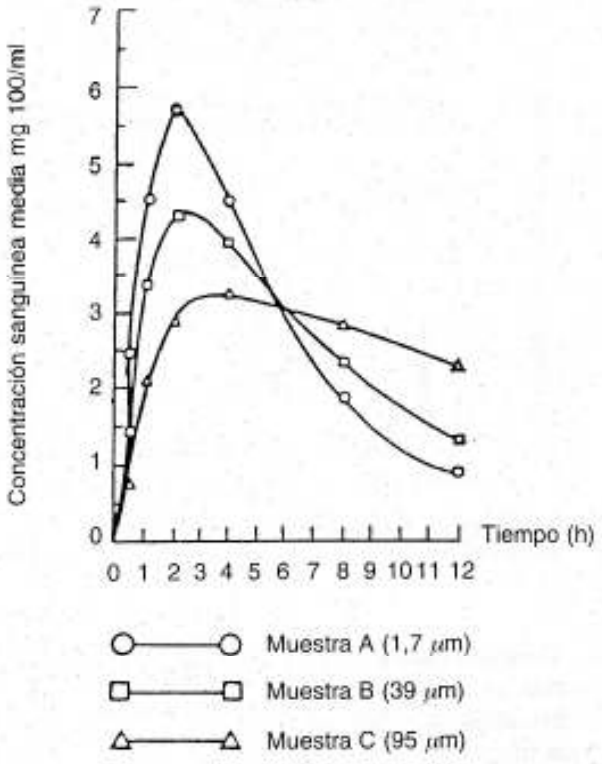


Figura 29.5 Efecto del tamaño de partícula sobre la biodisponibilidad (según Fincher y cols., 1965; con permiso).

eficaz», o superficie del producto activo accesible al líquido de disolución. Su valor depende del empaquetamiento de las partículas y mide la facilidad con la que el líquido penetra en la masa.

Los diluyentes suelen ser los excipientes presentes a mayor concentración en una formulación. Clásicamente se han definido como materiales inertes que se añaden a una mezcla para aumentar su masa a una cantidad más manejable. Aunque son relativamente inertes desde el punto de vista químico, intervienen en la liberación. Esto se demostró por primera vez en Australia a finales de la década de 1960. Se reformuló una cápsula que contenía difenilhidantoína, fármaco empleado para el tratamiento crónico de la epilepsia. El diluyente utilizado, sulfato cálcico, se sustituyó por lactosa. En los meses siguientes a este cambio se produjo un llamativo aumento de efectos secundarios similares a una sobredosis del producto. Se demostró que el cambio había alterado significativamente la biodisponibilidad del compuesto activo (Figura 29.6). El cambio a lactosa aumentó mucho la concentración sanguínea del fármaco, probablemente porque la lactosa se disuelve con rapidez y el sulfato cálcico no.

Desde entonces se ha observado este mismo fenómeno con otros compuestos activos. El diluyente empleado debe escogerse teniendo en cuenta la solubilidad del compuesto activo. Si se añade un diluyente soluble, como lactosa, a un compuesto poco soluble o insoluble, la masa de polvo será más hidrófila y se romperá con mayor rapidez al desintegrarse la cápsula.

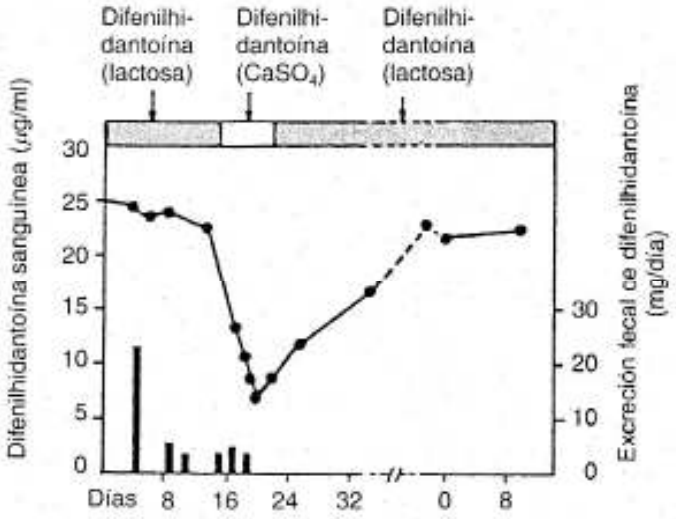


Figura 29.6 Efecto del disolvente sobre la biodisponibilidad (según Tyrer y cols., 1970; con permiso).

También puede ocurrir lo contrario: es preferible mezclar los compuestos fácilmente solubles con diluyentes insolubles, como almidón o celulosa microcristalina, debido a que ayudan a la masa de polvo a romperse sin interferir con su solubilidad en el medio.

Algunos excipientes, como los lubricantes y deslizantes, se añaden a las formulaciones para mejorar las propiedades del relleno, pero a veces pueden influir sobre la liberación. Lo más importante es evitar materiales que tiendan a hacer la masa más hidrófoba. El lubricante más utilizado para elaborar cápsulas y comprimidos es estearato de magnesio. Simmons y cols. (1972) estudiaron la velocidad de disolución de formulaciones de clordiacepóxido con tres concentraciones de estearato de magnesio, 0%, 1% y 5% (Figura 29.7). Observaron que la velocidad de disolución disminuía mucho al aumentar la concentración de estearato de magnesio y lo atribuyeron a la humectación más lenta de la masa de polvo. Sin embargo, los aditivos hidrófobos no siempre son perjudiciales, ya que reducen la cohesión de la masa de polvo. Esto fue demostrado por primera vez por Nakagawa y cols. (1980), que estaban estudiando la disolución de diferentes tamaños de partícula de rifampicina, con y sin estearato de magnesio (Fig. 29.8). Observaron que en el caso de las partículas más grandes (180-355 μm), la adición de estearato de magnesio reducía la velocidad, pero en el caso de las partículas más pequeñas (<75 μm), la aumentaba. Esto se debe a que el estearato de magnesio reduce la cohesión de las partículas pequeñas, con lo que se extienden más rápidamente por el medio de disolución que el material no lubricado. Augsburger y cols. (1988) estudiaron el sistema hidroclorotiacida, celulosa microcristalina y diversas concentraciones de estearato de magnesio (Figura 29.9). Rellenaron las cápsulas con una máquina instrumentada empleando la misma fuerza de compresión y observaron que al aumentar la concentración de estearato de magnesio la velocidad de disolución mejoraba hasta una concentración de alrededor del 1% p/v y luego disminuía. Establecieron una relación entre esto y la dureza del aglomerado de polvo, que seguía un patrón similar, haciéndose más blando, es decir, más fácil de romper, al aumentar la concentración de lubricante. Por encima del 1% el aglomerado se hace demasiado hidrófobo y ser más «blando» no lo compensa.

El aumento de la utilización de pruebas de disolución como control de calidad ha hecho que los productos se formulen teniendo en cuenta sobre todo este factor. Esto se ha logrado de dos modos: añadiendo surfactantes o desintegrantes. Varios investigadores han estudiado la adición de un agente humectante, lauril sulfato sódico. La utilización de un diluyente soluble junto con lauril sulfato sódico al 1% dio los mejores resultados con fármacos poco solubles. Antes no se añadían nunca desintegrantes a las formulaciones en cápsula ya que el almidón, que era el desintegrante más utilizado en los comprimidos, no funciona bien en las cápsulas. Esto se debe a que el aglomerado de polvo es mucho menos

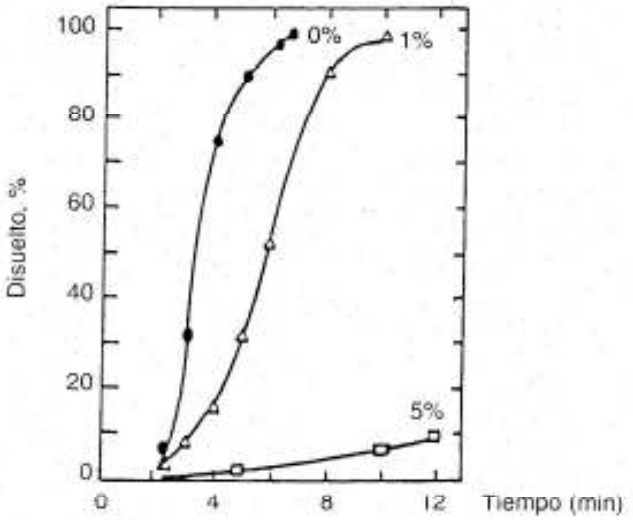


Figura 29.7 Efecto del lubricante sobre la liberación del ingrediente activo (según Simmons y cols., 1972; con permiso).

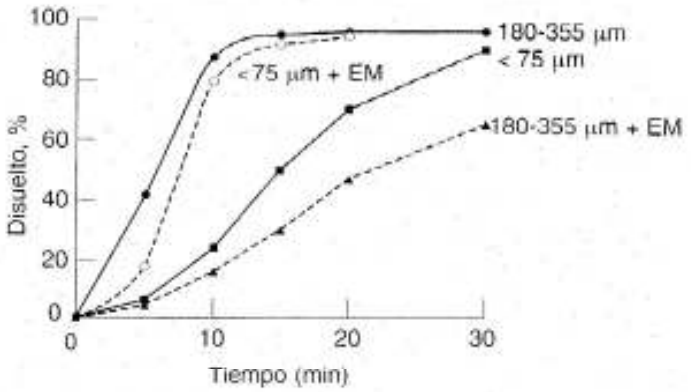


Figura. 29.8 Efecto del lubricante sobre la liberación *in vitro* de rifampicina (según Nakagama y cols., 1980; con permiso).

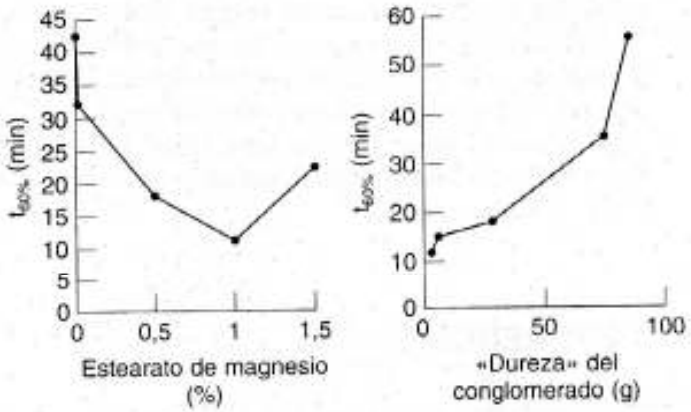


Figura. 29.9 Efecto del lubricante sobre la liberación *in vitro* de hidroclorotiacida (según Botzolakis y cols., 1982; con permiso).

compacto que un comprimido y el almidón no se hincha lo suficiente como para romperlo. Más recientemente se han introducido ***«superdesintegrantes»*** que se hinchan multiplicando su tamaño varias veces al absorber agua, por ejemplo glicolato sódico de almidón y croscarmelosa, o que actúan como mechas, atrayendo agua al interior del aglomerado, por ejemplo crospovidona. Estas acciones son suficientes como para ayudar a romper el aglomerado de la cápsula. El desintegrante elegido dependerá de la solubilidad del compuesto activo y del diluyente, que condicionarán si la principal fuerza necesaria para la rotura es la hinchazón o la entrada de agua por la mecha (Botzolakis y Augsburger, 1988).

Optimización de la formulación

El formulador tiene que elaborar un producto que reúna tres objetivos. A veces éstos son contradictorios entre sí: por ejemplo, es necesario añadir más lubricante hidrófobo para mejorar el rendimiento de la máquina rellenadora, pero esto puede interferir con la liberación. Por tanto, durante la fase de desarrollo la formulación debe ser perfeccionada de modo que se adapte a los objetivos del producto. Para ello se pueden utilizar diversos instrumentos estadísticos basados en experimentos de análisis de la variancia capaces de identificar la contribución de cada excipiente y proceso al rendimiento del producto, por ejemplo la uniformidad del relleno y del contenido, la velocidad de disolución, la desintegración, provecho, etc. (Armstrong y James, 1996).

Los últimos sistemas informáticos para ayudar al formulador son «sistemas expertos» basados en redes neurales acopladas a una base de información (Lai y cols., 1996). Los sistemas se desarrollan utilizando reglas establecidas a partir de la experiencia y la investigación. Permiten que el formulador introduzca en el sistema las características del ingrediente activo y el tipo de producto que le gustaría elaborar. El sistema sugiere posibles formulaciones para probar. De este modo se reduce significativamente el tiempo de desarrollo de un nuevo producto.

En resumen, los principales factores implicados en la liberación de las formulaciones en polvo son:

- Ingrediente activo, tamaño ideal de partícula.
- Masa hidrófila, solubilidad relativa del compuesto activo y los excipientes.
- Adyuvante de la disolución, humectante, superdesintegrante.
- Formulación ideal para el relleno y la liberación.

Formulación para determinar el lugar de liberación

Muchos productos están formulados para liberar su contenido en el estómago. Sin embargo, éste no es siempre el mejor lugar para la absorción del ingrediente activo y la formulación de las cápsulas puede manipularse fácilmente para que liberen su contenido en otras partes del tubo digestivo (Jones, 1991).

Un problema frecuente con las formas farmacéuticas orales es hacerlas fáciles de tragar. Algunas personas tienen grandes dificultades para ello porque el proceso no es un reflejo y está controlado por el sistema nervioso central. La cápsula posee una forma adaptada para la deglución, ya que la lengua la alinea automáticamente, con el eje largo dirigido hacia la garganta. Actualmente muchos comprimidos se elaboran con esta forma para facilitar su deglución. Un consejo para los pacientes con dificultades deglutorias es que traguen la medicación de pie o sentados, para aprovechar al máximo la gravedad, y que beban un trago de agua para lubricar la faringe. Deben beber un poco de agua y mantenerla en la boca. Luego deben colocarse la cápsula en la boca e inclinar la cabeza hacia delante. De este modo, la cápsula flotará en el agua hacia la zona posterior de la boca y al elevar la cabeza el bolo de agua y la cápsula descenderán hacia el estómago.

La liberación del ingrediente activo en el estómago puede modificarse de varias maneras. Se ha sugerido que para algunos compuestos el mejor modo de mejorar su absorción es retener la forma farmacéutica en el estómago para que se disuelva lentamente y libere el flujo continuo de solución hacia los intestinos. Se han elaborado «cápsulas flotantes» que contienen diversos polímeros hidrófilos, como metilcelulosa, y se hinchan al contactar con el agua, formando una masa que puede flotar en el líquido gástrico. Algunos compuestos son destruidos por el pH ácido, por lo que es necesario formular productos entéricos, revistiendo la cápsula con una película entérica, como si fuera un comprimido, o formulando el contenido en forma de gránulos y revistiendo los gránulos con un polímero entérico.

Se ha escrito mucho sobre las ventajas o desventajas de la elaboración de las formas farmacéuticas de liberación prolongada en forma monolítica o multiparticulada. El consenso actual se inclina por las multiparticuladas, ya que avanzan más allá del estómago rápidamente cuando la cápsula se desintegra y no quedan retenidas durante

un tiempo variable, como sucede con los productos monolíticos. También evitan el riesgo de que la dosis se vacíe toda a la vez, lo que podría dar lugar a problemas de irritación gástrica.

Determinados compuestos se absorben sólo en lugares concretos del intestino. Si se conoce cuál es la zona, se puede desarrollar una formulación que libere su contenido en esa región. Actualmente existe un gran interés por dirigir compuestos a la porción distal del intestino. Esto se ha logrado de dos formas. Se pueden formular productos de liberación prolongada e introducirlos en una cápsula con revestimiento entérico, por ejemplo Colpermin (Pharmacia Upjohn), un cápsula de revestimiento entérico rellenada con una formulación de liberación prolongada a base de aceite de menta. La cápsula se desintegra en el duodeno y libera lentamente el aceite de menta, que actúa como relajante del músculo liso mientras recorre el resto del tubo digestivo. Se han preparado también productos revestidos con polímeros entéricos solubles sólo a pH superiores, de 6-7. Este pH no se alcanza hasta las porciones distales del intestino delgado, por lo que el contenido se libera en zonas más distales. Actualmente muchos productos químicos nuevos son proteínas o polipéptidos, y para poder administrarlos por vía oral es necesario que llegue hasta el colon, evitando las enzimas proteolíticas del estómago y del intestino delgado. Los mecanismos de liberación para estas cápsulas se basan en el ambiente colónico, por ejemplo revestimientos que son rotos por enzimas específicas del colon o por la presión (Nagata y Jones, 2001).

No todas las cápsulas administradas por vía oral van dirigidas al tubo digestivo. Hace años que se emplean con éxito cápsulas para la inhalación de productos. El ingrediente activo, que es micronizado, se introduce en la cápsula dispersado en una partícula portadora o tal cual. La cantidad introducida en una cápsula es mucho menor que en otros tipos de producto, típicamente menor de 25 mg. Estas formulaciones se rellenan con máquinas automáticas dotadas de dispositivos microdosificadores y el producto se administra con un inhalador especial. Se coloca la cápsula en el dispositivo y se libera el polvo que contiene abriendo la cápsula en dos mitades o puncionando la cápsula con una aguja puntiaguda. El dispositivo es activado por la respiración. Cuando el paciente respira, el flujo aéreo turbulento desaloja las partículas portadoras (si están presentes) y el polvo activo es inhalado hacia los pulmones. El sistema presenta sobre los aerosoles la ventaja añadida de que el paciente puede ver cuántas dosis se han administrado contando el número de cápsulas restantes.

REFERENCIAS

Armstrong, N.A. and James, K.C. (1996) *Pharmaceutical experimental design and interpretation*. Taylor & Francis, London.

Augsburger, L.L. (1988) S.T.P. *Pharma*, **4**, 116–122.

Botzolakis, J.E. and Augsburger, L.L. (1988) *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 77–84.

Britten, J.R., Barnett, M.I., Armstrong, N.A. (1995) *Pharm. Res.*, **12**, 196–200.

Chiwele, I., Jones, B.E., Podczeck, F., *Chem. Pharm. Bull.*, 2000 (in press).

Fincher, J.H., Adams, H.M. and Beal, H.M. (1965) *J. Pharm. Sci.*, **54**, 704–708.

Jones, B.E. (1987) S.T.P. *Pharma*, **3**, 777–783.

Jones, B.E. (1991) S.T.P. *Pharma Pratiques*, **2**, 128–134.

Jones, B.E. (1993) *Pharm. Tech. Int.* **5(4)**, 14–20.

Jones, B.E. (1995) *Pharm. Tech. Europe*, **7(10)**, 25, 28–30, 34.

Jones, B.E. (1998) S.T.P. *Pharma Sci.*, **8(5)**, 277–283.

Jones, B.E. (2001) Hard capsules. In: Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (eds) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd edn. Vol. 1 Marcel Dekker, New York.

Jones, R.T. (1987) Gelatin structure and manufacture and Gelatin physical and chemical properties. In: Ridgway K. (ed) *Hard Capsules, Development and Technology*. Pharmaceutical Press, London, Chs 2 & 3.

Lai, S., Podczeck, F., Newton, J.M., Daumesnil, R. (1996) *Pharm. Tech. Europe*, **8(9)**, 60, 62, 64, 66, 68.

Nagata, S. and Jones, B.E. (2001) *Eur. Pharm. Rev.* **5(2)**, 41–46.

Nakagawa, H., Mohri, K., Nakashima, K., Sugimoto, I. (1980) *Yakugaku Zasshi*, **100**, 1111–1117.

Ogura, T. and Matsuura, S. (1998) *Pharm. Tech. Europe*, **10(11)**, 32, 34, 36, 40, 42.

Simmons, D.L., Frechette, M., Ranz, R.J. Chen, W.S. and Patel, N.K. (1972) *Can. J. Pharm. Sci.*, **7**, 62–65.

Tyrer, J.M., Eacke, M.J., Sutherland, J.M., Hopper, W.D. (1970) *Br. Med. J.*, **IV**, 271–273.

30
Cápsulas de gelatina blanda

Keith Hutchison y Josephine Ferdinando

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 461

Descripción de la presentación en cápsulas de gelatina blanda (geles blandos) 462

Razones para elegir las cápsulas de gelatina blanda como forma farmacéutica 463
Mejora de la absorción del fármaco 463
Aumento de la velocidad de absorción 463
Aumento de la biodisponibilidad 463
Disminución de la variabilidad plasmática 464
Cumplimiento terapéutico por parte del paciente y preferencias del usuario 464
Seguridad para fármacos potentes y citotóxicos 464
Aceites y fármacos de punto de fusión bajo 464
Uniformidad de la dosis de fármacos de dosis baja 465
Estabilidad del producto 465

Fabricación de las cápsulas de gelatina blanda 465

Formulación de las cápsulas de gelatina blanda 467
Formulación de la cubierta de gelatina 467
Gelatina 467
Plastificantes 467
Agua 468
Colorantes/opacificantes 468
Propiedades de las cápsulas de gelatina blanda 468
Permeabilidad al oxígeno 468
Contenido residual de agua 468
Formulación de los materiales de relleno de las cápsulas de gelatina blanda 469
Tipos de matrices para cápsulas de gelatina blanda 469
Líquidos lipófilos/aceites 469
Líquidos hidrófilos 469
Aceites autoemulsionantes 469
Sistemas de microemulsión y nanoemulsión 469
Suspensiones 470
Sistemas de lipólisis 470
Formulación con sistemas de lipólisis 470

Consideraciones sobre la calidad del producto 471
Especificación de los ingredientes 471
Controles durante la elaboración 472
Controles sobre el producto finalizado 472

Referencias 472

INTRODUCCIÓN

El término «cápsula de gelatina blanda» se suele abreviar como «geles blandos».

Cuando los formuladores farmacéuticos se enfrentaron al reto de diseñar una forma farmacéutica oral para administrar fármacos, existían varias posibilidades. En los últimos años, las nuevas moléculas farmacológicas han tendido a ser más hidrófobas y, por tanto, menos solubles en sistemas acuosos. Cada vez es más difícil formular los fármacos poco hidrosolubles en productos que faciliten una liberación completa y una buena absorción. Uno de los mejores métodos para resolver este problema es desarrollar una formulación líquida que contenga el fármaco. Las cápsulas de gelatina blanda permiten convertir esta fórmula líquida en una forma farmacéutica sólida.

Este capítulo explica los motivos por los que se escoge una formulación en cápsulas de gelatina blanda, cómo se formulan y cómo se elaboran.

DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTACIÓN EN CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA (GELES BLANDOS)

Las cápsulas de gelatina blanda están formadas por una matriz líquida o semisólida dentro de una cubierta externa de gelatina de una sola pieza (Figura 30.1). Los ingredientes sólidos a temperatura ambiente también pueden ser introducidos en cápsulas de gelatina blanda, siempre que sean al menos semisólidos por debajo de unos 45 °C. El compuesto farmacológico puede estar disuelto o suspendido en la matriz de la cápsula. La matriz puede ser hidrófila (p. ej., polietilenglicoles) o lipófila (p. ej., aceites vegetales de triglicéridos). De hecho, en muchas formulaciones la matriz puede ser una mezcla de ingredientes hidrófilos y lipófilos.

En los últimos años se han hecho grandes avances en la formulación de matrices para cápsulas de gelatina blanda (Figura 30.1). Entre ellas se encuentran microemulsiones y nanoemulsiones encapsuladas en forma de preconcentrados en las cápsulas de gelatina blanda. El término «preconcentrado» significa que la matriz de la cápsula de gelatina blanda es una combinación de líquidos lipófilos e hidrófilos, además de surfactantes, que tras la administración oral se dispersan formando, por ejemplo, una microemulsión. Si la dispersión da lugar a gotitas aún más pequeñas, del orden de nanómetros, la dispersión se conoce como nanoemulsión.

La cubierta de las cápsulas de gelatina blanda está elaborada con gelatina, agua y un plastificante. Puede ser transparente u opaca y, si se desea, se le puede dar color o sabor. No precisa conservantes debido a la baja actividad hídrica en el producto final. Las cápsulas de gelatina blanda pueden revestirse con un material entero-resistente o de liberación retardada. Aunque se pueden elaborar prácticamente con cualquier forma, las cápsulas de gelatina blanda orales suelen ser ovaladas u alargadas.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden formularse y elaborarse dando lugar a diferentes sistemas de administración de fármacos:

- Cápsulas de gelatina blanda orales con soluciones o suspensiones que liberan su contenido en el estómago a partir de una forma farmacéutica cómoda y fácil de tragar (Figura 30.2). Ésta es la forma más frecuente de gel blando, como se dijo antes.
- Cápsulas de gelatina blanda masticables, con una envoltura muy aromatizada que se mastica para liberar la matriz que contiene el líquido con el fármaco. El fármaco o los fármacos pueden estar presentes tanto en la envoltura como en la matriz.
- Cápsulas de gelatina blanda para chupar, consistentes en una cubierta de gelatina que

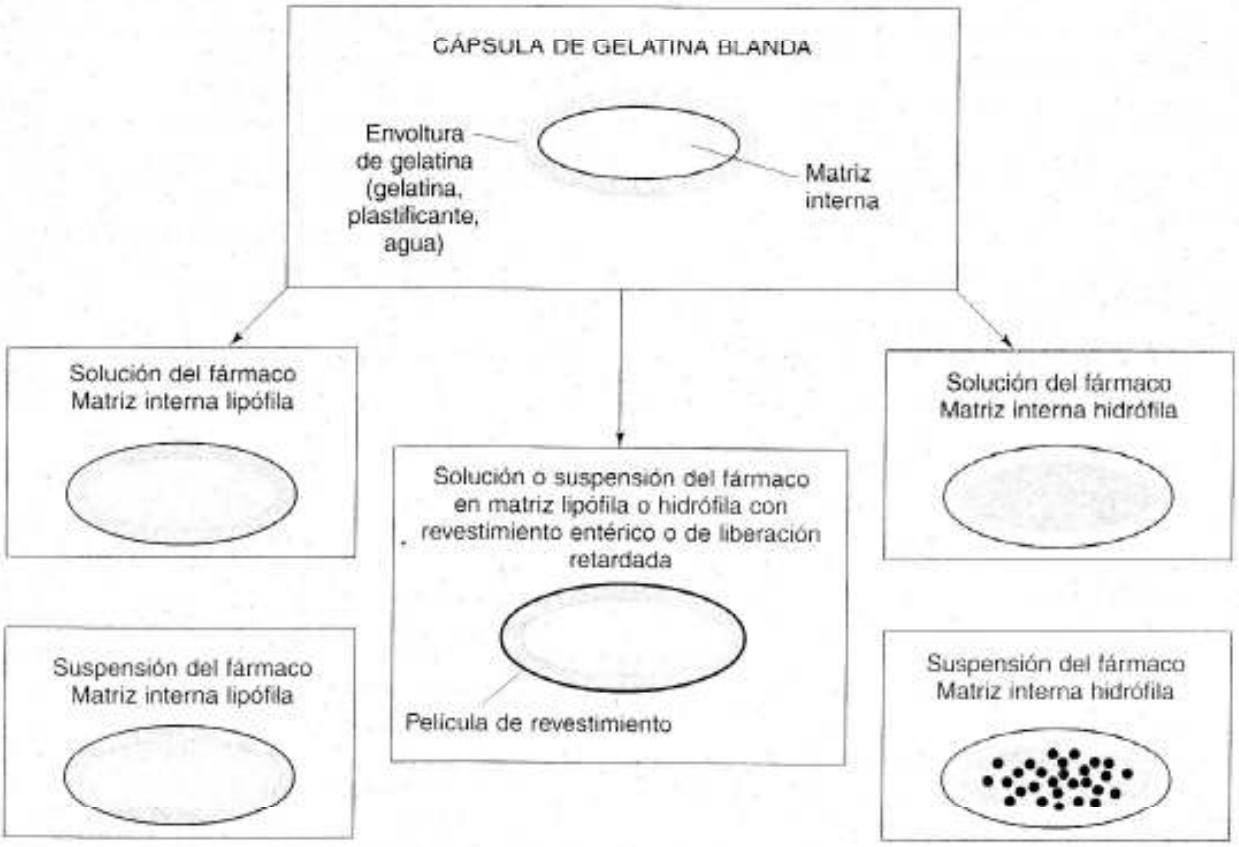


Figura 30.1 Esquema de las diferentes formulaciones de cápsulas de gelatina blanda.

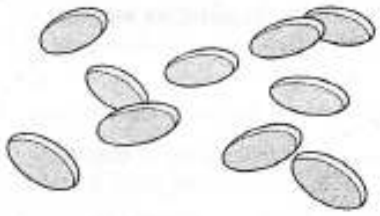


Figura 30.2 Cápsulas de gelatina blanda tragables.

contiene la medicación aromatizada para chupar, y dentro una matriz líquida o simplemente aire.
- Cápsulas de gelatina blanda *«para abrir»*, dotadas de una pestaña que se puede arrancar o cortar para acceder al material del interior. Este tipo de cápsulas de gelatina blanda pueden ser muy útiles para dosificar medicaciones tópicas, inhalaciones, e incluso para la dosificación oral de productos pediátricos (Figura 30.3).
- Cápsulas de gelatina blanda derretible, diseñadas en forma de pesarios o supositorios de cómoda administración para el paciente.

RAZONES PARA ELEGIR LAS CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA COMO FORMA FARMACÉUTICA

Existen numerosas razones para escoger como forma farmacéutica más adecuada las cápsulas de gelatina blanda. Estos motivos se resumen en la Tabla 30.1. En la mayoría de los casos la principal razón es mejorar la absorción del fármaco (Ferdinando, 2000). Sin embargo, hay que tener en cuenta las demás razones señaladas ya que, por separado o en conjunto, son factores importantes para la selección de este sistema de administración.

Mejora de la absorción del fármaco

Aumento de la velocidad de absorción

La formulación de las cápsulas de gelatina blanda ha experimentado grandes avances para hacer frente a diversos problemas de absorción de los fármacos. Uno de los mejores métodos es la presentación del fármaco en forma de solución que facilite su rápida absorción en el tubo digestivo. Para ello se puede emplear una matriz de solución de fármaco en una cápsula de gelatina blanda; de este modo se consigue una absorción significativamente más rápida que con otras formas farmacéuticas orales sólidas, como los comprimidos. Esto se debe a que la velocidad de absorción de un fármaco poco soluble a partir de una formulación en comprimido se ve limitada por la necesidad de que éste se desintegre en gránulos antes de que el fármaco se disuelva en el líquido gastrointestinal. Con las cápsulas de gelatina blanda con solución, la cubierta se rompe en unos minutos y libera la solución farmacológica; esta solución contiene un vehículo hidrófilo o fácilmente dispersable que acelera la velocidad de absorción. Esto puede ser útil a) por razones terapéuticas, por ejemplo en el tratamiento de la migraña o el dolor agudo, o b) cuando la región absortiva o «ventana de absorción» del tubo digestivo sea limitada. La Figura 30.4 muestra el aumento de velocidad que puede conseguir utilizando cápsulas de gelatina blanda con solución en vez de comprimidos.

Aumento de la biodisponibilidad

Además de aumentar la velocidad de absorción, las cápsulas de gelatina blanda pueden mejorar también su magnitud. Esto afecta sobre todo a los fármacos hidrófobos de peso molecular relativamente grande. Un ejemplo es el inhibidor de la proteasa saquinavir, que se ha formulado en cápsula de gelatina blanda con una solución (Perry y Noble, 1988). La formulación en cápsula de gelatina blanda con solución ha logrado triplicar la biodisponibilidad de saquinavir, medida a través del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), respecto a la formulación en cápsulas de gelatina dura.

Algunos fármacos pueden solubilizarse en un vehículo capaz de dispersarse espontáneamente al contactar con el líquido gastrointestinal, dando lugar a una emulsión. A esto se le conoce como sistema auto-emulsionante. Otros fármacos pueden disolverse en un vehículo de aceite/surfactante que produce una microemulsión o nanoemulsión al contactar con los líquidos gastrointestinales. Un buen ejemplo de este tipo de formulación es el desarrollo de una nanoemulsión de progesterona. Al contactar con líquidos acuosos, este vehículo, consistente en aceites y surfactantes en la proporción adecuada, da lugar a una emulsión con un tamaño medio de las gotitas menor de 100 nm. La solubilidad del fármaco se mantiene durante el máximo tiempo posible, proporcionando fármaco solubilizado directamente a la membrana del enterocito. Esto aumenta la biodisponibilidad en comparación con las formulaciones con el fármaco dosificado en estado sólido. La Figura 30.5 muestra la curva de concentración plasmática-tiempo de progesterona observada con la formulación en nanoemulsión.

Las formulaciones en cápsulas de gelatina blanda pueden contener excipientes, por ejemplo uno o más surfactantes, para mejorar la estabilidad, humectabilidad e incluso la permeabilidad del fármaco (Aungst, 2000).

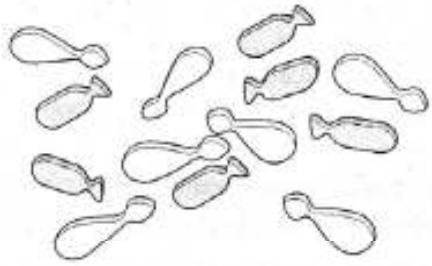


Figura 30.3 Cápsulas de gelatina blanda con pestaña *«para abrir»*.

Tabla 30.1 Resumen de las principales características y ventajas de las cápsulas de gelatina blanda

Características	Ventajas
Mayor absorción del fármaco	Mejoran la velocidad y la intensidad de la absorción o reducen su variabilidad, sobre todo para fármacos poco hidrosolubles
Cumplimiento terapéutico y preferencia por los pacientes	Fáciles de tragar. Ausencia de mal sabor u otros problemas sensoriales. Administración cómoda para fármacos líquidos
Seguridad: fármacos potentes y citotóxicos	Evitan los problemas causados por los polvos durante la elaboración; mayor seguridad para los operarios y mejor control ambiental
Aceites y fármacos con punto de fusión bajo	Resuelven problemas de la fabricación de los comprimidos y las cápsulas de gelatina dura
Uniformidad de la dosis para fármacos con dosis bajas	El flujo del líquido durante la fabricación es más preciso que el flujo de polvo. Las soluciones farmacológicas son más homogéneas que las mezclas de polvo o gránulos
Estabilidad del producto	Los fármacos están protegidos de la degradación oxidativa por los vehículos lipídicos y por las envolturas de las cápsulas

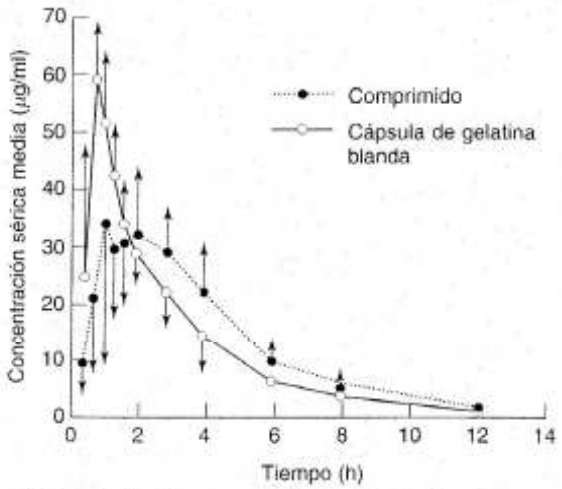


Figura 30.4 Evaluación farmacocinética de cápsulas de gelatina blanda y comprimidos con 400 mg de ibuprofeno (en 12 voluntarios) (Saano, 1991).

Disminución de la variabilidad plasmática

La elevada variabilidad de las concentraciones plasmáticas es una característica habitual de los fármacos de baja biodisponibilidad. Al dosificar el fármaco en una solución óptima se consigue reducir significativamente la variabilidad de su concentración plasmática. El fármaco polipeptídico cíclico ciclosporina (Sandimmun Neoral®) aprovecha este hecho, al utilizar una microemulsión preconcentrada en una cápsula de gelatina blanda (Drewe y cols., 1992; Meinzer, 2000).

Cumplimiento terapéutico por parte del paciente y preferencias del usuario

Se han realizado una serie de estudios sobre las preferencias de los pacientes para evaluar la percepción relativa de las cápsulas de gelatina blanda en comparación con las de gelatina dura y los comprimidos. Los resultados muestran que las cápsulas de gelatina blanda son percibidas como atractivas por la mayoría de los consumidores y superan al resto de formas farmacéuticas en cuanto a la respuesta a las necesidades del paciente. Los consumidores justificaron su preferencia por la cápsulas de gelatina blanda por su a) facilidad de deglución, b) ausencia de sabor y c) comodidad.

Otro aspecto relacionado con el cumplimiento terapéutico es que al utilizar un fármaco en solución dentro de una cápsula de gelatina blanda, la biodisponibilidad aumenta y es posible reducir la dosis administrada para lograr la eficacia terapéutica. Esto permite, a su vez, reducir el tamaño de la cápsula, lo cual facilita el cumplimiento terapéutico.

Seguridad para fármacos potentes y citotóxicos

Los procesos de mezclado, granulación y compresión/relleno utilizados en la elaboración de comprimidos y cápsulas de gelatina dura pueden generar una cantidad significativa de polvo en el aire. Esto puede ocasionar problemas de seguridad cuando se manejan compuestos muy potentes o citotóxicos, ya que es necesario proteger a los operarios y evitar la contaminación ambiental por el producto.

Al preparar una solución o suspensión de un fármaco el componente activo está protegido del ambiente por el líquido, con lo que disminuyen mucho los problemas de seguridad.

Aceites y fármacos de punto de fusión bajo

Cuando el producto farmacéutico activo es un líquido aceitoso, su punto de fusión es inferior a 75 °C o resulta difícil de comprimir, resulta lógico introducirlo en cápsulas de gelatina blanda para obtener una forma farmacéutica oral sólida. Si el fármaco es un líquido aceitoso,

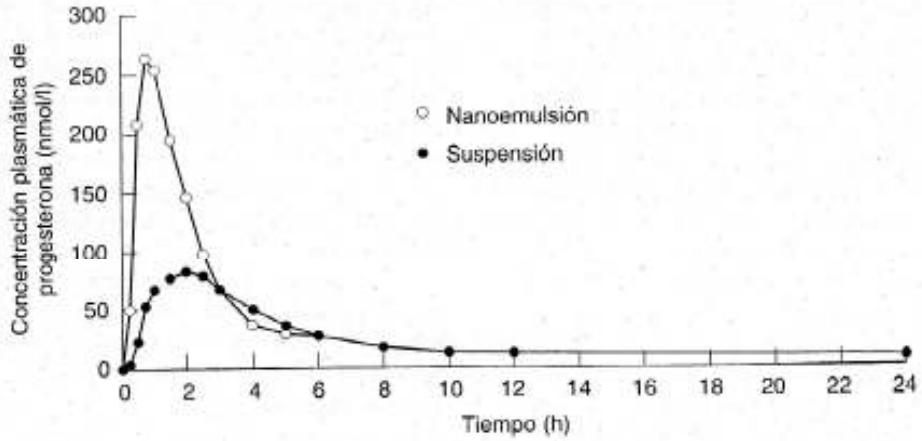


Figura 30.5 Evaluación farmacocinética de progesterona. Comparación entre una cápsula de gelatina blanda con una solución de progesterona en nanoemulsión y una cápsula de gelatina blanda con progesterona en aceite, tras la administración de una sola dosis a 12 voluntarias humanas sanas (Ferdinando, 2000).

se puede encapsular directamente en la cápsula de gelatina blanda sin añadir ningún diluyente. Otros fármacos con punto de fusión bajo pueden formularse diluidos en un aceite para asegurar la suficiente fluidez para su dosificación en cápsulas de gelatina blanda.

Uniformidad de la dosis de fármacos de dosis baja

Al elaborar medicamentos, la dosificación en forma de líquido evita las dificultades para asegurar la uniformidad del contenido derivadas de la baja fluidez del polvo. Esto aporta grandes ventajas para formulaciones con dosis en el orden de los microgramos. Los intentos para conseguir mezclas adecuadas de cantidades pequeñas de un fármaco que actúa a dosis bajas y cantidades mayores de excipientes en polvo, con las cuales elaborar comprimidos o rellenar cápsulas de gelatina dura, no siempre dan resultados satisfactorios. Por el contrario, cuando se disuelve el fármaco en un líquido y se encapsula la matriz líquida en una cápsula de gelatina blanda, la dosificación es mucho más homogénea.

Estabilidad del producto

Si un fármaco puede sufrir degradación oxidativa o hidrolítica, la preparación en forma de cápsulas de gelatina blanda con contenido líquido puede ser muy útil. El líquido se prepara y encapsula en una atmósfera protectora de nitrógeno y la cápsula seca presenta una permeabilidad muy baja para el oxígeno. La formulación en un vehículo lipófilo y el envasado en blísters bien diseñados y elaborados con materiales protectores, permiten proteger al fármaco de la humedad. Por el contrario, es bien conocido que los fármacos en solución pueden ser más reactivos que en seco y, por tanto, posiblemente menos estables. Para lograr un producto estable es fundamental elegir bien los excipientes, conocer las vías de degradación del fármaco y realizar estudios de preformulación adecuados.

FABRICACIÓN DE LAS CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Las cápsulas de gelatina blanda se emplearon en el siglo XIX para administrar medicinas de sabor amargo o líquidas. Estas cápsulas se fabricaban individualmente preparando pequeñas bolsas de gelatina que se dejaban endurecer. Cada bolsita o cápsula de gelatina se rellenaba con la medicación y se cerraba mediante calor. Este método de fabricación se perfeccionó mediante el desarrollo de un proceso de sellado de dos láminas de gelatina entre dos troqueles de latón planos. Cada troquel poseía una serie de hoyos sobre los cuales se presionaba la lámina de gelatina y que después se rellenaban con la medicación. La presión entre las dos placas del troquel recortaba las cápsulas; posteriormente las cápsulas se secaban.

Sin embargo, no fue posible producir a escala industrial cápsulas de contenido líquido hasta la invención de la máquina encapsuladora de troquel giratorio por Robert Pauli Scherer en 1933. El troquel giratorio funciona sellando continuamente las cápsulas por acción del calor entre dos cintas de gelatina, al mismo tiempo que introduce la dosis de líquido en cada cápsula. Aunque la velocidad y la eficiencia del proceso han mejorado mucho en los últimos años, los principios básicos de la técnica han permanecido prácticamente invariables. La Figura 30.6 muestra el diseño básico de una máquina para fabricar cápsulas de gelatina blanda.

Antes del proceso de encapsulación tienen lugar dos subprocesos que suelen desarrollarse simultáneamente y que dan como resultado los dos componentes de una cápsula de gelatina blanda. Éstos son: a) la masa de gel con la cual se elaborará la cápsula y b) la matriz del contenido.

La masa de gel se prepara disolviendo gelatina en agua a unos 80 °C y en el vacío, tras lo cual se añade un plastificante, por ejemplo glicerol. Cuando la gelatina

está totalmente disuelta pueden añadirse otros componentes como colorantes, un opacificante, saborizantes y conservantes. A continuación, la masa de gel caliente se suministra a la máquina encapsuladora a través de tuberías calientes mediante un método de fundido que da lugar a dos cintas de gelatina separadas, de unos 150 mm de anchura. Durante el proceso de fundido la gelatina pasa de sol a gel y se controla el espesor de cada cinta de gel, entre 0,5-1,5 mm, con un margen de ± 0,1 mm. Este espesor se comprueba periódicamente durante todo el proceso de fabricación.

Las dos cintas de gel son dirigidas mediante rodillos (a los que se aplica una pequeña cantidad de aceite vegetal como lubricante) hasta el mecanismo de encapsulación del troquel giratorio (Figura 30.7). Cada cinta dará lugar a una mitad de la cápsula de gelatina blanda. Se pueden elaborar cápsulas bicolores empleando cintas de gel de colores distintos.

La matriz líquida que contiene la sustancia activa se elabora por separado del gel derretido. Para fabricar la matriz activa hay que dispersar o disolver el fármaco activo en el vehículo líquido no acuoso, con ayuda de mezcladores-homogeneizadores convencionales.

Durante la elaboración de la matriz activa se controlan diversos parámetros, en función de las propiedades del fármaco. Por ejemplo, los fármacos sensibles al oxígeno se protegen mezclándolos en el vacío o en un gas inerte; en algunos casos se puede añadir un antioxidante a la formulación. Además, si el fármaco está presente en la matriz líquida en forma de suspensión, es importante asegurarse de que el tamaño de las partículas del fármaco no exceda de unos 200 μm. De este modo es posible asegurar que las partículas del fármaco no queden atrapadas al sellar la cápsula, lo que podría ocasionar la pérdida de integridad de la cápsula de gelatina blanda.

En el proceso de encapsulación mediante troquel giratorio se combinan la cinta de gel y la dosis de matriz líquida para dar lugar a la cápsula de gelatina blanda. Durante este proceso deben controlarse cuidadosamente tres parámetros:

1. Temperatura. Controla el calor disponible para el sellado de la cápsula.
2. Sincronización. La sincronización del llenado de la cápsula con la dosis de la matriz es fundamental.
3. Presión. La presión ejercida entre los dos troqueles giratorios determina la forma de la cápsula de gelatina blanda y su separación de la cinta de gel.

La Figura 30.8 representa esquemáticamente el mecanismo de elaboración de cápsulas de gelatina blanda mediante troqueles que giran en sentido contrario y un sistema de inyección de matriz en forma de cuña.

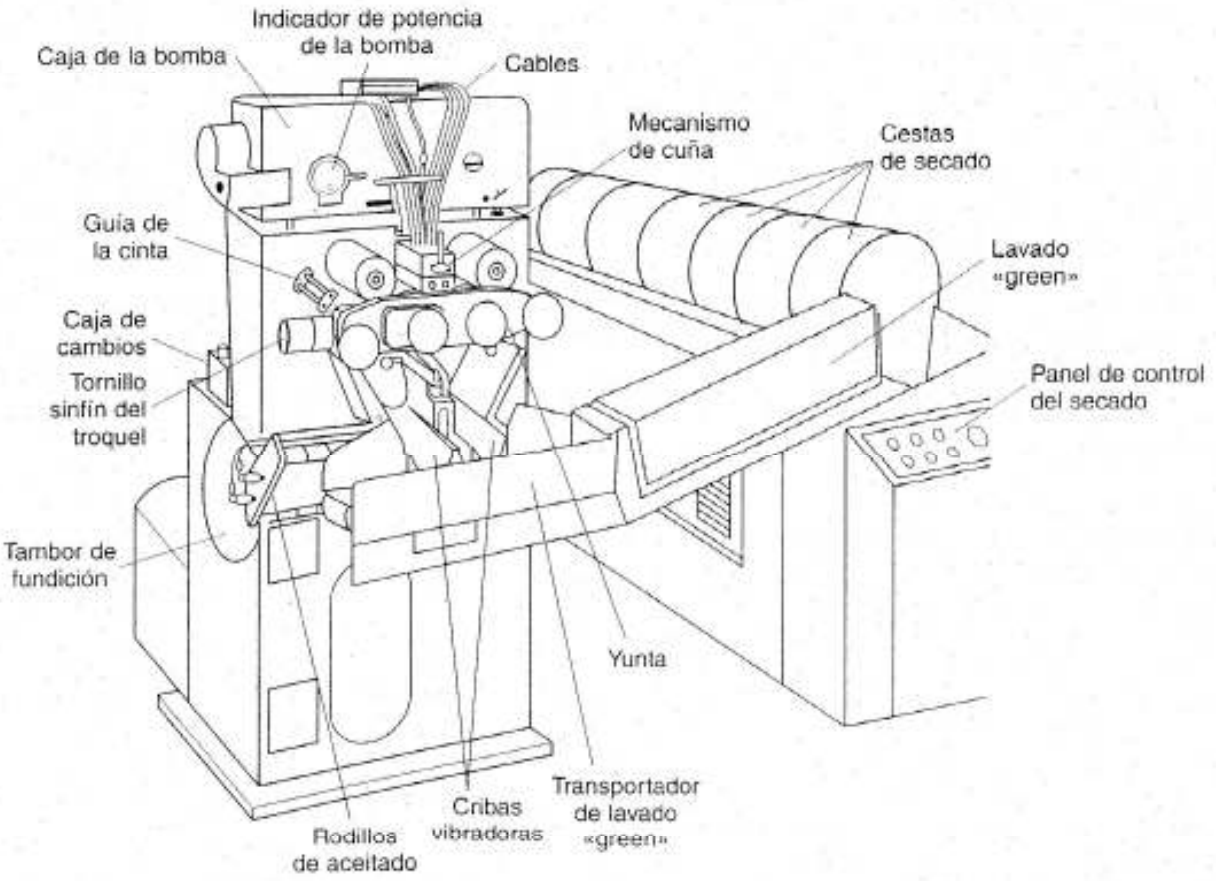


Figura 30.6 Esquema de una máquina para fabricar cápsulas de gelatina blanda.

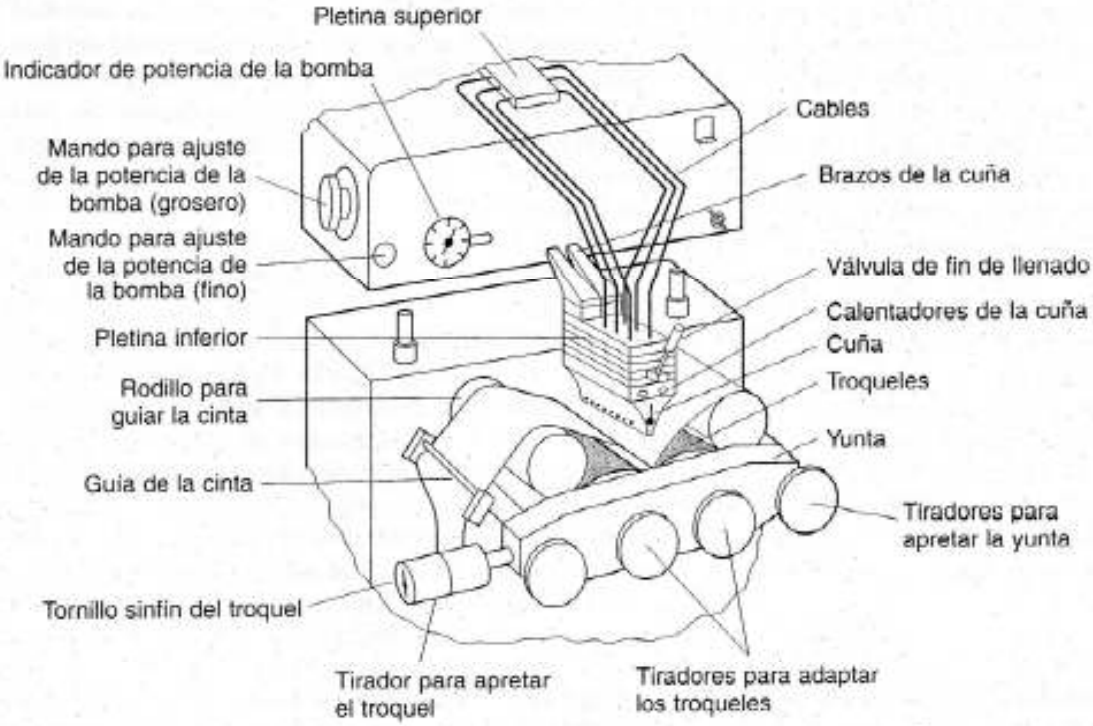


Figura 30.7 Detalle de una máquina para fabricar cápsulas de gelatina blanda.

El dispositivo de cuña inyecta volúmenes de matriz líquida cuidadosamente medidos en el espacio entre las dos cintas de gelatina cuando éstas pasan entre los rodillos del troquel. El sistema de inyección en cuña se mantiene a unos 40 °C. La inyección de líquido entre las cintas obliga al gel a expandirse hacia los hoyos de los troqueles, que determinan el tamaño y la forma de las cápsulas. Las cintas siguen circulando a través del sistema de inyección caliente y son comprimidas entre los rodillos. En ese lugar, las dos mitades de la cápsula de gelatina blanda quedan selladas por acción de la presión y el calor. Las cápsulas son recortadas automáticamente de la cinta de gel por el reborde saliente de cada troquel de los rodillos.

A continuación, las cápsulas pasan por una secadora centrífuga y luego, para completar el proceso de secado, se disponen en bandejas y se apilan en un túnel de secado con aire a una humedad relativa del 20%. El proceso de secado en el túnel puede durar 2 ó 3 días, y a veces hasta 2 semanas, dependiendo de la formulación. Por último, las cápsulas de gelatina blanda se inspeccionan y se envasan para evitar que se sequen más y para su almacenaje.

FORMULACIÓN DE LAS CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Formulación de la cubierta de gelatina

Las cápsulas de gelatina blanda típicas están elaboradas con gelatina, un plastificante, materiales que le confieren el aspecto deseado (colorantes o opacificantes) y, a veces, saborizantes. Los apartados siguientes describen cada uno de estos materiales, sus funciones, tipos y cantidades empleadas habitualmente en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.

Gelatina

Pueden emplearse diversas formulaciones de gelatina, dependiendo de la naturaleza de la matriz líquida. Generalmente la gelatina se procesa con álcali (o base) (tipo B) y normalmente constituye el 40% de la masa del gel derretido húmedo. También pueden utilizarse gelatinas procesadas con ácido, o tipo A.

Plastificantes

Los plastificantes se emplean para hacer que la cápsula de gelatina blanda sea elástica y flexible. Suelen constituir el 20%-30% de la formulación del gel. El plastifi-

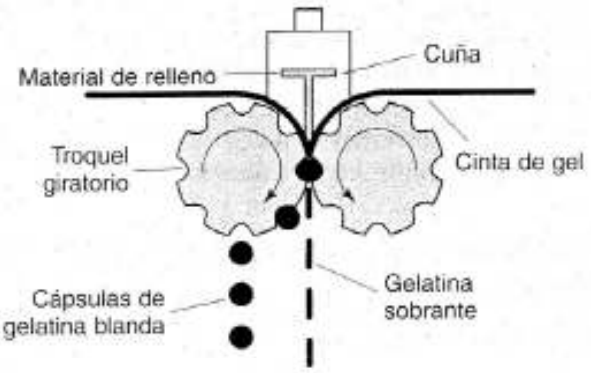


Figura 30.8 Mecanismo de formación de las cápsulas de gelatina blanda.

cante más utilizado en las cápsulas de gelatina blanda es el glicerol, aunque también se suelen emplear sorbitol y propilenglicol, a menudo combinados con glicerol. El tipo y la cantidad del plastificante condicionan la dureza del producto final y pueden influir sobre sus características de disolución o desintegración, así como sobre su estabilidad física y química. Los plastificantes se escogen teniendo en cuenta su compatibilidad con la formulación del contenido, la facilidad para procesarlos y las propiedades deseadas para la cápsula resultante, entre ellas la dureza, el aspecto, la facilidad de manipulación y la estabilidad física.

Uno de los aspectos más importantes de la formulación de las cápsulas de gelatina blanda es conseguir que la interacción o migración entre la matriz líquida y la envoltura de la cápsula sean mínimas. La compatibilidad entre la envoltura de la cápsula y la matriz líquida dependen en parte del plastificante escogido y de su concentración.

Agua

El otro componente fundamental de las cápsulas de gelatina blanda es el agua. El agua representa habitualmente el 30-40% de la formulación del gel húmedo y su presencia es importante para facilitar la preparación del gel y su encapsulación. Tras la encapsulación, el exceso de agua se elimina de las cápsulas de gelatina blanda mediante secado controlado. Las cápsulas de gelatina blanda suelen contener un 5-8% de agua p/p, que representa la proporción de agua unida a la gelatina de la envoltura. Esta proporción de agua es importante para mantener la estabilidad física, ya que en malas condiciones de almacenamiento las cápsulas de gelatina blanda pueden reblandecerse en exceso y pegarse entre sí, o endurecerse demasiado y hacerse quebradizas.

Colorantes/opacificantes

La formulación del gel húmedo suele contener colorantes (tintes solubles o pigmentos insolubles) y opacificantes a bajas concentraciones. Los colorantes pueden ser sintéticos o naturales, y se emplean para dar a la cápsula el color deseado para la identificación del producto. Se puede añadir un opacificante, generalmente dióxido de titanio, para hacer que la cápsula sea opaca cuando el contenido es una suspensión o para prevenir la fotodegradación de ingredientes sensibles a la luz. El dióxido de titanio puede emplearse solo, para obtener una envoltura blanca opaca, o junto con pigmentos, para obtener envolturas opacas de colores.

Propiedades de las cápsulas de gelatina blanda

Permeabilidad al oxígeno

La envoltura de gelatina de las cápsulas de gelatina blanda proporciona una buena barrera frente a la difusión de oxígeno hacia el interior. La cantidad de oxígeno *(q)* que atraviesa la gelatina depende del área *(A)*, el grosor *(h)*, la diferencia de presiones de partícula $(p_1 - p_2)$, el tiempo de difusión *(t)* y el coeficiente de permeabilidad *(P)* de la cubierta de la cápsula, según la siguiente ecuación:

$$q = \frac{PAt\,(p_1 - p_2)}{h} \qquad (30.1)$$

El coeficiente de permeabilidad *(P)* depende del coeficiente de difusión *(D)* y del coeficiente de solubilidad *(S)*, según la ecuación $P = DS$. Esta relación, descrita por la Ley de Henry, supone que no existe ninguna interacción entre el gas y la película polimérica, aunque P se ve claramente afectado por la formulación de la envoltura de gelatina, como muestra la Figura 30.9.

La Figura 30.9 muestra la relación entre el coeficiente de permeabilidad para el oxígeno y la concentración de glicerol de la envoltura de gelatina de las cápsulas a temperatura ambiente y a humedades entre el 31-80%. La permeabilidad para el oxígeno disminuye con el porcentaje de HR y con el contenido de glicerol en la formulación de la envoltura de gelatina. Para lograr la máxima protección frente a la entrada de oxígeno, la envoltura de gelatina debe estar seca y formulada con un 30-40% de glicerol.

Contenido residual de agua

Las cápsulas de gelatina blanda contienen poco agua residual, por lo que los compuestos susceptibles de hidrólisis disueltos o dispersados en un líquido aceitoso y encapsulados en una cápsula de gelatina blanda están bien protegidos. La Figura 30.10 muestra la relación entre el contenido acuoso en estado de equilibrio y la concentración de glicerol en la envoltura de gelatina de una cápsula de gelatina blanda guardada a temperatura ambiente y a humedades relativas del 31% al 80%. Los datos indican, por

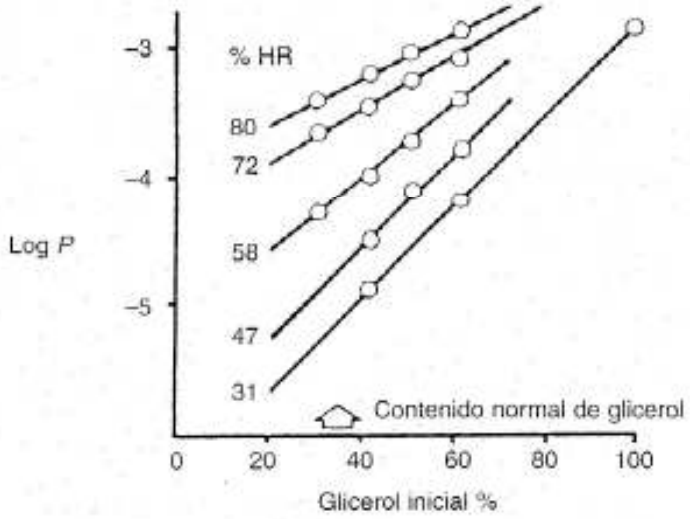


Figura 30.9 Relación entre el coeficiente de permeabilidad para el oxígeno y la concentración de glicerol en la envoltura de cápsulas de gelatina blanda a temperatura ambiente y con diferentes niveles de humedad ambiental. Hom, FS, Veresh, SA y Ebert, WR (1975). *J Pharm Sci* **64(5)**, 851-857.

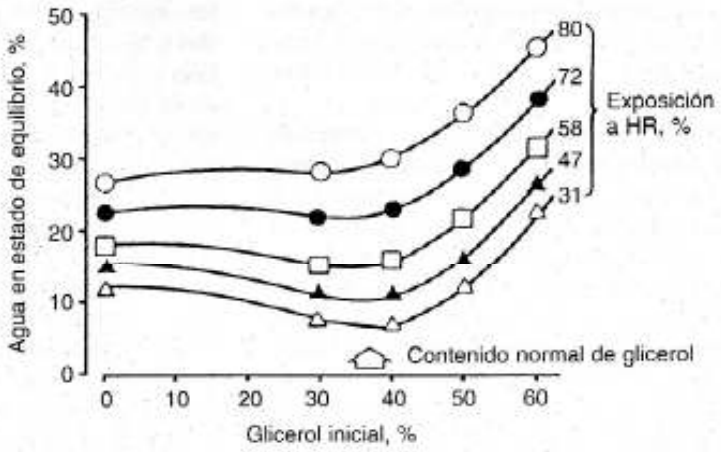


Figura 30.10 Relación entre el contenido de agua en estado de equilibrio y la concentración de glicerol en la envoltura de cápsulas de gelatina blanda a temperatura ambiente y a diferentes niveles de humedad relativa. (Véase Hom y cols. (1975), como en la Figura 30.9.)

ejemplo, que las cifras más bajas de agua se observan cuando el contenido de glicerol de la envoltura es del 30% al 40%. Esta formulación, secada a una humedad relativa del 31%, contiene alrededor del 7% de agua en la envoltura y un contenido de agua en el interior en equilibrio con la atmósfera. El contenido de agua residual de la mayoría de los productos farmacéuticos almacenados a una humedad relativa del 20% (condiciones de secado para las cápsulas de gelatina blanda) es bajo, por lo que el contenido de agua de los materiales de relleno de las cápsulas de gelatina blanda es muy pequeño.

Formulación de los materiales de relleno de las cápsulas de gelatina blanda

Al plantear su formulación, las cápsulas de gelatina blanda deben considerarse una forma farmacéutica bifásica: una envoltura de fase sólida y una matriz interna de fase líquida. Aunque es posible incorporar un fármaco en la envoltura de la cápsula, la inmensa mayoría de los productos llevan el(los) ingrediente(s) activo(s) en la matriz interna. La matriz interna de fase líquida lleva componentes con propiedades fisicoquímicas muy diferentes. Estos componentes se escogen en función de uno o más de los criterios siguientes:

- Capacidad de disolución del fármaco.
- Velocidad de dispersión en el tubo digestivo tras la rotura de la envoltura y la liberación de la matriz interna.
- Capacidad de retener el fármaco en solución en el líquido gastrointestinal.
- Compatibilidad con la envoltura de gelatina.
- Capacidad de favorecer la velocidad, eficacia y regularidad de la absorción del fármaco.

Tipos de matrices para cápsulas de gelatina blanda

Líquidos lipófilos/aceites. En las cápsulas de gelatina blanda se utilizan con frecuencia aceites de triglicéridos, como el aceite de soja. La capacidad de estos aceites para disolver fármacos es limitada. No obstante, los ingredientes activos, como hidroxicolecalciferol y otros análogos de la vitamina D, y esteroides, como estradiol, pueden formularse en soluciones de aceites simples e incorporarse a cápsulas de gelatina blanda.

Líquidos hidrófilos. A menudo se utilizan líquidos polares de peso molecular suficientemente alto. El más utilizado es polietilenglicol (PEG), por ejemplo PEG 400, que tiene un peso molecular medio de alrededor de 400 Da. Se pueden incorporar a la matriz de la cápsula de gelatina blanda moléculas hidrófilas de menor tamaño, como etanol o incluso agua, generalmente sin llegar al 10% del peso.

Aceites autoemulsionantes. La combinación de un aceite farmacéutico y un surfactante no iónico como mono-oleato de polioxietileno sorbitano puede proporcionar una formulación aceitosa que se dispersa rápidamente en el líquido gastrointestinal. Las gotitas de aceite/surfactante resultantes facilitan la llegada rápida del fármaco a la mucosa absortiva y su absorción.

Sistemas de microemulsión y nanoemulsión. Las microemulsiones de sistemas de lípido-surfactante-líquido polar se caracterizan por su aspecto translúcido monofásico. Las gotitas son submicrométricas y su fina dispersión confiere una coloración azulada conocida como efecto Tyndall.

Las nanoemulsiones son sistemas similares, pero las gotitas de la emulsión miden unos 100 nm. Los sistemas de microemulsión y nanoemulsión tienen la ventaja de poseer una gran capacidad para solubilizar compuestos farmacológicos y para retener el fármaco en la solución incluso después de su dilución en los líquidos gastrointestinales.

Para obtener una microemulsión o nanoemulsión en el tubo digestivo la matriz interna de la cápsula de gelatina blanda se formula en forma de «preconcentrado». En otras palabras, la matriz preconcentrada contiene un componente líquido y uno o más surfactantes, que forman espontáneamente una microemulsión o nanoemul-

sión al diluirse en un medio acuoso, como el del líquido gastrointestinal (Figura 30.11). La microemulsión o nanoemulsión resultante suele permanecer estable durante largo tiempo.

Suspensiones. Los fármacos insolubles en las matrices de las cápsulas de gelatina blanda se formulan en forma de suspensiones. La fase continua puede corresponder a cualquiera de los vehículos descritos más arriba. Las formulaciones en suspensión son muy ventajosas para ciertos fármacos poco solubles que se absorben con dificultad tras su administración oral. Escogiendo adecuadamente los excipientes, las suspensiones en cápsula de gelatina blanda mejorar la biodisponibilidad de estos fármacos respecto a la observada con los comprimidos o las cápsulas de gelatina dura, e incluso con las soluciones acuosas diluidas.

Sistemas de lipólisis. La ventaja de las microemulsiones reside en la amplia superficie exhibida por las partículas en microemulsión, que son básicamente micelas de surfactante llenas de aceite solubilizado y fármaco. Su gran superficie facilita la difusión rápida del fármaco desde la fase de aceite dispersado a los líquidos intestinales, hasta que se alcanza un estado de equilibrio. Posteriormente, el fármaco es retirado de los líquidos intestinales mediante absorción por los enterocitos y es repuesto rápidamente por más fármaco procedente de las partículas de la microemulsión.

Formulación con sistemas de lipólisis

Además de favorecer la solubilidad de los compuestos farmacológicos, las formulaciones lipídicas también pueden facilitar la disolución aprovechando la lipólisis. Esto se debe a que los componentes lipídicos de la matriz de las cápsulas de gelatina blanda, consistentes en triglicéridos o glicéridos parciales (mono-/di-), suelen sufrir digestión intestinal o lipólisis. Se denomina lipólisis a la acción de la enzima pancreática lipasa sobre los triglicéridos y glicéridos parciales, dando lugar a 2-monoglicéridos y ácidos grasos. Estos 2-monoglicéridos y ácidos grasos, conocidos como productos de la lipólisis, interaccionan con las sales biliares formando pequeñas gotitas o vesículas. Estas vesículas se desintegran en vesículas cada vez más pequeñas, dando como resultado final la formación de micelas mixtas de unos 3-10 nm de tamaño.

Si un compuesto farmacológico es más soluble en los productos de la lipólisis que en los aceites de triglicéridos, es muy conveniente para que la lipólisis se produzca en la luz intestinal. De este modo el proceso lipolítico favorece la formación de un excelente medio de disolución para el fármaco: los propios productos de la lipólisis. Por otro lado, la absorción de un compuesto farmacológico puede verse influida negativamente por la presencia de sales biliares, y en tal caso puede ser conveniente reducir o bloquear por completo la lipólisis. Se ha observado que algunos surfactantes hidrófilos y lipófilos pueden, respectivamente, bloquear y estimular la lipólisis (MacGregor y cols., 1997). Estos surfactantes hidrófilos y lipófilos se utilizan a menudo para formular la matriz de las cápsulas de gelatina blanda.

Es posible medir la velocidad y la amplitud de la lipólisis de la formulación de la matriz de una cápsula de gelatina blanda. Esto se realiza mediante una técnica especial de determinación del pH *in vitro*. Las condiciones experimentales de este modelo se muestran en la Tabla 30.2.

En este modelo, la lipólisis se cuantifica en función de la cantidad de ácidos grasos libres liberados por la digestión enzimática de los lípidos de la matriz de la cápsula. La cantidad de hidróxido sódico 1 M titulado es directamente proporcional a la intensidad de la lipólisis.

Las micelas intestinales mixtas resultantes de este proceso de lipólisis son fisiológicamente importantes, ya

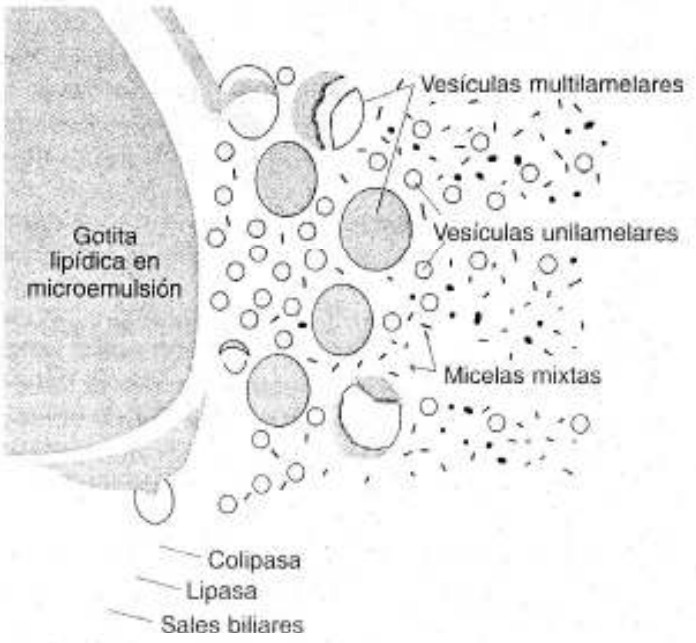


Figura 30.11 Esquema del supuesto mecanismo de disolución en nanoemulsión/microemulsión.

Tabla 30.2 Modelo de lipólisis *in vitro*

- 100 ml a pH 6,5 de tampón *tris*-maleato a 37 °C
- 2,4% p/p aceite triglicérido en una formulación para matriz interna
- 20 UTB* por ml de lipasa-colipasa pancreática porcina

  *1 UTB (unidad de tributirina) = 1 μmol de ácido butírico por minuto
- 8 mM de sal biliar (taurocolato sódico)
- 1,5 mM de lecitina, 5 mM $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 150 mM NaCl
- Mantener un pH de 6,5 mediante titulación continua con NaOH 1 M

que pueden transportar altas concentraciones de moléculas hidrófobas a través de la capa acuosa limitante que separa la membrana absortiva de la luz intestinal. Por tanto, los productos de la lipólisis (es decir, ácidos grasos libres y monoglicéridos), así como el fármaco hidrófobo, si está presente, se localizan en el núcleo hidrófobo de las micelas intestinales mixtas. La superficie de las micelas, sin embargo, sigue siendo hidrófila, lo que facilita su difusión rápida a través de la capa acuosa limitante de la membrana intestinal. En el microclima próximo a la membrana intestinal el pH es inferior al de la luz intestinal. Esto favorece la desmicelización y la formación de una solución sobresaturada de productos de la lipólisis (y del fármaco hidrófobo, si está presente) en la proximidad de la superficie del enterocito. Estas sustancias son entonces rápidamente absorbidas a través de la membrana celular por difusión pasiva.

Las micelas intestinales mixtas formadas por sales biliares y productos de la lipólisis pueden favorecer la biodisponibilidad de fármacos hidrófobos cuya absorción esté limitada normalmente por la velocidad de disolución. Esto se debe a que las micelas intestinales mixtas pueden facilitar mucho la solubilización de una amplia variedad de fármacos hidrófobos, mucho más aún que las micelas simples de sales biliares formadas en ausencia de productos de la lipólisis. Por ejemplo, en condiciones fisiológicas simuladas, la solubilidad acuosa de cinarizina en micelas simples de sales biliares es de 4 μg/ml y en un tampón acuoso, de 0,5 μg/ml. Sin embargo, en presencia de micelas mixtas, la solubilidad de cinarizina llega a alcanzar unos 44 μg/ml (Embleton y cols., 1995).

Como demuestra el ejemplo de cinarizina, resultaría muy útil formular una matriz para cápsulas de gelatina blanda que permita que se produzca la lipólisis en la luz intestinal, dada la alta solubilidad de los fármacos en los productos de la lipólisis. Si se permitiera la inhibición por un surfactante hidrófobo, es muy probable que la absorción de cinarizina se alteraría, debido a la menor presencia de fármaco en las micelas mixtas. Sin embargo, si se añaden a la formulación ciertos surfactantes hidrófilos, con un índice HLB menor de 10, se pueden reducir o eliminar los efectos inhibidores de los surfactantes hidrófilos sobre la lipólisis.

Se ha realizado un estudio comparativo entre dos formulaciones de cinarizina, un fármaco hidrófobo cuya absorción suele estar limitada por la velocidad de disolución (Embleton y cols., 1995). La formulación [A] se preparó de forma que fuera susceptible a la lipólisis y la [B] de forma que no lo fuera, según se demostró en el modelo *in vitro*. La formulación [A] estaba compuesta por un aceite triglicérido digerible, un surfactante hidrófilo y un surfactante lipófilo, elegido por su incapacidad para contrarrestar los efectos inhibitorios del surfactante hidrófilo sobre la lipólisis de los triglicéridos *in vitro*. *In vitro*, esta formulación sufrió en 60 minutos una lipólisis del 79% de la observada con el aceite digerible solo. Por el contrario, la formulación no susceptible de lipólisis contenía un surfactante lipófilo que no contrarrestaba los efectos inhibitorios del surfactante hidrófilo sobre la lipólisis del aceite triglicérido y se demostró que sólo sufría lipólisis en un 3%. Se presumió que el aceite de la formulación [A], que forma una fina emulsión de aceite en agua cuando se disuelve en una solución acuosa, es rápidamente digerido, dando lugar a micelas intestinales mixtas con bilis endógena. Estas micelas transportan el fármaco a la membrana intestinal, donde el pH del microclima favorece la desintegración de las micelas y el transporte por los enterocitos a la circulación sistémica. Por el contrario, cuando se diluye en líquidos acuosos la formulación [B], se forma una microemulsión translúcida (observable gracias a la coloración azulada resultante del efecto Tyndall). Dado que esta formulación no sufre lipólisis y no se ve afectada por la actividad enzimática, el fármaco se mantiene en la fase lipídica, lo cual inhibe la producción de micelas intestinales mixtas y limita la absorción del fármaco.

Para conocer mejor la importancia del proceso de lipólisis para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos hidrófobos se llevó a cabo un estudio *in vivo* (Figura 30.12). En este estudio se compararon las biodisponibilidades de cinarizina (30 mg) por vía oral en la formulación [A] susceptible de lipólisis y en la formulación [B] no susceptible de lipólisis, con la de una formulación [C], disponible en forma de comprimidos, en seis perros Beagle. El ABC (0-24 h) con la formulación [A] fue un 64% mayor (P <0,01) que con los comprimidos y un 48% mayor (P <0,001) que con la formulación [B]. La $C_{máx}$ de la formulación [A] fue aproximadamente un 75% mayor que la de las formulaciones [B], (P <0,001) y [C] (P <0,01).

El resultado de este estudio ha ayudado a conocer mejor el efecto de las formulaciones en microemulsión sobre la absorción de fármacos hidrófobos en el tubo digestivo, y ha aportado nueva información acerca de la influencia de la lipólisis sobre la biodisponibilidad (Lacy y cols., 2.000).

CONSIDERACIONES SOBRE LA CALIDAD DEL PRODUCTO

Especificación de los ingredientes

Todos los ingredientes de las cápsulas de gelatina blanda son controlados y probados para asegurar que cumplan las especificaciones de las farmacopeas. No obstante, se pueden añadir pruebas específicas para ciertos excipientes con el fin de asegurar la máxima calidad del producto. Por ejemplo, es importante limitar ciertos residuos de impurezas, como aldehídos y peróxidos que pudieran estar presentes en el polietilenglicol. La presencia de concentraciones elevadas de estas impurezas provoca puentes cruzados entre el polímero de la gelatina

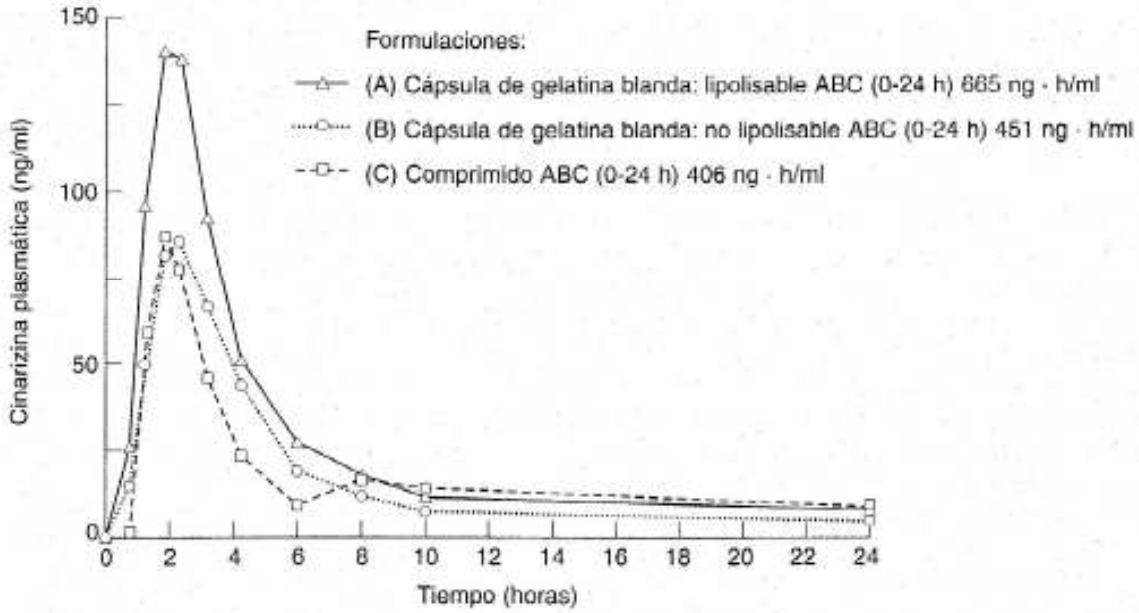


Figura 30.12 Curvas de concentración plasmática-tiempo de tres formulaciones de cinarizina en perros ($n = 6$) (Embleton 1995).

que pueden condicionar su insolubilización debido al aumento de la polimerización. Si se almacenan durante mucho tiempo las cápsulas, este efecto puede hacer que la envoltura de la cápsula se disuelva más lentamente y retrasar la liberación del fármaco.

El ingrediente que debe controlarse con mayor cuidado es la propia gelatina. Una vez escogido un tipo de gelatina para una cápsula de gelatina blanda, su calidad se controla mediante parámetros como la viscosidad en solución caliente y la fuerza de Bloom del gel (la fuerza de Bloom mide la dureza del gel).

Controles durante la elaboración

Durante el proceso de encapsulación los cuatro parámetros que más hay que vigilar son:

- El grosor de las cintas de gel.
- Espesor del sello de la cápsula al producirse la encapsulación.
- Peso de la matriz interna y de la envoltura de la cápsula.
- Nivel de humedad de la envoltura de la cápsula y dureza del gel al final del secado.

Durante el proceso de desarrollo de cada producto en cápsula de gelatina blanda se establecen los controles adecuados para estos parámetros que se aplicarán sistemáticamente durante la producción a gran escala.

Controles sobre el producto finalizado

Las cápsulas de gelatina blanda son sometidas a los diversos controles generales exigidos para todo tipo de cápsulas. Se comprueban habitualmente el aspecto de la cápsula, la concentración del ingrediente activo y de sustancias relacionadas, el peso de la matriz, la uniformidad del contenido y pruebas microbiológicas.

REFERENCIAS

Aungst B.J. (2000) Mini Review Intestinal Permeation Enchancers. *J. Pharm. Sci.* **89(4)**: 429–442.

Drewe J., Meier R., Vonderscherer J., et al. (1992) Enhancement of the oral absorption of cyclosporin in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **34:** 60–64.

Embleton J., Hutchison K.G., Lacy J., et al. (1995) The effect of in-vivo lipolysis in improving the bioavailability of orally administered cinnarizine in self-emulsifying oily vehicles. American Association of Pharmaceutical Sciences Conference, Miami Beach.

Ferdinando J.C. (2000) Formulation Solutions – Softgels. Manufacturing and Packaging, 69–73.

Lacy J.E., Embleton J.K., Perry E.A. (2000) Delivery systems for hydrophobic drugs: US Patent 6,096,338.

MacGregor K.J., Embleton J.K., Lacy J.E, et al. (1997) Influence of lipolysis on drug absorption from the gastrointestinal tract. *Advd Drug Del. Rev.* **25**: 33–46.

Meinzer A. (1993) Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules. International Industrial Pharmaceutical Research Conference. Wisconsin USA.

Perry C.M., Noble S. (1998) Saquinavir Softgel Capsule Formulation. *Drugs* **55:(3)**.

Saano V., Paronen P., Peura P., et al. (1991) Relative pharmacokinetics of three oral 400 mg ibuprofen dosage forms in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **29(10)**: 381–385.

31
Administración de fármacos por vía pulmonar

Kevin Taylor

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Administración de fármacos inhalados 473
Anatomía pulmonar 474
Aerosoles inhalados e importancia de su distribución de tamaños 474
Influencia de la humedad ambiental sobre el tamaño de partícula 474
Reparto de las partículas en las vías aéreas 475
Sedimentación por gravedad 475
Impacto inercial 475
Difusión browniana 475
Otros métodos de reparto 475
Patrones respiratorios 476
Aclaramiento de partículas inhaladas y absorción del fármaco 476

Formulación y administración de aerosoles inhalados terapéuticos 476
Inhaladores dosificadores 476
Depósitos 476
Propelentes 477
Válvula dosificadora 478
Formulación de inhaladores dosificadores 478
Llenado de los cartuchos de los inhaladores dosificadores 479
Ventajas e inconvenientes de los inhaladores dosificadores 479
Espaciadores e inhaladores-dosificadores accionados por la respiración 479
Inhaladores de polvo seco 480
Formulación para inhaladores de polvo seco 480
Dispositivos unidosis con el fármaco en cápsulas de gelatina dura 480
Dispositivos multidosis con el fármaco en alvéolos de papel metalizado 481
Dispositivos multidosis con el fármaco precargado en el inhalador 481
Dispositivos no accionados por la respiración 482
Nebulizadores 482
Nebulizadores a chorro 483
Nebulizadores ultrasónicos 483
Formulación de los líquidos para nebulizadores 484
Propiedades fisicoquímicas de los líquidos para nebulizadores 484
Efectos de la temperatura durante la nebulización 484
Duración de la nebulización y «volumen muerto» 484
Variabilidad entre nebulizadores 485

Métodos de análisis del tamaño del aerosol 485
Impactores y colisionadores en cascada 485

Referencias 487

Bibliografía 487

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS INHALADOS

La administración de fármacos por vía respiratoria sirve para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de las vías aéreas, como el asma bronquial y la fibrosis quística. La administración del fármaco en su lugar de acción facilita un rápido comienzo de la actividad, que puede ser muy deseable, por ejemplo, cuando se utilizan fármacos broncodilatadores para el tratamiento del asma. Además, pueden administrar localmente dosis menores que las que serían necesarias por vía oral o parenteral, reduciendo así el riesgo de efectos adversos sistémicos y el coste del tratamiento. La vía pulmonar es también útil para fármacos que se absorben mal por vía oral, por ejemplo cromoglicato sódico, o que son rápidamente metabolizados por vía oral, por ejemplo isoprenalina. Otra ventaja es que se evita el metabolismo hepático de primer paso, aunque el pulmón también posee cierta capacidad metabólica.

A través del pulmón pueden administrarse fármacos de actividad sistémica, gracias a su gran superficie, a la abundancia de capilares y al mínimo espesor de la barrera aire-sangre. Esto se ha aprovechado para tratar la migraña con ergotamina y diversos estudios han demostrado la posibilidad de administrar proteínas y péptidos, como insulina y hormona del crecimiento, a través de las vías aéreas.

Anatomía pulmonar

El pulmón es el órgano de la respiración externa, que consiste en el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre y el aire inhalado. La estructura de las vías aéreas dificulta la entrada de partículas extrañas suspendidas en el aire, incluidos microorganismos, y favorece su eliminación eficaz.

Las vías respiratorias pueden considerarse integradas por una región conductora o central (tráquea, bronquios, bronquiolos, bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios) y una región respiratoria o periférica (bronquiolos respiratorios y región alveolar), aunque no existe un límite claro entre ambas (Figura 31.1). Las vías respiratorias altas constan de nariz, garganta, faringe y laringe; las vías bajas son tráquea, bronquios, bronquiolos y regiones alveolares. Simplificando, las vías aéreas pueden describirse mediante un modelo simétrico en el cual cada vía aérea se divide en dos ramas equivalentes o generaciones. De hecho, la tráquea (generación 0) se divide en dos bronquios principales (generación 1); el derecho es más ancho y forma con la tráquea un ángulo menor que el izquierdo, por lo que recibe con mayor probabilidad el material inhalado. Las vías aéreas siguen ramificándose hasta llegar a los bronquiolos terminales. Éstos se dividen en bronquiolos respiratorios, conectados con los conductos alveolares que conducen a los sacos alveolares (generación 23). Estos sacos contienen unos 2-6 × 10^8 alvéolos y su superficie total es de 70-80 m^2 en un varón adulto.

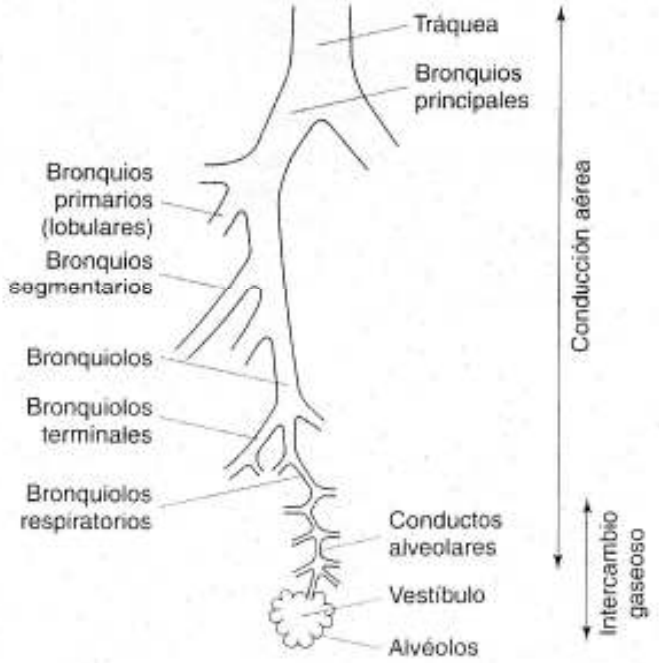


Figura 31.1 Representación esquemática de las vías aéreas humanas. (Reproducido con permiso de Wilson y Washington, 1989.)

Las vías aéreas conductoras están revestidas por células epiteliales ciliadas. Las partículas insolubles depositadas en las paredes de esta región son atrapadas por el moco, barridas hacia arriba por el movimiento de los cilios y deglutidas.

Aerosoles inhalados e importancia de su distribución de tamaños

Para administrar un fármaco a través de las vías aéreas, debe presentarse en forma de **aerosol.** En farmacia éste se define como un sistema bifásico con partículas sólidas o gotitas líquidas dispersadas en aire u otra fase gaseosa y de tamaño suficientemente pequeño para presentar una considerable estabilidad en la suspensión.

La llegada de un fármaco/aerosol a las vías aéreas depende de cuatro factores: las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la formulación, el dispositivo de administración/liberación y el paciente (patrón respiratorio y estado clínico).

La propiedad física más importante de un aerosol para inhalación es su tamaño. El tamaño de las partículas de un aerosol se suele expresar calculando su ***diámetro aerodinámico,*** d_a, que es el diámetro físico de una esfera de una unidad de densidad que se desplaza por el aire a una velocidad igual a la partícula en cuestión. Los aerosoles terapéuticos son heterodispersados (polidispersados) y su distribución de tamaños suele venir representada por la desviación geométrica estándar (DGE o σ_g), cuando el tamaño sigue una distribución log-normal.

Para partículas aproximadamente esféricas

$$d_a = d_p \times \sqrt{\rho/\rho_0} \qquad (31.1)$$

donde d_p es el diámetro físico, ρ es la densidad de la partícula y ρ_0 es la unidad de densidad, por ejemplo 1 g/cm^3.

Si d_p es el diámetro mediano de la masa (DMM), d_a se denomina diámetro aerodinámico mediano de la masa (DAMM).

Influencia de la humedad ambiental sobre el tamaño de partícula

Cuando una partícula entra en las vías respiratorias, el paso de la humedad ambiental a una humedad relativa alta (de alrededor del 99%) provoca la condensación de agua sobre la superficie de la partícula, que continúa hasta que la presión de vapor del agua iguala a la de la atmósfera circundante. En el caso de los materiales

insolubles esto da lugar a una película acuosa muy fina sin ninguna importancia; en el caso de los materiales hidrosolubles se forma una solución en la superficie de la partícula. Mientras la presión de vapor de la solución sea menor que la del disolvente puro a la misma temperatura, el agua seguirá condensándose hasta que se alcance un equilibrio entre las presiones de vapor, es decir, el tamaño de la partícula aumentará. El diámetro alcanzado en el estado de equilibrio final está limitado por el efecto Kelvin, es decir, la presión de vapor de una gotita de solución es mayor que la de una superficie plana y depende del diámetro original de la partícula (Pritchard, 1987). El crecimiento higroscópico influirá sobre el reparto de las partículas, haciendo que se depositen en porciones más altas de las vías respiratorias que las predecibles en función de su tamaño inicial.

Reparto de las partículas en las vías aéreas

La eficacia de un aerosol clínico depende de su capacidad para penetrar en las vías respiratorias. Para penetrar en las regiones periféricas (respirables), los aerosoles deben poseer un tamaño inferior a 5 o 6 μm, y para que alcancen los alvéolos es preferible un tamaño inferior a 2 μm. El valor del tamaño «respirable» varía mucho en la bibliografía y debe considerarse teniendo en cuanta los cambios ambientales del tamaño descritos más arriba y la naturaleza heterodispersada de la distribución de tamaños de los aerosoles para inhalación. Las partículas o gotitas más grandes se depositan en las vías respiratorias altas y son expulsadas rápidamente del pulmón por la acción mucociliar, con lo que el fármaco queda disponible para su absorción sistémica y puede dar lugar a efectos adversos. Los aerosoles de esteroides de tamaño suficientemente grande pueden depositarse en boca y garganta, con el consiguiente riesgo de candidiasis oral. El tamaño del fármaco aerosolizado puede ser especialmente importante en el tratamiento de ciertas enfermedades en las que resulta especialmente deseable la penetración en las vías aéreas periféricas, por ejemplo en el tratamiento y profilaxis de la infección alveolar denominada neumonia por *Pneumocystis carinii*.

Existen tres mecanismos responsables del reparto de las partículas en el pulmón: sedimentación por gravedad, impacto y difusión.

Sedimentación por gravedad

Según la ley de Stokes, las partículas que se sedimentan por gravedad lo harán según una velocidad de sedimentación terminal constante, U_t:

$$U_t = \frac{\rho g d^2}{18\eta} \qquad (31.2)$$

donde ρ es la densidad de la partícula, g es la constante gravitacional, d es el diámetro de la partícula y η es la viscosidad del aire.

Por tanto, la sedimentación por gravedad de una partícula inhalada depende de su tamaño y densidad, además de su tiempo de permanencia en las vías aéreas. La sedimentación es un mecanismo de reparto importante para partículas de 0,5-3 μm de tamaño, en las vías aéreas menores y los alvéolos, y para las partículas que han eludido el reparto por impacto.

Impacto inercial

Cuando existe una bifurcación en las vías respiratorias, la corriente aérea cambia de dirección y las partículas que arrastra impactan, debido al fuerte impulso que llevan, sobre las paredes de las vías aéreas, en vez de seguir la corriente aérea cambiante. Este mecanismo de reparto es especialmente importante para las partículas grandes, mayores de 5 μm, y sobre todo para las mayores de 10 μm, y es frecuente en las vías aéreas altas, siendo el principal mecanismo de llegada a nariz, boca, faringe, laringe y grandes vías de conducción. Al ramificarse repetidamente las vías de conducción, la velocidad de la corriente aérea disminuye y el reparto por impacto pierde importancia.

La probabilidad de reparto por impacto es proporcional a:

$$\frac{U_t U \operatorname{sen} \theta}{gr} \qquad (31.3)$$

donde θ es el cambio en la dirección de la vía aérea, U es la velocidad del aire y r es el radio de la vía aérea.

Difusión browniana

La colisión y el bombardeo de las pequeñas partículas por moléculas de las vías respiratorias producen un movimiento browniano. El movimiento resultante de las partículas de zonas de alta a zonas de baja concentración las hace desplazarse desde la nube de aerosol hacia las paredes de las vías aéreas. La velocidad de difusión es inversamente proporcional al tamaño de la partícula, por lo que constituye el mecanismo predominante para las partículas menores de 0,5 μm.

Otros métodos de reparto

Aunque el impacto, la sedimentación y la difusión son los mecanismos más importantes para el reparto de fármacos en las vías respiratorias, pueden existir otros. Entre ellos están la ***intercepción***, mediante la cual las partículas con morfología extrema, como las fibras, quedan físicamente atrapadas a su paso por la vía respiratoria, y la ***atracción electrostática***, mediante la cual una carga electrostática sobre la partícula induce una carga opuesta en las paredes de la vía respiratoria, provocando una atracción entre la partícula y las paredes.

Para cada tamaño de partícula son importantes distintos mecanismos de reparto. Las mayores de 5 μm se depositarán preferentemente por impacto inercial en las vías

aéreas altas. Las partículas de 1 a 5 μm se depositarán sobre todo por sedimentación gravitacional en las vías aéreas bajas, especialmente durante el sueño y la respiración profunda, y las partículas menores de 1 μm se reparten por difusión browniana en el aire estancado de las vías respiratorias bajas. Las partículas de alrededor de 0,5 μm no se reparten eficazmente, ya que son demasiado grandes para repartirse eficazmente por difusión browniana y demasiado pequeños para hacerlo por impacto o sedimentación, y por tanto suelen ser rápidamente exhaladas. Por ello, este ***tamaño de reparto mínimo*** debe tenerse en cuenta durante la formulación aunque, como hemos visto, la humedad ambiental puede hacer que el diámetro en equilibrio en las vías aéreas sea significativamente mayor que el tamaño original de la partícula en la formulación.

Patrones respiratorios

Existen factores dependientes del paciente, como el patrón respiratorio y la fisiología pulmonar, que también influyen sobre el reparto de las partículas. Por ejemplo, cuanto mayor sea el volumen inhalado, mayor será la distribución periférica de las partículas en el pulmón, mientras que cuanto mayor sea la velocidad del flujo inhalatorio, mayor será el reparto a las vías aéreas grandes debido al impacto por inercia. La contención de la respiración después de la inhalación aumenta el reparto de las partículas por sedimentación y difusión. El mejor reparto del aerosol se produce con una inhalación lenta y profunda hasta la capacidad pulmonar máxima, seguida por la contención de la respiración antes de espirar. Hay que tener en cuenta que las alteraciones de las vías aéreas causadas por algunas enfermedades, por ejemplo obstrucción de las vías aéreas, pueden modificar el perfil de reparto de un aerosol inhalado.

Aclaramiento de partículas inhaladas y absorción del fármaco

Las partículas depositadas en las vías aéreas conductoras ciliadas se eliminan en 24 horas y terminan siendo digeridas. Las partículas insolubles que llegan a las regiones alveolares y que no se solubilizan *in situ* se eliminan más lentamente. Los macrófagos alveolares engloban a estas partículas y a continuación pueden emigrar a la parte baja del ascensor mucociliar o ser eliminados a través de los vasos linfáticos.

Los compuestos hidrófobos suelen absorberse a una velocidad que depende de su coeficiente de partición aceite/agua, mientras que los materiales hidrófilos se absorben lentamente a través de poros de membrana a velocidad inversamente proporcional a su tamaño molecular. Por tanto, la membrana de las vías aéreas, al igual que la del tubo digestivo, es permeable sobre todo a las formas no ionizadas de los fármacos. Algunos fármacos, como cromoglicato sódico, son parcialmente absorbidos por un mecanismo de transporte activo saturable. La formulación influye mucho sobre la velocidad de absorción de un fármaco y, por tanto, sobre su acción farmacológica. Generalmente si se desea una acción farmacológica rápida deben emplearse soluciones o polvos de sales hidrosolubles, mientras que si se desea una absorción más lenta o prolongada deben emplearse formulaciones con suspensiones, polvos de sales menos solubles o sistemas de administración más modernos, como liposomas y microesferas.

FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE AEROSOLES INHALADOS TERAPÉUTICOS

Existen en la actualidad tres tipos principales de dispositivos generadores de aerosoles para la administración de fármacos inhalados: inhaladores dosificadores, inhaladores de polvo seco y nebulizadores.

Inhaladores dosificadores

Los inhaladores dosificadores (ID), introducidos a mediados de la década de 1950, son los dispositivos más utilizados para la administración de fármacos inhalados. En los ID, el fármaco está disuelto o suspendido en una mezcla propulsora líquida, junto con otros excipientes, como surfactantes, y se presenta en un depósito presurizado dotado de una válvula dosificadora (Figura 31.2). Cuando se acciona la válvula dosificadora se libera una dosis predeterminada en forma de aerosol. Al liberarse del depósito, el volumen de la formulación se expande al pasar por la válvula y se forma una mezcla de gas y líquido que sale por el orificio. El flujo de gas a alta velocidad ayuda a descomponer el líquido en un fino aerosol.

Depósitos

Los aerosoles farmacéuticos suelen venir envasados en depósitos de acero cromado, cristal revestido de plástico o

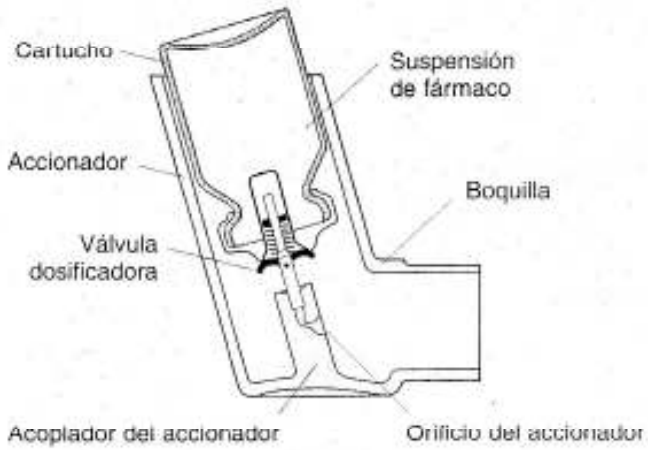


Figura 31.2 Inhalador dosificador. (Reproducido con permiso de Morén, 1981.)

aluminio. En la práctica, los ID suelen presentarse en cartuchos de aluminio producidos mediante extrusión para eliminar residuos con una capacidad de 10-30 ml. El aluminio es relativamente inerte y puede emplearse sin recubrir cuando no exista inestabilidad química entre el envase y el contenido. En caso contrario pueden utilizarse envases de aluminio revestidos por dentro con un material orgánico resistente a nivel químico, como resina epoxi.

Propelentes

Los propelentes empleados en los ID son gases licuados, tradicionalmente clorofluorocarbonos (CFC) y cada vez más hidrofluoroalcanos (HFA). A temperatura y presión ambientales ambos son gases, pero al disminuir la temperatura o aumentar la presión se licúan. El espacio de la cabeza del aerosol está lleno de vapor propelente, de modo que exista una presión de vapor de saturación a temperatura ambiente. Al pulsar el botón, la medicación y el propelente salen despedidos y aumenta el volumen de la cabeza. Para restablecer el equilibrio se evapora más propelente, dando lugar a un sistema de presión constante que produce un aerosol de características constantes. Los CFC empleados actualmente en los ID son triclorofluorometano (CFC-11), diclorodifluorometano (CFC-12) y diclorotetrafluoroetano (CFC-114). Las formulaciones generalmente llevan una mezcla de CFC-11 y CFC-12 o de CFC-11, CFC-12 y CFC-114 (Tabla 31.1), junto con un surfactante como éster de sorbitano, ácido oleico o lecitina, que actúan como agentes suspensores y lubrican la válvula.

Los CFC y HFA se numeran según un sistema universal. El primer dígito es el número de átomos de carbono menos 1 (se omite si es cero), el segundo es el número de átomos de hidrógeno más 1 y el tercero es el número de átomos de flúor. Cualquier valencia restante es ocupada por cloro hasta completar el número de átomos necesarios para saturar la molécula. En caso de posibilidad de asimetría, ésta se indica con una letra. A los isómeros simétricos se les asigna el número descrito más arriba; de los isómeros asimétricos, el designado con la letra a es el más simétrico, b el segundo más simétrico, y así sucesivamente. Los CFC pueden mezclarse perfectamente entre sí para obtener mezclas con la presión de vapor intermedia deseada, generalmente de unos 450 kPa. La presión de vapor de una mezcla de propelentes viene expresada por la ley de Raoult, es decir, la presión de vapor de un sistema mixto es igual a la suma de la fracción molar de cada componente multiplicada por su presión de vapor:

$$P = p_a + p_b \qquad (31.4)$$

donde P es la presión de vapor total del sistema y p_a y p_b son las presiones de vapor parciales de los componentes, a y b:

$$P_a = x_a p_a^0 \qquad (31.5)$$

$$P_b = x_b p_b^0 \qquad (31.6)$$

donde x_a y x_b son las fracciones molares y p_a^0 y p_b^0 son las presiones de vapor parciales de los componentes a y b, respectivamente.

La reacción de los CFC con el ozono de la estratosfera terráquea, que absorbe la radiación ultravioleta a 300 nm, y su contribución al calentamiento planetario, plantean un grave problema ecológico. Los CFC llegan a la estratosfera donde, en presencia de radiación UV, liberan cloro, que reacciona con el ozono. La depleción de ozono de la estratosfera provoca una mayor exposición a la fracción UV-B del espectro UV, lo que da lugar a una serie de efectos adversos, sobre todo un aumento de la incidencia de cánceres cutáneos. El protocolo de Montreal de 1987 prohibió la producción de los cinco CFC más dañinos para el ozono para el año 2000 en todo el mundo. Este protocolo fue enmendado en 1992, para conseguir una reducción progresiva de la producción de CFC en los países desarrollados para el 1 de enero de 1996. En la Unión Europea todos los CFC deplecionantes de ozono fueron prohibidos antes de finalizar 1995. Por el momento, los aerosoles farmacéuticos están exentos, pero esta exención se revisa anualmente. En los aerosoles domésticos y cosméticos los CFC han sido sustituidos por hidrocarburos, como propano y butano. También pueden emplearse gases comprimidos, como dióxido de nitrógeno, nitrógeno y dióxido de carbono, por ejemplo en productos alimentarios. Sin embargo, los gases comprimidos no mantienen una presión constante dentro del envase durante toda su utilización, y su presión interna es inversamente proporcional al volumen de la cabeza, por lo que el rendimiento del producto disminuye con el tiempo. Por razones de toxicidad e inflamabilidad, los hidrocarburos no se consideran una alternativa adecuada a los CFC en los productos inhalatorios, por lo que se están investigando alternativas a los CFC que no dañen al ozono.

Tabla 31.1 Fórmulas y propiedades fisicoquímicas de los clorofluorocarbonos (CFC) usados en las formulaciones para ID

Número	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Presión de vapor (pKa a 20 °C)	Densidad (g/ml a 20 °C)
11	CCl_3F	23,7	89 (0,89 bar)	1,49
12	CCl_2F_2	−29,8	568 (5,68 bar)	1,33
114	$C_2Cl_2F_4$	3,6	183 (1,83 bar)	1,47

Tabla 31.2 Fórmulas y propiedades fisicoquímicas de los hidrofluoroalcanos (HFA) empleados en las formulaciones para ID

Número	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Presión de vapor (pKa a 20 °C)	Densidad (g/ml a 20 °C)
134a	$C_2F_4H_2$	−26,5	660 (6,6 bar)	1,23
227	C_3F_7H	−17,3	398 (3,98 bar)	1,41

Los propelentes HFA-134a (trifluoromonofluoroetano) y HFA-227 (heptafluoropropano) son HFA no deplecionantes del ozono ni inflamables, también conocidos como hidrofluorocarbonos (HFC), y que han sido ampliamente investigados como alternativa al CFC-12 (Tabla 31.2). Sin embargo, estos gases contribuyen al calentamiento del planeta y será necesario sustituirlos también en el futuro.

HFA-134a y HFA-227 poseen algunas características físicas, entre ellas la densidad, similares a las del CFC-12 y, en menor medida, a las del CFC-114. Sin embargo, presentan problemas de formulación importantes: en concreto, son malos disolventes para los surfactantes empleados habitualmente en los ID, por lo que no existe por ahora ninguna alternativa al CFC-11. Se ha autorizado el uso de etanol en formulaciones con HFA para disolver los surfactantes, y se incluye en ID comercializados como libres de CFC. Sin embargo, la volatilidad del etanol es más baja, por lo que puede aumentar el tamaño de las gotitas de los aerosoles emitidos.

Válvula dosificadora

La válvula dosificadora de un ID permite administrar volúmenes pequeños constantes (25-100 μl) del producto. A diferencia de las válvulas continuas no dosificadoras de los aerosoles presurizados convencionales, las válvulas dosificadoras de los ID se utilizan en posición invertida (Figura 31.3). Al oprimir el cilindro de la válvula, el contenido de la cámara dosificadora sale a través del orificio del cilindro y es administrado al paciente. Tras su funcionamiento, la cámara dosificadora vuelve a llenarse con líquido procedente del depósito principal y queda preparada para dispensar la próxima dosis. Es evidente, por tanto, que el ID debe ser cebado, es decir, la cámara dosificadora debe estar llena, antes de su primera utilización por el paciente. Las válvulas de los ID son de diseño complejo y deben proteger al producto del ambiente externo, así como evitar la pérdida del producto durante las utilizaciones repetidas. La introducción de propelentes de tipo HFA con diferentes propiedades de disolución ha obligado a desarrollar válvulas con nuevos elastómeros. El cilindro de la válvula encaja en el accionador, que está hecho de polietileno o polipropileno. Las dimensiones del orificio del activador son de importancia fundamental, al igual que la presión de vapor del propelente, para determinar la forma y velocidad del aerosol emitido.

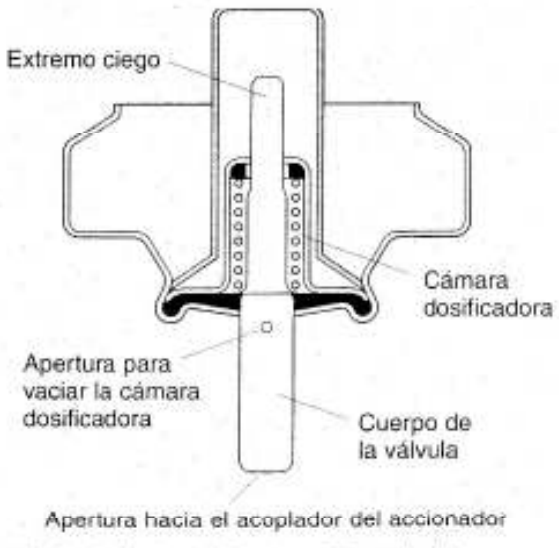


Figura 31.3 Válvula dosificadora. (Reproducida con permiso de Morén, 1981.)

Formulación de inhaladores dosificadores

Los aerosoles presurizados pueden formularse con soluciones o suspensiones del fármaco en el propelente licuado. Los preparados en solución son sistemas bifásicos. Sin embargo, los propelentes son disolventes malos para la mayoría de los fármacos. Pueden utilizarse codisolventes, como etanol o isopropanol, aunque su baja volatilidad hace más lenta la evaporación del propelente. En la práctica, las formulaciones en inhalador presurizado han sido, hasta hace poco, casi exclusivamente suspensiones. Estos sistemas trifásicos son más difíciles de formular, ya que hay que tener en cuenta todas las dificultades de las suspensiones convencionales, como el apelmazamiento, la aglomeración, el crecimiento de las partículas, etc... Hay que tener muy en cuenta el tamaño de las partículas sólidas (generalmente micronizadas hasta unos 2 a 5 μm), la obstrucción de la válvula, el contenido de humedad, la solubilidad del compuesto activo en el propelente (puede ser conveniente que sea una sal), la densidad relativa del propelente y del fármaco, y la utilización de surfactantes para facilitar la suspensión, por ejemplo lecitina, ácido oleico y trioleato de sorbitol (incluidos habitualmente a concentraciones de 0,1 a 2% p/p). Estos surfactantes son muy poco solubles (<0,02% p/p) en los HFA, por lo que debe emplearse etanol como codisolvente, o deben desarrollarse otros surfactantes, como polímeros fluorados (Byron y cols., 1994). Recientemente se han comercializado formulaciones en solución de dipropionato de beclo-

metasona. La evaporación del propelente tipo HFA al utilizar estas formulaciones da lugar a tamaños de partícula menores que las formulaciones en suspensión convencionales del mismo fármaco, con la consiguiente modificación de su distribución y su biodisponibilidad.

Llenado de los cartuchos de los inhaladores dosificadores

Los cartuchos se llenan licuando el propelente a baja temperatura o alta presión.

En el ***llenado en frío,*** el compuesto activo, los excipientes y el propelente se refrigeran y se envasan a unos –30 °C. A continuación se añade propelente a la misma temperatura y se cierra herméticamente el cartucho con la válvula. En el ***llenado a presión,*** se elabora un concentrado de fármaco y propelente (CFC-11) y se introduce en el cartucho a temperatura y presión ambientales (en realidad, ligeramente enfriado a menos de 20 °C). Se ajusta la válvula al cartucho y se introduce más propelente (p. ej., CFC-12) a alta presión a través de la válvula, en un proceso conocido como gasificación. En la fabricación de aerosoles inhaladores suele emplearse con mayor frecuencia el llenado a presión. Sin embargo, ningún propelente protector del ozono posee las propiedades (punto de ebullición elevado: 23,7 °C) del CFC-11, lo que supone un gran problema para la industria farmacéutica.

Una vez llenos los cartuchos se comprueba que no presenten fugas introduciéndolos en un baño de agua caliente, generalmente a 50-60 °C. Tras dejarlos almacenados un tiempo para permitir el equilibrio entre la formulación y los componentes de la válvula, se pesan los cartuchos para descartar de nuevo posibles fugas, antes de comprobar su funcionamiento e insertar los activadores.

Ventajas e inconvenientes de los inhaladores dosificadores

Las principales ventajas de los ID son su transportabilidad, su bajo coste y el hecho de ser desechables. El pequeño cartucho almacena muchas dosis (hasta 200) y la dosis es constante. Las condiciones inertes creadas por el vapor propelente, junto con el cierre hermético del depósito, protegen al fármaco de la degradación oxidativa y de la contaminación microbiológica. Sin embargo, los ID tienen algunas desventajas. Son un sistema de administración poco eficiente. Al accionarlos, las primeras gotitas de propelente salen a gran velocidad, que puede superar los 30 m/s. Por ello, gran parte del fármaco se pierde al impactar estas gotitas en la superficie orofaríngea. El tamaño medio de las gotitas emitidas supera habitualmente los 40 μm y los propelentes no pueden evaporarse con la rapidez suficiente para que el tamaño disminuya hasta el adecuado para su llegada a porciones profundas del pulmón. La vaporización de las gotitas se ve dificultada por la baja volatilidad de CFC-11, que constituye al menos el 25% de la mayoría de las formulaciones a base de CFC. La evaporación, para que el diámetro aerodinámico de las partículas sea similar al del fármaco original micronizado, puede tardar en producirse hasta 5 segundos después de accionar el pulsador.

Otro problema de los ID que queda fuera del control del formulador y del fabricante es el uso incorrecto por los pacientes. Se han descrito, entre otros, los siguientes problemas:

- Dificultades para retirar la tapa protectora que cubre la boquilla al emplear el inhalador invertido.
- Dificultades para agitar el inhalador.
- Dificultades para inhalar lenta y profundamente.
- No aguantar suficientemente la respiración.
- Mala sincronización entre inhalación y accionamiento.

La utilización correcta por los pacientes es fundamental para la administración y acción eficaces del fármaco. Lo ideal es que el ID se accione en el transcurso de una inhalación lenta y profunda, seguida de un periodo de aguantar la respiración. Muchos pacientes tienen dificultades para hacerlo así, sobre todo niños y ancianos. El mal uso de los ID debido a la mala coordinación entre inhalación y accionamiento puede disminuirse significativamente mediante una instrucción y educación adecuadas. No obstante, incluso utilizando la técnica de inhalación correcta solo el 10%-20% de la dosis emitida llega al lugar de acción.

Espaciadores e inhaladores-dosificadores accionados por la respiración

Algunos de los inconvenientes de los ID, concretamente la coordinación inhalación-accionamiento y el depósito prematuro de gotas grandes de propelente en zonas altas de las vías aéreas, pueden superarse empleando dispositivos extensores o «espaciadores» situados entre el ID y el paciente (Figura 31.4). La dosis del ID se descarga directamente en el reservorio antes de la inhalación. De este modo se reduce la velocidad inicial de las gotitas, se favorece la evaporación del propelente y se evita la necesidad de coordinar la inhalación y el accionamiento. La desventaja de los espaciadores es la incomodidad derivada de su volumen, por ejemplo Fisonair

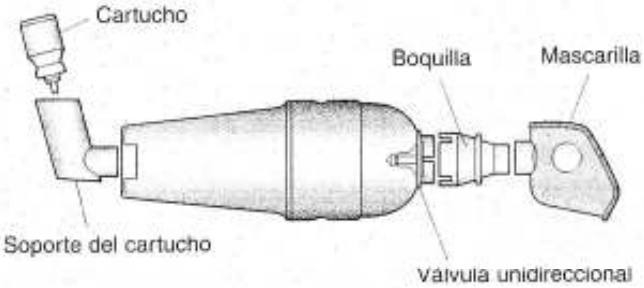


Figura 31.4 Dispositivo espaciador Nebuhaler, acoplado a una mascarilla para ser utilizado por un niño. Cortesía de AstraZeneca.

(Rhône-Poulenc Rorer), Nebuhaler (AstraZeneca) y Volumatic (GlaxoSmithKline). En otros casos los tubos de extensión pueden incorporarse al diseño del propio ID, por ejemplo Syncroner (Rhône-Poulenc Rorer) y Spacer Inhalers (AstraZeneca). El Autohaler (3M) es un ID con una válvula de demanda inspiratoria. Este dispositivo activado por la respiración evita los problemas de coordinación de los ID convencionales sin aumentar el volumen del aparato. Sin embargo, para que funcione bien es necesario un flujo inspiratorio significativo.

Inhaladores de polvo seco

En los sistemas de inhalador de polvo seco (IPS), el fármaco se inhala en forma de nube de finas partículas. El fármaco puede estar precargado en el dispositivo inhalador o dentro de cápsulas de gelatina dura o discos de papel metalizado recubiertos introducidos en el dispositivo antes de usarlo. Los IPS presentan varias ventajas sobre los ID. Las formulaciones para IPS carecen de propelentes y no contienen ningún excipiente, salvo un portador (véase más abajo), que es casi siempre lactosa. Son accionados por la respiración, con lo que se evitan los problemas de coordinación entre inhalación y accionamiento que tienen los ID; debido a ello son especialmente útiles en niños pequeños. Además, los IPS pueden administrar dosis mayores que los ID, que se ven limitados por el volumen de la válvula dosificadora y por la concentración máxima que puede tener la suspensión sin originar problemas de atascamiento en la válvula. Sin embargo, los IPS presentan varios inconvenientes. La liberación de los polvos a partir del dispositivo y la desagregación de las partículas están limitadas por la capacidad inhalatoria del paciente, que en las enfermedades respiratorias a menudo está alterada. Cualquier aumento de la turbulencia del flujo aéreo debido al aumento de la velocidad de inhalación favorece la desagregación de las partículas, pero también aumenta el riesgo de impacto por inercia en las vías aéreas superiores y la faringe, por lo que es necesario encontrar un término medio. Además, los IPS están expuestos a las condiciones atmosféricas ambientales, que pueden reducir la estabilidad de la formulación. Por ejemplo, un aumento de la humedad puede hacer que los polvos se aglomeren. Por último, los IPS suelen ser menos eficaces que los ID, por lo que la dosis necesaria con un IPS suele ser del doble de la del ID equivalente (Melchor y cols., 1993).

Formulación para inhaladores de polvo seco

Para obtener partículas del tamaño adecuado (preferiblemente menores de 5 μm), los polvos secos para sistemas inhalatorios suelen ser micronizados. Los polvos de alta energía resultantes no presentan una buena fluidez, debido a su naturaleza estática, cohesiva y adhesiva. La fluidez de un polvo depende de sus propiedades físicas, como tamaño y forma de las partículas, densidad de la partícula, rugosidad de la superficie, dureza, humedad y densidad del polvo.

Para mejorar su fluidez, las partículas de baja fluidez suelen mezclarse con partículas «portadoras» más grandes (30-60 μm) de un excipiente inerte, generalmente lactosa. Con ello no sólo mejora la liberación del fármaco a partir del dispositivo inhalador, al mejorar la fluidez del polvo, sino también la uniformidad de la cápsula o del material de relleno del dispositivo. Una vez liberado por el dispositivo, el flujo aéreo turbulento generado dentro del dispositivo de inhalación es suficiente para desagregar los agregados fármaco/portador. Las partículas de portador son más grandes e impactan en la garganta, mientras que las partículas de fármaco, más pequeñas, son arrastradas por el aire inhalado a porciones profundas de las vías respiratorias.

El éxito de las formulaciones para IPS depende de la adhesión entre fármaco y portador durante el mezclado y la carga de los dispositivos o las cápsulas de gelatina dura, y de la capacidad del fármaco para desadsorberse del portador durante la inhalación, de modo que el fármaco libre pueda penetrar hasta las vías aéreas periféricas. La adhesión y la desadsorción dependerán de la morfología y la energía de superficie de las partículas, que puede depender, a su vez, de la naturaleza química de los materiales empleados y de la forma de elaboración del polvo. El funcionamiento de los sistemas de IPS depende sobre todo de la formulación, y también del diseño del dispositivo y de la técnica de inhalación.

Dispositivos unidosis con el fármaco en cápsulas de gelatina dura

El primer dispositivo IPS desarrollado fue el Spinhaler (Rhône-Poulenc Rorer) para la administración de cromoglicato sódico (Figura 31.5). Cada dosis, contenida en una cápsula de gelatina dura, se carga individualmente en el dispositivo. La cápsula, situada en un rotor amplio, es perforada por dos agujas metálicas a ambos lados. El paso del aire inhalado a través del dispositivo

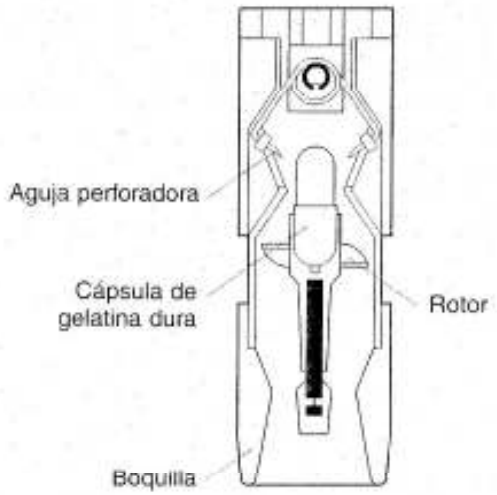


Figura 31.5 Spinhaler. (Modificado de Bell y cols., 1971, con permiso de la *American Pharmaceutical Association*.)

provoca un patrón turbovibratorio que hace girar rápidamente al rotor, con lo que el polvo se dispersa hacia las paredes de la cápsula y sale por las perforaciones. Para que el rotor vibre adecuadamente es necesario un flujo aéreo mínimo de 35-40 l/min a través del dispositivo. Debido a la aparición de casos de intolerancia a la lactosa e irritación local, tos y broncoconstricción causados por la inhalación de gran cantidad de lactosa, se han desarrollado cápsulas con una formulación de cromoglicato sódico agregado sin portador que puede utilizarse con el Spinhaler.

Otro IPS unidosis es el Rotahaler (Glaxo Smith- Kline), que es un simple dispositivo de dos piezas (Figura 31.6). La cápsula de gelatina se inserta en un orificio de la parte trasera del dispositivo y al girar las dos secciones, una aleta del tambor interno divide a la cápsula en dos mitades. Durante la inhalación, la mitad liberada de la cápsula gira, dispersando su contenido, que se inhala a través de la boquilla. La resistencia al flujo aéreo es menor que la del Spinhaler, por lo que es necesaria una menor velocidad inspiratoria.

Existen otros dispositivos para la administración de mezclas de fármaco y portador que funcionan con cápsulas de gelatina dura y que actúan de modo similar. Entre ellos están Aerohaler (Boehringen Ingelheim) y Cyclohaler (Du Pont).

Dispositivos multidosis con el fármaco en alvéolos de papel metalizado

La principal desventaja de los dispositivos con cápsulas de gelatina dura es la necesidad de cargar individualmente cada dosis y fue superada con el desarrollo del Diskhaler (Glaxo SmithKline). En este sistema el fármaco se mezcla con un transportador de tipo lactosa y se introduce en un alvéolo de papel metalizado que el paciente introduce en el dispositivo a través de una rueda de carga (Figura 31.7). Cada disco contiene 4-8 dosis del fármaco y los alvéolos son puncionados con una aguja cuando se baja mecánicamente la tapa. El flujo del aire a través del alvéolo hace que el polvo se disperse cuando el paciente inhala a través de la boquilla. Los alvéolos metalizados están numerados para que el paciente controle las dosis que le quedan.

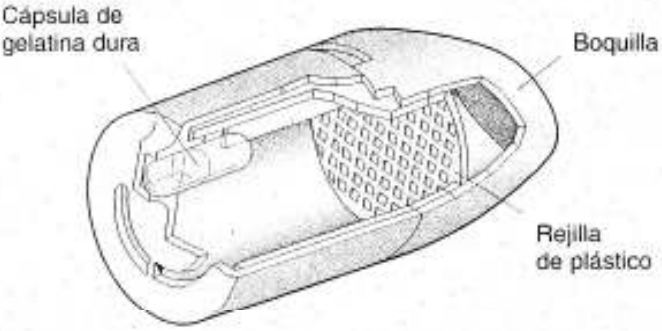


Figura 31.6 Rotahaler. (Modificado con permiso de Kjellman, 1981).



Figura 31.7 Diskhaler. (Reproducido con permiso de Sumby y cols., 1993.)

Dispositivos multidosis con el fármaco precargado en el inhalador

La evolución del Diskhaler dio lugar a la producción del Accuhaler o Diskus Inhaler (Glaxo SmithKline), que lleva la mezcla fármaco/portador precargada en el dispositivo en alvéolos cubiertos de papel metalizado con 60 dosis (Figura 31.8). Las láminas de papel metalizado se separan del envase que contiene el fármaco al avanzar cada dosis y quedan enrolladas dentro del dispositivo, que se desecha al final. Dado que cada dosis está empaquetada por separado y sólo queda expuesta al ambiente momentáneamente antes de la inhalación, tanto Diskhaler como Accuhaler son relativamente resistentes a la humedad en comparación con los sistemas que utilizan cápsulas de gelatina dura.

Otro tipo de dispositivos son los de ***reservorio,*** que poseen un depósito de fármaco a partir del cual se toman dosis medidas. El Clickhaler DPI (Innovata Biomed) posee un reservorio con la mezcla del fármaco. El fármaco se obtiene a partir de este reservorio por gravedad con cubetas dosificadoras y pasa a un pasadizo de inhalación desde donde es inhalado. El dispositivo puede alojar hasta 200 dosis y está dotado de un contador de dosis que informa al paciente cuándo el dispositivo, que es desechable, está casi vacío.

El Turbohaler (AstraZeneca) ha obviado la necesidad de portador y de cargar dosis individuales (Figura 31.9). Este dispositivo contiene un gran número de dosis (hasta 200) de fármaco micronizado no diluido y suavemente agregado, almacenado en un reservorio a partir del cual va pasando hacia un disco rotatorio de la unidad dosificadora. El fármaco llena unos finos agujeros del disco y el sobrante es eliminado por unos cepillos. Cuando se hace girar el disco, accionando un mando giratorio hacia un lado y otro, se produce el paso de una dosis prefijada a canal de inhalación, desde donde es inhalada por el

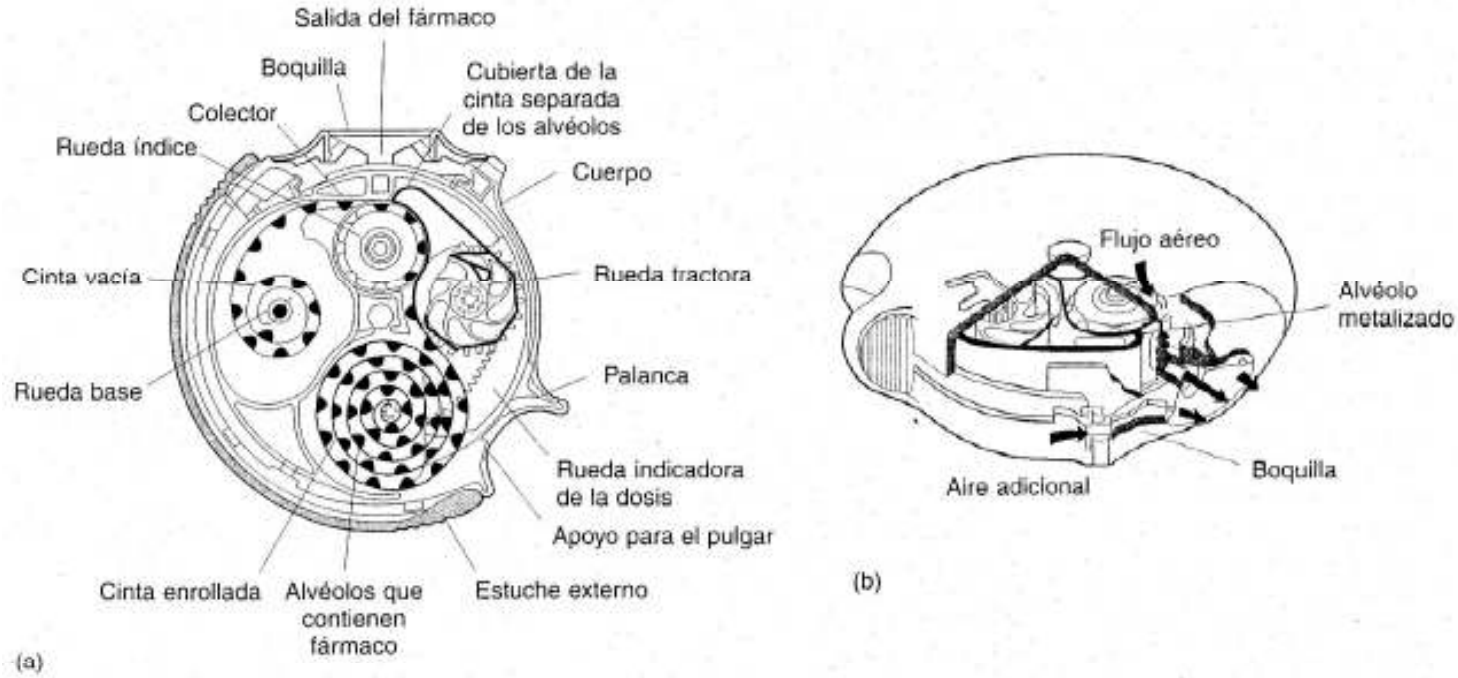


Figura 31.8 Inhalador Accuhaler/Diskus. Se muestran *a)* un diagrama esquemático y *b)* una representación transversal del dispositivo. (Reproducido con permiso de Prime y cols., 1996.)

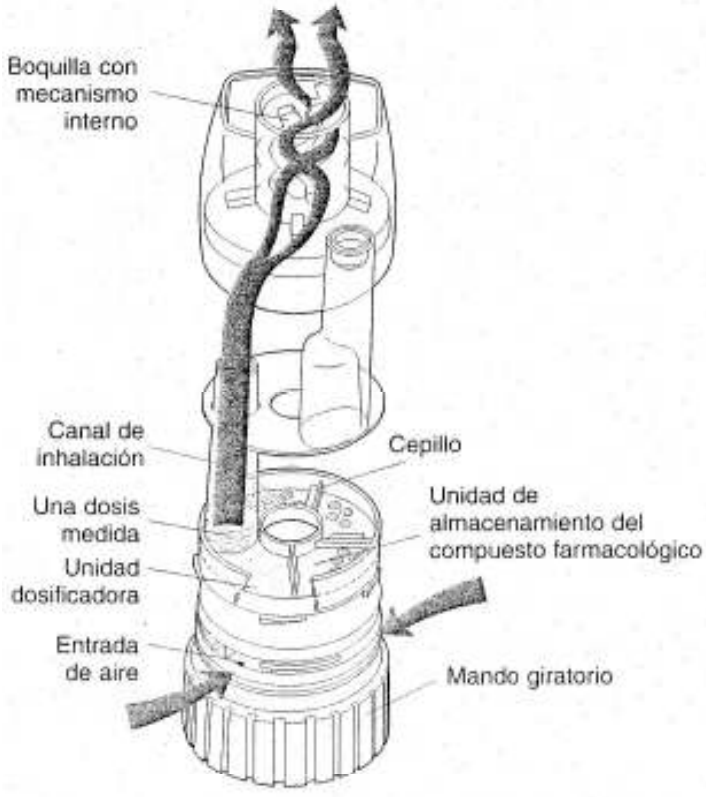


Figura 31.9 Turbohaler. (Reproducido con permiso de Wetterlin 1987).

paciente. El flujo aéreo turbulento creado dentro del dispositivo rompe cualquier posible agregado. El dispositivo posee un indicador de dosis. El Turbohaler requiere un mayor esfuerzo inspiratorio que el Diskhaler, debido a su mayor resistencia interna, y es más sensible a la humedad si no se cierra rápidamente después de cada uso.

Dispositivos no accionados por la respiración

Se están desarrollando actualmente dispositivos que reducen o evitan la dependencia del esfuerzo inspiratorio del paciente para dispersar el fármaco (Rubsamen, 1997). Este esfuerzo inspiratorio puede verse influido por la edad del paciente o su situación clínica. Por ejemplo, se está desarrollando un dispositivo que utiliza un impulsor a pilas para desagregar el fármaco en polvo. El dispositivo es activado por la respiración, pero la desagregación es independiente del flujo inspiratorio del paciente. Inhale Therapeutic Systems ha producido un dispositivo que emplea aire comprimido para dispersar el fármaco desde envases unidosis a una cámara, desde donde es inhalado por el paciente.

Nebulizadores

Los nebulizadores proporcionan volúmenes relativamente altos de soluciones y suspensiones, y se utilizan a menudo para fármacos que no pueden formularse con facilidad para ID o IPS, o cuando la dosis terapéutica es demasiado grande para ser administrada con estos sistemas. Los nebulizadores presentan la ventaja, sobre los inhaladores dosificadores y los sistemas de polvo seco,

de que el fármaco puede inhalarse durante la respiración corriente normal, mediante una boquilla o mascarilla, por lo que son útiles en niños, ancianos y pacientes con artritis, que tienen dificultades con los ID.

Existen dos tipos de nebulizadores comercializados: a chorro y ultrasónicos.

Nebulizadores a chorro

Los nebulizadores a chorro (también llamados a chorro de aire o de ráfaga) utilizan gas comprimido (aire u oxigeno), procedente de una bombona, una instalación hospitalaria o un compresor eléctrico, para convertir un líquido (generalmente una solución acuosa) en un aerosol. El chorro de gas a alta velocidad se hace pasar tangencial o coaxialmente a través de un sistema de Venturi estrecho, generalmente de 0,3-0,7 mm de diámetro. Donde emerge el chorro de aire se crea una zona de presión negativa que aspira el liquido de un reservorio liquido a través de un tubo por efecto Bernoulli (Figura 31.10). El liquido emerge en forma de finos filamentos, que se rompen en gotitas debido a la tensión superficial. Parte del aerosol resultante (primario) abandona directamente el nebulizador; el resto, formado por gotitas grandes, no respirables, impacta sobre unas placas de las paredes de la cámara de nebulización y es reciclado hacia el líquido del reservorio.

Los nebulizadores actúan de forma continua y, dado que la fase inspiratoria de la respiración constituye aproximadamente un tercio del ciclo respiratorio, gran parte del aerosol emitido no se inhala, sino que se libera hacia el medio circundante. Recientemente se han desarrollado nebulizadores abiertos dotados de válvulas de inhalación y espiración, por ejemplo el nebulizador Pari LC (Pari), en los cuales la propia respiración del paciente refuerza el funcionamiento del nebulizador, por lo que la producción del aerosol se adapta al volumen corriente del paciente y mejora mucho la administración del fármaco. Al espirar, el aerosol es generado sólo por la fuente de gas comprimido, con lo que se desperdicia mucho menos fármaco.

La velocidad del flujo gaseoso que impulsa la atomización es el principal determinante del tamaño de las gotitas del aerosol y de la velocidad de administración del fármaco en los nebulizadores a chorro: por ejemplo, si el flujo aumenta de 4 a 8 l/min, el diámetro aerodinámico mediano (DAMM, véase más adelante) puede disminuir en hasta un 50%, con un aumento lineal de la proporción de gotitas menores de 5 μm (Clay y cols., 1983).

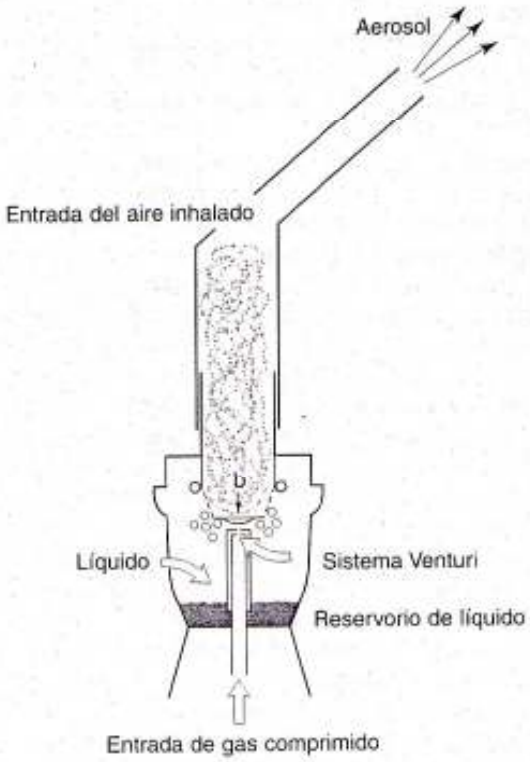


Figura 31.10 Esquema de un nebulizador a chorro. El gas comprimido atraviesa un sistema Venturi, donde se crea un área de presión negativa. El líquido es aspirado a través de un tubo y se fragmenta en gotitas. Las gotitas más grandes impactan en unas placas *(b)* y las más pequeñas pasan hacia el aire inhalado. (Reproducido con permiso de Newman, 1989.)

Nebulizadores ultrasónicos

En los nebulizadores ultrasónicos, la energía necesaria para atomizar el líquido procede de un cristal piezoeléctrico que vibra a alta frecuencia. Con intensidades suficientemente elevadas se forma un surtidor de líquido en la cámara del nebulizador. En la parte superior se emiten gotitas grandes y en la parte inferior se emite una «neblina» de pequeñas gotitas (Figura 31.11). Algunos modelos poseen un abanico que dirige las gotitas respirables fuera del dispositivo, mientras que en otros el aerosol sólo está disponible para el paciente durante la inhalación.

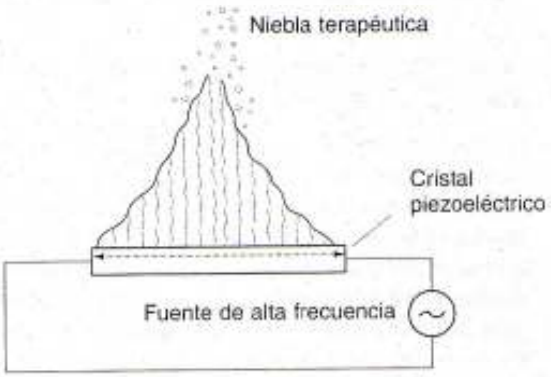


Figura 31.11 Esquema de un nebulizador ultrasónico. (Reproducido con permiso de Atkins y cols., 1992.)

Formulación de los líquidos para nebulizadores

Los líquidos para nebulizadores están formulados en agua, a la que a veces se añaden codisolventes, como etanol o propilenglicol, o surfactantes en el caso de las formulaciones en suspensión. Puesto que las soluciones hipoosmóticas o hiperosmóticas pueden provocar broncoconstricción, al igual que las concentraciones elevadas de ion hidrógeno, suelen utilizarse soluciones iso-osmóticas de pH mayor de 5 (Snell, 1990). También pueden añadirse estabilizantes, como antioxidantes y conservantes, aunque también pueden provocar broncoespasmo y por ello suele evitarse, en general, el uso de sulfitos como antioxidantes en estas formulaciones. Aunque existen preparados multidosis químicamente conservados, las formulaciones para nebulizador suelen presentarse en dosis únicas isotónicas estériles (generalmente de 1-2,5 ml) y sin conservantes.

Aunque la mayor parte de las formulaciones para nebulizadores son soluciones, también existen suspensiones y fármacos micronizados para nebulizadores. En general, las suspensiones no se administran bien con los nebulizadores ultrasónicos, mientras que con los nebulizadores de chorro la eficacia de la administración del fármaco es mayor cuanto menor sea el tamaño del fármaco suspendido, y es escasa o nula cuando este tamaño supera el de las gotitas del aerosol nebulizado.

Como la formulación de líquidos para nebulizadores es relativamente sencilla, estos dispositivos son con frecuencia los primeros en ser utilizados en la investigación de nuevos tratamientos para el pulmón humano. Recientemente se han empleado para la administración de péptidos y liposomas. En general, los nebulizadores ultrasónicos no han resultado muy eficaces para administrar péptidos ni liposomas, debido a la desnaturalización provocada por las altas temperaturas producidas. Por ello, los nebulizadores ultrasónicos están formalmente contraindicados para la administración de desoxirribonucleasa humana recombinante a pacientes con fibrosis quística. Los nebulizadores de chorro se han empleado con éxito para administrar algunas formulaciones de péptidos y liposomas, aunque las fuerzas de cizalladura producidas en el nebulizador pueden dañar a algunas sustancias en función del tiempo (Niven y Brain, 1994).

Propiedades fisicoquímicas de los líquidos para nebulizadores

La viscosidad y la tensión superficial del líquido nebulizado pueden influir sobre el funcionamiento de los nebulizadores, ya que es necesaria energía para superar las fuerzas viscosas y crear una nueva superficie. Sin embargo, la selectividad de tamaños lograda gracias al diseño y las dimensiones del nebulizador, que hace que más del 99% de la masa primaria del aerosol se recicle de nuevo hacia el líquido del depósito, significa que los cambios en la distribución de tamaños del aerosol primario, resultantes de cambios en las propiedades de la solución atomizada, no siempre se reflejan en la distribución de tamaños del aerosol emitido. En general, el tamaño de las gotitas del aerosol es inversamente proporcional a la viscosidad en los nebulizadores de chorro y directamente proporcional en los nebulizadores ultrasónicos (McCallion y cols., 1995), y las soluciones más viscosas tardan más tiempo en nebulizarse por completo y dejan un mayor volumen residual en el nebulizador tras la atomización. Los efectos de la tensión superficial son más complejos, pero generalmente una disminución de la tensión superficial se asocia con una reducción del tamaño medio del aerosol.

Efectos de la temperatura durante la nebulización

El aerosol producido por un nebulizador de chorro está formado por solución del fármaco y vapor del disolvente, que satura el aire saliente. Esto hace que la concentración del soluto aumente con el tiempo y que se produzca una rápida disminución de la temperatura del líquido nebulizado, de unos 10-15 °C.

Esta disminución de temperatura puede ser clínicamente importante, ya que algunos pacientes asmáticos sufren broncoconstricción al inhalar soluciones frías. Además, el enfriamiento del líquido del reservorio reduce la solubilidad del fármaco y aumenta la tensión superficial y la viscosidad. Los broncodilatadores rara vez precipitan, al ser muy solubles en agua, pero pueden surgir problemas con fármacos menos solubles. En estos casos puede ser conveniente utilizar un nebulizador ultrasónico, ya que el funcionamiento de estos dispositivos aumenta la temperatura de la solución en unos 10-15 °C.

Duración de la nebulización y «volumen muerto»

Clínicamente, los líquidos pueden nebulizarse durante un periodo de tiempo especificado o, con mayor frecuencia, pueden nebulizarse hasta «el final», momento que puede interpretarse como ***tiempo de chisporroteo,*** o momento en el que empieza a aspirarse aire hacia el tubo y la nebulización se hace errática, aunque la agitación del nebulizador permite que continúe el tratamiento; ***tiempo clínico,*** o momento en el que cesa el tratamiento tras el chisporroteo; o ***tiempo total,*** que es el momento en el que cesa la producción del aerosol.

Independientemente de la duración de la nebulización, no todo el líquido del nebulizador se puede atomizar. Siempre que algo de líquido, generalmente en torno a 1 ml, como volumen «muerto» o «residual», asociado a las placas, las estructuras internas y las paredes del nebulizador. La proporción de fármaco retenida como volumen «muerto» es mayor cuanto menor sea el volumen cargado; por tanto, para una carga de 2 ml, alrededor del 50% del líquido quedará en el nebulizador y no llegará al paciente. Esta proporción se reduce aproximadamente al 25% con una carga de 4 ml, aunque se produce un aumento proporcional del tiempo necesario para la nebulización completa.

Variabilidad entre nebulizadores

Se comercializa una amplia variedad de modelos de nebulizadores y compresores, y el tamaño de los aerosoles producidos y de la dosis administrada varía enormemente. Por ejemplo, en un estudio de 18 nebulizadores de chorro comerciales, manejados siguiendo las recomendaciones del fabricante, se obtuvieron aerosoles con DAMM de 0,9 a 7,2 μm (Waldrep y cols., 1994). La variabilidad no sólo existe entre diferentes nebulizadores sino también entre distintos nebulizadores del mismo tipo, e incluso el uso repetido del mismo nebulizador puede producir variabilidad debido al desgaste de las placas o a diferencias de montaje. Los nebulizadores, a diferencia de los IPS y los ID, no son fabricados por los productores de las soluciones y suspensiones para nebulizador. La elección del nebulizador utilizado para su administración no suele estar en las manos del fabricante del fármaco.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL TAMAÑO DEL AEROSOL

La distribución regional de los aerosoles en las vías aéreas puede medirse directamente por medio de la gammagrafía, mediante radiomarcado de gotitas o partículas, generalmente con el emisor de rayos gamma de semivida corta tecnecio 99m (^{99m}Tc). Sin embargo, lo más habitual es realizar mediciones *in vitro* del tamaño del aerosol para prever el rendimiento clínico. Los principales métodos que se han utilizado para caracterizar el tamaño de los aerosoles son la microscopia, la difracción láser y la impactación en cascada.

Los métodos ópticos para medir el tamaño físico de los aerosoles depositados con el microscopio son laboriosos y no se corresponden exactamente con la deposición en las vías aéreas húmedas cuando el aerosol es transportado por el flujo aéreo. Los métodos basados en la difracción de Fraunhofer del láser miden el tamaño de las partículas cuando éstas atraviesan un rayo láser y proporcionan el diámetro mediano. Tampoco miden las propiedades aerodinámicas del aerosol. Además, la exposición de las gotitas del aerosol al rayo láser las somete a condiciones de temperatura y humedad que pueden provocar la evaporación del disolvente.

Impactores y colisionadores en cascada

Los impactores en cascada son una serie de chorros y placas colectoras progresivamente más finos, que permiten fraccionar los aerosoles según su DAMM mientras atraviesa el dispositivo a una velocidad de flujo conocida. Los impactores en cascada tradicionales son metálicos. Los más utilizados constan de ocho fases, con placas colectoras metálicas seguidas de un filtro terminal. Los colisionadores líquidos multifásicos siguen el mismo principio, están elaborados con cristal o cristal y metal, y se dividen en tres, cuatro o cinco fases, con placas colectoras de cristal *sinterizado* húmedo seguidas de un filtro terminal. Las partículas densas y grandes se depositarán más arriba en el impactor, mientras que las partículas más pequeñas y menos densas seguirán el flujo de aire y sólo se depositarán cuando adquieran suficiente impulso al ser aceleradas por los chorros más finos en zonas más bajas del impactor (Figura 31.12). La primera fase del impactor suele estar precedida por una curva de 90° de metal o cristal que simula la garganta humana. Los diámetros de corte para cada fase a una velocidad de flujo aéreo dada pueden determinarse mediante el uso de aerosoles monodispersados o calcularse mediante curvas de calibración. Para determinar el tamaño de un aerosol, se representan los porcentajes acumulados de aerosol de tamaño menor depositados en cada fase, en relación con el diámetro de corte en cada fase, lo cual permite calcular el DAMM.

El colisionador líquido de cinco fases (MSLI) (Figura 31.13), dotado de un puerto de inducción y un adaptador en forma de boquilla, se emplea para determinar el tamaño aerodinámico de los IPS (USP y EP), ID y nebulizadores (EP). El MSLI puede funcionar con velocidades de flujo entre 30 y 100 l/min. A 60 l/min (es decir, 1 l/s) los diámetros de corte eficaces de las fases 1, 2, 3 y 4 son de 13, 6,8, 3,1 y 1,7 μm, respectivamente. La quinta fase posee un filtro integral que captura las partículas menores de 1,7 μm. Al comprobar el ajuste de los ID a la normativa de la USP, se utiliza la velocidad de flujo aéreo *(Q)* calculada para producir una disminución de presión de 4 kPa en el inhalador. Si ésta supera los 100 l/min, se utilizan 100 l/min. Los diámetros de corte en cada fase para una velocidad de flujo *(Q)* pueden calcularse con la siguiente fórmula:

$$D_{50Q} = D_{50Qn} (Q_n/Q)^{\frac{1}{2}} \qquad (31.7)$$

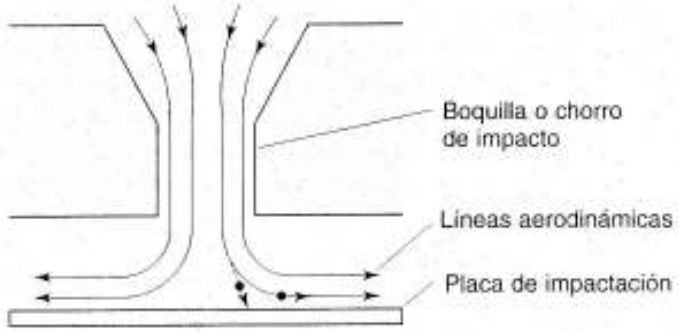


Figura 31.12 Separación de partículas según el tamaño aerodinámico en una fase de un impactor. (Reproducido con permiso de Jaegfeldt y cols., 1987.)

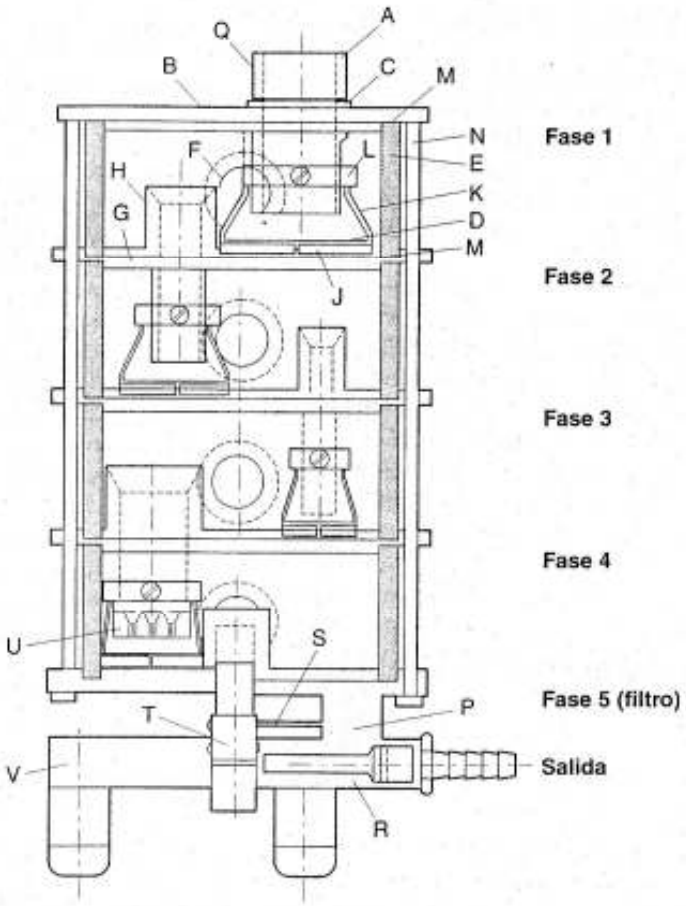


Figura 31.13 Impactador líquido multifásico. Cortesía de AstraZeneca.

donde $D_{50'Q}$ es el diámetro de corte para la velocidad de flujo Q y n corresponde a las cifras de corte nominales determinadas cuando Q_n es 60 l/min (véanse las cifras más arriba).

El empleo de métodos de impacto en cascada para determinar el tamaño de los aerosoles presenta una serie de inconvenientes. Las altas velocidades de flujo utilizadas (típicamente de 28,3-60 l/min) producen una rápida evaporación del disolvente y las gotitas pueden volver a entrar en la corriente aérea, mientras que las partículas pueden «rebotar» en las placas colectoras metálicas, aunque este último efecto puede reducirse revistiendo la superficie colectora, por ejemplo con silicona líquida o glicerol. Estos efectos pueden provocar una disminución significativa del tamaño de aerosol medido. Además, estos dispositivos de medición funcionan con una velocidad de flujo constante. Sin embargo, la dispersión de las formulaciones en polvo seco y el perfil de reparto de los aerosoles inhalados varía mucho en función de la velocidad del flujo. Para superar las limitaciones de la medición a flujo único se ha desarrollado el Electronic Lung (The Technology Partnership), que emplea un pistón controlado por ordenador para hacer pasar aire a través del inhalador, hacia un medidor de tamaños por impacto, según un perfil de inhalación predeterminado (Brindley y cols., 1994).

Los métodos de impacto en cascada son invasivos, laboriosos y requieren mucho tiempo, pero son necesarios para obtener información sobre el tamaño mediano del aerosol y la polidispersabilidad del aerosol. Los controles de calidad para asegurar que los productos inhalados sean clínicamente eficaces suelen consistir en la determinación de la dosis emitida y de la «fracción de partículas finas» (la fracción de la dosis emitida de tamaño menor a un tamaño dado, generalmente 5 ó 6,4 μm), que se combinan para determinar la dosis «útil» o «respirable» (Ganderton, 1995). Para análisis rutinarios suele emplearse un impactador simplificado de dos fases (gemelos) (Figura 31.14). El aerosol depositado en la garganta y en la fase superior (fase 1) se considera «no respirable», mientras que el depositado en la fase inferior (fase 2) se considera «respirable». El diámetro de corte en la fase 2 de este dispositivo de cristal es de 6,4 μm, es decir, los aerosoles depositados en esta fase presentan un diámetro aerodinámico menor de 6,4 μm y se consideran «respirables» según esta técnica de medición. Este impactador gemelo es nombrado por la BP como método para determinar la dosis emitida por los ID y los IPS.

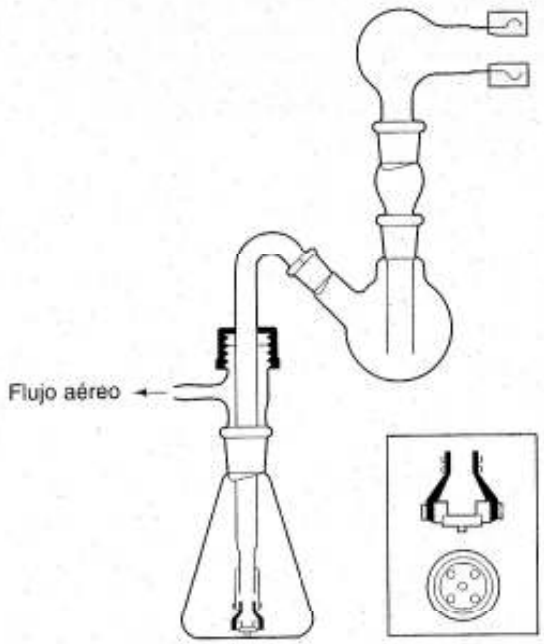


Figura 31.14 Impactador de dos fases. (Reproducido con permiso de Hallworth y Westmoreland, 1987.)

REFERENCIAS

Atkins, P.J, Barker, N.P., Mathisen, D. (1992) The design and development of inhalation drug delivery systems. In: *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. (Ed. A.S.J. Hickey) Marcel Dekker, New York, pp155–185.

Bell, J.H., Hartley, P.S. and Cox, J.S.G. (1971) Dry powder aerosols I: a new powder inhalation device. *J. Pharm Sci.*, **60**, 1559–1564.

Brindley, A., Sumby, B.S., Smith, I.J. (1994) The characterisation of inhalation devices by an inhalation simulator: the electronic lung. *J Aerosol Med.*, **7**, 197–200.

Byron, P.R., Miller, N.C., Blondino, F.E., Visich, J.E., Ward, G.H. (1994). Some aspects of alternative propellant solvency. *Respir. Drug Del. IV*, 231–242.

Clay, M.M., Pavia, D., Newman, S.P., Lennard-Jones, T., Clarke, S.W. (1983) Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. *Lancet*, **ii**, 592–594.

Ganderton, D. (1995) In-vitro testing of inhalation products. *Drug Delivery to the Lungs VI*. The Aerosol Society, Bristol, pp 85–88.

Hallworth, G.W., Westmoreland, D.G. (1987) The twin impinger: a simple device for assessing the delivery of drugs from metered dose pressurised aerosol inhalers. *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 966–972.

Jaegfeldt, H., Andersson, J.A.R., Trofast, E., Wetterlin, K.I.L. (1987) Particle size distribution from different modifications of Turbohaler. In: *A New Concept In Inhalation Therapy*. (Eds. S.P. Newman, F. Morén and G.K. Crompton). Medicom Europe, Bussum, pp 90–99.

Kjellman, N-I.M. (1981) Letter to the Editor *Allergy*, **36**, 437–438.

McCallion, O.N.M., Taylor, K.M.G., Thomas, M., Taylor A.J. (1995) Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharm. Res.*, **12**, 1682–1688.

Melchor, R., Biddiscombe, M.F., Mak, V.H.F., Short, M.D., Spiro, S.G. (1993) Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax*, **48**, 506–511.

Morén, F. (1981) Pressurised aerosols for oral inhalation. *Int. J. Pharm.*, **8**, 1–10.

Newman, S.P. (1989) *Nebuliser Therapy: Scientific and Technical Aspects*. AB Draco, Lund.

Niven, R.W. and Brain, J.D. (1994) Some functional aspects of air-jet nebulizers. *Int. J. Pharm.*, **104**, 73–85.

Prime, D., Slater, A.L., Haywood, P.A., Smith, I.J. (1996) Assessing dose delivery from the Flixotide Diskus Inhaler – a multidose powder inhaler. *Pharm. Tech. Europe*, **8 (3)**, 23–34.

Pritchard, J.N. (1987) Particle growth in the airways and the influence of airflow. In: *A New Concept In Inhalation Therapy*. (Eds. S.P. Newman, F. Morén and G.K. Crompton). Medicom Europe, Bussum, pp 3–24.

Ruhsamen, R. (1997) Novel aerosol peptide drug delivery systems. In: *Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins*. (Eds. A.L. Adjei and P.K. Gupta). Marcel Dekker, New York, pp 703–731.

Snell, N.J.C. (1990) Adverse reactions to inhaled drugs. *Respir. Med.*, **84**, 345–348.

Sumby, B.S., Churcher, K.M., Smith, I.J., Grant, A.C., Truman, K.G., Marriott, R.J., Booth, S.J. (1993) Dose reliability of the Serevent Diskhaler system. *Pharm. Tech. Int.*, **6 (5)**, 20–27.

Waldrep, J.C., Keyhani, K., Black, M., Knight, V. (1994) Operating characteristics of 18 different continuous flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. *Chest*, **105**, 106–110.

Wetterlin, K.I.L. (1987) Design and function of Turbohaler. In: *A New Concept In Inhalation Therapy*. (Eds. S.P. Newman, F. Morén and G.K. Crompton). Medicom Europe, Bussum, pp 85–89.

Wilson, C.G. and Washington N. (1989) *Physiological Pharmaceutics: Biological Barriers to Drug Absorption*. Ellis Horwood, Chichester, p157.

BIBLIOGRAFÍA

Adjei, A.L. and Gupta, P.K. (eds) (1997) *Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins*. Marcel Dekker, New York.

Farr, S.J, Kellaway, I.W. and Taylor, G. (1990). Drug delivery to the respiratory tract. In: *Routes of Drug Administration*. (Eds. A.T. Florence and E. Salole). Wright, London, pp 48–77.

Hickey, A.S.J. (ed) (1992) *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Marcel Dekker, New York.

McCallion, O.N.M. and Taylor, K.M.G. (1999) Ultrasonic nebulizers. In: *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*. (Eds J. Swarbrick and J.C. Boylan). Marcel Dekker, New York, pp339–352.

McCallion, O.N.M., Taylor K.M.G., Bridges, P.A., Thomas, M., Taylor A.J. (1996) Jet nebulisers for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.*, **130**, 1–11.

Morén, F. (1981) Pressurised aerosols for oral inhalation. *Int. J. Pharm.*, **8**, 1–10.

Sciarra, J.J. (1996) Pharmaceutical Aerosols. In: *Modern Pharmaceutics*. 3rd edn., (Eds. G.S. Banker and C.T. Rhodes), Marcel Dekker, New York, pp 547–574.

Sciarra, J.J. and Cutie A.J. (1990) Aerosols. In: *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th ed. (Eds. A.R. Gennaro et al). Mack Publishing Company, Easton, pp 1694–1712.

Timsina, M.P., Martin G.P., Marriott, C., Ganderton, D., Yianneskis, M. (1994) Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int. J. Pharm.*, **101**, 1–13.

Wilson, C.G. and Washington N. (1989) *Physiological Pharmaceutics: Biological Barriers to Drug Absorption*. Ellis Horwood, Chichester.

32
Administración de fármacos por vía nasal

Peter Taylor

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 489

Anatomía y fisiología de la nariz 489
Mucosa nasal y limpieza mucociliar 491
Metabolismo nasal 491

Factores fisicoquímicos que influyen en la absorción de fármacos en la cavidad nasal 492
Tamaño y peso molecular 492
El efecto del pH y el coeficiente de partición 492
Otros factores fisicoquímicos que afectan a la absorción nasal 493
Propiedades fisicoquímicas y mecanismos de absorción: resumen 493

Estrategias para mejorar la disponibilidad del fármaco en la administración nasal 493
Aumentar el tiempo de estancia nasal 493
Mejorar la absorción nasal 494
Modificar la estructura del fármaco 496

Sistemas de administración nasal y sus formulaciones 496
Temas de formulación general 496
Tipos de presentaciones nasales y sistemas de administración 496
Mecanismos de reparto 496
Impactación 496
Sedimentación 496
Difusión 496
Presentaciones nasales 497
Formulaciones líquidas 497
Botellas de apretar 497
Sistemas de bomba de dosis fija 497

Comentarios finales 497

Referencias 498

INTRODUCCIÓN

La cavidad nasal se considera como una vía para la administración de fármacos desde hace muchas décadas, a menudo para tratamientos tópicos como los descongestionantes. Recientemente, sin embargo, se han realizado muchas investigaciones sobre el papel de la nariz como vía de administración de tratamientos sistémicos, especialmente para los péptidos y las proteínas (véanse Tablas 32.1 a 32.3 con ejemplos de preparados tópicos nasales, preparados sistémicos comercializados y preparados sistémicos en investigación).

La administración nasal puede ofrecer muchos beneficios: es cómoda, hay un área útil para la absorción de los fármacos y hay un buen suministro de sangre sistémica; pero, como sucede con muchas otras vías de administración, también hay factores que actúan contra la absorción eficaz del fármaco. El objetivo de este capítulo es revisar los rasgos más relevantes de la anatomía y la fisiología nasal, subrayando los factores que influyen en la absorción del fármaco y finalmente comentar las distintas estrategias de formulación y sistemas de administración que pueden utilizarse para la administración de fármacos por esta vía.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA NARIZ

La parte más externa de la nariz es el vestíbulo nasal, que se extiende alrededor de 15 mm desde los orificios nasales hasta al umbral de la nariz (Figura 32.1). Detrás del umbral de la nariz está la cavidad nasal, con una longitud de alrededor de 60 mm y un volumen de 20 ml, que termina en la nasofaringe. La cavidad nasal está dividida verticalmente en casi toda su longitud por el tabique nasal y cada pared de la cavidad contiene tres pliegues o indentaciones conocidas como turbinas nasales (o cornetes). Estos pliegues hacen que la cavidad tenga un área de superficie relativamente grande para su volumen, aproximadamente 160 cm^2 (Chien, 1992; Lee y Baldwin, 1992; Mygind y Dahl, 1998.)

Tabla 32.1 Ejemplos de preparados tópicos nasales (tomados del *British National Formulary* 39)

Fármaco	Clase de fármaco	Uso	Sistema de administración
Levocabastina	Antihistamínico	Rinitis alérgica	Spray acuoso (bomba)
Dipropionato de beclometasona	Corticoide	Rinitis alérgica y vasomotora	Spray dosificador (presurizado) de suspensión acuosa
Cromoglicato sódico	Cromoglicato	Rinitis alérgica	Spray acuoso (bomba)
Efedrina	Simpaticomimético	Descongestionante	Gotas
Clorhexidina	Antimicrobiano	Infecciones estafilocócicas (harinas)	Crema

Tabla 32.2 Ejemplos de preparados nasales sistémicos comercializados (tomados del *British National Formulary* 39, y Behl y cols., 1998a)

Fármaco	Clase de fármaco	Uso	Sistema de administración
Dermopresina	Hormona hipofisaria	Diabetes insípida	Spray dosificador
Buserelina	Análogo de gonadorelina	Cáncer de próstata, endometriosis y otros	Spray dosificador (bomba)
Nafarelina	Análogo de gonadolerina	Cáncer de próstata, endometriosis y otros	Spray dosificador
Sumatriptán	Agonista de serotonina	Migraña	Spray unidosis
Mesilato de dihidroergotamina	Alcaloide de ergotamina	Migraña	Spray de cuatro aplicaciones
Nicotina	–	Abandono del tabaco	Spray dosificador
Calcitonina de salmón	Regulador del calcio	Osteoporosis posmenopáusica	Spray dosificador

Tabla 32.3 Ejemplos de fármacos en investigación para la administración nasal (tomado de Behl y cols., 1998a)

Fármaco	Uso	Sistema de administración
Gel de cianocobalamina (vitamina B_{12})	Déficit de vitamina B_{12}	Solicitada aprobación (EE.UU.)
17-β-estradiol	Alivio de los síntomas menopáusicos	Estudios humanos
Glucagón	Tratamiento de la hipoglucemia	Estudios humanos
Interferón	Antivírico	Estudios humanos
Insulina	Tratamiento de la diabetes	Estudios humanos
Metoclopramida	Antiemético	Estudios humanos
Vacunas	Gripe, sarampión, polio, etc.	Estudios humanos

El funcionamiento normal de la nariz está estrechamente relacionado con su anatomía, ya que no es sólo un órgano sensitivo, sino que también acondiciona el aire inspirado, calentándolo y humidificándolo antes de que llegue a los pulmones. El aire pasa a través del estrechamiento del umbral de la nariz con una velocidad lineal alta, pero el cambio brusco en la dirección del flujo dentro de la cavidad nasal y la presencia de los cornetes (véase Figura 32.1) producen un flujo turbulento, que mantiene el aire en contacto estrecho con el revestimiento nasal. El gran área de superficie de la cavidad nasal y la rica vascularización subyacente producen un calentamiento rápido y transfieren humedad al aire; estos factores también predisponen a la cavidad nasal a ser un buen sitio de absorción de fármacos.

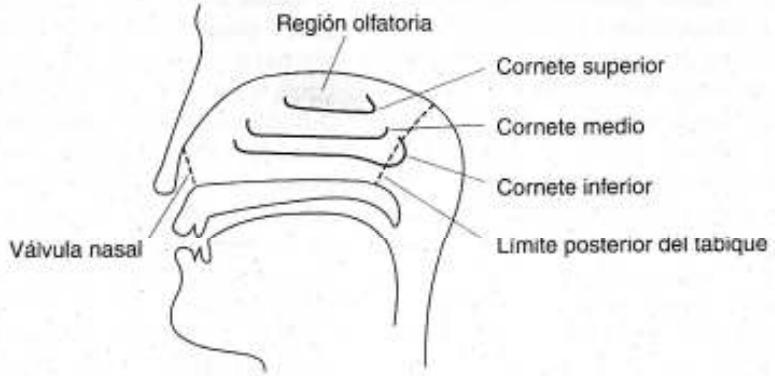


Figura 32.1 Sección transversal de la cavidad nasal humana, mostrando las principales estructuras importantes para la administración de fármacos por vía nasal.

Mucosa nasal y limpieza mucociliar

La parte anterior de la nariz, desde el vestíbulo nasal a los cornetes, está revestida de epitelio escamoso. La parte superior de la cavidad, que constituye alrededor del 5% del área total, es la membrana olfatoria. Ésta contiene células olfatorias sensoriales y también células serosas y mucosas; está colocada ahí porque una gran proporción del aire inspirado atraviesa esta región. Sin embargo, la mayor parte de la cavidad nasal está revestida por una membrana mucosa que contiene una mezcla de células cilíndricas, calciformes y basales. Las células cilíndricas del tercio anterior del epitelio no son ciliadas; las restantes están cubiertas de cilios. Los cilios son proyecciones piliformes de la superficie expuesta de las células epiteliales. Cada célula tiene alrededor de 300 cilios, que miden entre 5 y 10 μm de longitud y 0,1-0,3 μm de diámetro. El cilio se mueve en ondas regulares, con una frecuencia de 10 Hz. Su función es facilitar el movimiento del moco desde la cavidad nasal a la nasofaringe y finalmente al tubo digestivo; su efecto combinado se conoce como aclaramiento o limpieza mucociliar (Marttin y cols., 1998; Schipper y cols., 1991).

El aclaramiento mucociliar es una función defensiva no específica que también supone una barrera para la absorción de fármacos. La capa mucosa normalmente mide 5-20 μm de espesor y está formada principalmente de agua que contiene glicoproteínas, iones y otros tipos de proteínas, como enzimas e inmunoglobulinas. Las glicoproteínas dan al moco su carácter viscoso, lo que hace que las partículas extrañas sean atrapadas y limpiadas hacia el tubo digestivo y finalmente eliminadas del cuerpo. El moco se divide de hecho en dos capas, de las cuales la más cercana a la superficie de la célula es una sustancia menos viscosa, acuosa. Esto ayuda al aclaramiento mediante la lubricación del paso del moco a lo largo de las superficies celulares y facilitando la acción de los cilios. El cilio actúa en forma de trinquete o rueda dentada, enganchando la capa externa viscosa del moco, moviéndola hacia la nasofaringe, liberándose y volviendo a su posición inicial a través de la capa interna serosa. El tiempo de recambio del moco se estima en aproximadamente 10-15 minutos en total (Lee y Baldwin, 1992) y 20 minutos para la semivida del aclaramiento mucociliar (Schipper y cols., 1991).

El moco presenta una barrera de difusión para la absorción de un fármaco y cualquier formulación debe ser capaz de superarlo y también de permanecer en la región el tiempo suficiente para permitir la liberación y absorción del fármaco. Más adelante se ofrecen varias estrategias para conseguir este objetivo, pero es importante que cualquier interrupción del aclaramiento mucociliar, por el fármaco o el excipiente, sea mínima y temporal.

Metabolismo nasal

La vía nasal de administración evita el metabolismo de primer paso hepático, pero la mucosa nasal tiene actividad enzimática como un mecanismo protector contra los elementos químicos exógenos. Aunque no se ha investigado ampliamente todavía, hay evidencia suficiente que señala que el metabolismo de primer paso nasal puede ser un factor importante en la absorción de algunos fármacos (Sarkar, 1992). Por ejemplo, hay un contenido alto de enzimas del citocromo P450; las monooxigenasas P450 pueden oxidar muchos fármacos administrados por vía nasal, como los descongestionantes y los anestésicos nasales. Se ha visto que progesterona y testosterona se metabolizan mucho *in vitro*, aunque *in vivo* tienen biodisponibilidades nasales que alcanzan el 100% (respecto a la administración IV). Se piensa que la razón de esta aparente anomalía es la distribución desigual de las enzimas, encontrándose una mayor actividad en la mucosa olfativa utilizada en los estudios *in vitro*, mientras que *in vivo* los esteroides probablemente se absorben rápidamente a través de la mucosa respiratoria, menos activa.

Hay muchos otros tipos de enzimas en la mucosa nasal que pueden actuar sobre los fármacos convencio-

nales. Son ejemplos las deshidrogenasas, hidroxilasas, carboxilesterasas, anhidrasa carbónica y diferentes enzimas de conjugación de fase II. Aunque normalmente estas enzimas han sido investigadas por razones toxicológicas, pueden interferir con la absorción eficaz de los fármacos. Esto es especialmente cierto para los fármacos basados en péptidos y proteínas, ya que varias enzimas, como las aminopeptidasas, pueden reducir significativamente la biodisponibilidad del fármaco. Ahora se acepta que las proteínas y los péptidos se enfrentan con barreras enzimáticas significativas además de las barreras físicas para su absorción a través de las superficies mucosas (Lee y cols., 1992).

El desarrollo de nuevas presentaciones nasales debe, por tanto, tener en consideración la naturaleza, la extensión y localización del metabolismo del fármaco en la nariz. No obstante, no todo metabolismo es indeseable, y ciertas enzimas, como las esterasas, abren la posibilidad de la utilización de profármacos como forma de mejorar la administración nasal.

FACTORES FISICOQUÍMICOS QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN LA CAVIDAD NASAL

La investigación de cómo las propiedades fisicoquímicas de varios fármacos influyen sobre su absorción nasal nos ha permitido conocer mejor los mecanismos y vías de absorción del fármaco. Las propiedades más importantes probablemente son el tamaño de la molécula del fármaco, su carga y su grado de hidrofilia (o lipofilia).

Tamaño y peso molecular

McMartin y cols. (1987) recopilaron los datos publicados sobre más de dos docenas de compuestos con un peso molecular que oscilaba entre 160 y 34.000 Da. Cuando era posible, comparaban la absorción del mismo preparado después de la administración por vía nasal en seres humanos y ratas y la administración oral en seres humanos. Los tres modelos demostraron efectos similares: la absorción de los compuestos pequeños (aproximadamente 100 Da) era alta, de alrededor del 80%, pero decrecía notablemente según aumentaba el peso molecular. La absorción nasal de un fármaco con un peso molecular dado era ligeramente más alta en las ratas que en los seres humanos, pero la mayor diferencia se encontró entre la absorción oral y nasal en los seres humanos. La absorción del fármaco después de la administración nasal fue mucho más alta que después de la administración oral de un compuesto determinado. También el punto de corte del peso molecular, por encima del cual la absorción era insignificante, fue de alrededor de dos órdenes de magnitud mejor para la administración nasal (alrededor de 20.000 Da comparados con alrededor de 200 Da para la administración oral).

Estos datos, aunque sólo guardan relación con un grupo pequeño de sustancias, muestran la utilidad de la vía nasal y llevaron a la propuesta de que los fármacos (que tienden a ser hidrofílicos) se absorben por una difusión inespecífica a través de los canales acuosos entre las células, aunque no se descartaban otras vías. El punto de corte del peso molecular se produce porque sólo las moléculas que son más pequeñas que los canales pueden difundir a través de los mismos. La hipótesis de que el transporte puede producirse a través de los canales acuosos ha sido apoyada por otros estudios que utilizan series homólogas de compuestos hidrófilos, como los polietilenglicoles (Donovan y cols., 1990) y dextranos marcados con pesos moleculares entre 1.260 y 45.500 Da (Fisher y cols., 1992).

El efecto del pH y el coeficiente de partición

Aunque el tamaño molecular es indudablemente un factor importante para la absorción nasal, en la sección previa la evidencia tiende a apoyarse en los compuestos hidrosolubles. Los compuestos más lipofílicos probablemente se trasladarán a través de una de las vías alternativas, posiblemente atravesando las membranas de las células mucosas y difundiendo a través de las células a una velocidad más lenta que a través de los canales intercelulares. La mayoría de los fármacos pueden estar ionizados y sus coeficientes de partición dependen del pH del medio (los compuestos no ionizados tendrán un coeficiente de partición grasa/agua mayor que los ionizados).

Se ha publicado que el pH de la superficie de las células mucosas es 7,39 (Hirai y cols., 1981a); la capa de moco es ligeramente ácida, con un pH de 5,5-6,5 (Chien, 1992). Debe mencionarse que el pH local puede modificarse mediante una formulación nasal. Hirai y cols. (1981a) estudiaron la absorción en un modelo de ratas perfundidas de dos tipos de fármacos a varios pH, una base (aminopirina) y un ácido (ácido salicílico). La velocidad de absorción de ambos fármacos aumentó a medida que estaban menos ionizados. Aminopirina se absorbió más rápidamente a mayor pH y su curva de velocidad de absorción frente al pH siguió estrechamente la curva del grado de ionización frente al pH. Esto indica que la forma no ionizada del fármaco, más lipofílica, se absorbe mediante difusión pasiva a través de las células mucosas. El ácido salicílico también se absorbió más rápidamente en su forma no ionizada (a pH bajo); pero velocidad de absorción no se correspondía con el grado de ionización, sino que fue mayor de la prevista. En este caso se señalaba que existía otro mecanismo junto a la difusión lenta a través de las células; posiblemente el ácido salicílico aumente su propia absorción. Es importante advertir que a pesar de que ambos modelos de fármacos eran relativamente pequeños, no se encontraron indicios en este estudio de que existiera una absorción rápida a través de los canales intercelulares.

En la nariz existen también otros mecanismos de absorción de fármacos. La absorción de ácido benzoico disminuye según aumenta el pH, pero sigue existiendo una absorción apreciable a un pH en el que el ácido está completamente ionizado (Huang y cols., 1985), lo que indica la existencia de dos métodos de absorción. Es posible que los pH bajos puedan tener una acción directa sobre la mucosa nasal: la absorción de secretina fue mayor a pH bajo y el estudio histológico de las células epiteliales encontró cambios en su estructura a un pH de 3 (Ohwaki y cols., 1987).

El efecto del pH sobre los fármacos peptídicos es más complejo que sobre los fármacos convencionales, ya que los péptidos tienen un número mayor de grupos ionizables de cualquier carga. Los péptidos se caracterizan por su punto isoeléctrico, el pH al cual no tienen carga neta y en el que su solubilidad es a menudo mínima. La absorción nasal de insulina (punto isoeléctrico a pH 5,4), medida mediante la reducción de la glucemia en perros, fue mayor con una solución a pH 3,1 (carga positiva neta sobre la insulina) y menor a pH 6,1, cercano a su punto isoeléctrico. Los mecanismos de absorción de los péptidos son, sin embargo, complejos debido a su tamaño y estructura y es improbable que el efecto del pH sobre la absorción de la insulina se deba a una partición más favorable de la proteína. De hecho, podría existir efectos directos sobre las células epiteliales a un pH 3,1.

La importancia del coeficiente de partición ha sido hasta ahora en gran parte inferida a partir de las proporciones relativas de las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco, pero esta relación no es pronunciada. Se estudió la absorción de una serie de barbitúricos a un pH 6, en el que estarían en su mayor parte no ionizados y sólo se encontraron variaciones de hasta cuatro veces en la absorción a pesar de usar un intervalo de variaciones de cerca de 50 veces en el coeficiente de partición de cloroformo/agua (Huang y cols., 1985). Una investigación sobre la dependencia de la absorción de una serie de derivados de progesterona sobre su coeficiente de partición octanol/agua mostró hallazgos similares: la absorción aumentaba con el coeficiente de partición pero en un grado llamativamente menor (Corbo y cols., 1989). Estos últimos investigadores determinaron los coeficientes de partición en un sistema tampón-mucosa nasal y encontraron una correlación mucho mejor con la absorción que la que ofrecen los modelos grasa/agua convencionales. Está claro, a partir de estos hallazgos, que debe utilizarse una medida adecuada de la partición para determinar la importancia de la partición en la absorción nasal, pero en general parece que la partición pocas veces es el único factor que controla la absorción.

Otros factores fisicoquímicos que afectan a la absorción nasal

La solubilidad del fármaco y su velocidad de disolución son importantes, especialmente si se presenta en una formulación sólida (p. ej., en polvo), ya que debe ser capaz de atravesar la capa mucosa antes de poder ser absorbida por las células epiteliales. Además, la morfología del polvo y el tamaño de las partículas influyen en el reparto del fármaco dentro de la cavidad nasal. Todos estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar las formulaciones y se tratarán más adelante en este capítulo.

Propiedades fisicoquímicas y mecanismos de absorción: resumen

La discusión previa ha demostrado que la influencia de varias propiedades en la absorción de los fármacos puede ofrecer indicadores valiosos sobre los mecanismos de la absorción de fármacos. También está claro que la absorción nasal de los fármacos es un asunto complicado y hay pocas veces una única vía por la que el fármaco pueda ser absorbido. Chien (1992) ha escrito sobre los diferentes mecanismos de absorción; el resumen que viene a continuación es una generalización amplia.

Los canales acuosos entre las células ofrecen una vía relativamente buena para los compuestos hidrosolubles, en los que la absorción está limitada principalmente por el tamaño molecular. Otros fármacos se absorben por difusión pasiva, posiblemente utilizando una vía transcelular, y hay evidencias del transporte activo de algunos aminoácidos. Cualquiera que sea el mecanismo, la combinación de los datos publicados señala que las moléculas con un peso molecular de hasta 1.000 Da deben tener una biodisponibilidad sistémica relativamente buena sin necesidad de usar promotores de la absorción. Los promotores de la absorción podrían aumentar este límite del peso molecular hasta unos 6.000 Da, pero por encima de este peso es improbable que las moléculas grandes puedan absorberse sin producir un daño inaceptable a la cavidad nasal.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA DISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO EN LA ADMINISTRACIÓN NASAL

Hay tres formas principales de mejorar la biodisponibilidad sistémica de los fármacos administrados nasalmente:

- Aumentar el tiempo de estancia nasal.
- Mejorar la absorción nasal.
- Modificar la estructura del fármaco para cambiar sus propiedades fisicoquímicas.

Aumentar el tiempo de estancia nasal

El aclaramiento mucociliar sirve para quitar las sustancias y cuerpos extraños de la mucosa nasal lo más pronto posible. Una forma de retrasar el aclaramiento es aplicar

el fármaco en la parte anterior de la cavidad nasal, un efecto que viene determinado en gran parte por el tipo de formulación utilizado. El preparado también podría contener polímeros, como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o ácido poliacrílico (Carbopol), que aumentan la viscosidad de la formulación y actúan como bioadhesivos con el moco (Schipper y cols., 1991). El aumento del tiempo de estancia no determina necesariamente que aumente la absorción. Esto puede ilustrarse considerando soluciones de insulina con viscosidades similares que contienen carboximetilcelulosa o Carbopol. Las soluciones de carboximetilcelulosa no mejoran la absorción de la insulina (Duchene y cols., 1988), mientras que sí lo hacen las soluciones con Carbopol (Morimoto y cols., 1985). El aumento de la viscosidad de las soluciones disminuye la velocidad de difusión de las moléculas a través de ellas, de ahí la falta de efecto aparente de la carboximetilcelulosa, pero el polímero puede tener otras acciones promotoras, como por ejemplo la apertura de las uniones intercelulares, como se ha señalado con el Carbopol (Junginger, 1990).

Una formulación interesante desarrollada para prolongar el tiempo de estancia es el uso de microesferas (Pereswetoff-Morath, 1998). La absorción de la insulina aumenta con el uso de microesferas de almidón biodegradables que, aunque son insolubles, se hinchan con el agua y forman una masa viscosa, bioadhesiva (Illum y cols., 1987). Los estudios posteriores indican que las microesferas tienen una acción más directa sobre las células epiteliales, ya que el hinchado de las microesferas produce una deshidratación y encogimiento temporal de las células, que abre las uniones intercelulares (Edman y cols., 1992).

Mejorar la absorción nasal

Los intensificadores de la absorción actúan aumentando la velocidad a la que los fármacos atraviesan la mucosa nasal. Muchos actúan alterando de alguna forma la estructura de las células epiteliales, pero deben conseguirlo sin producir un daño o cambio permanente en ellas. Los requisitos generales para un promotor ideal de la absorción a la concentración que se utilice son:

- Debe aumentar de forma eficaz la absorción del fármaco.
- No debe producir daño o alteración permanente de los tejidos.
- No debe ser irritante o tóxico, ni para los tejidos locales ni para el resto del cuerpo.
- Debe ser eficaz en cantidades pequeñas.
- El efecto intensificador debe ocurrir cuando se necesita la absorción (es decir, no debe haber un retraso en su efecto).
- El efecto debe ser temporal y reversible.
- El intensificador debe cumplir todos los demás requisitos de los excipientes de formulación (p. ej., estabilidad y compatibilidad).

La razón principal para el desarrollo y análisis de intensificadores es intentar aumentar la absorción de los péptidos y las proteínas, porque su tamaño hace que tengan una biodisponibilidad relativamente mala. Se han publicado un gran número de trabajos sobre los intensificadores de administración nasal. Muchos se centran en la administración de péptidos y el lector interesado puede encontrar más detalles sobre las diferentes clases de intensificadores en revisiones como las escritas por Behl y cols. (1998b), Chien (1992) y Hinchcliffe e Illum (1999).

Los surfactantes y las sales biliares han recibido una atención considerable. Hirai y cols. (1981b) investigaron surfactantes de muchos tipos, incluyendo éteres y ésteres no iónicos y los surfactantes aniónicos, por su efecto sobre la absorción de insulina, y encontraron que eran unos intensificadores particularmente eficaces. Desafortunadamente, la intensificación normalmente se correlaciona con el daño de la mucosa, por la asociación de los surfactantes a componentes celulares, como los lípidos y proteínas de la membrana. En algunos casos la asociación es tan grave como para producir la extracción de los lípidos o las proteínas y la pérdida de las células epiteliales. Los surfactantes son, por tanto, inadecuados para el uso terapéutico como intensificadores, aunque Hinchcliffe e Illum (1999) señalan que son útiles experimentalmente como compuestos de referencia que producen una intensificación garantizada.

Las sales biliares tienen un potencial mayor, ya que parecen tener gran parte de la actividad intensificadora de los surfactantes pero causan menos daños (las sales biliares tienen cierta actividad superficial y pueden formar micelas). Las sales biliares mejor estudiadas son colato sódico, deoxicolato sódico, taurocolato sódico, taurodeoxicolato, glicolato sódico y glicodeoxicolato, todas las cuales pueden producir una intensificación a concentraciones de 10-20 mM (Behl y cols., 1998b).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la acción intensificadora de las sales biliares:

- Incremento de la permeabilidad de la membrana celular por la formación de canales temporales a través de la estructura lipídica.
- Formación de poros acuosos intercelulares mediante la apertura de las uniones intercelulares.
- Aumento de la lipofilia de los fármacos cargados mediante la formación de pares de iones.
- Inhibición de las enzimas proteolíticas.

El más probable de estos mecanismos para aumentar la absorción de péptidos es la apertura de los canales intercelulares, más que el aumento de la permeabilidad de la célula; este último mecanismo probablemente exigiría una alteración masiva de la célula para que pudiesen pasar cantidades importantes de péptidos. Aunque se considera que las sales biliares son más seguras que los surfactantes, también pueden producir daños a la

célula epitelial. De nuevo existe una relación positiva entre su actividad intensificadora y el daño producido.

Merkus y cols. (1993) han demostrado los daños que pueden causar varias sales biliares y surfactantes, utilizando un índice de daño morfológico y una medida de la toxicidad sobre el cilio (específicamente la frecuencia del movimiento ciliar, CBF). Los descensos de la CBF guardan relación con el daño celular y la medida de la CBF tiene la ventaja de ser una medida cuantitativa relativamente sencilla de la toxicidad que puede ser utilizada para estudiar el cambio de la toxicidad con el tiempo, incluyendo la valoración de la reversibilidad. La ciliotoxicidad puede también ser otra explicación del aumento de la absorción, dado que una CBF baja tiende a aumentar el tiempo de estancia nasal.

El tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio (STDHF) es un intensificador con una estructura similar a la de las sales biliares que ha sido muy estudiado como intensificador de las proteínas. Tienen una buena solubilidad y estabilidad acuosa (>10% w/v) y es activo en la superficie, formando micelas a una concentración micelar crítica de 2,5 mM. Un estudio ha encontrado un aumento de aproximadamente diez veces de la biodisponibilidad de la insulina humana y aumentos de la biodisponibilidad de dextranos marcados que oscilan de 4 (dextrano de 40.000 Da) hasta 72 veces (4.000 Da) (Lee y Baldwin, 1992). El grado de aumento de la penetración depende de la concentración de STDHF, alcanzando un máximo a una concentración de alrededor del 0,3%. Como ésta es superior a la concentración micelar crítica, cualquier nuevo aumento de la concentración de STDHF supondrá un aumento del número de micelas, no un aumento de los monómeros. Puede concluirse que la concentración de monómeros es más importante para la producción del efecto intensificador que el número de micelas. Los mismos autores creen que el STDHF produce sólo un aumento temporal de la absorción y causa relativamente poco daño celular, aunque Merkus y cols. (1993) demostraron que STDHF es ciliotóxico a su concentración intensificadora óptima. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la ciliotoxicidad depende del modelo utilizado, con un grado mucho menor de toxicidad tisular en los seres humanos que en el modelo animal utilizado (tráquea de pollo).

Otro grupo de materiales de superficie activos es el de las fosfatidilcolinas, por ejemplo lisofosfatidilcolina. Éstos son similares a los compuestos que aparecen naturalmente como parte de las membranas celulares y, como era de esperar, uno de los mecanismos de acción de las fosfatidilcolinas es la rotura de la membrana celular y el aumento de su permeabilidad. Además pueden inhibir las enzimas proteolíticas y lisofosfatidilcolina es mucolítica. Son intensificadores eficaces de la absorción de proteínas y a pesar del mecanismo de acción propuesto, no producen el daño esperado al revestimiento nasal. Dodecanoil L-α-fosfatidilcolina (DPPC) es un derivado que se ha desarrollado con un perfil de actividad alta y de toxicidad baja. Está en desarrollo como un intensificador de la insulina. Los primeros estudios demostraron que DPPC aumenta la absorción de la insulina en los seres humanos con poca o ninguna irritación de la nariz, aunque trabajos más recientes señalan que la cantidad de insulina absorbida por esta vía podría no ser útil terapéuticamente (Hinchcliffe e Illum, 1999).

Las ciclodextrinas (CD) son moléculas cilíndricas huecas formadas por unidades de glucosa en una disposición cíclica: α-CD tiene seis unidades de glucosa, β-CD tiene siete y γ-CD tiene ocho. Estos compuestos tienen numerosos usos farmacéuticos, desde intensificadores de la solubilidad a enmascaradores del sabor, debido a su capacidad de formar «complejos de inclusión». Parte o toda la molécula de un fármaco se inserta en la cavidad central hueca de la molécula de ciclodextrina. El complejo formado entre esta molécula y el fármaco adquiere alguna de las propiedades fisicoquímicas de la molécula de ciclodextrina. Los derivados de las ciclodextrinas pueden utilizarse para modificar estas propiedades. Las ciclodextrinas tienen superficies externas polares e interiores menos polares, de manera que tienden a ser hidrosolubles, pero tienen la capacidad de acomodar moléculas hidrófobas como parte del complejo de inclusión. Esto aumenta la solubilidad acuosa de la sustancia incluida.

Las ciclodextrinas aumentan la biodisponibilidad de los compuestos lipofílicos por el aumento de su solubilidad acuosa y por tanto aumentan su disponibilidad en la superficie del epitelio nasal (Merkus y cols., 1999). Por ejemplo, dimetil-β-ciclodextrina (DMβCD) consigue una biodisponibilidad absoluta para el estradiol del 95% en ratas y del 67% en conejos, un incremento de tres a cinco veces comparado con el control. Esto ha sido confirmado por datos clínicos en seres humanos que muestran que estradiol administrado nasalmente es eficaz como tratamiento de sustitución de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas ooforectomizadas.

Existen datos que demuestran el aumento de la absorción de otros compuestos lipofílicos e incluso de fármacos hidrofílicos. Los fármacos hidrofílicos que tienen una mayor absorción son péptidos (p. ej., buserelina) y proteínas (p. ej., calcitonina). La biodisponibilidad de la insulina no aumenta hasta alcanzar una concentración terapéutica. La insulina es una de las principales metas para la administración por vía nasal, pero aún no se ha conseguido que alcance concentraciones suficientes, ni siquiera con el uso de intensificadores. El mecanismo de aumento de la absorción de un fármaco hidrófilo por las ciclodextrinas todavía no ha sido aclarado completamente, pero probablemente es consecuencia de una acción directa sobre el epitelio nasal más que de una modificación de sus propiedades fisicoquímicas.

Uno de los principales beneficios de la utilización de ciclodextrinas, según Merkus y cols. (1999), es su ausencia de toxicidad, expresada en forma de daño directo a las células nasales, ciliotoxicidad o efectos más

sistémicos. Son particularmente útiles las β-ciclodextrinas metiladas, que tienen una combinación de actividad alta y toxicidad baja.

Los intensificadores mencionados hasta ahora actúan todos directamente sobre el epitelio nasal, con el riesgo consiguiente de irritación y daño celular. Se han estudiado otras moléculas, como por ejemplo el chitosán (un polisacárido derivado de la concha de crustáceos) que tienen diferentes mecanismos de administración (Illum, 1998).

Es improbable que aparezca un intensificador de la absorción único universal y actualmente muchos de los intensificadores más eficaces también producen daño nasal. Sin embargo, el volumen de los trabajos de investigación y desarrollo que se han centrado en los intensificadores harán factible la administración nasal de muchos fármacos.

Modificar la estructura del fármaco

Las modificaciones estructurales de la molécula del fármaco normalmente se hacen para otorgar al fármaco propiedades fisicoquímicas más favorables, aumentando por ejemplo su solubilidad en agua o mejorando sus características de partición. Las ciclodextrinas pueden realizar alguna de estas funciones, aunque no cambian de hecho la estructura del fármaco. Algunos cambios estructurales serán permanentes, bien por la alteración de los grupos sustitutivos de la molécula, bien por el uso de diferentes formas de sales. Sin embargo, corren el riesgo de cambiar el perfil terapéutico y toxicológico del fármaco y por tanto necesitan la aprobación de la autoridad reguladora, con el coste y los largos estudios que esto supone.

Una alternativa es usar profármacos, que tengan propiedades favorables para la absorción, pero se conviertan en el fármaco activo al atravesar el epitelio nasal. Un ejemplo es el uso de un éster (aumentando de este modo la lipofilia del fármaco) que puede metabolizarse al fármaco activo por las esterasas presentes en la mucosa nasal. Los fármacos peptídicos y las proteínas pueden beneficiarse especialmente de la formación de profármacos (Krishnamoorthy y Mitra, 1998).

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN NASAL Y SUS FORMULACIONES

Temas de formulación general

Las presentaciones nasales deben cumplir las funciones de cualquier otro tipo de formulación. Deben:

- Ser eficaces.
- Tener una seguridad y estabilidad aceptables, tanto química como microbiológica.
- Ser aceptables para el paciente para asegurar el cumplimiento.

Si la formulación es un líquido suele contener:

- Conservantes antimicrobianos (p. ej., cloruro de benzalconio).
- Antioxidantes (p. ej., hidroxitolueno butilado).
- Sustancias solubilizantes o codisolventes (p. ej., derivados del glicol).
- Sales para el ajuste del pH y la tonicidad.
- Humectantes para reducir la irritación de la nariz (p. ej., glicerol).
- Sustancias que aumentan la viscosidad (p. ej., metilcelulosa).
- Intensificadores de la absorción.

Tipos de presentaciones nasales y sistemas de administración

La presentación final utilizada para la administración nasal de un fármaco se elige después de considerar múltiples aspectos, incluyendo la comodidad del paciente, la eficacia de la administración del fármaco y razones relacionadas con la formulación. Las características de los sistemas de dosificación y administración tienen un papel importante en la absorción del fármaco al influir en su depósito. Por ejemplo, como se mencionó antes, los fármacos depositados en la parte anterior de la cavidad nasal se absorberán mejor que aquellos aplicados más atrás.

Mecanismos de reparto

Hay tres formas principales de repartir las partículas inhaladas en el revestimiento nasal: impactación, sedimentación y difusión (Kublik y Vidgren, 1998).

Impactación. La impactación ocurre cuando hay un cambio en la dirección del flujo de aire, como ocurre cuando el aire inspirado pasa a través del umbral de la nariz, y la inercia de las partículas grandes o que se mueven rápido las lleva en su dirección original. Normalmente ésta es la forma principal de repartir partículas en la turbulencia producida por las velocidades de flujo rápidas, o con partículas mayores de 0,5-1 μm. Las variaciones en la velocidad de flujo de un dispositivo o en el tamaño aerodinámico de las partículas permiten al formulador influir sobre este tipo de reparto.

Sedimentación. La sedimentación ocurre cuando el aire se mueve lentamente y las partículas se posan lentamente por la fuerza de la gravedad. Esta forma de reparto se describe con la ecuación de Stokes. El único control que el formulador puede tener es prácticamente asegurar una velocidad de flujo lenta y modificar el tamaño de las partículas del fármaco o el tamaño de las gotas de la formulación.

Difusión. El último método de reparto, la difusión, se basa en el movimiento browniano y está limitado a

partículas muy pequeñas (<0,5 μm). Normalmente la difusión no es importante, ya que las partículas inspiradas son demasiado grandes.

Presentaciones nasales

Las presentaciones nasales normalmente contienen el fármaco en una formulación líquida o en polvo que se administra mediante un sistema presurizado o de bombeo. Varios estudios han analizado la influencia de la presentación y el sistema de administración en el depósito y absorción de los fármacos; pueden encontrarse revisiones útiles publicadas por Kublik y Vidgren (1998) y Su (1991).

Formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas normalmente son soluciones acuosas del fármaco y tienen, por tanto, los beneficios y desventajas generales de las soluciones farmacéuticas. Son relativamente sencillas de desarrollar y fabricar en comparación con las presentaciones sólidas, pero a menudo tienen una menor estabilidad microbiológica y química, requiriendo el uso de varios conservantes.

Las formas líquidas pueden suavizar el revestimiento nasal, pero este efecto puede verse contrarrestado por excipientes, como los conservantes antimicrobianos, que pueden producir irritación o ciliotoxicidad. La forma más simple de administrar un líquido es mediante gotas nasales, pero su precio bajo y su comodidad son normalmente argumentos insuficientes frente a la inexactitud de la dosificación y la probabilidad de un aclaramiento demasiado rápido por el paso directo del líquido al esófago. La precisión de la dosificación puede mejorarse mediante el uso de envases unidosis que contienen un volumen predeterminado, pero la colocación exacta de las gotas exige en todo caso cierta habilidad y destreza por parte del usuario.

Botellas de apretar. Las botellas de apretar se utilizan a menudo para los descongestionantes nasales y actúan pulverizando un chorro de líquido parcialmente atomizado hacia el interior de la cavidad nasal. Consiguen una absorción mejor del fármaco porque dirigen la formulación a la parte anterior de la cavidad y cubren una gran parte de la mucosa nasal. El reparto y el volumen están todavía sujetos a la pericia técnica del usuario: si el paciente aprieta la botella suavemente o en varios chorros vigorosos, por ejemplo. Este sistema de administración, en el que la formulación se expele a través de un orificio sencillo sin ningún tipo de válvula, está sujeto a contaminación por la aspiración retrógrada, ya que sustancias externas pueden introducirse en el contenedor cuando se afloja la presión.

Sistemas de bomba de dosis fija. Los sistemas de bombeo de dosis fija ofrecen un mejor control de la dosificación que cualquiera de los sistemas anteriores. Permiten administrar soluciones, suspensiones o emulsiones, con un volumen predeterminado de entre 25 y 200 μl, permitiendo de este modo el reparto sobre un área grande. El científico experto en formulación es capaz de incorporar un grado alto de control sobre el tamaño y la localización de la dosis mediante el cambio de varios factores, como las características reológicas y de tensión superficial de la formulación y el diseño y la geometría de la bomba.

Las interacciones entre estos factores son complejas, pero un ejemplo demostrará el tipo de control que puede alcanzarse. El ángulo en el que el spray sale de la boquilla (el ángulo del cono) afecta al lugar donde se deposita la formulación. Un ángulo del cono pequeño (alrededor de 35°) tiende a depositarse en la parte posterior de la cavidad nasal y los ángulos grandes (cercanos a 90°) irán más lejos.

Los sistemas de dosis medida están disponibles también como productos presurizados. Esto permite la administración de preparados de partículas sólidas y plantean problemas de formulación especiales debido a la necesidad de conseguir una dispersión estable del fármaco en el sistema propulsor. Los sistemas de dosis medida presurizados alcanzan una distribución mejor de la formulación en la cavidad nasal, pero hay evidencia de que la distribución no es tan equilibrada como la conseguida con las bombas de dosis fija.

El tamaño de la partícula y el volumen de la dosis son dos factores importantes para controlar la administración con los sistemas de dosis fija. El tamaño óptimo de las partículas para que se depositen en la cavidad nasal es de 10 μm (diámetro mediano de masa; Su, 1991). Además, las formulaciones en partículas tienden a permanecer más tiempo en la cavidad nasal que los líquidos, porque el aclaramiento mucociliar los retira más lentamente.

El volumen de la formulación que puede administrarse está obviamente limitado por el tamaño de la cavidad nasal y los volúmenes grandes tienden a aclararse más rápidamente a pesar de cubrir un área mayor. Se consigue a menudo una absorción mejor con la administración de dos dosis, una en cada fosa nasal, que con una dosis única grande (p. ej., dos dosis de 80 μl mejor que una de 140 μl; Kublik y Vidgren, 1998).

COMENTARIOS FINALES

La vía nasal es una de las que están recibiendo mayor atención como vía de administración de fármacos a la circulación sistémica. La atención se centra particularmente en fármacos peptídicos o proteínas y varias han llegado ya al mercado. Los sistemas de administración de estos fármacos a menudo necesitarán incorporar intensificadores de la absorción u otros medios de aumentar el tiempo que el fármaco está en contacto con el revestimiento nasal.

Los avances recientes siguen haciendo pensar que la vía nasal es prometedora como una vía cómoda de administrar un gran grupo de fármacos.

REFERENCIAS

Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., deMeireles, J., Romeo, V.D. (1998a) Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, **29**, 89–116.

Behl C.R., Pimplaskar H.K., Sileno A.P., Xia W.J., Gries W.J. deMeireles J., Romeo V.D. (1998b) Optimization of systemic nasal drug delivery with pharmaceutical excipients. *Adv. Drug Del. Rev.*, **29**, 117–133.

British National Formulary 39, March 2000. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.

Chien, Y., (1992) *Novel Drug Delivery Systems*, 2nd edn, Marcel Dekker, New York, Ch 5 Nasal drug delivery.

Corbo, D.C., Huang, Y.C., Chien, Y.W. (1989) Nasal delivery of progestational steroids in ovariectomised rabbits 2. Effect of penetrant hydrophilicity. *Int. J. Pharm.*, **50**, 253–260.

Donovan, M., Flynn, G., Amidon, G. (1990) Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: the molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption. *Pharm. Res.* **7**, 863–868.

Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N.A. (1988) Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Dev. Indus. Pharm.* **14**, 233–318.

Edman, P., Björk, E., Rydén, L. (1992) Microspheres as a nasal delivery system for peptide drugs. *J. Controlled Release*, **21**, 165–172.

Fisher, A., Illum, L., Davis, S., Schacht, E. (1992) Di-iodo-L-tyrosine labelled dextrans as molecular size markers of nasal absorption in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 550–554.

Hinchcliffe, M., Illum, L. (1999) Intranasal insulin delivery and therapy. *Adv. Drug Del. Rev.* **35**, 199–234.

Hirai, S., Yahika, T., Matsuzawa, T., Mima. H. (1981a) Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat. *Int. J. Pharm.* **7**, 317–325.

Hirai, S., Yashiki, T., Mima, H. (1981b) Mechanisms for the enhancement of the nasal absorption of insulin by surfactants. *Int. J. Pharm.*, **9**, 173–184.

Huang, C., Kimura, R., Nassar, R., Hussain, A.A. (1985) Mechanism of nasal absorption of drugs I: Physicochemical parameters influencing the rate of in-situ nasal absorption of drugs in rats. *J. Pharm. Sci.*, **74**, 608–611.

Illum, L. (1998) Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.* **15**, 1326–1331.

Illum, L., Jorgensen, H., Bisgaard, H. (1987) Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system. *Int. J. Pharm.*, **39**, 189–199.

Junginger, H.E. (1990) Bioadhesive polymer systems for peptide delivery. *Acta Pharm. Tech.*, **36**, 110–126.

Krishnamoorthy, R., Mitra, A.K. (1998) Prodrugs for nasal drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, **29**, 135–146.

Kublik, H., Vidgren, M.T. (1998) Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv. Drug Del. Rev.*, **29**, 157–177.

Lee, W.A., Baldwin, P.A. (1992) Nasal membranes: structure and permeability. In: Junginger H.E. (ed) *Drug Targeting and Delivery: Concepts in Dosage Form Design*. Ellis Horwood, New York, Ch 16.

Marttin, E., Schipper, N.G.M., Verhoef, J.C., Merkus, F.W.H.M. (1998) Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.* **29**, 13–38.

McMartin, C., Hutchinson, L.E.F., Hyde, R., Peters, G.E. (1987) Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity. *J. Pharm. Sci.* **76**, 535–540.

Merkus, F.H.W.M., Schipper, N.G.M., Hermans, W.A.J.J., Romeijn, S.G., Verhoef, J.C. (1993) Absorption enhancers in nasal drug delivery: Efficacy and safety. *J. Controlled Release*, **24**, 201–208.

Merkus, F.H.W.M., Verhoef, J.C., Marttin, E., Romeijn, S.G., van der Kuy, P.H.M., Hermens, W.A.J.J., Schipper, N.G.M. (1999) Cyclodextrins in nasal drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, **36**, 41–57.

Morimoto, K., Morisaka, K., Kamanda, A. (1985) Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel. *J Pharm. Pharmacol.*, **37**, 134–136.

Mygind, N., Dahl, R. (1998) Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Del. Rev.* **29**, 3–12.

Ohwaki, K., Ando, H., Kakimoto, F., Useugi, K., Watanabe, S., Miyake, S., Kayano, M. (1987) Effects of dose, pH, osmolarity on nasal absorption of secretin in rats: histological aspects of the nasal mucosa in relation to the absorption variation due to the effects of pH and osmolarity. *J. Pharm. Sci.*, **76**, 695–698.

Pereswetoff-Morath, L. (1998) Microspheres as nasal drug delivery systems. *Adv. Drug. Del. Rev.*, **29**, 185–194.

Sarkar, M.A. (1992) Drug metabolism in the nasal mucosa. *Pharm. Res.*, **9**, 1–9.

Schipper, N.G.M., Verhoef, J.C., Merkus, F.W.H.M. (1991) The nasal mucociliary clearance: relevance to nasal drug delivery. *Pharm. Res.*, 7, 807–814.

Su, K.S.E. (1991) Nasal delivery. In Lee, V.H.L. (ed) *Peptide and Protein Drug Delivery*. Marcel Dekker, New York, Ch 13.

33

Administración de fármacos por vía transdérmica

Brian Barry

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Estructura, función y tratamiento tópico de la piel humana 500
Anatomía y fisiología 501
La epidermis 502
La dermis 502
El tejido subcutáneo 502
Los anejos cutáneos 502
Funciones de la piel 502
Función mecánica 502
Función protectora 503
Barrera microbiológica 503
Barrera química 503
Barrera frente a la radiación 503
Barrera frente al calor y regulación de la temperatura 503
Barrera eléctrica 503
Shock mecánico 503
Abordaje racional a la administración de fármacos en la piel y a través de ella 503
Tratamiento de la superficie 503
Tratamiento del estrato córneo 504
Tratamiento de los anejos cutáneos 504
Tratamiento de la epidermis viable y la dermis 505
Inmunización transcutánea 505
Tratamiento sistémico mediante absorción transdérmica 505

Transporte de fármacos a través de la piel 505
Principios básicos de la difusión a través de las membranas 505
El proceso de difusión 505
Barreras complejas a la difusión 506
Barreras en serie 506
Barreras en paralelo 507
Transporte a través de la piel 507
Vías de penetración 507
Sebo y material superficial 507
Anejos cutáneos 507
Vía epidérmica 508
Conclusiones 508

Propiedades que influyen en la administración transdérmica 508
Factores biológicos 509
Estado de la piel 509
Edad de la piel 509
Flujo sanguíneo 510
Regiones cutáneas 510
Metabolismo cutáneo 510
Diferencias entre especies 510
Factores fisicoquímicos 510
Hidratación de la piel 510
Temperatura y pH 511
Coeficiente de difusión 511
Concentración del fármaco 512
Coeficiente de partición 512
Tamaño y forma moleculares 513
Propiedades moleculares ideales para la penetración del fármaco 513

Permeabilidad de la piel frente a los fármacos 513
Control por el estrato córneo 513
Sin control por el estrato córneo 514
Absorción de una solución: la piel, un sumidero perfecto 514
Absorción de suspensiones: la piel, un sumidero perfecto 515

Métodos para estudiar la administración transdérmica del fármaco 516
Métodos de laboratorio 516
Piel extirpada 516
Membranas artificiales 517
Métodos de liberación sin membrana limitante 517
Métodos *in vivo* 518
Estudio histológico 518
Pérdida de superficie 519
Microdiálisis 519
Análisis de tejidos o líquidos corporales 519
Observación de una respuesta farmacológica o fisiológica 520
Propiedades físicas de la piel 520
Bioanálisis 520

Maximización de la biodisponibilidad de los fármacos aplicados a la piel 520
Selección de fármaco o profármaco 521
Ajuste del potencial químico 521

Hidratación 521
Ultrasonidos (fonoforesis) 521
Iontoforesis 521
Electroporación 522
Eliminación del estrato córneo 522
Onda fotomecánica 522
Organización de agujas 522
Potenciadores de la penetración 522
Acción sobre los lípidos 523
Modificación de las proteínas 523
Promoción de la partición 523
Pares de iones 523
Coacervados complejos 523
Liposomas y transfersomas 523
Partículas de alta velocidad 524

Sistemas terapéuticos transdérmicos 524
Diseño del dispositivo 524
Sistema monolito o matriz 524
Sistema con membrana limitante 525
Futuras tendencias 525
Parches clínicos 526
Escopolamina (hioscina) transdérmica 526
Nitroglicerina (gliceril trinitrato, GTN) transdérmica 526
Estradiol transdérmico 526
Clonidina transdérmica 526
Fentanilo transdérmico 527
Nicotina transdérmica 527
Testosterona transdérmica 527
Conclusiones generales sobre el uso de los parches transdérmicos 527

Formulación de vehículos dermatológicos 527
Preparados dermatológicos 528
Preparados líquidos 528
Geles (gelatinas) 528
Polvos 528
Pomadas 528
Bases hidrocarbonadas 528
Bases grasas y con aceites fijos 529
Siliconas 529
Bases de absorción 529
Bases emulsificadoras 529
Bases hidrosolubles 529
Cremas 529
Pastas 530
Aerosoles 530
Criterios estéticos para los preparados dermatológicos 530
Criterios fisicoquímicos para los preparados dermatológicos 530
Contaminación microbiana y conservación: enranciamiento y antioxidantes 531

Protocolo para diseñar, obtener y probar un preparado dermatológico 532

Bibliografía 532

El principal objetivo de este capítulo es mostrar cómo las propiedades fisicoquímicas de un fármaco en un preparado tópico afectan a su administración transdérmica (o absorción percutánea). Este proceso y la biodisponibilidad tópica del fármaco dependen de que el medicamento deje el preparado (crema, pomada, parche, etc.) y de que pase a través del estrato córneo hasta la epidermis y dermis viables. Dentro de los tejidos vivos, la molécula suele producir su respuesta farmacológica característica antes de que la sangre o la linfa la eliminen (posiblemente para producir un efecto sistémico). El objetivo último de la biofarmacéutica dermatológica es diseñar fármacos activos, o profármacos, e incorporarlos a vehículos o dispositivos que transporten el medicamento hasta la zona activa en la biofase a una velocidad controlada.

El plan de este capítulo es:

- Introducir al lector en la estructura, funciones y tratamiento tópicos de la piel humana.
- Exponer los principios de la difusión en membranas, el transporte cutáneo, las propiedades que influyen en la administración transdérmica, la permeación con o sin control del estrato córneo y los métodos para estudiar estos procesos.
- Considerar cómo maximizar la biodisponibilidad de un fármaco tópico.
- Revisar la filosofía de los parches transdérmicos.
- Terminar con una exposición breve sobre los vehículos dermatológicos y un protocolo para producir un preparado farmacológico.

El lector puede ver que el tratamiento cutáneo es paradójico. A primera vista parece una forma sencilla de tratamiento, pero un estudio más atento revela que el diseño dermatológico bien fundado es uno de los aspectos más difíciles de la ciencia de la formulación farmacéutica.

ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y TRATAMIENTO TÓPICO DE LA PIEL HUMANA

La piel se combina con las mucosas de los aparatos urogenital, digestivo y respiratorio para proteger la estructura corporal interna de un ambiente externo hostil con contaminación, temperatura, humedad y radiación variables. La piel salvaguarda los órganos internos, limita la entrada y salida de las sustancias químicas, estabiliza la tensión arterial y la temperatura y mide las sensaciones del calor, el frío, la presión y el dolor. Expresa emociones (como la palidez ante al miedo, el enrojecimiento ante la vergüenza y la furia y la sudoración ante la ansiedad). El tegumento identifica a los sujetos mediante las características particulares de los seres humanos, por ejemplo, el color, el cabello, el olor y la textura.

La piel se lesiona con facilidad: por medios mecánicos, químicos, biológicos y radiación. Así los tejidos sufren cortes, hematomas, quemaduras, picaduras y mordeduras; ataques por detergentes, residuos químicos, disolventes orgánicos y contaminantes que atraviesan la superficie; y alergenos de contacto vehiculados por microorganismos y plantas. Los fármacos tópicos y sistémicos, los productos de limpieza y cosmética y muchas enfermedades pueden lesionar la piel.

Anatomía y fisiología

La piel humana está formada por tres capas: la epidermis estratificada, avascular y celular, la dermis subyacente de tejido conjuntivo y la grasa subcutánea [Figura 33.1(a)]. La piel con pelo contiene folículos pilosos y glándulas sebáceas; la piel sin pelo de las plantas y las palmas produce una epidermis gruesa con un estrato córneo compacto, pero no tiene folículos pilosos ni glándulas sebáceas.

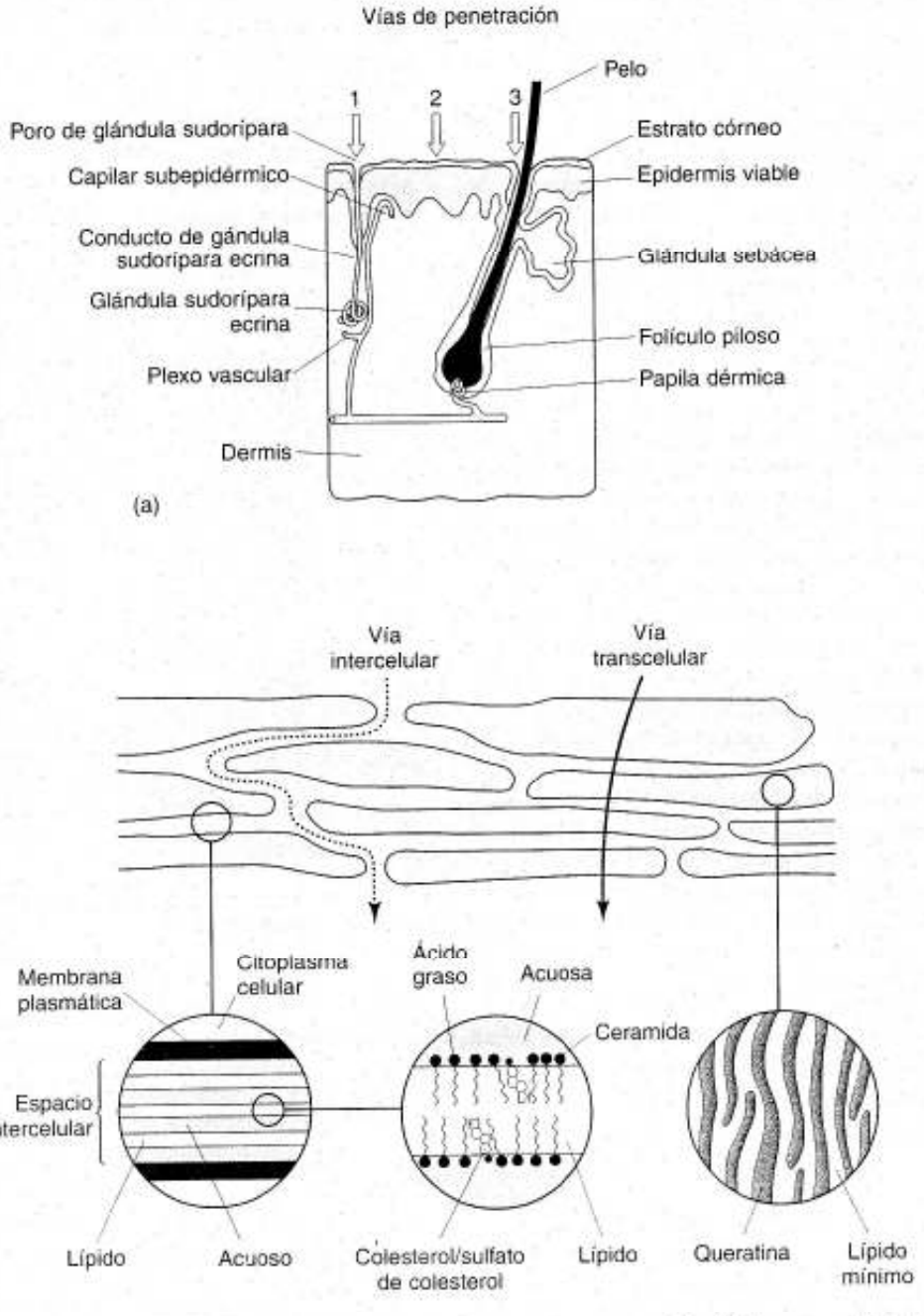


Figura 33.1 Diagrama simplificado de la estructura de la piel y de las vías de penetración del fármaco. *a)* Macrovías: 1) a través de los conductos sudoríparos; 2) a través del estrato córneo continuo, o 3) a través de los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas. *b)* Representación del estrato córneo con dos posibles microvías de paso.

La epidermis

La epidermis con múltiples capas tiene un espesor variable desde unos 0,8 mm en las palmas y las plantas hasta los 0,006 mm en los párpados. Las células de la capa basal (estrato germinativo) se dividen y migran hacia arriba para producir el estrato córneo o capa córnea. Los seres humanos sobreviven en un ambiente desprovisto de agua debido a la naturaleza impermeable de esta capa densa y muerta que es fundamental para controlar la absorción percutánea de fármacos y de otras sustancias químicas. El estrato córneo puede tener sólo 10 μm de espesor cuando está seco pero aumenta de tamaño cuando contiene agua. Existen dos tipos principales de capa córnea: las almohadillas de las palmas y las plantas, que se adaptan al apoyo del peso y a la fricción, y la capa membranosa flexible e impermeable restante. La capa de células basales también incluye los melanocitos, que producen y distribuyen gránulos de melanina hasta los queratinocitos. Las células de Langerhans (importantes en los mecanismos de defensa operados por el sistema inmunitario) son prominentes en la epidermis.

La dermis

La dermis (o **corion**), de 3-5 mm de espesor, consta de una matriz de tejido conjuntivo que contiene proteínas fibrosas entrelazadas (colágeno, elastina y reticulina) embebidas en una sustancia fundamental amorfa de mucopolisacáridos. Los nervios, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos atraviesan la matriz y los anejos cutáneos (glándulas sudoríparas ecrinas, glándulas apocrinas y unidades pilosebáceas) se engarzan en ella. La dermis necesita un aporte sanguíneo eficiente para transportar nutrientes, eliminar los productos de desecho, regular la presión y la temperatura, movilizar las fuerzas de defensa y contribuir al color de la piel. Las ramas procedentes del plexo arterial llevan sangre hasta las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos, la grasa subcutánea y la propia dermis. Este riego sanguíneo llega hasta una distancia de 0,2 mm de la superficie de la piel, de forma que absorbe con rapidez y diluye hacia la circulación sistémica la mayoría de los compuestos que atraviesan la epidermis. El volumen generoso de sangre en la piel suele actuar como un «sumidero» para las moléculas en difusión que alcanzan los capilares, lo que mantiene las concentraciones en la dermis muy bajas, maximiza los gradientes de concentración epidérmicos y favorece así la absorción percutánea.

El tejido subcutáneo

La grasa subcutánea ***(hipodermis)*** proporciona una almohadilla mecánica y una barrera térmica; sintetiza y almacena sustancias químicas de fácil disposición y de alta energía.

Los anejos cutáneos

Las ***glándulas sudoríparas ecrinas*** (2-5 millones) producen sudor (pH 4-6,8) y también pueden secretar fármacos, proteínas, anticuerpos y antígenos. Su principal función es ayudar a controlar el calor, pero el estrés emocional también puede provocar sudoración (el síndrome de las palmas húmedas).

Las ***glándulas sudoríparas apocrinas*** se desarrollan en el folículo pilosebáceo para proporcionar la característica distribución en la axila, la aréola mamaria y la región perianal en el adulto. La secreción lechosa u oleosa puede estar coloreada y contiene proteínas, lípidos, lipoproteínas y sacáridos. Las bacterias de la superficie metabolizan este líquido inodoro para producir el característico aroma corporal.

Los ***folículos pilosos*** se producen sobre toda la piel excepto en la parte roja de los labios, las palmas y las plantas y parte de los órganos sexuales. Una o más ***glándulas sebáceas***, y en alguna región del cuerpo una glándula apocrina, se abren al folículo por encima del músculo que une el folículo a la unión dermoepidérmica.

Las glándulas sebáceas son más numerosas y grandes en la cara, la frente, el pabellón auricular, la línea media de la espalda y las superficies anogenitales; las palmas y las plantas suelen carecer de ellas. Estas glándulas holocrinas producen sebo procedente de la desintegración celular; sus principales componentes son los glicéridos, los ácidos grasos libres, el colesterol, los ésteres del colesterol, los ésteres de ceramidas y el escualeno. La actividad sebácea anormal puede provocar seborrea (exceso de sebo), hiperplasia glandular sin seborrea clínica, obstrucción del conducto pilosebáceo (acné y comedones, de cabeza blanca o negra) y otros tipos de disfunción (las alteraciones sebáceas).

Las ***uñas*** constan de queratina «dura» con un contenido relativamente rico en azufre, sobre todo en forma de cisteína. Al contrario que el estrato córneo, las uñas se comportan como una matriz hidrofílica con respecto a su permeabilidad.

Funciones de la piel

La piel realiza varias funciones, pero aquí sólo necesitamos considerar algunos aspectos de sus funciones de contención y protección.

Función mecánica

La dermis proporciona propiedades mecánicas a la piel; la epidermis tiene una función menor. La piel es elástica, pero una vez que ha alcanzado su capacidad inicial es muy difícil extenderla aún más. Con la edad, la piel se arruga y se hace más rígida. La capa córnea fina es muy fuerte y su flexibilidad depende de un equilibrio correcto entre los lípidos, las sustancias higroscópicas hidrosolubles (el factor humectante natural: NMF) y

sobre todo el agua. El tejido requiere más de un 10%-20% de humedad para actuar como una cubierta plástica y mantener así su elasticidad.

Función protectora

Barrera microbiológica. El estrato córneo constituye una barrera microbiológica y el desprendimiento de grupos de corneocitos (escamas), con sus microorganismos adheridos, ayuda a este mecanismo protector. Pero los microorganismos penetran a través de fisuras superficiales y el estrato córneo dañado puede permitir el acceso a los tejidos más profundos, donde puede producirse una infección. El también conocido como manto ácido (producido por las secreciones sebáceas y ecrinas, a un pH de 4,2-5,6) probablemente no defiende la piel frente a las bacterias por su acidez, como se pensaba antes. Sin embargo, las glándulas cutáneas también secretan ácidos grasos de cadena corta que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos. El óxido nítrico, producido a partir de nitratos en el sudor, puede ayudar a evitar infecciones por microorganismos patógenos de la piel, ya que el nitrito acidificado tiene una acción antibiótica en la cavidad oral y el aparato gastrointestinal. Es improbable que las bacterias entren a través de las pequeñas aberturas de los conductos internos de las glándulas ecrinas; las entradas a las glándulas apocrinas y al folículo piloso son mucho más amplias y estos anejos pueden llegar a infectarse.

Barrera química. Una importante función de la piel humana es evitar la entrada de moléculas no deseadas del exterior controlando la pérdida de agua, electrólitos y otros constituyentes endógenos. La capa córnea es muy impermeable a la mayoría de las sustancias químicas y suele contribuir a limitar la absorción transdérmica. La piel intacta es una barrera muy eficaz debido a que la resistencia a la difusión de la capa córnea es muy grande y a que los anejos permeables que sirven de cortocircuito constituyen sólo una pequeña fracción del área (alrededor del 0,1%).

Barrera frente a la radiación. Para la piel expuesta a la luz del sol, la luz ultravioleta de 290-400 nm es la más lesiva. A la irradiación siguen tres principales reacciones agudas: el eritema, la pigmentación y el engrosamiento epidérmico. La luz ultravioleta estimula los melanocitos para que produzcan melanina, que protege parcialmente a la piel. En una enfermedad fotosensible grave, como el xeroderma pigmentoso, la luz del sol puede inducir cambios incluso en pacientes cuya intensa pigmentación racial les hace menos susceptibles a las quemaduras solares. Las reacciones crónicas a la luz del sol son el «envejecimiento cutáneo», las lesiones premalignas y las neoplasias malignas. La piel dañada por el sol puede producir queratosis solares, que pueden progresar a un carcinoma epidermoide. También puede causar una enfermedad de Bowen, un melanoma maligno y un carcinoma basocelular.

Barrera frente al calor y regulación de la temperatura. El estrato córneo es tan fino en la mayoría de las áreas del cuerpo que no protege eficazmente los tejidos vivos subyacentes del calor y del frío extremos; no es un aislante eficiente para el calor. Pero la piel es el principal órgano responsable de mantener la temperatura del cuerpo a 37° C. Para conservar el calor, la circulación periférica evita la superficie para minimizar la pérdida de calor en ella; el temblor, cuando es intenso, genera energía. Para perder calor, los vasos sanguíneos se dilatan, las glándulas sudoríparas ecrinas vierten su secreción salina diluida, el agua se evapora y la captación de calor para la evaporización enfría el cuerpo.

Barrera eléctrica. En la piel seca, la resistencia y la impedancia son mucho mayores que en otros tejidos biológicos.

Shock mecánico. Un choque violento agudo produce hematomas y ampollas en la piel; la fricción puede producir ampollas o engrosar la epidermis, lo que produce callosidades y cuernos. Un traumatismo accidental leve en pacientes que toman corticosteroides puede lesionar mucho la piel ya que el colágeno está adelgazado por el consumo excesivo del fármaco.

Abordaje racional a la administración de fármacos en la piel y a través de ella

Existen tres formas principales de acometer el problema de formular un preparado farmacéutico tópico satisfactorio:

1. Podemos manipular la función de barrera de la piel: por ejemplo, los antibióticos y antibacterianos tópicos ayudan a una barrera dañada a protegerse contra la infección; las cremas solares y la capa córnea protegen a los tejidos viables de la radiación ultravioleta; y los preparados emolientes restauran la flexibilidad de una capa córnea desecada.
2. Podemos dirigir los fármacos a los tejidos cutáneos viables sin utilizar las vías oral, sistémica o de otro tipo.
3. El tercer método utiliza la administración cutánea de un tratamiento sistémico. Por ejemplo, los sistemas terapéuticos transdérmicos pueden tratar trastornos como la cinetosis, la angina y el dolor.

Los dermatólogos se dirigen a cinco regiones principales: la superficie cutánea, la capa córnea, la epidermis viable y la dermis superior, las glándulas cutáneas y la circulación sistémica (Figuras 33.1 y 33.2).

Tratamiento de la superficie

Nosotros tratamos la superficie de la piel principalmente utilizando un cosmético o maquillaje sencillos, formando una capa protectora o atacando a bacterias y hongos. Algunos ejemplos son las películas protectoras, las cremas solares y las barreras que impiden la pérdida de humedad y de este modo que se formen fisuras. El objetivo de los antibióticos tópicos, los antisépticos y los deso-

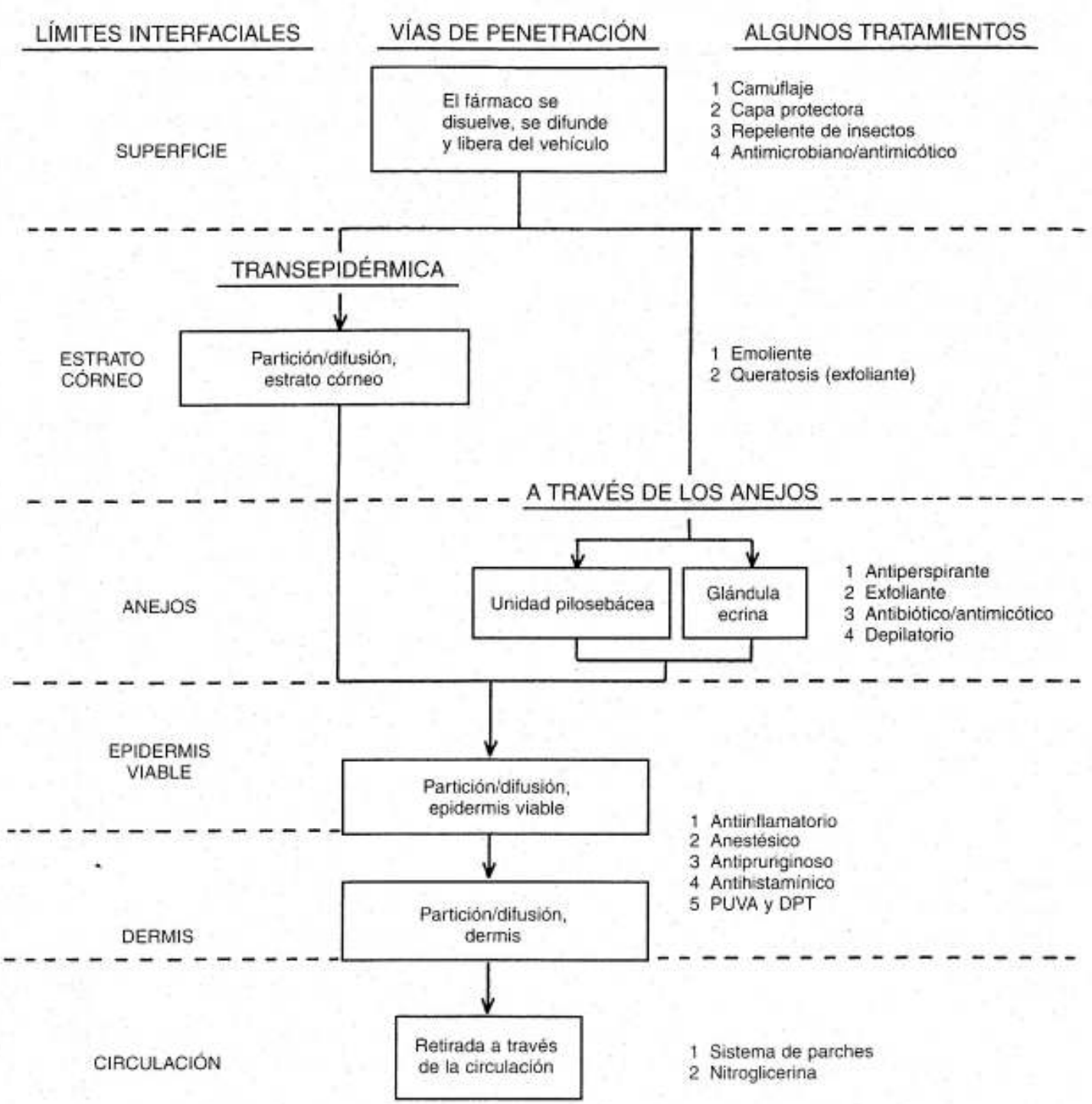


Figura 33.2 Las macromoléculas a través de las cuales atraviesan los fármacos la piel y ejemplos de tratamientos adecuados para las enfermedades de diferentes estratos. (Reproducido con permiso de Barry, 1983.)

dorantes son los microorganismos de la superficie. Luego una biodisponibilidad superficial eficaz exige que el preparado libere el antibiótico para que pueda atravesar las fisuras de la piel y alcance los microorganismos. Estudios en marcha deben al menos confirmar que el preparado libera el medicamento y no lo mantiene unido.

Tratamiento del estrato córneo

Los principales tratamientos dirigidos a la capa córnea mejoran la hidratación, aumentando el contenido de agua, o estimulan la descamación (queratosis) con, por ejemplo, ácido salicílico. La introducción de sustancias emolientes o queratoliticos en el estrato córneo conlleva su liberación del vehiculo y su penetración en el tejido. Lo ideal es que el medicamento no atraviese la piel viable, aunque esto es difícil de evitar.

Tratamiento de los anejos cutáneos

Podemos reducir la hiperhidrosis de las glándulas sudoriparas mediante antiperspirantes, como el aluminio u

otras sales metálicas. En el acné utilizamos exfoliantes tópicos, como el ácido salicílico, la tretinoína (ácido retinoico) o la isotretinoína y el peróxido de benzoílo, y antibióticos, como eritromicina y clindamicina. Otros antibióticos tópicos aplicados al tratamiento de la piel son los sulfatos de framicetina y neomicina, el ácido fusídico, las polimixinas y la mupirocina. Los depilatorios suelen contener sulfuro de estroncio o bario o tioglicolatos; la calvicie masculina puede tratarse con minoxidil y finasterida. Los imidazoles tópicos (clotrimazol, econazol, miconazol, cetoconazol y sulcanozol), amoralfina y terbinafina tratan las enfermedades por hongos de las uñas, el estrato córneo y el pelo.

La administración de medicamentos en la zona enferma es un problema cuando tratamos anejos cutáneos. Por ejemplo, es difícil conseguir una concentración elevada de antibiótico en una glándula sebácea cuando, como en el acné, un tapón córneo bloquea el folículo. Cuando se administra a través de la piel, el fármaco puede no ser suficientemente hidrofóbico para repartirse de la epidermis y dermis viables ricas en agua a la glándula llena de sebo.

Tratamiento de la epidermis viable y la dermis

Podemos tratar muchas enfermedades siempre que el preparado haga llegar el fármaco al receptor con eficacia. Pero muchos posibles fármacos útiles no pueden utilizarse de forma tópica ya que no atraviesan fácilmente el estrato córneo. Por ello, los investigadores pueden utilizar estratagemas como añadir potenciadores de la penetración para disminuir esta función de barrera (véase más adelante). Otro método sintetiza profármacos, que alcanzan el receptor biológico y liberan el fragmento con actividad farmacológica. La eficacia de muchos esteroides tópicos dependen en parte de los grupos moleculares que favorecen la absorción percutánea pero que no favorecen la unión del fármaco con el receptor.

Ejemplos de fármacos son los esteroides y los antiinflamatorios no esteroideos tópicos; los corticosteroides pueden utilizarse en la psoriasis. Los antibióticos son los comentados antes. Los anestésicos, como benzocaína, ametocaína y lidocaína reducen el dolor y los antipruriginosos y antihistamínicos alivian el prurito, pero pueden provocar sensibilización. 5-fluorouracilo y metotrexato tópicos erradican las lesiones cutáneas premalignas y algunos tumores malignos y tratan la psoriasis. Los psoralenos (sobre todo junto a la luz ultravioleta: tratamiento PUVA) mitigan la psoriasis y el ácido 5-aminolevulínico (con irradiación con luz visible: tratamiento fotodinámico) trata el cáncer cutáneo.

Inmunización transcutánea

La piel dispone de un sistema de vigilancia inmunitaria y efector muy eficaz. Una nueva forma de tratamiento consiste en conseguir inmunizaciones transcutáneas mediante la aplicación tópica de antígenos de vacunas. El proceso utiliza un adyuvante como la toxina del cólera adherida a un antígeno de vacuna (p. ej., toxoide diftérico) para inducir anticuerpos frente al toxoide diftérico. El adyuvante y el antígeno se dirigen a las células de Langerhans, potentes células presentadoras de antígeno presentes en la epidermis. La simple aplicación de la vacuna en la piel de animales experimentales y voluntarios humanos ha obtenido respuestas positivas.

Tratamiento sistémico mediante absorción transdérmica

Antes no se solía utilizar la piel sana como vía de administración farmacológica durante las crisis sistémicas de enfermedades, con las notables excepciones de nitroglicerina y los fármacos frente a la lepra. El cuerpo absorbe los fármacos lentamente y de forma incompleta a través del estrato córneo y parte del preparado se pierde en el lavado, la adherencia a la ropa y la descamación del estrato córneo. Otros problemas son las variaciones acentuadas de la permeabilidad cutánea según el sujeto, la zona, la edad y el trastorno, lo que dificulta el control. Pero en los últimos años se ha realizado un esfuerzo científico considerable para utilizar esta vía con el fin de tratar varias enfermedades mediante parches transdérmicos (véase más adelante).

La Figura 33.2 ilustra las vías de penetración del fármaco y pone ejemplos de tratamientos adecuados en diferentes estratos cutáneos.

TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Principios básicos de la difusión a través de las membranas

Una forma útil de estudiar la absorción percutánea es considerar primero cómo las moléculas atraviesan membranas inertes (artificiales) y después pasar a la situación especial del transporte a través de la piel. Comprender los principios básicos de la permeabilidad a través de las membranas también resulta útil en otras áreas de la biofarmacología: oral, bucal, rectal, nasal, pulmonar, vaginal, uterina, inyección u ocular. Las matemáticas subyacentes son también importantes para el diseño de la forma farmacéutica, sobre todo de las fórmulas de liberación mantenida o controlada, y para dirigir los fármacos a sus objetivos.

El proceso de difusión

En la difusión pasiva la sustancia se mueve de una región de un sistema a otro, siguiendo movimientos moleculares aleatorios. La hipótesis básica que subyace a la teoría matemática de los materiales isotrópicos (que

tienen idénticas propiedades estructurales y de difusión en todas las direcciones) es que la transferencia de la sustancia que difunde por unidad de área de una sección es proporcional al gradiente de concentración medido normal a la sección. Esto se expresa en forma de la primera ley de Fick de la difusión:

$$J = -D\frac{\partial C}{\partial x} \qquad (33.1)$$

donde J es la transferencia por unidad de área de superficie (el flujo), C es la concentración de la sustancia que difunde, x es el espacio medido normal a la sección y D es el coeficiente de difusión. El signo negativo indica que el flujo se produce en la dirección de la concentración menor, es decir, siguiendo el gradiente de concentración. En muchas situaciones D es constante, pero en materiales más complejos D depende mucho de la concentración; sus dimensiones son (longitud)^2/(tiempo), a menudo especificado como cm^2/s.

La primera ley de Fick contiene tres variables, J, C y x, de los cuales J es una variable múltiple, dm/dt, donde m es la cantidad y t el tiempo. Nosotros, por tanto, solemos emplear la segunda ley de Fick, que reduce el número de variables a una. Para la situación experimental común en la cual la difusión es unidireccional, es decir, el gradiente de concentración es sólo a lo largo del eje x, la ecuación 33.2 expresa la segunda ley de Fick como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \qquad (33.2)$$

Muchos diseños experimentales emplean una membrana que separa dos compartimientos, con un gradiente de concentración que opera durante unas condiciones de desplazamiento y «sumidero» (prácticamente concentración cero) que prevalecen en el compartimiento receptor. Si medimos la masa acumulada de difusor, m, que pasa por unidad de área a través de la membrana en función del tiempo obtenemos la gráfica que se muestra en la Figura 33.3. Hacia los tiempos largos, la curva se acerca a una línea recta y, a partir de su pendiente, obtenemos el flujo estable dm/dt (ecuación 33.3):

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DC_0K}{h} \qquad (33.3)$$

Donde C_0 es la concentración constante del fármaco en la solución donante, K el coeficiente de partición del soluto entre la membrana y la solución de baño y h el espesor de la membrana.

Si la gráfica de estado estable se extrapola al eje del tiempo, la intersección así obtenida a $m = 0$ es el tiempo de retraso, L:

$$L = \frac{h^2}{6D} \qquad (33.4)$$

En la ecuación 33.4, D se calcula siempre que se disponga del espesor de la membrana, h. Conociendo estos parámetros y C_0 y midiendo dm/dt, la ecuación 33.3 proporciona una forma de evaluar K. La ecuación 33.3 muestra

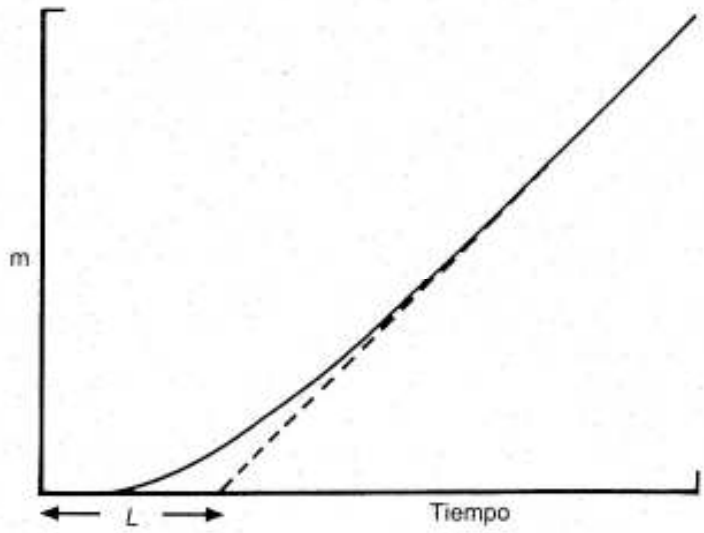


Figura 33.3 Evolución temporal de la absorción para un flujo de orden cero simple obtenida dibujando m, la cantidad acumulada de sustancia que atraviesa la unidad de área de la membrana, en función del tiempo. El estado estacionario se consigue cuando la línea se convierte en una recta; la extrapolación de la porción lineal al eje del tiempo nos da el tiempo de retraso L.

por qué este procedimiento de permeación puede referirse a un proceso de orden cero. Por analogía con las operaciones cinéticas químicas, la ecuación 33.3 representa un proceso de orden cero con una constante de DK/h.

A veces con las membranas biológicas (como la piel) no podemos separar el valor de D del de K. Podemos entonces usar un parámetro compuesto, el coeficiente de permeabilidad, P, donde $P = KD$ o $P = KD/h$. Esta última definición se utiliza cuando h es incierta, por ejemplo difusión a través de la piel.

Barreras complejas a la difusión

Barreras en serie. El tratamiento anterior trata sólo de la situación simple en la cual la difusión se produce en un medio isotrópico simple. Pero la piel es un tejido heterogéneo con múltiples capas y en la absorción percutánea el gradiente de concentración se produce a lo largo de varios estratos. Podemos tratar la piel como si fuera un laminado, en el que cada capa contribuye a la resistencia a la difusión, R, que es directamente proporcional al espesor de la capa h e inversamente proporcional al producto de la difusibilidad de la capa D por el coeficiente de partición K respecto a la fase externa. La resistencia total a la difusión de las tres capas en una triple membrana como la piel (estrato córneo, epidermis viable y dermis) viene dada por la expresión:

$$R_T = \frac{1}{P_T} = \frac{h_1}{D_1K_1} + \frac{h_2}{D_2K_2} + \frac{h_3}{D_3K_3} \qquad (33.5)$$

Aquí R_T es la resistencia total de la permeación, P_T es el coeficiente de permeabilidad ponderado por el espe-

sor y los números se refieren a las distintas capas separadas.

Si un segmento tiene una resistencia mucho mayor que las otras capas (p. ej., el estrato córneo comparado con la epidermis viable o la dermis), entonces la fase de resistencia más alta determina las propiedades de la barrera compuesta. Entonces $P_T = K_1 D_1/h_1$, donde el subíndice 1 se refiere a la fase de resistencia.

Barreras en paralelo. La piel humana está atravesada por cortocircuitos y poros, como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas (Figura 33.1). Los investigadores idealizan a menudo esta estructura compleja y consideran la situación simple en la cual el medio de difusión consta de dos o tres vías de difusión unidas en paralelo. Entonces el flujo de difusión total por unidad de área del compuesto, J_T, es la suma de los flujos individuales a través de vías separadas. Es decir:

$$J_T = f_1 J_1 + f_2 J_2 \ldots \qquad (33.6)$$

donde f_1, f_2, etc denotan áreas fraccionales para cada vía de difusión y J_1, J_2, etc. son los flujos por unidad de área de cada vía separada. En general, para vías paralelas lineales independientes durante la difusión en estado estable

$$J_T = C_0 (f_1 P_1 + f_2 P_2 + \ldots) \qquad (33.7)$$

donde P_1, P_2 ... representan los coeficientes de permeabilidad ponderados por el espesor.

Si sólo una vía permite a las sustancias que difunden pasar, es decir, las otras vías son impermeables, entonces la solución se reduce a un modelo de membrana sencillo con el flujo en estado estable determinado por el área fraccional y la permeabilidad a través de un conducto abierto.

Transporte a través de la piel

La piel es muy eficaz como barrera selectiva a la penetración. La epidermis constituye el principal elemento de control: la mayoría de las sustancias pequeñas hidrosolubles que no son electrólitos difunden hacia el sistema capilar 1.000 veces más rápido cuando no hay epidermis o ésta está dañada o enferma. Además, en la piel intacta las sustancias penetran a velocidades que pueden diferir 10.000 veces. Es importante que los farmacólogos investigadores predigan y controlen esta permeabilidad selectiva relacionando los atributos fisiológicos y fisicoquímicos de la piel con las propiedades de la sustancia que penetra en un vehículo. Necesitamos correlacionar las propiedades intrínsecas de la barrera cutánea con los requerimientos moleculares para romperla, es decir, modificada mediante interacciones con los componentes de los vehículos tópicos. El objetivo final de la biofarmacéutica dermatológica es diseñar fármacos que penetren de forma selectiva incorporándolos a vehículos o dispositivos que liberen el medicamento en la zona activa, a una velocidad y concentración controladas y durante el tiempo necesario.

Vías de penetración

Cuando una molécula alcanza la piel intacta entra en contacto con restos celulares, microorganismos, sebo y otros materiales. La sustancia que difunde tiene tres posibles vías de entrada hasta el tejido viable: a través de los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas; a través de los conductos sudoríparos, o a través del estrato córneo continuo que hay entre los anejos (véase Figura 33.1). Podemos resumir las características relevantes antes de llegar a una conclusión general.

Sebo y material superficial

La capa de sebo mezclada con sudor, bacterias y células muertas es fina (0,4-10 μm), irregular y discontinua; afecta poco a la absorción transdérmica. Esta ausencia de efecto significativo puede parecer sorprendente, sobre todo debido al hecho de que se han detectado en la superficie cutánea unas 300 sustancias volátiles, así como muchas no volátiles.

Anejos cutáneos

Su área fraccional disponible para la absorción es pequeña (alrededor del 0,1%) y esta vía no suele contribuir apreciablemente al flujo en estado estable de un fármaco. Pero la vía puede ser importante para iones y moléculas polares grandes que atraviesan el estrato córneo intacto con dificultad. Los anejos cutáneos también pueden actuar como cortocircuitos, importantes durante períodos de tiempo cortos antes de la difusión en estado estacionario, por ejemplo, en los bioanálisis que utilizan reacciones farmacológicas. De este modo, las concentraciones mínimas de nicotinatos o corticosteroides que atraviesan estas vías de cortocircuito pueden provocar rápidamente eritema o blanqueado, respectivamente.

Aunque habitualmente ignoramos la vía del folículo piloso para el flujo molecular bajo condiciones de estado estacionario, las moléculas muy grandes y partículas de dimensiones coloidales pueden alcanzar el folículo. Así se ha utilizado ADN «desnudo» para inmunización mediante su aplicación tópica. Se especuló que los folículos normales disponen de mecanismos eficientes para inducir respuestas inmunitarias frente a proteínas en el folículo. La administración por frotamiento de un preparado a base de anticuerpos procedentes de plantas transgénicas, en el cuero cabelludo, neutralizó los efectos alopécicos de sustancias químicas tóxicas utilizadas en la quimioterapia para el cáncer. Las partículas coloidales, como los liposomas y los cristales pequeños, son útiles para dirigirlos contra el folículo piloso. En general, las partículas mayores de 10 μm permanecen en la superficie cutánea, las que tienen entre 3 y 10 μm se

concentran en el folículo piloso y las que tienen menos de 3 μm atraviesan los folículos y el estrato córneo.

Vía epidérmica

La función de barrera epidérmica reside sobre todo en el estrato córneo. Ésta tiene una estructura de «ladrillos y argamasa» análoga a la de una pared [Figura 33.1 (b)]. Los corneocitos, que constan de queratina hidratada, forman los «ladrillos». Éstos están embebidos en la «argamasa», que está compuesta por una mezcla lipídica compleja de ceramidas, ácidos grasos, colesterol y ésteres de colesterol, organizados en múltiples bicapas. La mayoría de las moléculas que atraviesan la piel utilizan esta microvía intercelular.

Como el estrato córneo está muerto, se supone que no hay ningún proceso de transporte activo y que no existe ninguna diferencia fundamental entre los procesos de permeación *in vivo* e *in vitro*. Pero puede haber discrepancias en cómo algunas sustancias atraviesan la piel escindida y la piel *in vivo*. Esas diferencias pueden deberse a la manipulación de la piel para insertarla en el aparato de difusión, lo que puede lesionarla.

Los fármacos aplicados de forma tópica, como los esteroides, hexaclorofano, griseofulvina, fusidato sódico y ácido fusídico, pueden formar un reservorio o depósito al unirse al estrato córneo.

Las enfermedades que rompen la capa córnea, como el eccema y la dermatitis exfoliativa, pueden permitir un acceso más fácil.

Las capas viables (sobre todo la epidermis) pueden metabolizar e inactivar un fármaco o activar un profármaco. La capa papilar dérmica contiene tantos capilares que el tiempo de residencia medio de un fármaco en la dermis puede ser sólo de un minuto antes de que se extraiga de ella. Habitualmente, las capas dérmicas más profundas no influyen en la absorción transdérmica, aunque fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, alcanzan hasta el músculo. La dermis puede unirse a hormonas como la testosterona y reducir su extracción sistémica. Si la sustancia que penetra es muy lipofílica, atraviesa la capa córnea hasta llegar a la fase acuosa, en donde es poco soluble. El potencial químico inmediatamente por debajo de la barrera puede hacerse alto, acercándose al de la barrera. El posible gradiente (estrato córneo a tejido viable) se reduce de este modo, junto al flujo. El paso limitante de la absorción percutánea es entonces la eliminación de la barrera, no la penetración de la misma.

Conclusiones

El estrato córneo aparece como una membrana fina, tensa y relativamente impermeable que suele ser el factor que limita la absorción transdérmica de los fármacos. Toda la capa córnea, no sólo alguna región especializada, proporciona resistencia a la difusión. La membrana no permite el paso fácil de los fármacos, pero casi todas las sustancias con una masa molecular baja la atraviesan en cierto grado. Las bicapas lipídicas de la vía intercelular proporcionan la principal vía. La difusión es pasiva, gobernada por leyes fisicoquímicas en las cuales no interviene el transporte activo.

Para electrólitos y moléculas grandes con bajos coeficientes de difusión, como los esteroides polares y los antibióticos, y para algunas partículas coloidales, los anejos pueden ser la principal vía de entrada.

Una vez atravesada la capa córnea, las moléculas pasan rápidamente a los tejidos vivos y después a la circulación sistémica.

La fracción de un fármaco que atraviesa la piel a través de cualquier vía particular depende de:

- La naturaleza fisicoquímica del fármaco, sobre todo su tamaño, solubilidad y coeficiente de partición.
- La escala temporal de observación.
- La zona y estado de la piel.
- El preparado.
- Los cambios temporales de las propiedades del estrato córneo inducidos por los componentes del vehículo.

PROPIEDADES QUE INFLUYEN EN LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Cuando se aplica un preparado sobre una piel enferma, el resultado clínico se debe a una secuencia de procesos:

1. Liberación del medicamento del vehículo.
2. Penetración a través de las barreras cutáneas.
3. Activación de la respuesta farmacológica.

El tratamiento eficaz optimiza estos pasos influyendo en tres componentes, el fármaco, el vehículo y la piel.

La Figura 33.4, que representa el movimiento de moléculas de fármaco procedentes de, por ejemplo, un sistema de administración transdérmica de fármacos con una membrana controladora de la velocidad, ilustra la complejidad de la absorción percutánea. Cualquier partícula de fármaco debe primero disolverse para que las moléculas puedan difundir hacia la membrana dentro del parche. Si la sustancia penetrante se distribuye hacia la membrana, difunde a través del polímero y se distribuye dentro del adhesivo cutáneo. Las moléculas difunden hacia la superficie de contacto vehículo/estrato córneo. Después se distribuyen dentro del estrato córneo y difunden a través de él. Algunos fármacos pueden unirse a la zona de depósito; el resto penetra más, se encuentra con una segunda superficie de contacto y se distribuye en la epidermis viable. Para una especie lipofílica este coeficiente de partición puede ser desfavorable, es decir, menor de 1. Dentro de la epidermis, las enzimas pueden metabolizar el fármaco o éste puede

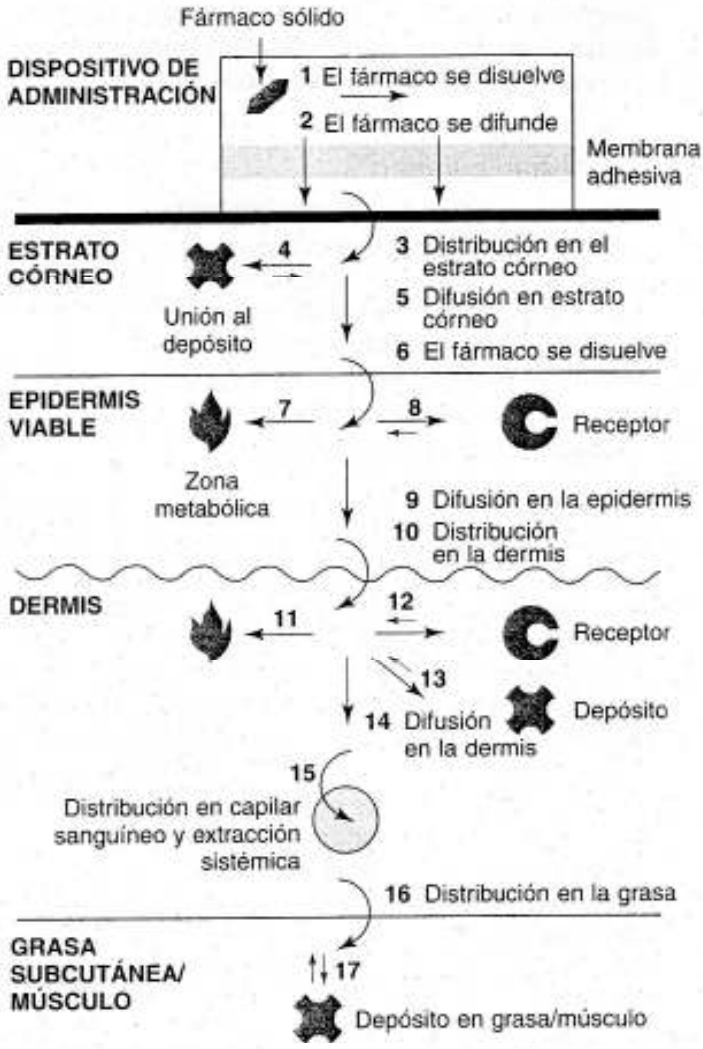


Figura 33.4 Algunas fases en la liberación del fármaco a partir de un parche transdérmico. (Modificado de Barry, 1983; con permiso.)

interactuar con su receptor. Tras pasar a la dermis, pueden intervenir regiones de depósito y zonas metabólicas adicionales a medida que el fármaco se mueve hacia un capilar, distribuyéndose dentro de su pared y hacia la sangre para su paso a la circulación sistémica. Una fracción de la sustancia que se difunde puede quedarse dentro de la grasa subcutánea para formar un depósito adicional. Una parte del fármaco puede alcanzar las capas musculares profundas, como ilustra, por ejemplo, la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos.

Pero hay más complicaciones. Los siguientes factores pueden ser importantes: la heterogeneidad de los tejidos; la presencia de vasos linfáticos; el líquido intersticial; los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas; la división celular; el transporte celular hasta el estrato córneo y a través de él, y la pérdida de superficie celular. La enfermedad, el proceso cicatrizal, el fármaco y los componentes del vehículo pueden modificar progresivamente la barrera cutánea. Igual que los ingredientes del vehículo se difunden hacia la piel, los restos celulares, el sudor, el sebo y los contaminantes especiales pasan hasta la dermis, cambiando sus características fisicoquímicas. Las emulsiones pueden invertirse o fisurarse cuando se frotan y los disolventes volátiles pueden evaporarse.

Para exponer este proceso complicado de una forma sencilla, revisamos el tema bajo los epígrafes de factores biológicos y factores fisicoquímicos. Pero dado que la administración transdérmica es un proceso dinámico debe tenerse en cuenta que con que sólo cambie una variable pueden producirse efectos diversos sobre el flujo del fármaco. Los diferentes factores se separan para mayor comodidad, pero en la práctica ésta es una distinción artificial, útil para exponerla (y aprenderla).

Factores biológicos

Estado de la piel

La piel sana e intacta es una barrera tensa, pero muchas sustancias pueden lesionarla. Los vesicantes, como los ácidos y los álcalis, lesionan las células de la barrera y por tanto favorecen la penetración, como lo hacen los cortes, las abrasiones y las dermatitis. En la industria pesada, la piel del trabajador puede perder su reactividad o «endurecerse» debido al contacto frecuente con sustancias químicas irritantes.

Muchos disolventes abren la estructura densa y compleja de la capa córnea. Las mezclas de disolventes polares y no polares, como el cloroformo y el metanol, eliminan la fracción lipídica y forman cortocircuitos artificiales a través de los cuales pasan las moléculas con mayor facilidad.

Las enfermedades afectan con frecuencia al estado de la piel; afortunadamente, para un objetivo biofarmacéutico sólo necesitamos un conocimiento elemental de los cambios macroscópicos de la piel enferma. Estamos interesados sobre todo en las lesiones visibles. ¿Está la piel inflamada, muestra una pérdida de estrato córneo o una queratinización alterada? En ese caso la permeabilidad aumenta. ¿Está el órgano engrosado, con callos, durezas y verrugas o como en una ictiosis? En este caso deberá reducirse la permeabilidad del fármaco. En las enfermedades caracterizadas por un estrato córneo defectuoso, la absorción percutánea suele aumentar. Por consiguiente, una placa psoriásica puede captar hasta dos veces más 8-metoxipsoraleno que la piel no afectada.

Tras la lesión o eliminación del estrato córneo, en los 3 días siguientes la piel construye una barrera temporal que persiste hasta que la epidermis en proceso de regeneración puede formar células queratinizadas normales. Incluso la primera capa completa del nuevo estrato córneo formado sobre una capa de cicatriz puede reducir mucho la permeabilidad.

Edad de la piel

A menudo se supone que la piel del niño y la del anciano son más permeables que la del adulto, pero existen pocas pruebas de que haya una diferencia espec-

tacular. Los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de los fármacos y las sustancias químicas, en parte por su mayor área superficial por unidad de peso corporal; por ello los esteroides tópicos potentes, el ácido bórico y el hexaclorofano han producido efectos adversos graves e incluso la muerte. Los lactantes prematuros pueden nacer sin estrato córneo. Esto puede ser una ventaja para tratar sus problemas respiratorios con cafeína o el dolor con buprenorfina, mediante la aplicación tópica simple en lugar de la inyección intravenosa a través de unas venas delicadas y finas.

Flujo sanguíneo

En teoría, los cambios de la circulación periférica pueden afectar a la absorción transdérmica; un mayor flujo sanguíneo podría reducir el tiempo que una sustancia permanece en la dermis y también elevar el gradiente de concentración a través de la piel. Habitualmente, el efecto no es clínicamente importante (aunque puede demostrarse de forma experimental). En la piel hiperémica, casi siempre aumenta la absorción porque las enfermedades lesionan la barrera cutánea. Los fármacos que producen rubefacción, como los ésteres del ácido nicotínico, sólo ejercerían un efecto significativo tras lesionar la piel. Los fármacos vasoconstrictores potentes, como los esteroides tópicos, podrían reducir su propia velocidad de eliminación o la de otro fármaco.

Regiones cutáneas

Las variaciones de la permeabilidad cutánea del cuerpo dependen del espesor y naturaleza del estrato córneo y de la densidad de anejos cutáneos. Pero la velocidad de absorción varía ampliamente para una sustancia específica que pasa a través de zonas de piel idénticas en diferentes voluntarios sanos; las regiones más permeables en algunos sujetos son las menos permeables en otros. Los investigadores producen diferentes órdenes de rango para las permeabilidades de zonas de piel en general; tales permeabilidades dependen de la resistencia intrínseca a la permeación por unidad de espesor de estrato córneo y espesor global del tejido. Por ejemplo, un callo palmar y plantar puede tener un espesor de 400-600 μm comparado con los 10-20 μm de otras zonas. Pero a pesar de este mayor espesor del tejido, éste es menos resistente ***por unidad de espesor,*** de forma que el flujo de fármaco que difunde no se reduce comparado con otras zonas, como podría esperarse.

Debido a la permeabilidad relativamente alta y facilidad de acceso a la zona, el sistema transdérmico de hioscina emplea la piel postauricular (es decir, detrás de la oreja) para introducir fármacos en el torrente sanguíneo. En principio esta zona se seleccionó porque se pensaba que las capas de estrato córneo eran más finas y menos densas, porque había más glándulas sebáceas o sudoríparas por unidad de área y porque muchos capilares alcanzaban casi la superficie, lo que aumentaba su temperatura en 4-6 °C respecto al muslo. Pero la piel de la cara es en general más permeable que otras zonas del cuerpo, como las extremidades o el tórax.

Metabolismo cutáneo

La piel metaboliza hormonas esteroideas, carcinógenos químicos y algunos fármacos. Este metabolismo puede determinar la eficacia terapéutica de los compuestos que se aplican por vía tópica (sobre todo profármacos) y las respuestas carcinógenas de la piel. Se calcula que la piel puede metabolizar el 5% de un fármaco tópico.

Diferencias entre especies

La piel de los mamíferos difiere ampliamente en cuanto a características como espesor de la capa córnea, densidad de glándulas sudoríparas y folículos pilosos y estado de la piel. El riego sanguíneo capilar y la capacidad de sudoración difieren entre los seres humanos y los animales de laboratorio frecuentes. Estos factores afectan a las vías de penetración y la permeabilidad. Diferencias bioquímicas sutiles entre la piel de los seres humanos y de los animales pueden alterar las reacciones entre las sustancias penetrantes y la piel. Con frecuencia se utilizan ratones, ratas y conejos para evaluar la absorción cutánea, pero su piel tiene más folículos pilosos que la de los seres humanos y carece de glándulas sudoríparas. Los estudios comparativos sobre penetración cutánea indican, en general, que la piel del mono y del cerdo son más permeables que la de los seres humanos. La piel de ratón sin pelo tiene algunas características similares: se ha utilizado mucho, pero su estrato córneo es frágil; las ratas sin pelo y los cobayas peludos pueden ser mejor modelo para los seres humanos.

También se ha seleccionado piel de serpiente ya que no es necesario sacrificar el animal (la serpiente desprende su piel), es fácil de obtener y se produce una escasa lixiviación de sustancias químicas que pueda confundir los análisis de UV.

La piel de los animales se ha utilizado para obtener datos sobre penetración en la piel, pero es mejor utilizar piel humana siempre que sea posible.

Factores fisicoquímicos

Hidratación de la piel

Cuando el agua satura la piel, el tejido se tumefacta, se ablanda y se arruga y su permeabilidad aumenta mucho. De hecho, la hidratación del estrato córneo es uno de los factores más importantes que aumenta la penetración de la mayoría de las sustancias que atraviesan la piel. La hidratación puede deberse a la difusión de agua a partir de las capas epidérmicas subyacentes o por la transpiración que se acumula tras la aplicación de un vehículo o vendaje oclusivos. Un ejemplo claro es el uso de películas de plástico oclusivas en el tratamiento

con esteroides tópicos, donde la penetración del esteroide aumenta a menudo 10 veces. La oclusión reduce en el orden: película oclusiva = parches transdérmicos > pomadas lipofílicas > crema w/o > crema o/w. Los polvos, aplicados mediante empolvado o en lociones, proporcionan un área superficial para la evaporación y por tanto secan la piel.

A menudo se promocionan los productos comerciales como ablandadores de la piel, con la suposición de que aumentan el contenido hídrico de la piel. Pero pueden contener humectantes, como glicerol, propilenglicol o polietilenglicol y emulsificadores, que en realidad extraen humedad de la piel.

La Tabla 33.1 resume los efectos los sistemas de administración cutáneos pueden ejercer sobre la hidratación del estrato córneo y su permeabilidad.

Temperatura y pH

La penetración del material a través de la piel humana puede cambiar 10 veces ante una gran variación de temperatura, ya que el coeficiente de difusión se reduce a medida que la temperatura disminuye. Sin embargo, llevar ropa adecuada sobre la mayor parte del cuerpo evitará habitualmente fluctuaciones amplias de la temperatura y la permeabilidad. Los vehículos oclusivos aumentan la temperatura corporal unos pocos grados, pero cualquier aumento de la permeabilidad será todavía pequeño comparado con el efecto de la hidratación.

De acuerdo con la forma simple de la hipótesis de la partición del pH, sólo las moléculas no ionizadas atraviesan fácilmente las membranas lipídicas. Ahora los ácidos y las bases débiles se disocian en diferentes grados, dependiendo del pH y de sus valores de pK_a y pK_b. La proporción de fármaco no ionizado en la fase aplicada determina principalmente el gradiente de membrana eficaz y esta fracción depende del pH. Pero las moléculas ionizadas penetran en el estrato córneo en una extensión limitada. Como habitualmente tienen una solubilidad acuosa mucho mayor que las especies neutras, en soluciones saturadas o casi saturadas pueden contribuir de forma significativa al flujo total (es decir, aunque K puede ser pequeño para especies ionizadas, C_0 puede ser muy alto; véase ecuación 33.3).

El estrato córneo es muy resistente a las alteraciones del pH y tolera límites entre 3 y 9.

Coeficiente de difusión

La velocidad de difusión de una molécula depende sobre todo del estado de la materia del medio. Para los gases y el aire, los coeficientes de difusión son mayores porque el espacio vacío disponible para las moléculas es mayor

Tabla 33.1 Efectos esperados de los sistemas de administración cutánea sobre la hidratación de la capa córnea y la permeabilidad de la piel: en un orden aproximado de menor hidratación

Sistema de administración	Ejemplo/constituyentes	Efecto sobre la hidratación cutánea	Efecto sobre la permeabilidad de la piel
Vendaje oclusivo	Película de plástico, escayola no perforada impermeable	Evita la pérdida de agua; hidratación completa	Muy aumentada
Parche oclusivo	La mayoría de los parches transdérmicos	Evita la pérdida de agua; hidratación completa	Muy aumentada
Material lipofílico	Parafinas, aceites, grasas, ceras, ácidos grasos y alcoholes, ésteres, siliconas	Evita la pérdida de agua; puede producir una hidratación completa	Muy aumentada
Base de absorción	Material lipídico anhídrido más emulsificadores agua/aceite	Evita la pérdida de agua; puede producir hidratación muy acentuada	Muy aumentada
Base emulsificadora	Material lipídico anhídrido más emulsificadores aceite/agua	Evita la pérdida de agua; puede producir hidratación muy acentuada	Muy aumentada
Emulsión agua/aceite	Cremas oleosas	Retrasa la pérdida de agua; aumenta la hidratación	Aumentada
Emulsión aceite/agua	Cremas acuosas	Puede donar agua; ligero aumento de la hidratación	¿Ligero aumento?
Humectante	Bases hidrosolubles, glicerol, glicoles	Puede extraer agua; reduce la hidratación	Puede reducir o actuar como potenciador de la hidratación
Polvo	Arcillas, orgánicos, inorgánicos, lociones para agitar	Ayuda a la evaporación de agua; reduce el exceso de hidratación	Escaso efecto sobre el estrato córneo

comparado con su tamaño y la vía libre media entre colisiones moleculares es mayor. En los líquidos, el volumen libre es mucho menor, las vías libres medias están reducidas y los coeficientes de difusión están muy disminuidos. En la piel, la difusión se reduce progresivamente y alcanza su menor valor dentro de la matriz del estrato córneo compacto. Para una temperatura constante, el coeficiente de difusión de un fármaco en un vehículo tópico o en la piel depende de las propiedades del fármaco y del medio de difusión y de la interacción entre ellos.

Pero el valor ***medido*** de D puede reflejar influencias diferentes a la movilidad intrínseca. Algunos fármacos pueden unirse al estrato córneo y quedarse inmovilizados, y este proceso afecta a la magnitud de D determinado por el tiempo de retraso (ecuación 33.4). Pero, sin importar tales complicaciones, el valor de D mide la velocidad de penetración de una molécula bajo condiciones específicas y por tanto es útil saberla.

Concentración del fármaco

Ya se ha visto que el flujo de soluto es proporcional al gradiente de concentración a través de toda la fase de barrera (ecuación 33.3). La permeación del fármaco sigue habitualmente la ley de Fick. Una premisa para el flujo máximo en una situación termodinámicamente estable es que la solución donante debe estar saturada. Un farmacólogo puede optimizar la solubilidad de un fármaco, como un corticosteroide, controlando la composición del disolvente del vehículo. Se puede obtener una solución saturada a una concentración seleccionada del fármaco experimentando con series de disolventes o, lo que es más habitual, seleccionando dos líquidos para formar una mezcla binaria miscible con propiedades de disolvente adecuadas.

Aunque la concentración diferencial suele considerarse una fuerza impulsora de la difusión, el gradiente del potencial químico o gradiente de actividad es en realidad el parámetro fundamental. A menudo esta distinción no es importante, pero a veces debe considerarse. Por tanto, la actividad termodinámica de una sustancia penetrante en la fase donante o la membrana puede alterarse radicalmente mediante, por ejemplo, un cambio del pH, la formación de complejos o la presencia de surfactantes, micelas o co-disolventes. Estos factores también pueden modificar el coeficiente de partición eficaz.

Coeficiente de partición

El coeficiente de partición (K, véase Capítulo 2) es importante para establecer el flujo de un fármaco a través del estrato córneo (ecuación 33.3). Cuando la membrana es la única resistencia a la difusión o la principal, la magnitud del coeficiente de partición es muy importante: esto puede diferir por un factor de 10^8 de un fármaco a otro o (para una sustancia penetrante) de un vehículo a otro. El coeficiente de partición del estrato córneo-a-vehículo es entonces crucial para establecer una concentración inicial elevada de sustancia difusora en la primera capa de la membrana.

En algún momento se pensó que una buena penetración cutánea exigía una K cercana a la unidad. Pero muchas series de moléculas del mismo tipo muestran una ***K óptima,*** muy inferior por ser muy hidrosolubles para un reparto adecuado en la capa córnea. A valores mayores los compuestos son tan liposolubles que no atraviesan fácilmente el estrato córneo hacia el tejido viable rico en agua. Para una serie de fármacos este comportamiento produce una relación parabólica o bilineal entre la actividad farmacológica y el coeficiente de partición.

Los esteroides tópicos son un buen ejemplo de la importancia del coeficiente de partición. Así, triamcinolona es cinco veces más activa a nivel sistémico que hidrocortisona, pero muestra alrededor de una décima parte de su actividad tópica. Acetónido de triamcinolona, con un valor K más favorable, muestra 1.000 veces más actividad cutánea. Betametasona posee sólo 10 veces la potencia tópica de hidrocortisona, aunque es 30 veces más potente a nivel sistémico. De los 23 ésteres de betametasona estudiados, el 17-valerato tiene la mayor actividad tópica, que coincide con el coeficiente de partición lípido/agua más equilibrado. Las respuestas antiinflamatorias a hidrocortisona y los ésteres C-21 se comportan de forma similar. A medida que la cadena lateral se alarga de 0 a 6 átomos de carbono, el coeficiente de partición aumenta, como lo hace su índice antiinflamatorio. Por tanto la actividad declina a medida que las series homólogas se amplían y el coeficiente de partición aumenta más.

Las mezclas de co-disolventes polares, como propilenglicol con agua, pueden producir soluciones de fármaco saturadas y maximizar así el gradiente de concentración a través del estrato córneo. Pero el coeficiente de partición de un fármaco entre la membrana y una mezcla de disolvente generalmente se reduce a medida que aumenta la solubilidad del sistema disolvente. Por consiguiente, estos dos factores (aumento de la solubilidad y reducción de la magnitud del coeficiente de partición) pueden oponerse entre sí en el favorecimiento del flujo a través de la membrana, cuando el sistema no está saturado. Por ello es importante no solubilizar en exceso un fármaco si el objetivo es favorecer su penetración: el preparado debe ser saturado o casi.

La actividad superficial y la micelización afectan a la administración transdérmica. Existen dos situaciones que complican principalmente el transporte en la membrana, una cuando el fármaco es activo en la superficie y forma micelas y la otra cuando está presente un surfactante. Cuando el fármaco forma micelas, su solubilidad aparente total aumenta de forma espectacular pero el coeficiente de partición aparente se reduce. Sin embargo, la concentración de monómero libre permanece constante, igual que el verdadero coeficiente de partición (monómero). Por tanto, si la micela no puede atravesar la membrana, este agregado ejerce escaso efecto sobre el proceso de permeación aparte de servir

como reservorio para reponer monómeros a medida que entran en la piel y mantener así una concentración donante constante.

Cuando están presentes fármaco y surfactante, se complica el efecto del surfactante sobre el transporte del fármaco. El fármaco en la solución surfactante se reparte entre las seudofases micelar y no micelar. La absorción cutánea del fármaco micelar puede ser mínima y la concentración eficaz de las especies difusoras no asociadas puede ser tan baja que el flujo se reduzca de forma espectacular. Pero todos estos efectos son más importantes en membranas más permeables, como el tejido gastrointestinal o bucal.

Los surfactantes también ejercen efectos sobre la piel relacionados con la reducción de la tensión interfacial en la superficie cutánea y los folículos pilosos y con los cambios en la conformación de las proteínas y la rotura de los grupos de lípidos intercelulares en el estrato córneo, actuando como potenciadores de la penetración (véase más adelante).

La formación del complejo es análoga en muchos aspectos a la solubilización micelar en el modo en que afecta a la permeabilidad del fármaco. Por tanto, cuando se forman complejos, la solubilidad aparente y el coeficiente de partición aparente del fármaco cambian. Un aumento en el coeficiente de partición aparente puede favorecer la absorción del fármaco, por ejemplo algunos complejos cafeína-fármaco.

Tamaño y forma moleculares

La absorción está aparentemente relacionada de forma inversa con la masa molecular: las moléculas pequeñas penetran más rápido que las grandes. Pero el efecto específico del tamaño de la molécula que penetra sobre el flujo, sólo podía determinarse si el efecto del tamaño pudiera separarse del cambio resultante en las características de la solubilidad. Esto es difícil de hacer debido al papel dominante del coeficiente de partición. Con raras excepciones, nosotros no podemos aumentar de forma experimental el tamaño de una molécula sin cambiar también de forma espectacular su coeficiente de partición.

Es incluso más difícil determinar el efecto de la forma de la molécula, porque domina el del coeficiente de partición, y por ello nada se sabe sobre este factor en la permeabilidad cutánea.

Propiedades moleculares ideales para la penetración del fármaco

A partir de las consideraciones previas, podemos deducir las propiedades ideales que una molécula debería tener para atravesar bien el estrato córneo. En resumen, éstas son:

- Una masa molecular pequeña, preferiblemente menor de 600 Da, punto en el que coeficiente de difusión tiende a ser alto.
- Una solubilidad adecuada en aceite y agua, de forma que el gradiente de concentración en la membrana puede ser alto.
- Un coeficiente de partición equilibrado.
- Un punto de fusión bajo, que se correlaciona con una buena solubilidad ideal.

Estas características explican por qué los parches transdérmicos pueden aportar cantidades adecuadas de nicotina para poder dejar de fumar: este fármaco ilustra bien todos estos requisitos.

PERMEABILIDAD DE LA PIEL FRENTE A LOS FÁRMACOS

Control por el estrato córneo

Es útil aquí resumir los conceptos básicos utilizados para considerar la administración transdérmica de fármacos, situación en que interactúan el fármaco, la piel y el vehículo. Habitualmente la impermeabilidad relativa del estrato córneo constituye el paso que limita la absorción percutánea. Las suposiciones hechas en el análisis de los datos relevantes son:

- El estrato córneo constituye el paso limitante de la velocidad.
- La piel es una membrana intacta homogénea; los anejos no son importantes.
- Sólo es importante una sola especie de fármaco no iónico, que se disuelve para formar una solución ideal que no se ve afectada por el pH, y la disolución no es un paso limitante.
- Sólo el fármaco difunde del vehículo. Los componentes del preparado no difunden ni se evaporan y las secreciones cutáneas no diluyen el vehículo.
- El coeficiente de difusión es constante a lo largo del tiempo y para la posición en el vehículo o la capa córnea.
- Las sustancias penetrantes que alcanzan el tejido viable pasan a la circulación y se mantienen las condiciones de sumidero por debajo del estrato córneo.
- La fase donante apenas se agota, es decir, hay una concentración constante del fármaco en el vehículo.
- El vehículo no altera la permeabilidad cutánea durante un experimento, por ejemplo, al cambiar la hidratación del estrato córneo o actuar como favorecedor de la penetración.
- El fármaco permanece intacto e inalterado.
- Los cálculos del flujo son valores de estado estacionario.

La mayoría de los análisis utilizados en la ecuación 33.3 supone que h, el espesor del estrato córneo, es constante

y relaciona los cambios de la velocidad de penetración con las variaciones en los otros tres parámetros.

Una forma alternativa importante de la ecuación 33.3 utiliza las actividades termodinámicas. Es decir:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{aD}{\gamma h} \qquad (33.8)$$

donde a es la actividad termodinámica del fármaco en su vehículo y γ el coeficiente de actividad eficaz de la barrera cutánea. Para obtener la máxima velocidad de penetración deberíamos utilizar el fármaco en su máxima actividad termodinámica. Ahora las moléculas disueltas en una solución saturada están en equilibrio con el sólido puro (que por definición está a la máxima actividad termodinámica). Las moléculas de soluto están así a la actividad máxima. (Es útil en este contexto pensar en la actividad termodinámica como «una tendencia a escapar», es decir, la fuerza que empuja al fármaco a escapar del vehículo y a entrar en la piel.) Luego la conclusión es que todos los vehículos que contienen el fármaco como una suspensión fina (en la cual la actividad del soluto es máxima e igual a la del sólido) podrían producir la misma velocidad de penetración, ***siempre que la suposición anterior siga siendo válida.*** (El efecto de la sobresupersaturación se aborda luego.)

Si utilizamos el vehículo placebo para diluir, por ejemplo, una pomada que contiene un fármaco en suspensión, el flujo del fármaco (y su eficacia clínica) no se producirá hasta que su concentración se reduzca por debajo del valor de saturación. Esto se justifica porque muchos preparados diluidos de forma extemporánea tienen prácticamente las mismas actividades terapéuticas que sus formas no diluidas; el proceso de dilución nunca alcanza la subsaturación.

Sin control por el estrato córneo

A continuación consideramos situaciones en las cuales la impermeabilidad del estrato córneo **no** es importante, es decir, nos preocupan sólo las interacciones entre el fármaco y el vehículo. En ese caso la liberación del fármaco del vehículo es el paso limitante de la absorción y la piel funciona como un sumidero. Esto podría suceder en un paciente con una capa córnea rota o ausente, o cuando la difusión del fármaco en el vehículo es excepcionalmente lenta. El vehículo también constituye el mecanismo que controla la velocidad de absorción en muchos estudios de liberación que no utilizan membrana ni membrana porosa artificial. Estos experimentos pueden correlacionarse con el tratamiento clínico sólo en pacientes con la piel muy dañada.

Cuando la difusión dentro del vehículo es el factor que limita la velocidad de absorción, nuestro tratamiento matemático supone que la piel es un sumidero. Por tanto, contiene prácticamente una concentración cero de la sustancia que penetra al pasarla rápidamente a la circulación. El gradiente de concentración aparece sólo en el preparado aplicado. Dos situaciones importantes son la absorción de la solución y de la suspensión.

Absorción de una solución: la piel, un sumidero perfecto

Podemos deducir una ecuación que se aplique a la liberación de sustancia penetrante de un lado de la capa del vehículo a la piel, bajo las siguientes condiciones:

1. Sólo una especie de fármaco es importante, está en solución verdadera y se distribuye inicialmente de forma uniforme a través del vehículo.
2. Sólo el fármaco difunde fuera del vehículo. Otros componentes no difunden o se evaporan y las secreciones cutáneas no pasan al vehículo.
3. El coeficiente de difusión no se altera con el tiempo ni con la posición dentro del vehículo.
4. Cuando la sustancia penetrante alcanza la piel, se absorbe instantáneamente.

Bajo estas limitaciones, la ecuación 33.9 representa la relación entre m, la cantidad de fármaco liberada al sumidero por unidad de área de aplicación, y C_0, la concentración inicial de soluto en el vehículo, D_v, el coeficiente de difusión del fármaco en el vehículo, y t, el tiempo tras la aplicación.

$$m = 2C_0\sqrt{\frac{D_v t}{\pi}} \qquad (33.9)$$

A partir de ella se obtiene la velocidad de liberación dm/dt:

$$\frac{dm}{dt} = C_0\sqrt{\frac{D_v}{\pi t}} \qquad (33.10)$$

La Figura 33.5 ilustra los gráficos de un experimento de liberación típica de 17-benzoato de betametasona disuelto en diferentes concentraciones en un gel polar y que se difunde en un tanque de cloroformo. De acuerdo con la ecuación 33.9, un gráfico de m frente a $t^{\frac{1}{2}}$ debe ser una línea recta, como muestra la Figura 33.6. Una relación como la de la ecuación 33.9, o una modificación en la cual m todavía sea proporcional a $t^{\frac{1}{2}}$, ajusta a menudo los datos fuera de los límites utilizados originalmente para definir la ecuación, es decir, hasta el 65% de liberación en lugar de sólo hasta el 30%.

De acuerdo con estas ecuaciones nosotros podemos alterar la velocidad de liberación de un fármaco de una solución y, por ello, su disponibilidad, cambiando la concentración del fármaco o el coeficiente de difusión.

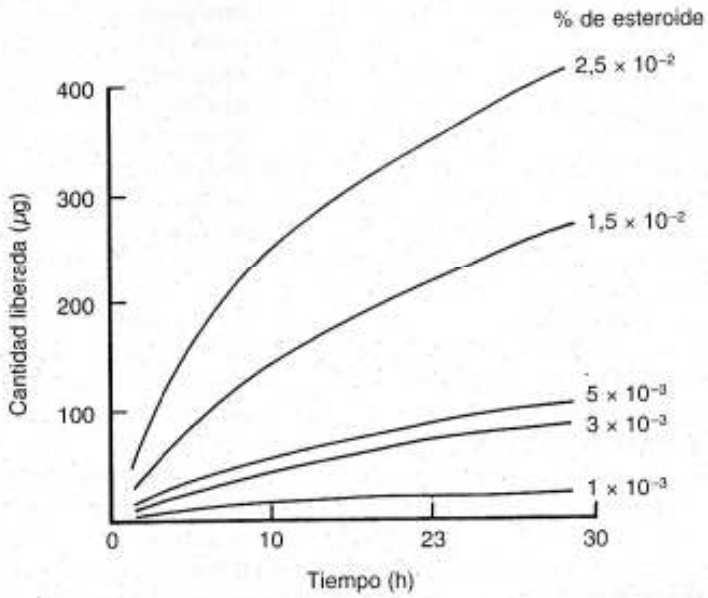


Figura 33.5 Liberación *in vitro* de 17-benzoato de betametasona a partir de preparados en gel en función del tiempo: potencia del esteroide indicada en los gráficos. (Reproducido de Barry, 1983; con permiso.)

Absorción de suspensiones: la piel, un sumidero perfecto

La cantidad y velocidad de liberación de un fármaco suspendido en un vehículo, como una pomada, puede relacionarse con el tiempo y las variables del sistema. Las ecuaciones relevantes derivan de un modelo sencillo bajo las siguientes condiciones:

1. El fármaco suspendido está micronizado, de forma que los diámetros de la partícula son mucho menores que el espesor de la capa del vehículo.
2. Las partículas están distribuidas uniformemente y no sedimentan en el vehículo.
3. La cantidad total de fármaco, soluble y suspendido, por unidad de volumen *(A)* es mucho mayor que C_s, la solubilidad del fármaco en el vehículo.
4. La superficie en la cual se aplica el vehículo no es miscible con el vehículo, es decir, las secreciones cutáneas no penetran en el vehículo.
5. Sólo el fármaco difunde fuera del vehículo; los componentes del vehículo no difunden ni se evaporan.
6. El receptor, que es la piel, opera como un sumidero perfecto.

Podemos obtener una ecuación que relaciona m con t según la fórmula:

$$m = \sqrt{D_v t\left(2A - C_s\right)C_s} \qquad (33.11)$$

Esta ecuación se cumple prácticamente para todos los tiempos menos el que corresponde al vaciamiento completo de la fase suspendida. Si derivamos la ecuación 33.11 con respecto al tiempo, obtenemos la velocidad instantánea de liberación, dm/dt, dada por:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{2}\sqrt{\frac{D_v\left(2A - C_s\right)C_s}{t}} \qquad (33.12)$$

Para una condición frecuente en la cual la solubilidad del fármaco en el vehículo es muy pequeña y A es apreciable (es decir, $A >> C_s$), la ecuación 33.11 se simplifica a:

$$m \approx \sqrt{2AD_vC_st} \qquad (33.13)$$

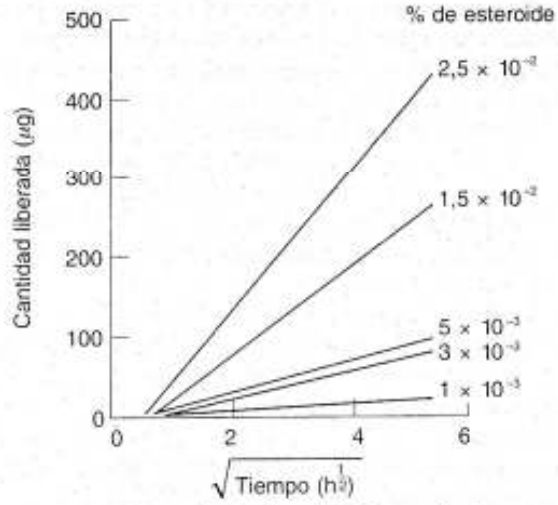


Figura 33.6 Liberación *in vitro* de 17-benzoato de betametasona a partir de preparados en gel en función de la raíz cuadrada del tiempo: potencia del esteroide indicada en los gráficos. (Reproducido de Barry, 1983; con permiso.)

Entonces la ecuación 33.12 se convierte en:

$$\frac{dm}{dt} \propto \sqrt{\frac{AD_v C_s}{2t}} \qquad (33.14)$$

Estas ecuaciones indican que el farmacéutico puede manipular la biodisponibilidad del fármaco a partir de suspensiones en pomadas alterando el coeficiente de difusión, la concentración total o la solubilidad. Sin embargo, la ecuación 33.14 predice que $dm/dt \propto A^{\frac{1}{2}}$; duplicar A sólo aumenta dm/dt en un 40%.

Por razones obvias, las ecuaciones 33.9-33.14 se denominan a menudo relaciones del tipo «raíz cuadrada del tiempo»; también se les pueden llamar ecuaciones de Higuchi, por el farmacéutico que las ideó. La cantidad de fármaco liberada es proporcional al cuadrado del tiempo; el flujo es una función inversa del tiempo$^{\frac{1}{2}}$.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DEL FÁRMACO

Se pueden diseñar experimentos sobre absorción cutánea para responder a varias preguntas, como:

1. ¿Cuál es el flujo del fármaco a través de la piel y cómo lo controlan el coeficiente de difusión aparente, el coeficiente de partición y las relaciones entre estructura y actividad?
2. ¿Cuál es la principal vía de penetración: a través del estrato córneo o a través de los anejos?
3. ¿Qué es más importante desde el punto de vista clínico o toxicológico: la difusión transitoria (posiblemente a través de los anejos) o la permeación en estado estacionario (generalmente a través del estrato córneo intacto)?
4. ¿Se une el fármaco al estrato córneo, la epidermis viable o la dermis?, ¿forma un depósito en la grasa subcutánea? o ¿atraviesa hasta las capas musculares profundas?
5. ¿Cuál es el paso limitante de la absorción en la permeación: la disolución del fármaco o la difusión dentro del vehículo o el parche; el reparto a través de las capas de piel o la difusión a través de ellas; o su retirada por la sangre, la linfa o los líquidos tisulares?
6. ¿Cómo afectan el estado, edad, zona, flujo sanguíneo y metabolismo de la piel a la biodisponibilidad tópica? ¿Hay diferencias importantes entre especies animales?
7. ¿Cómo modifican los vehículos la liberación y absorción del medicamento? ¿Cuál es el preparado óptimo para un fármaco específico: un aerosol en pulverizador, una solución, una suspensión, un gel, un polvo, una crema, una pomada, una pasta, una cinta adhesiva o un dispositivo de liberación?
8. ¿Son los componentes del vehículo inertes o modifican la permeabilidad del estrato córneo, aunque sólo sea cambiando su hidratación?
9. Para incrementar el flujo del fármaco, ¿debemos utilizar estrategias como potenciadores de la permeabilidad, iontoforesis, etc.?
10. ¿Está el preparado diseñado correctamente para tratar el estrato córneo intacto, la epidermis engrosada o la piel lesionada?
11. ¿Debe el diseño experimental producir un perfil farmacocinético y medir la absorción, distribución, metabolismo y excreción *in vivo*?

Ningún método sencillo puede responder a todas las preguntas y proporcionar un cuadro completo del proceso complejo de la absorción transdérmica. Por tanto, abordaremos las técnicas generales importantes, dividiéndolas en procedimientos *in vivo* y de laboratorio. Los primeros utilizan la piel de seres humanos vivos o animales experimentales *in situ*, mientras que los últimos emplean membranas aisladas y comprenden estudios de liberación simples.

Métodos de laboratorio

Son técnicas valiosas para estudiar y medir flujos, coeficientes de partición y coeficientes de difusión porque el investigador puede controlar de forma estricta las condiciones en el laboratorio.

Piel extirpada

La piel extirpada de ratas, ratones y cobayas (normales y sin pelo), conejos, hámsters, cerdos, perros sin pelo, serpientes, monos, etc., se ha montado en células de difusión. Sin embargo, la piel de los mamíferos varía ampliamente en cuanto a las propiedades de estrato córneo y el número de anejos cutáneos. Por eso es mejor obtener piel humana de necropsias, amputaciones o cirugía estética. Los investigadores utilizan estrato córneo, epidermis, piel pasada por un dermatomo o piel completa unida a una célula de difusión. Miden el paso de compuestos a través del estrato córneo hacia un baño líquido. Podemos considerar dos situaciones principales e ilustrar algunos de los muchos tipos de células de difusión utilizadas.

En las células de difusión diseñadas para estudiar el flujo en estado estacionario y deducir parámetros fundamentales, una solución donante bien agitada a una concentración constante libera la sustancia penetrante a través de una membrana a un líquido receptor «sumidero» agitado que simula el riego sanguíneo (Figura 33.7). La Figura 33.8 muestra cómo tres cantidades importantes varían con el tiempo: la cantidad que entra en la membrana, el paso a través de ella (véase también Figura 33.3 y ecuaciones 33.3 y 33.4) y la que queda en la membrana.

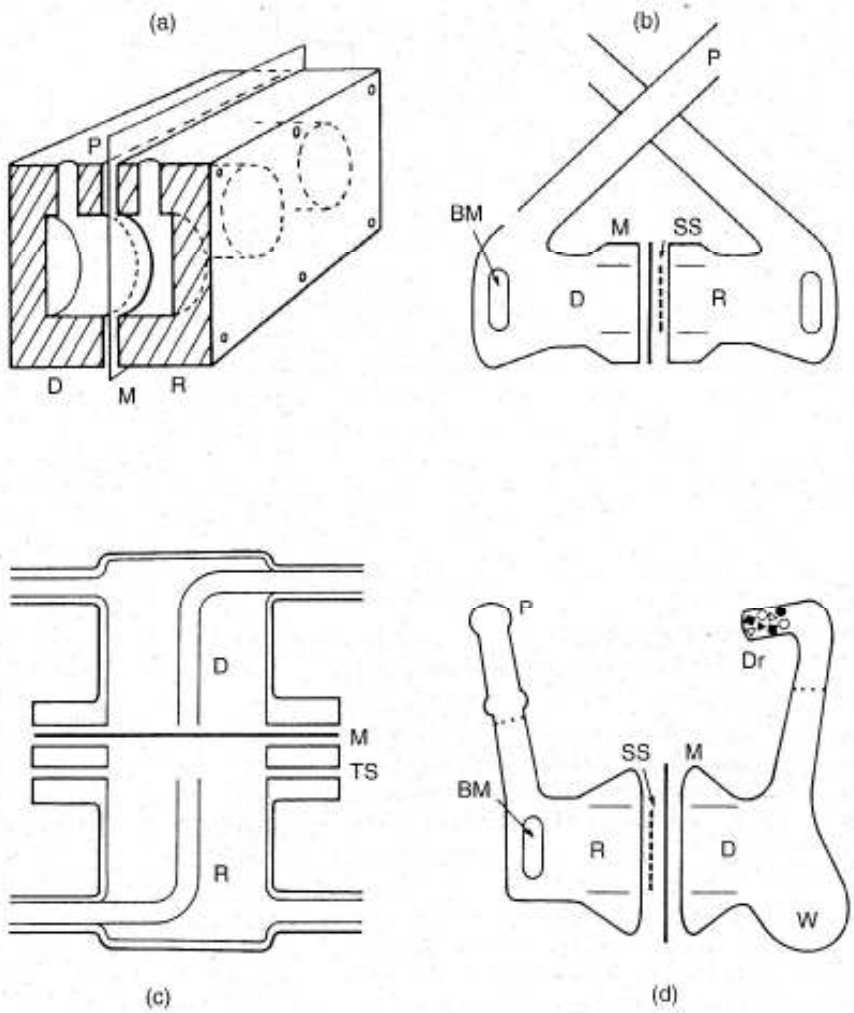


Figura 33.7 Células de difusión para experimentos de flujo de orden cero y de estado estacionario (no a escala). *a)* Banco de dos células perforadas de un bloque Perspex. *b)* Célula para difusión simple a través de cristal adecuada para la piel humana. *c)* Célula de vidrio con soluciones donante circulante continua y receptora. *d)* Célula de vidrio usada para determinar la difusión del vapor a través de la piel. D, compartimiento donante; R, compartimiento receptor; M, membrana; P, puerto para la muestra; BM, barra de imán; SS, soporte de acero inoxidable; TS, apoyo de teflón; W, vaso; Dr, secante. (Reproducido con permiso de Barry, 1983.)

Las células de difusión que pretenden simular condiciones *in vivo* o clínicas utilizan una solución receptora agitada que corresponde a la sangre y una fase donante no mezclada que representa el preparado (Figura 33.9). El compartimiento donante puede estar cerrado o abierto a condiciones ambientales o a una temperatura y humedad controladas; la piel puede lavarse o añadirse materiales durante el experimento. El preparado de prueba puede ser un sólido depositado en el disolvente volátil, un líquido, un semisólido, una película o un dispositivo farmacológico.

También puede utilizarse una técnica conocida como espectroscopia reflectante total atenuada para medir el paso a través del estrato córneo y determinar el coeficiente de difusión de la molécula penetrante. La técnica de medida puede emplear espectroscopia infrarroja o de Raman.

Membranas artificiales

Como la piel humana es variable y difícil de obtener, los investigadores utilizan a menudo otros materiales, por ejemplo, acetato de celulosa, goma de silicona o miristato isopropilo; o sistemas laminares diseñados para imitar el lípido intercelular del estrato córneo. Sin embargo, estas membranas no son tan complejas como la piel humana y hay que tener cuidado a la hora de extrapolar los resultados de estos experimentos a la situación clínica.

Métodos de liberación sin membrana limitante

Estos procedimientos registran la liberación de fármacos en una fase inmiscible simple. Miden sólo aquellas interacciones fármaco/vehículo que afectan a las ca-

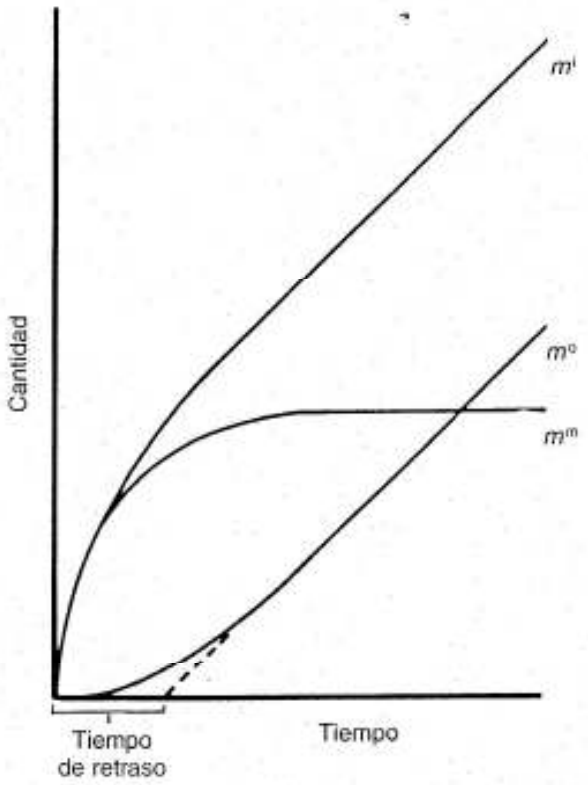


Figura 33.8 Cantidad de sustancia penetrante que entra en la membrana (m^i), se difunde a través de ella (m^o) y es absorbida (m^m) bajo condiciones de flujo de orden cero. (Reproducido con permiso de Barry 1983.)

racterísticas de la liberación y no determinan la absorción cutánea. Estos procedimientos son sobre todo valiosos para protocolos de control de calidad. En la Figura 33.10 se observan disposiciones tipicas; se pueden utilizar las ecuaciones 33.9-33.14 para analizar los resultados.

Métodos *in vivo*

A menudo los métodos *in vivo* utilizan animales. Pero la mayoría de los animales difieren mucho de los seres humanos en cuanto a características que afectan a la absorción cutánea: el espesor y la naturaleza del estrato córneo, la densidad de folículos pilosos y glándulas sudoríparas, la naturaleza del epitelio, el riego sanguíneo papilar y los aspectos bioquímicos. Sólo unas pocas técnicas reproducen enfermedades en animales similares a los trastornos de los seres humanos. Luego los modelos animales son válidos para estudiar la anatomía, fisiología y bioquímica de la piel, para estudiar de forma selectiva sustancias tópicas, para evitar posibles riesgos y para investigaciones biofarmacéuticas preliminares. Sin embargo, la experiencia con los animales no puede sustituir por completo a los estudios en seres humanos; los organismos reguladores suelen solicitar datos adicionales procedentes de estudios en seres humanos antes de conceder la licencia al producto.

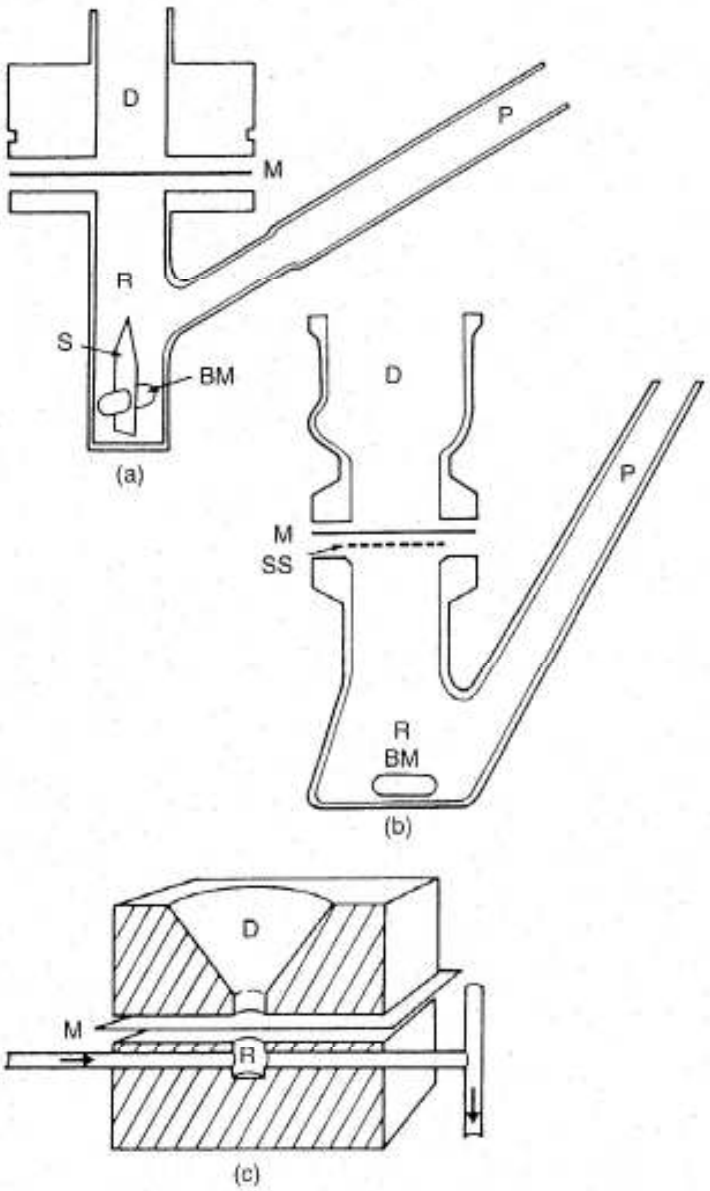


Figura 33.9 Células de difusión para simulación de condiciones *in vivo* (no a escala). *a)* Célula de teflón y vidrio. *b)* Célula de vidrio con soporte de acero inoxidable para la membrana. *c)* Célula de acero inoxidable con flujo a través de la solución receptora. D, compartimiento donante; R, compartimiento receptor; M, membrana; P, puerto para la muestra; BM, barra de imán; S, sello de polietileno; SS, soporte de acero inoxidable. (Reproducido con permiso de Barry, 1983.)

Estudio histológico

Los experimentos pueden tratar de localizar las vías de penetración de la piel a partir de secciones microscópicas; pero el corte, manejo y obtención de secciones cutáneas fomenta el desplazamiento de materiales fuera de su sitio original, un problema del que adolecen los métodos histológicos en general.

Se han utilizado técnicas histoquímicas con compuestos que producen productos finales coloreados tras una reacción química. Un error cometido en el pasado fue colorear una sustancia penetrante con un pigmento y estudiar las secciones cutáneas para localizarla. Pero

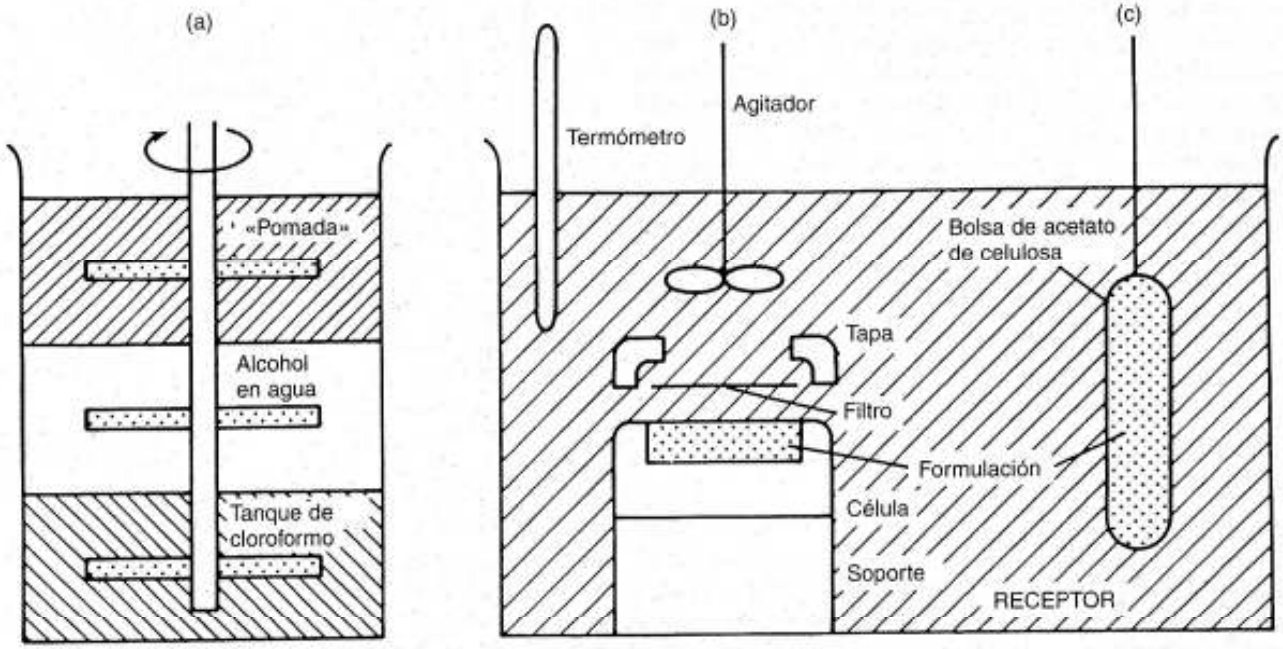


Figura 33.10 Métodos de liberación sin una membrana limitante (no a escala). *a)* El agitador agita las tres fases, lo que representa el preparado, la piel y el aporte sanguíneo. *b)* Liberación desde un recipiente abierto a una fase receptora inmiscible y agitada. *c)* Liberación a través de una membrana de diálisis simple. (Reproducido con permiso de Barry, 1983.)

cada especie química se distribuye y difunde por separado, por lo que el complejo teñido se disocia y los resultados sólo son válidos para el propio pigmento. No debe añadirse pigmento o ninguna otra molécula marcadora.

Algunos complejos tienen fluorescencia, lo que revela su comportamiento con microscopia, por ejemplo vitamina A, tetraciclina y benzipireno. Los tumores presentan fluorescencia con tratamiento fotodinámico cuando se les trata con ácido 5-aminolevulínico.

La autorradiografía microscópica es difícil de aplicar a las sustancias difusibles sin modificaciones. Las sustancias emiten rayos α y β y puede producirse una dispersión considerable en la autorradiografía; reducir las sustancias que reaccionan con la emulsión fotográfica; o una técnica incorrecta puede producir sombras. Los isótopos marcados con tritio son útiles porque sus emisiones son débiles; los emisores β fuertes oscurecen áreas alejadas hasta 2-3 μm, una distancia grande a escala celular.

La microscopia confocal puede proporcionar información sobre diferentes profundidades de la piel.

Pérdida de superficie

En teoría, debemos ser capaces de determinar el flujo de material dentro de la piel y separarlo de la pérdida en el vehículo. Sin embargo, la impermeabilidad de la piel condiciona que la reducción de la concentración en el vehículo sea generalmente pequeña y las técnicas analíticas deberán ser sensibles y precisas. Además, aquellas diferencias que podrían detectarse se deberán probablemente a que el vehículo cambió por la evaporación o por la dilución en el sudor o el agua transepidérmica, y no simplemente por el reparto del fármaco en la piel. Por otra parte, cualquier reducción del fármaco puede reflejar sólo el depósito en la superficie cutánea o su combinación con el estrato córneo en lugar de la penetración en la circulación sistémica. Las técnicas de pérdida se usaron en el pasado principalmente para controlar las especies radiactivas; los avances en el análisis HPLC han aumentado la aplicabilidad de los métodos.

Microdiálisis

Las sondas de microdiálisis se insertan en la dermis y se perfunden con una sustancia amortiguadora. Las moléculas del fármaco pasan del líquido extracelular al amortiguador a través de poros situados en la membrana, lo que excluye las moléculas grandes, sobre todo las proteínas. La solución de fármaco resultante se recoge y analiza. En el caso de fármacos que se unen mucho a proteínas, la técnica exige métodos de análisis muy sensibles, ya que las concentraciones del fármaco en las muestras se reducen.

Análisis de tejidos o líquidos corporales

Cuando se usa el análisis de orina, todo el fármaco que atraviesa la piel debe tenerse en cuenta mediante una «calibración» del sujeto con una inyección intravenosa lenta y una determinación simultánea de las concentraciones sanguíneas. Este procedimiento permite tener en cuenta los factores farmacocinéticos relacionados con la absorción, distribución, almace-

namiento, metabolismo y excreción del fármaco. El análisis de la sangre circulante puede presentar dificultades en cuanto a la dilución, la extracción y la detección, aunque ahora detectamos normalmente nanogramos del fármaco. Los análisis aislados de heces no tienen una gran utilidad. A veces el fármaco muestra afinidad por un órgano animal, que puede extirparse y analizarse, por ejemplo, el yodo, los yoduros y el mercurio. Los tejidos biopsiados pueden analizarse e incluso medirse secciones individuales. La cinta adhesiva puede extraer capas secuenciales de estrato córneo; en cada una de las tiras se analiza el contenido del fármaco.

Observación de una respuesta farmacológica o fisiológica

Si el fármaco estimula una reacción en los tejidos viables, se puede usar para determinar la cinética de penetración. Las reacciones alérgicas, tóxicas o fisiológicas locales son la secreción de las glándulas sudoríparas, la pigmentación, la actividad de las glándulas sebáceas, la vasodilatación, la vasoconstricción, la permeabilidad vascular, la proliferación epidérmica y la queratinización. La técnica biofarmacéutica más productiva ha sido la respuesta de vasoconstricción o blanqueo a los esteroides tópicos. Por ejemplo, la Figura 33.11 ilustra los perfiles de blanqueo de benzoato de betametasona en una espuma en aerosol de rotura rápida, en una espuma concentrada y en semisólidos comparados con los de *Betnovate Cream*. Se observan la superioridad de la espuma en aerosol y la inferioridad de la crema de benzoato. Nosotros utilizamos la prueba de vasoconstricción para estudiar nuevos esteroides sintéticos u obtener fórmulas tópicas, estudiar la biodisponibilidad y los efectos clínicos de productos comercializados, realizar estudios fundamentales sobre la absorción percutánea y obtener regímenes de dosificación.

Otros métodos de respuesta son el cambio de la presión sanguínea (p. ej., tras la aplicación tópica de nitroglicerina), la reducción del umbral al dolor y la producción de convulsiones.

Propiedades físicas de la piel

Los métodos relevantes son la medida de la pérdida transdérmica de agua, las determinaciones térmicas (sobre todo la calorimetría diferencial), el análisis mecánico, el uso de ultrasonidos, la clasificación de la función y la dimensión, el análisis espectral (infrarrojos y Raman) y el uso de las propiedades fotoacústicas y eléctricas.

Bioanálisis

Muchos bioanálisis estudian fórmulas tópicas antes de los estudios clínicos, incluidos los de los antibacterianos, los antimicóticos, los preparados frente a levaduras, los antimitóticos, los antiperspirantes, las cremas solares, los preparados contra la caspa, los preparados anestésico-analgésicos, los antipruriginosos, los preparados contra las verrugas, los preparados frente a la dermatitis por roble venenoso/hiedra venenosa, los preparados contra al acné y los preparados contra la psoriasis. Los bioanálisis de corticosteroides tópicos son los más avanzados y refinados de todos (véase antes en este capítulo); otros bioanálisis de esteroides son el antigranulomatoso, el de involución tímica, el de inflamación, las técnicas citológicas y los bioanálisis de la psoriasis.

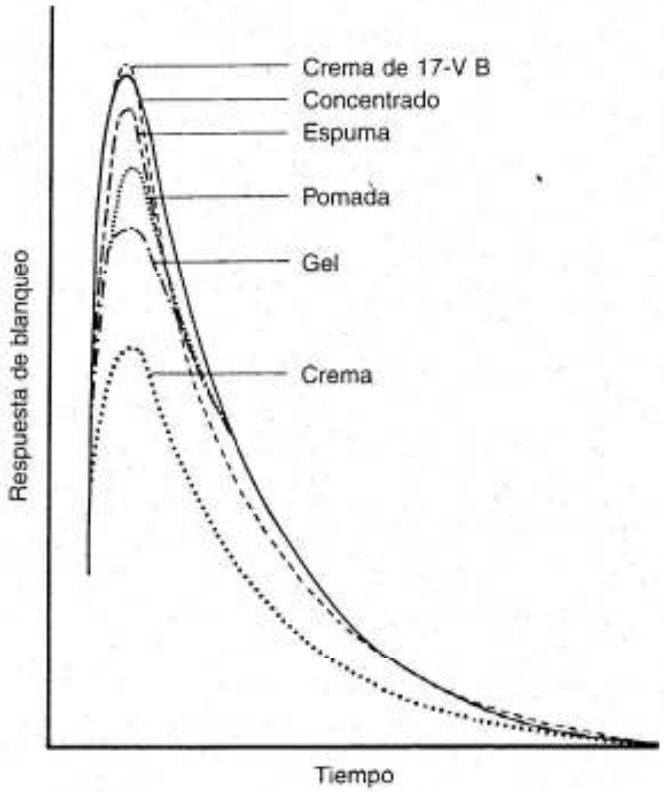


Figura 33.11 Respuesta de blanqueo con preparados de benzoato de betametasona al 0,025% y de crema de 17-valerato de betametasona (17-V B) al 0,1%. (Reproducido con permiso de Barry, 1983.)

MAXIMIZACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS APLICADOS A LA PIEL

La mayoría de los fármacos atraviesan mal la piel humana y se han realizado grandes esfuerzos de investigación para maximizar su penetración. El gran desafío para el futuro es administrar péptidos y proteínas terapéuticos procedentes de la revolución biotecnológica. El problema fundamental tiene dos aspectos principales: no sólo el estrato córneo es una barrera resistente a

la penetración, sino que esta impermeabilidad presenta una gran variabilidad biológica. Esta sección considerará, por tanto, algunas formas utilizadas por los científicos farmacéuticos para evitar la barrera de la capa córnea.

Selección de fármaco o profármaco

La forma más sencilla de considerar los factores que afectan a la capacidad de un fármaco de atravesar el estrato córneo es la ecuación sencilla del flujo en estado estacionario (ecuación 33.3). Cuando, como es habitual, el estrato córneo proporciona la principal resistencia de la piel a la difusión, el coeficiente de partición del fármaco es crucial para establecer una concentración inicial alta en la primera capa de esta membrana. Si el fármaco no posee las propiedades fisicoquímicas correctas (tiene habitualmente un coeficiente de partición demasiado bajo), podemos diseñar un profármaco con un coeficiente de partición óptimo para que atraviese la barrera cutánea. Tras la absorción y difusión hasta los tejidos viables, las enzimas convierten el profármaco en las especies activas. Muchos derivados esteroideos tienen una actividad antiinflamatoria tópica mayor que la de los esteroides de los que proceden; con sus coeficientes de partición optimizados actúan como profármacos (véase antes en este capítulo).

Ajuste del potencial químico

Un esquema para optimizar la biodisponibilidad de un medicamento tópico es asegurarse de que el fármaco exhibe su máximo potencial químico y, de este modo, su máxima actividad termodinámica dentro del vehículo (ecuación 33.8).

Bajo ***condiciones ideales***, el flujo de fármaco a través de la piel debe ser directamente proporcional a la actividad del fármaco en el vehículo, siempre que D, γ y h permanezcan constantes. Esto tiene la consecuencia importante de que todas las soluciones saturadas de un fármaco específico en cualquier vehículo (siempre que no modifique las propiedades del estrato córneo) deben proporcionar el mismo flujo máximo.

Pero es posible producir soluciones ***sobresaturadas*** deliberadamente o mediante vehículos mixtos que se evaporan en la piel. El flujo máximo teórico adecuado para vehículos termodinámicamente estables puede aumentar entonces muchas veces usando este tipo de sistemas sobresaturados. Como los preparados sobresaturados son inestables, los fabricantes tienen dificultades para formularlos. Una alternativa es emplear una sobresaturación controlada en los ambientes muy especiales de los parches transdérmicos; se cree que esto tiene las mayores posibilidades de éxito. Por tanto, y en la práctica, los pacientes sólo se encuentran con los efectos de la sobresaturación en sistemas volátiles que se evaporan sobre la piel.

Hidratación

La hidratación del estrato córneo es uno de los factores más importantes para aumentar la penetración de la mayoría de las sustancias: el agua abre la capa córnea compacta. Los factores emolientes, las películas oclusivas, las pomadas hidrofóbicas y los parches transdérmicos aumentan la biodisponibilidad de la piel (véase antes, hidratación cutánea y Tabla 33.1).

Ultrasonidos (fonoforesis)

Esta técnica, que se usa sobre todo en medicina deportiva y fisioterapia, consiste en aplicar un preparado tópico sobre la piel de la zona a tratar y masajear la zona con una fuente de ultrasonidos. La energía ultrasónica rompe el paquete lipídico de los espacios intercelulares del estrato córneo mediante el calentamiento y el efecto de cavitación, favoreciendo la penetración del fármaco en el tejido. Un problema de la técnica es, por supuesto, la necesidad de disponer de una sonda ultrasónica que se enfoque correctamente para trabajar sobre el estrato córneo. Por tanto, no es un método adecuado para usarlo en el domicilio.

Iontoforesis

La iontoforesis, el empuje eléctrico de moléculas cargadas hacia el interior del tejido, tiene aplicaciones en la odontología, la oftalmología, la cirugía y la medicina general. Tal y como se realiza habitualmente, el procedimiento consiste en pasar una pequeña corriente directa (de unos 0,5 mA/cm^2) a través de un electrodo que contiene un fármaco y que está en contacto con la piel. Un electro de toma de tierra colocado en cualquier otro lugar del cuerpo completa el circuito eléctrico. El transporte de las moléculas cargadas es impulsado principalmente por la repulsión eléctrica del electrodo principal. Pero también se pueden administrar moléculas neutras polares por medio de un flujo de agua de convección inducido por una corriente (electro-ósmosis). Se está prestando ahora un importante interés a la posible administración transdérmica de péptidos y proteínas terapéuticos y de muchos otros fármacos.

Un problema de esta técnica es que, aunque la densidad de corriente aparente por unidad de área es baja, casi toda la corriente penetra a través de la vía de baja resistencia, es decir, los anejos, sobre todo los folículos pilosos. De este modo, la densidad de corriente ***real*** en el folículo puede ser lo suficientemente alta como para alterar su crecimiento. También preocupan los posibles cambios irreversibles en la piel.

Como con los ultrasonidos, existe el problema de su uso domiciliario, aunque se está realizando un esfuerzo considerable para miniaturizar los sistemas y para que puedan usarlos los pacientes, como las baterías de papel y los dispositivos del tipo reloj de pulsera.

Electroporación

La electroporación es la creación de poros acuosos en las bicapas lipídicas aplicando pulsos eléctricos cortos (de microsegundos a milisegundos) de unos 100-1.000 V/cm. Se han obtenido aumentos del flujo de hasta 10.000 veces con moléculas cargadas. De nuevo se plantea el problema de la instrumentación para el uso domiciliario de esta potente técnica.

La electroporación puede combinarse con la iontoforesis para potenciar el paso de péptidos como la vasopresina, la LHRH (hormona liberadora de hormona luteínica), la neurotensina y la calcitonina.

Eliminación del estrato córneo

La eliminación de tejido con el láser utiliza pulsos de energía elevada procedentes de un láser para vaporizar una sección de capa córnea y permeabilizar regiones de la piel. El aparato es caro y requiere que lo opere un experto para evitar lesiones como las quemaduras; es poco adecuado para el domicilio. También se han propuesto agujas calientes.

La cinta adhesiva puede eliminar la capa córnea antes de aplicar el fármaco, igual que la abrasión mecánica controlada. Otro método es formar una ampolla mediante aspiración, eliminar la zona elevada con un epidermotomo y después aplicar solución de morfina directamente a la dermis expuesta, lo que alivia el dolor rápidamente.

Onda fotomecánica

Se coloca una solución del fármaco sobre la piel cubierta por un objetivo de poliestireno negro y se irradia con un pulso de láser. La onda fotomecánica resultante sobrecarga la capa córnea y favorece la penetración del fármaco. Esta técnica sigue siendo experimental.

Organización de agujas

El estrato córneo se puede eludir simplemente mediante una inyección, y un avance de este método consiste en usar un dispositivo compuesto de 400 microagujas que introducen el fármaco justo por debajo de la barrera. La sensación en la piel es como la del contacto de la lengua de un gato o la piel de un tiburón. Las agujas de silicona sólida (cubiertas con el fármaco) o de metal huecas (rellenas de solución del fármaco) atraviesan la capa córnea sin romper ni estimular los nervios presentes en los tejidos más profundos. Se dice que el flujo se incrementa hasta 100.000 veces. La técnica también puede combinarse con la iontoforesis.

Potenciadores de la penetración

Existen sustancias que reducen temporalmente la impermeabilidad de la piel. Estos materiales, que se conocen como ***aceleradores*** o ***potenciadores de la absorción,*** si son seguros y carecen de toxicidad, pueden usarse para aumentar la penetración de los fármacos e incluso tratar a los pacientes a nivel sistémico por vía dérmica. Los atributos del potenciador de la penetración ideal son:

1. El material no debe tener ninguna acción farmacológica.
2. No debe ser tóxico, irritante ni alergénico.
3. La acción debe ser inmediata y el efecto predecible y adecuado.
4. Tras retirar el material, la piel debe recuperar de forma completa e inmediata su propiedad de barrera normal.
5. El potenciador no debe provocar la pérdida de líquidos, electrólitos ni otras sustancias endógenas.
6. Debe ser compatible con todos los fármacos y disolventes.
7. La sustancia debe ser un buen disolvente de fármacos.
8. El material debe tener un aspecto estético aceptable (buena distensibilidad y sensación de «piel»).
9. La sustancia química debe formularse en todas las variedades de preparados para uso tópico.
10. Debe ser inodoro, insípido, incoloro y barato.

Ningún material simple posee todas estas propiedades deseables. Pero muchas sustancias muestran varios de estos atributos y se han estudiado en la clínica o en el laboratorio. Una muestra de ellos sería:

- Agua.
- Sulfóxidos (en especial dimetilsulfóxido) y sus análogos.
- Pirrolidonas.
- Ácidos grasos y alcohol.
- Azona y derivados.
- Surfactantes: aniónicos, catiónicos y no iónicos.
- Urea y derivados.
- Alcoholes y glicoles.
- Aceites esenciales, terpenos y derivados.
- Mezclas sinérgicas.

Por razones de seguridad y eficacia, el mejor potenciador de la penetración es el agua. La mayoría de las sustancias atraviesan mejor el estrato córneo hidratado que el tejido seco. Luego cualquier sustancia química sin actividad farmacológica, no lesiva y que favorezca la hidratación de la capa córnea puede considerarse un potenciador de la penetración. Ejemplos de ellos son el factor humectante natural y la urea.

La bibliografía sobre el uso de potenciadores de la penetración es voluminosa; se han dedicado libros enteros a considerar diferentes teorías y ejemplos. Una forma sencilla de clasificar las acciones potenciadoras es

a través del concepto de la ***partición lípido-proteína.*** Esta hipótesis indica que los aceleradores actúan de una o más formas a partir de tres posibilidades principales [véase Figura 33.1(b)].

Acción sobre los lípidos. El potenciador interactúa con la estructura lipídica intercelular organizada del estrato córneo rompiéndola y haciéndola más permeable a las moléculas del fármaco. Muchos potenciadores actúan de esta manera. Algunos disolventes pueden extraer los componentes lipídicos, lo que hace más permeable la capa córnea.

Modificación de las proteínas. Las moléculas iónicas activas superficiales en particular tienden a interactuar bien con la queratina de los corneocitos, a abrir la estructura densa de la queratina y a hacerla más permeable. Pero la vía intracelular no suele ser importante para la permeabilidad a los fármacos, aunque reducciones ***drásticas*** de la resistencia de esta vía podrían abrir un camino alternativo para la penetración del fármaco.

Promoción de la partición. Muchos disolventes pueden entrar en el estrato córneo, cambiar propiedades disolventes y aumentar así el reparto de una segunda molécula dentro de la capa córnea. Esta molécula puede ser un fármaco, un co-potenciador o un co-disolvente. Por ejemplo, se ha usado etanol para aumentar la penetración de moléculas de nitroglicerina y estradiol. El propilenglicol también se usa mucho, sobre todo para proporcionar mezclas sinérgicas con moléculas como azona, ácido oleico y terpenos, es decir, para elevar la concentración de estos potenciadores en la capa córnea.

Pares de iones

Las moléculas cargadas no atraviesan fácilmente el estrato córneo, motivo por el que los investigadores han tomado prestada una técnica que se usó en la ciencia analítica. Se trata de formar un par de iones lipofílicos añadiendo especies adecuadas de una carga opuesta a la del ion del fármaco. El complejo formado puede repartirse fácilmente en el lípido del estrato córneo, ya que las cargas se neutralizan temporalmente entre sí. El par de iones difunde a través de la capa córnea para encontrarse con la epidermis acuosa viable. Allí el complejo se disocia en sus componentes cargados, que se disuelven fácilmente en el agua y así se reparten en la epidermis y difunden hacia los tejidos profundos. Pero la magnitud de la potenciación obtenida no es grande, sólo del doble.

Coacervados complejos

La coacervación compleja es la separación de iones con cargas opuestas en una fase oleosa coacervada densa, que es rica en complejos iónicos. Un coacervado puede considerarse en este contexto como un desarrollo adicional de pares de iones. De manera similar a los pares de iones, el coacervado se distribuye por el estrato córneo, donde se comporta como pares de iones, se difunde, se disocia y pasa a los tejidos viables. Como pares de iones simples, la potenciación del flujo obtenida es también escasa.

Liposomas y transfersomas

Los liposomas son partículas coloidales que suelen constar de fosfolípidos y colesterol y a las que se añaden otros ingredientes. Estas moléculas lipídicas forman capas bimoleculares concéntricas en forma de vesículas, que pueden utilizarse para atrapar fármacos y administrarlos en la piel o a través de ella. El grado de transporte de los fármacos ***a través*** de la piel es discutido, aunque se han obtenido flujos significativamente potenciados, comparados con los de las soluciones saturadas acuosas (máxima actividad termodinámica), para varios fármacos. Por ejemplo, el flujo de estradiol ha aumentado 20 veces usando distintos liposomas. Las mismas vesículas incrementan 10 veces el depósito de esta hormona dentro del estrato córneo.

Los ***transfersomas*** son un tipo especial de liposoma que incorporan los denominados «activadores del margen»: moléculas como colato sódico. Los inventores dicen que estas vesículas son ultradeformables (hasta 10^5 veces más que un liposoma no modificado). Como tales pueden deformarse e introducirse a través de los poros del estrato córneo que tienen menos de una décima parte del diámetro del liposoma. Luego pueden penetrar tamaños de hasta 200-300 nm a través de piel intacta. Se dice que dos características particulares son importantes al usar los transfersomas: necesitan un gradiente de hidratación para aumentar la penetración en la piel, de manera que sólo exhiben sus acentuadas propiedades en cuanto a su administración cuando se aplican en piel no ocluida. Luego el gradiente de hidratación que opera desde la superficie cutánea (relativamente) seca hacia los tejidos viables cargados de agua dirige los transfersomas a través de la capa córnea (Figura 33.12). En segundo lugar, actúan mejor en condicione *in vivo.*

Se atribuyen resultados muy buenos a los transfersomas. Los datos indican que hasta el 50% de una dosis

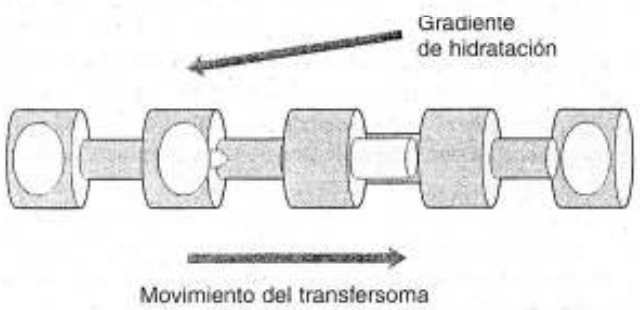


Figura 33.12 *Transfersoma* ultradeformable exprimido a través de poros mínimos situados en el estrato córneo e impulsado por un gradiente de concentración. El liposoma modificado atraviesa así sólo la capa córnea superficial (relativamente seca) hasta los tejidos hidratados viables.

típica de una proteína o péptido (como la insulina) atraviesa la piel *in vivo* en 30 minutos.

Partículas de alta velocidad

El sistema *PowderJect* dispara partículas sólidas a través del estrato córneo hacia las capas inferiores de la piel usando una onda de choque supersónica de gas helio que viaja a Mach 2-3. Las ventajas atribuidas a este sistema son:

- Administración indolora: las partículas son demasiado pequeñas para activar los receptores del dolor en la piel.
- Mejora la eficacia y la biodisponibilidad.
- Se dirige a un tejido específico, como una vacuna administrada a las células epidérmicas.
- Liberación sostenida.
- O bien liberación rápida.
- Dosificación precisa.
- Evita la fobia a las agujas.
- Seguridad: el dispositivo evita:
  - Lesionar la piel.
  - Infecciones por agujas o salpicadura de líquidos orgánicos, sobre todo importante en el VIH y el virus de la hepatitis B.

Pero se han producido problemas, como hematomas cutáneos y partículas que rebotan en la superficie cutánea.

Un dispositivo similar es *Intraject*, que se basa en una pistola para vacunas diseñada para administrar líquidos a través de la piel sin usar agujas.

SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Probablemente el paso práctico más innovador en la ciencia de la administración transdérmica en los últimos años ha sido la introducción en la medicina de los parches cutáneos.

El *Transdermal Therapeutic System* (TTS) original o el *Transdermal (Drug) Delivery System* (T(D)DS) se introdujeron como dispositivos que liberaban fármacos en la piel a una velocidad controlada, muy por debajo del máximo que el tejido puede aceptar. Por ello el dispositivo, no el estrato córneo, controlaría la velocidad a la cual el fármaco difunde a través de la piel, con lo que el flujo objetivo sería mucho menor que el flujo cutáneo máximo.

Un TTS trata de administrar un tratamiento sistémico de una forma más práctica y eficaz que la vía parenteral u oral. Las ventajas que se atribuyen a la vía percutánea sobre la oral son:

1. La administración del fármaco a través de la piel elimina variables que influyen en la absorción intestinal, como los cambios del pH a lo largo del tubo digestivo, la ingestión de alimentos y líquidos, el tiempo de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, el tiempo de tránsito y la presencia de enzimas humanas y bacterianas.
2. El fármaco entra directamente en la circulación sistémica, eliminando el efecto de «primer paso» de las enzimas del intestino y del hígado, el principal órgano metabolizador del cuerpo (pero fíjese en que la piel tiene sus propias enzimas y que por ello metaboliza el 5% de los tipos de fármacos).
3. La vía transdérmica puede proporcionar una administración controlada y constante del fármaco y dar lugar a un solo efecto farmacológico. La continuidad de la entrada del fármaco puede permitir usar fármacos con semividas cortas y mejorar el cumplimiento del paciente.
4. La administración percutánea podría eliminar la entrada en pulsos en la circulación. Los valores máximos de las concentraciones plasmáticas producen a menudo efectos indeseables y los valles pueden ser subterapéuticos.
5. La vía transdérmica puede utilizar fármacos con un índice terapéutico bajo.
6. Los parches son fáciles de quitar, aunque hay un efecto reservorio y las concentraciones sanguíneas no se reducen a cero de inmediato tras retirar el TTS.

Los sistemas transdérmicos suelen contener fármacos potentes que no deben irritar ni sensibilizar la piel; deben ser estables y poseer las propiedades fisicoquímicas correctas para su paso a través del estrato córneo y después a los vasos sanguíneos.

Diseño del dispositivo

Los fabricantes diseñan los parches de muchas formas, pero por simplicidad pueden clasificarse en uno de dos tipos principales, las configuraciones monolito (o matriz) o con membrana limitante. Para considerar estos dos diseños es conveniente aceptar inicialmente la suposición original de que la piel debajo del parche opera como un sumidero perfecto, aunque ningún TTS producido hasta la fecha trabaja perfectamente sobre esta base.

Sistema monolito o matriz

En estos parches se cumple generalmente la ley de la raíz cuadrada del tiempo de Higuchi. Las ecuaciones 33.9-33.14 ilustran las relaciones existentes cuando el fármaco se disuelve en la matriz o existe como una suspensión; la Figura 33.13 muestra los perfiles de liberación, dibujados en función lineal y como raíz cuadrada del tiempo. La Figura 33.14 ilustra la construcción fundamental de un TTS del tipo suspensión. Una capa posterior oclusiva protege la matriz del fármaco,

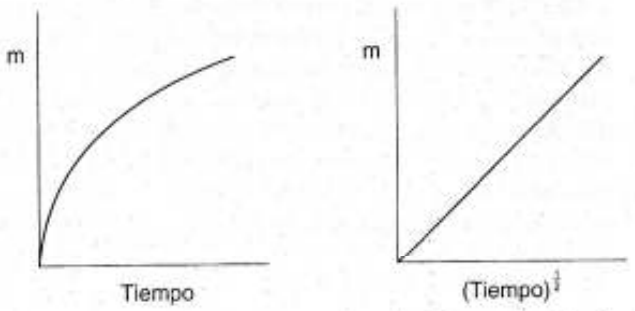


Figura 33.13 Perfiles de liberación, dibujados en función lineal y de tipo raíz cuadrada del tiempo, para una matriz o parches monolitos que operan bajo condiciones de Higuchi (véase ecuación 33.13).

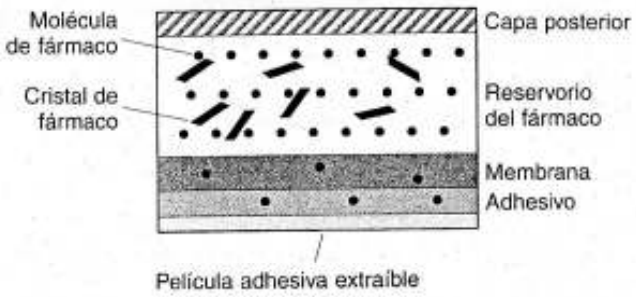


Figura 33.15 *Transdermal Therapeutic System* basado en un diseño con membrana limitante (no a escala).

que está formada por una suspensión del fármaco en equilibrio con su solución saturada (actividad termodinámica máxima). Una capa adhesiva contiene el fármaco disuelto en equilibrio con el de la matriz, y une el parche a la piel. Antes de la aplicación se retira una película protectora divisible en franjas.

Sistema con membrana limitante

Como estos parches tienen una membrana, podríamos esperar que el perfil de liberación siguiera las condiciones de Fick sencillas consideradas al principio de este capítulo. Luego en un estado estable esperaríamos que la cantidad de fármaco liberada a la piel se relacionara directamente con el tiempo (véase ecuación 33.3 y Figura 33.3). Pero este perfil sólo se sigue cuando la membrana está inicialmente libre de fármaco. El tiempo de retraso representa entonces el periodo durante el cual la membrana se equilibra con el fármaco ***después de su aplicación en el sumidero*** (en este caso la piel). En la práctica esto no ocurre porque el fármaco se equilibra en todos los componentes del parche mientras éste está almacenado antes de colocarlo al paciente.

La Figura 33.15 ilustra la situación; un parche típico de este tipo consta de una capa posterior, un reservorio que contiene el fármaco, la membrana, un adhesivo cutáneo y la película protectora. Al depositarlo, el fármaco se equilibra dentro de la membrana y el adhesivo. Esta porción del fármaco se libera con mayor rapidez en la piel, ya que no tiene que atravesar la membrana. El resultado es un efecto de estallido que da lugar al tipo de gráfico mostrado en la Figura 33.16. Estos perfiles pueden confundirse con los gráficos de Higuchi, es decir, con gráficos de liberación de la matriz, como se muestra en el primer gráfico de la Figura 33.13. Una ventaja es que el componente de estallido permite administrar una dosis preparadora y rápida del fármaco.

Futuras tendencias

Los científicos farmacéuticos cada vez tienen más claro lo difícil que fue formular un TTS en el que el control de la administración quedara dentro del parche y no en la piel tan impermeable del paciente. También resulta caro fabricar parches complejos con múltiples capas, sobre todo de los que contienen membranas. Por eso hay una tendencia a concentrarse en diseños sencillos que son además más finos y por ello menos llamativos (más aceptable desde el punto de vista estético). El resultado es un desplazamiento hacia el parche con matriz adhesiva simple ilustrado en la Figura 33.17.

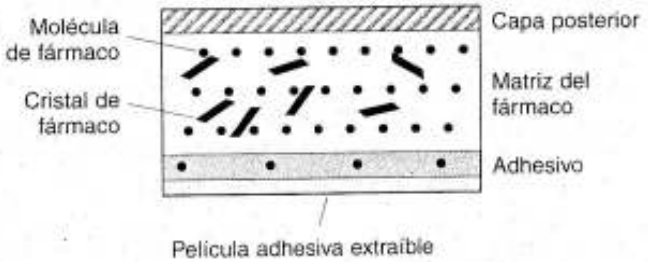


Figura 33.14 Construcción fundamental para un tipo de suspensión de *Transdermal Therapeutic System* basado en un diseño de matriz o monolito (no a escala).

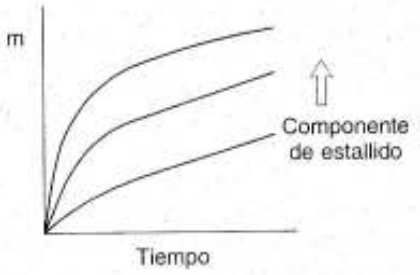


Figura 33.16 Perfil de liberación a partir de parches con membrana limitante; efecto de aumento de la cantidad de fármaco repartido entre la membrana y el adhesivo al almacenarlo (lo que proporciona el componente con el efecto «estallido»).

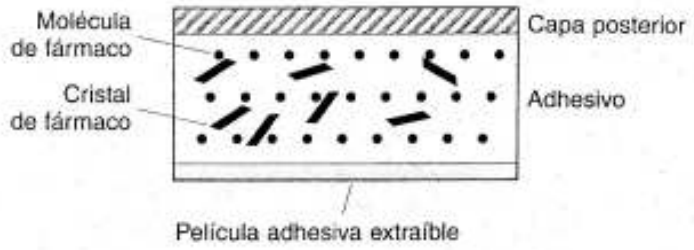


Figura 33.17 Parche simple con fármaco en el adhesivo (no a escala).

Parches clínicos

La siguiente sección expone algunos ejemplos de TTS usados para tratamiento. Junto a su interés y valor clínico inherentes, cada uno es un ejemplo de una o más características biofarmacéuticas importantes de este tipo de tratamiento.

Escopolamina (hioscina) transdérmica

El primer parche que llegó al mercado liberaba hioscina a través de la piel postauricular fina y relativamente permeable por medio de una membrana limitante. El adhesivo de contacto libera la primera dosis de imprimación del fármaco para saturar la capa córnea y así reducir el tiempo transcurrido hasta que se produce el efecto clínico.

El TTS trata la cinetosis y, aparte de su valor para los pasajeros de cruceros, lo usaron los astronautas estadounidenses. Puede controlar los efectos emetizantes de los fármacos anticancerosos, inhibir el mareo de la radiación y controlar el vértigo. Las dos terceras partes de los pacientes todavía presentarán sequedad de boca, pero los intérpretes de instrumentos de viento de madera en orquestas lo consideran una ventaja, ya que han visto que la aplicación del parche reduce la salivación.

Este parche es un ejemplo excelente de la filosofía básica original de los TDDS. En la presentación habitual en inyecciones o comprimidos, hioscina puede producir efectos adversos, como excitación, confusión y alucinaciones, que se eliminan con la liberación controlada de los TDDS. Alrededor del 70% del control reside en el parche; la naturaleza variable de la piel del paciente afecta al resto.

Nitroglicerina (gliceril trinitrato, GTN) transdérmica

El principal uso de la tecnología de los TDDS es administrar nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida para tratar la angina, la insuficiencia cardiaca congestiva y el infarto agudo de miocardio. El parche de nitroglicerina también puede ser útil para el tratamiento profiláctico de la flebitis y la extravasación secundarias a la canulación venosa.

La introducción del primer dispositivo con nitroglicerina produjo un fuerte debate sobre los méritos relativos de los parches, las pomadas y los comprimidos. Los principales argumentos giraban en torno a si el sistema del parche daba lugar a concentraciones sanguíneas subóptimas del fármaco; si se aparecía tolerancia a la nitroglicerina, y si el TDDS o la piel del paciente controlaban la velocidad de liberación de GTN. Respecto al último punto, se concluyó que sólo el 50% o menos del control correspondía al dispositivo.

Estradiol transdérmico

Varios sistemas con estradiol permiten tratar a mujeres con síntomas menopáusicos o de otro tipo por deficiencia de estrógenos (tratamiento hormonal sustitutivo, THS). Los beneficios que se atribuyen a la administración transdérmica sobre el tratamiento oral son:

- Se evita el metabolismo de primer paso; por tanto, se administra una dosis menor.
- Las dosis transdérmicas continuas de baja intensidad mantienen las concentraciones plasmáticas de estrógenos dentro de los límites fisiológicos.
- Este tipo de dosificación no afecta a las concentraciones sanguíneas de proteínas producidas por el hígado. En particular, las concentraciones de angiotensina no varían y el riesgo de hipertensión se minimiza. (¡El tratamiento oral con estrógenos se ha comparado a golpear el hígado con una almádena!) Pero como no se estimulan las enzimas hepáticas no se produce ningún efecto beneficioso sobre los lípidos séricos.
- Se evitan aumentos grandes de estrona (el principal metabolito de estradiol) y el cociente estrona:estradiol retorna a su valor premenopáusico.

Originalmente el parche de estrógenos se comercializó sólo para mujeres sometidas a una histerectomía, porque los estrógenos sin ninguna oposición (cuando se administran solos) pueden provocar una hiperplasia endometrial y aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Ahora las mujeres con un útero intacto pueden usar parches combinados que liberan estradiol durante 2 semanas seguido de 2 semanas más de un progestágeno, como acetato de noretisterona o levonorgestrel.

Los parches se aplican una o dos veces a la semana y son eficaces para tratar los síntomas menopáusicos y posmenopáusicos, como el enrojecimiento y la atrofia vaginal. También son valiosos para tratar la osteoporosis. Queda por aclarar su contribución a la reducción del riesgo de muerte de origen cardiovascular.

Clonidina transdérmica

Este preparado se introdujo inicialmente para tratar la hipertensión. Después se vio que reducía algo los sinto-

mas precoces asociados al abandono del tabaco (picoteo, irritabilidad, ansiedad, inquietud y hambre).

Tras su introducción, los estudios clínicos revelaron una elevada incidencia de irritación tópica debida a clonidina (afectó hasta al 50% de los pacientes). Esta observación subraya la importancia de estudiar este tipo de efectos adversos en los fármacos candidatos antes de dedicar recursos significativos a un programa de administración transdérmica.

Fentanilo transdérmico

Este analgésico opiáceo trata el dolor crónico intratable, como el producido por el cáncer, en un periodo de 72 horas. Un TTS que proporcione 25 μg de fentanilo por hora es equivalente a la administración oral de 90 mg de sulfato de morfina a diario.

Nicotina transdérmica

Disponemos de varios de estos parches y la competencia comercial es intensa debido al inmenso mercado mundial para el tratamiento del abandono del tabaco. En su primer año de introducción, las ventas totales superaron a las de cualquier otro fármaco en la historia. Pero como es común en la mayoría de las formas de tratamientos contra el tabaquismo, en los siguientes años las ventas se redujeron espectacularmente.

Los TTS son una alternativa al tratamiento con chicles, pastillas, comprimidos sublinguales, pulverizadores nasales e inhaladores de nicotina. Disponemos de parches de diferentes potencias, diseñados para llevarlos puestos 16 ó 24 horas, para facilitar el proceso de abandono del tabaco. La idea es tratar de imitar las concentraciones plasmáticas valle de nicotina producidas por el consumo de tabaco, pero no los valores máximos provocados por su inhalación. (Un bolo de nicotina alcanza el encéfalo en segundos tras inhalarlo de un cigarrillo; éste es el principal componente ***fisiológico*** de la adicción.)

El parche de nicotina también puede retrasar el parto cuando hay peligro de parto prematuro, y un paciente con una enfermedad de Parkinson ha dicho que el dispositivo «le ha devuelto a su estado previo al Parkinson». El síndrome de Tourette es un trastorno raro caracterizado por movimientos bruscos, cólera y tendencia a decir obscenidades: los parches de nicotina mejoran la eficacia de los fármacos que se usan para tratar a los niños afectados.

La nicotina es ideal para su administración cutánea porque tiene una masa molar baja, es líquida (punto de fusión bajo), tiene un coeficiente de partición equilibrado y es miscible con el agua y el aceite (véase antes en este capítulo propiedades moleculares ideales para la penetración del fármaco).

Testosterona transdérmica

El hipogonadismo (de origen hipofisario y testicular) afecta a 1 de cada 200 varones y la deficiencia de testosterona puede deberse también a accidentes y a la orquiectomía. El primer parche ideado se aplicaba al escroto afeitado, ya que la piel aquí es la más permeable en los varones. Con la obtención de nuevos preparados pueden utilizarse áreas más cómodas como la espalda, el abdomen, el muslo o el brazo.

Conclusiones generales sobre el uso de los parches transdérmicos

- En los últimos años la formulación de parches transdérmicos ha sido un área de investigación vibrante dentro de la industria farmacéutica.
- Pero no se ha conseguido llegar al concepto original de que el parche, y no la piel, sea el que controle la entrada del fármaco en el paciente; ningún parche comercializado controla completamente el flujo del fármaco.
- Se ha producido un desplazamiento desde la estructura de un parche complejo a un preparado con una matriz simple.
- El progreso futuro dependerá de:
  - La elección correcta del fármaco.
  - La síntesis de profármacos.
  - La obtención de potenciadores adecuados de la penetración.
- Es necesario resolver problemas relacionados con, por ejemplo:
  - La irritación.
  - La sensibilización.
  - El metabolismo cutáneo.
  - La carga corporal localizada del fármaco.
  - La posibilidad de llevar el parche hasta 7 días; el dispositivo debe:
    - Ser fino, flexible y no obstructivo.
    - Adherirse bien cuando el paciente sude, haga ejercicio o se bañe.
    - No facilitar el crecimiento de bacterias.
    - No acumular polvo en su periferia (donde el adhesivo contacta con el ambiente).

FORMULACIÓN DE VEHÍCULOS DERMATOLÓGICOS

Las personas se aplican muchos preparados cutáneos, desde polvos a líquidos pasando por semisólidos. Antes los farmacólogos diseñaban preparados en busca de estabilidad, compatibilidad y aceptación del paciente en lugar de considerar las influencias que los componentes pudieran tener sobre la biodisponibilidad del fármaco. Pero los métodos de formulación actuales deben concentrarse en los principios biofarmacéuticos.

Un método valioso para diseñar un vehículo que produzca una biodisponibilidad óptima es usar las teorías de la permeación fundamentales, teniendo en cuenta que el régimen terapéutico y la piel enferma suelen vio-

lar los límites de la teoría de la difusión simple. Pero desde nuestro conocimiento actual, este método formal puede limitar al investigador a menudo a un sistema de una sola fase como un gel polar; los sistemas con múltiples fases suelen dar lugar a problemas teóricos intratables. Pero los médicos suelen desear una aplicación tópica para proporcionar varios efectos terapéuticos además de una buena absorción. Entre estos objetivos se encuentran la eficacia antiinflamatoria en la inflamación aguda, el alivio sintomático del dolor y el prurito, la protección de la irritación, la limpieza y las acciones lubricante y emoliente. Un vehículo de una sola fase no puede conseguir fácilmente mucho: son necesarias bases con múltiples componentes. Los pacientes también tienden a preferir las cremas a los geles o las pomadas.

Esta sección considera la formulación de vehículos sobre todo en términos de preparados ***sin medicamento.*** Una buena base debe fomentar la notable capacidad de recuperación de la piel. En los trastornos leves a menudo es importante seleccionar un vehículo que favorezca la curación y no produzca una mayor lesión, es decir, aplicar una sustancia terapéutica. Una regla general es que en las lesiones húmedas el paciente use un vendaje acuoso y en la piel seca una base lipofílica. La mayoría de los vehículos son mezclas de uno o más de tres componentes principales (disolventes acuosos, polvo y aceite) junto a sustancias espesantes y emulsificadoras, amortiguadores, antioxidantes, conservantes, colorantes, propelentes, etc. Consideraremos ejemplos típicos de los principales tipos de preparados cutáneos.

Preparados dermatológicos

Preparados líquidos

Los preparados líquidos para la aplicación externa son los humectantes o baños simples, las aplicaciones, los linimentos, las lociones, las tinturas, los barnices, las pinturas y las gotas óticas. Un humectante simple proporciona un ingrediente en solución acuosa o suspensión, a veces con disolventes miscibles en agua. Las gomas y geles pueden tener una consistencia variable, desde líquidos móviles a geles rígidos. Los aditivos del baño como Oilatum Emollient depositan una capa de parafina líquida en el estrato córneo para intentar mantener su humedad por oclusión. Las aplicaciones pueden ser líquidas o viscosas y a menudo incorporan parasiticidas, por ejemplo dicofano, benzil benzoato, hexacloruro de gamma benceno y malatión. Los linimentos pueden ser soluciones alcohólicas u oleosas, que no deben aplicarse en la piel con soluciones de continuidad. Las lociones son soluciones acuosas o suspensiones de las que se evapora el agua para dejar una cubierta uniforme de polvo. La evaporación enfría y suaviza la piel, lo que añade valor a las lociones en el tratamiento de las áreas con inflamación aguda. El alcohol potencia el efecto refrigerante y el glicerol pega el polvo a la piel. Las lociones también pueden diluir las emulsiones, habitualmente las del tipo aceite-en-agua. Las pinturas, los barnices y las tinturas son soluciones de ingredientes activos en disolventes volátiles, como el agua, los vapores metilados industriales, la acetona u otros. Las gotas óticas son a menudo soluciones acuosas, aunque se pueden usar glicerol y alcohol.

Geles (gelatinas)

Los geles son sistemas semisólidos de dos componentes ricos en líquido. Su característica común es la presencia de una estructura continua con propiedades de sólido. En un gel polar típico, un polímero sintético o natural construye una matriz tridimensional a través de un líquido hidrofílico. Los polímeros típicos usados son las gomas naturales tragacanto, garrofín, pectina, agar y ácido algínico; los materiales semisintéticos como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa; y el polímero sintético Carbopol (carbómero). También pueden usarse ciertas arcillas como bentonita, Veegum y Laponite. Siempre que el fármaco no se una a un polímero o arcilla, estos geles liberan bien el medicamento; los poros permiten una difusión relativamente libre de las moléculas que no son demasiado grandes.

Polvos

Los polvos para aplicación en pliegues cutáneos son polvos insolubles muy finos (impalpables) que secan, protegen y lubrican, por ejemplo el talco, el óxido de cinc, el almidón y el caolín. Los polvos no deben contener ácido bórico, ya que la piel abrasionada puede absorberlo en cantidades tóxicas.

Pomadas

Las pomadas son preparados semisólidos grasos, a menudo anhidridos, que contienen medicamentos disueltos o dispersos.

Bases hidrocarbonadas. Suelen constar de parafina blanda o mezclas de parafina dura. Las parafinas forman una película grasa sobre la piel, inhiben la pérdida de humedad y mejoran la hidratación de la capa córnea en condiciones de descamación seca. Esta hidratación es también la razón ideal de que las pomadas favorezcan tan eficazmente la absorción percutánea de un fármaco.

Las plastibases son una serie de hidrocarburos que contienen polietileno, que forma una matriz estructural en sistemas que son líquidos a escala molecular, pero que suelen ser semisólidos a nivel dermatológico. Son vehículos blandos, suaves, homogéneos, neutros, incoloros, inodoros, no irritantes, no sensibilizantes y muy estables. Las plastibases son compatibles con la mayoría de los medicamentos y mantienen su consistencia incluso a concentraciones elevadas de sólidos y a temperaturas extremas. Las bases se aplican fácilmente y se

extienden con facilidad, se adhieren a la piel, producen una sensación sedosa y no grasa y pueden eliminarse fácilmente.

Las grasas basadas en jabones pueden producirse, por ejemplo, incorporando estearato de aluminio a un aceite mineral pesado. Se produce una disposición aleatoria de las fibras de jabón metálicas a través del aceite, lo que da lugar a un producto que cambia su consistencia sólo ligeramente cuando se calienta; la base incorpora fácilmente fármacos y la adición de lanolina permite absorber un poco de agua.

Bases grasas y con aceites fijos. Los vehículos dermatológicos tienen con frecuencia aceites fijos de origen vegetal, que constan en esencia de mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos saturados y no saturados. Los aceites más comunes son el de cacahuete, de sésamo, de oliva, de semilla de algodón, de almendra, de arakis, de maiz y pérsico. Estos aceites pueden descomponerse al exponerse al aire, la luz o las temperaturas altas y enranciarse. Las mínimas cantidades de metal presentes catalizan reacciones oxidativas que los farmacéuticos combaten con antioxidantes, como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado o propil galato, o con sustancias quelantes como las sales de ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Pero los antioxidantes pueden ser incompatibles con el fármaco o sensibilizar a algunos pacientes.

Siliconas. Las dimeticonas, o dimetil polisiloxanos, tienen propiedades similares a las bases hidrocarbonadas. Repelen el agua con una baja tensión superficial y se incorporan en cremas de barrera para proteger la piel frente a irritantes hidrosolubles.

Bases de absorción. Las bases de absorción absorben el agua de las emulsiones de agua-en-aceite conservando su consistencia semisólida. Generalmente son vehículos anhídridos compuestos de una base hidrocarbonada y de una sustancia miscible con grupos polares que actúan como un emulsificador de agua-en-aceite, por ejemplo la lanolina, los aislados de lanolina, el colesterol, el lanosterol y otros esteroles, esteroles acetilados o los ésteres parciales de alcoholes polihídricos, como monoestearato o mono-oleato de sorbitán. Las bases como Wool Alcohols Ointment BP y Simple Ointment BP depositan una película grasa sobre la piel, como una base hidrocarbonada, pero suprimen menos la pérdida transepidérmica de agua. Sin embargo, pueden hidratar el estrato córneo aplicando una emulsión de agua-en-aceite y prolongando así el tiempo durante el cual la capa córnea puede absorber la humedad. Algunos sujetos son sensibles a la lanolina. Esto puede ser importante porque la sensibilización se produce de forma inesperada y los médicos lo pasan a menudo por alto, especialmente en pacientes atópicos, que pueden aplicarse grandes cantidades de emolientes con lanolina durante periodos prolongados. Los compuestos modernos de lanolina purificada resultan menos sensibilizantes.

Bases emulsificadoras. Estas bases prácticamente anhidridas contienen sustancias emulsificadoras de aceite-en-agua que las hace miscibles con el agua y así lavables o «autoemulsificadoras». Hay tres tipos, dependiendo de la naturaleza iónica de las sustancias emulsificadoras hidrosolubles: aniónicas (p. ej., Emulsifying Ointment), catiónicas (p. ej., Cetrimide Emulsifying Ointment) y no iónicas (p. ej., Cetomacrogol Emulsifying Ointment). Como contienen surfactantes, las bases emulsificadoras pueden ayudar a poner el medicamento en un contacto más íntimo con la piel. Las bases se mezclan con las secreciones acuosas y se eliminan rápidamente de la piel; por ello son útiles para tratar el cuero cabelludo.

Bases hidrosolubles. Los farmacéuticos preparan bases hidrosolubles para mezclas de polietilenglicoles de baja masa molecular (macrogoles, Carbowaxes). Las combinaciones adecuadas proporcionan productos con una consistencia similar a una pomada, que se ablandan y funden al aplicarlos en la piel. No son oclusivas, se mezclan con los exudados cutáneos con facilidad y no manchan las sábanas ni la ropa; se lavan rápidamente sin restos. Los macrogoles no se hidrolizan, deterioran, fomentan el crecimiento de hongos ni irritan la piel. Ejemplos de ellos son Macrogol Ointment y Polyethylene Glycol Ointment; como son hidrosolubles, no captan más del 8% de una solución acuosa antes de perder sus propiedades fisicoquímicas deseables. Para permitir que una base incorpore más agua se puede sustituir parte del componente macrogol por estearil alcohol. Las bases de macrogol se usan con anestésicos locales como lidocaína, pero son incompatibles con muchas sustancias químicas, como fenoles, yodo, yoduro potásico, sorbitol, ácido tánico y las sales de plata, mercurio y bismuto. Las bases reducen la actividad antimicrobiana de los compuestos de amonio cuaternario y metil y propil parahidroxibenzoatos e inactivan rápidamente bacitracina y penicilina.

Cremas

Las cremas son emulsiones semisólidas para la aplicación externa. Las emulsiones de aceite-en-agua son más útiles como bases lavables con agua, mientras que las emulsiones de agua-en-aceite son emolientes y limpiadoras. Los pacientes prefieren a menudo una crema agua/aceite que una pomada porque la primera se extiende con mayor facilidad, es menos grasa y el agua evaporada suaviza el tejido inflamado. Las cremas aceite/agua (cremas «evanescentes») se frotan en la piel; la fase continua se evapora y aumenta la concentración del fármaco hidrosoluble en la película adherente. De esta forma aumenta el gradiente de concentración del fármaco a través del estrato córneo, lo que favorece la absorción cutánea. Para minimizar la precipitación del fármaco, un farmacéutico puede producir un co-disolvente menos volátil y miscible con el agua. Una crema aceite/agua no es oclusiva porque no deposita una capa continua de líquido impermeable al agua. Pero este tipo de crema puede depositar lípidos y otros humectantes sobre y dentro del estrato córneo y así restaurar la capa-

cidad de hidratación de la piel, es decir, el preparado tiene propiedades emolientes.

Es difícil predecir la participación de una emulsión en la absorción percutánea. Esto se debe a que, además de todas las consideraciones fisiológicas y fisicoquímicas ya expuestas, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- El reparto del medicamento entre las fases de emulsión.
- La adición de conservantes.
- La determinación de la viscosidad real de las moléculas que se difunden en el vehículo.
- La posibilidad de una inversión de fase o rotura de la emulsión cuando se aplica en la piel.

Los fármacos pueden quedar atrapados en las micelas y en las fases de gel y líquida presentes en la fase continua. Las emulsiones son sistemas complejos y por ello todos los medicamentos deben considerarse individualmente en lo que respecta al diseño de la emulsión. Existen pocas pautas útiles para la formulación además de los principios ya expuestos.

Pastas

Las pastas son pomadas que contienen hasta un 50% de polvo disperso en una base grasa. Pueden ser útiles para absorber sustancias químicas nocivas en lactantes, como el amoniaco que liberan las bacterias de la orina. Debido a su consistencia, la pasta localiza la acción de un material irritante o que manche, como ditranol o alquitrán. Son menos grasas que las pomadas porque el polvo absorbe parte de los hidrocarbonos líquidos. Las pastas depositan una película gruesa, íntegra y relativamente impermeable que puede ser opaca y actuar como un eficaz filtro solar. Los esquiadores usan estos preparados en la cara para reducir las quemaduras por el viento (deshidratación excesiva) y bloquear los rayos del sol.

Aerosoles

Los aerosoles pueden actuar como sistemas de administración de fármacos en soluciones, suspensiones, polvos, semisólidos y emulsiones.

Los aerosoles de soluciones son productos simples con el fármaco disuelto en un propelente o una mezcla de propelente/disolvente. Los fármacos que suelen incorporarse son los esteroides, los antibióticos y los astringentes. La metodología de los aerosoles en polvo es útil para compuestos poco solubles, como los esteroides y los antibióticos. Los preparados semisólidos, como las pomadas y las cremas, pueden prepararse en bolsas flexibles con nitrógeno comprimido para su expulsión en lugar de un propelente volátil. Los sistemas de emulsión producen espumas que pueden ser o no acuosas y estables o de rotura rápida. Las espumas medicinales estables son preparados acuosos usados, por ejemplo, para el afeitado preoperatorio y la anticoncepción. La espuma estable, que es similar a la crema de afeitar con medicamento, tiene una estabilidad variable en función del surfactante, el disolvente y el propelente usados.

Criterios estéticos para los preparados dermatológicos

Aunque se diseñe un vehículo tópico para una máxima biodisponibilidad farmacológica, el preparado debe ser aceptado por el paciente. Un producto con mal aspecto puede hacer que no se cumpla bien el tratamiento. Los pacientes suelen preferir un preparado que sea fácil de transferir desde el recipiente, que se extienda suave y fácilmente, que no deje residuos detectables y que se adhiera al área tratada sin que sea pegajoso o difícil de eliminar. La dosificación de este tipo de preparados suele estar entre 1 y 5 mg/cm^2 de piel.

Las pastas compactas pueden ser difíciles de extender en la piel o de aplicar de forma uniforme; luego su aplicación a áreas dañadas puede ser dolorosa. Pero una capa gruesa de material puede ocluir el tejido o protegerlo de lesiones mecánicas, químicas o solares. Las pomadas y pastas hacen esto, y el arrastre viscoso que impone su aplicación puede extraer escamas, tejido muerto y restos de las dosis previas. El medicamento entra entonces en íntimo contacto con la zona enferma. Un preparado compacto también ayuda a delimitar el área de tratamiento.

La sensación de grasa y tosquedad se debe a los constituyentes que forman la película cutánea. En el caso de las cremas, el ácido esteárico y el alcohol cetílico producen películas suaves. Los preparados con gomas sintéticas o naturales deben usarse en una mínima cantidad, ya que los polímeros tienden a dejar una cubierta tosca sobre la piel.

Los sólidos insolubles dejan una capa opaca que a menudo parece pulvurulenta o con aspecto de corteza sobre la piel. Pero cuando el tratamiento exige estos sólidos en lociones y pastas, el farmacéutico puede hacer poco para modificar la naturaleza de esta película y el paciente acepta el residuo como parte del tratamiento.

Criterios fisicoquímicos para los preparados dermatológicos

El diseñador de los preparados farmacéuticos debe observar el comportamiento físico y químico del fármaco y del propio preparado durante los estudios previos a la formulación, el trabajo de evaluación, los estudios piloto y el procesamiento de los lotes y durante la fabricación, almacenamiento y uso del producto. Algunos factores generales que un farmacólogo investigador evalúa en un nuevo semisólido durante los estudios de desarrollo y almacenamiento son:

- La estabilidad de los ingredientes activos.
- La estabilidad de los adyuvantes.

- Las propiedades reológicas: consistencia, viscoelasticidad y posibilidades de extrusión.
- La pérdida de sustancias volátiles, incluida el agua.
- Los cambios de fase: heterogeneidad, exudación, fisuramiento.
- Distribución del tamaño de partícula de la fase dispersa.
- pH aparente.
- Contaminación por partículas.

La primera dificultad surge al evaluar la estabilidad química del fármaco (en su vehículo complejo) y los adyuvantes. Un método general establece un período de validez utilizando una prueba de estabilidad acelerada a temperaturas elevadas y la relación de Arrhenius. Pero en un sistema con múltiples fases como una crema, el calor puede dañar la fase de distribución e incluso fracturar la emulsión. Por ello, puede ser necesario que el investigador evalúe el preparado mucho tiempo a la temperatura de almacenamiento. Debido a la complejidad del vehículo, puede ser difícil separar los componentes lábiles para el análisis.

Muchos preparados dermatológicos contienen disolventes volátiles y los lotes pueden perder algunos de estos disolventes a través de las paredes de los recipientes de plástico, unas juntas de mala calidad o tapones mal ajustados.

Los sistemas heterogéneos pueden sufrir cambios de fase cuando se almacenan incorrectamente. Las emulsiones pueden fracturarse, las cremas y suspensiones aglomerarse y endurecerse y las pomadas y geles pueden «exudar» a medida que sus matrices se contraen y exprimen sus constituyentes. Las temperaturas elevadas pueden producir o acelerar estos ajustes. La evaluación reológica en múltiples puntos puede cuantificar fácilmente cambios estructurales en los sistemas coloidales; también resultan útiles las determinaciones viscoelásticas, como el arrastre y la oscilación.

En las suspensiones y las emulsiones, el análisis del tamaño de las partículas puede detectar a menudo un preparado potencialmente inestable mucho antes de que cualquier otro parámetro cambie de manera acentuada. Los glóbulos de la emulsión pueden crecer mediante coalescencia a medida que las redes del gel se rompen en la fase de almacenamiento; los cristales pueden aumentar de tamaño o cambiar su forma, o revertir a una forma polimórfica más estable y menos activa. Estas alteraciones de la forma cristalina pueden afectar a la actividad terapéutica del preparado.

El pH aparente de un producto tópico puede cambiar al almacenarlo. Aunque las medidas seriadas del pH de los vehículos complejos no tienen un significado fundamental, los investigadores usan en ocasiones un electrodo de pH para monitorizar los preparados a medida que envejecen.

Puede ser difícil fabricar cremas y pomadas completamente libres de partículas extrañas. Los tubos de aluminio y estaño pueden contaminar un preparado tópico con pequeños fragmentos: partículas y virutas metálicas formadas durante la fabricación del recipiente. Su presencia es particularmente indeseable en las pomadas oftálmicas y varias pruebas de farmacopea limitan la extensión de este tipo de contaminación. Ahora se suelen usar tubos de plástico.

Además de las pruebas instrumentales, el farmacéutico investigador debe anotar cualquier cambio cualitativo que se produzca durante el almacenamiento. El color puede variar, por ejemplo, las grasas naturales, los aceites y la lanolina adquieren un color marrón cuando se oxidan y se ponen rancios desprendiendo un olor desagradable. La textura puede alterarse al variar las relaciones de fase.

Contaminación microbiana y conservación: enranciamiento y antioxidantes

Las bases tópicas contienen a menudo fases acuosa y sólida junto a hidratos de carbono e incluso proteínas, y por ellos las bacterias y hongos pueden atacarlas. El crecimiento bacteriano estropea el preparado y conlleva un posible riesgo de toxicidad y una fuente de infección. Las situaciones que reducen la inmunidad, como las lesiones, las enfermedades debilitantes o el tratamiento farmacológico, pueden potenciar microorganismos que no son habitualmente muy infecciosos y provocar la infección del huésped, es decir, hacer que se conviertan en microorganismos patógenos oportunistas. En 1969, 33 muestras de 169 productos médicos y cosméticos tópicos evaluados estaban contaminados por microorganismos, la mitad por gramnegativos que constituyen un riesgo para la salud. A mediados de la década de 1960, un brote de infección ocular grave se asoció a una pomada oftálmica contaminada por *Pseudomonas*.

Existen muchas posibles fuentes de contaminación microbiana. Puede producirse en el material original y en el agua que se usa para la fabricación, en el procesamiento y llenado del equipo, en el envasado del material, si hay poca higiene en la planta o en un ambiente sucio y si los empleados de la planta no cumplen unos buenos procedimientos de fabricación.

Dada la complejidad de los vehículos dermatológicos y de sus procesos de fabricación no existe un conservante universal, aunque podemos resumir los requisitos esenciales para seleccionar un material como conservante de un preparado específico. El aditivo debe ser compatible con todos los ingredientes; debe ser estable frente al calor, el almacenamiento prolongado y las condiciones de uso del producto; y no debe ser irritante, tóxico ni sensibilizante para los seres humanos.

Muchos preparados farmacéuticos prototípicos podrían deteriorarse al almacenarlos, porque algunos componentes se oxidan cuando hay oxígeno presente. Esta descomposición puede ser particularmente problemática en las emulsiones, porque la emulsificación puede introducir aire en el producto y existe una gran área interfacial entre las fases.

El antioxidante ideal debe poseer las siguientes propiedades:

- Eficaz a bajas concentraciones.
- Él y sus productos de descomposición no deben ser tóxicos, irritantes, sensibilizantes, tener color ni desprender mal olor.
- Estable y eficaz a pH muy variable.
- Neutro: no debe reaccionar con otros ingredientes.
- No volátil.

PROTOCOLO PARA DISEÑAR, OBTENER Y PROBAR UN PREPARADO DERMATOLÓGICO

A continuación se ofrece una lista que puede ayudar a los farmacólogos investigadores a diseñar un preparado satisfactorio. El tratamiento, aunque condensado, es útil como lista de comprobación en un programa de desarrollo.

1. Identificar la enfermedad o proceso que se desea tratar.
2. Determinar la zona de acción del fármaco: la superficie cutánea, el estrato córneo, la epidermis viable, la dermis, los anejos o la circulación sistémica. Considerar la región del cuerpo, por ejemplo, el cuero cabelludo, el tronco, los pies, las uñas, etc.
3. Colocar la zona receptora dentro del área objetivo (que puede ser desconocida).
4. Calcular el estado de la piel media del paciente: engrosada (p. ej., ictiosis), rota e inflamada (p. ej., eccema agudo), unidad pilosebácea bloqueada (acné), etc. Recordar que un tratamiento satisfactorio puede cambiar rápidamente el estado de la piel. Por ejemplo, una piel húmeda y exudativa sin una capa córnea intacta puede curarse rápidamente y dar lugar a unas pocas capas celulares con una superficie seca.
5. Elegir el mejor fármaco o profármaco para el trastorno; considerar sus perfiles farmacológico y farmacocinético, su toxicidad, su potencial sensibilizador, su estabilidad, su susceptibilidad al metabolismo enzimático de la piel y sus propiedades fisicoquímicas (sobre todo el coeficiente de difusión y el coeficiente de partición relevante para la capa córnea).
6. Evaluar la cinética óptima para la liberación del fármaco en la zona diana. Considerar el tratamiento en pulsos o en estado estable, la cantidad y fuerza del preparado y la frecuencia de aplicación.
7. A la vista de los puntos 1-6, seleccionar el tipo de preparado necesario, por ejemplo, crema, pomada, aerosol o dispositivo de administración.
8. Decidir si hay un paso limitante de velocidad para la administración del tratamiento y dónde está, por ejemplo, sólo dentro del vehículo, la permeación a través del estrato córneo o la absorción a través de los tejidos viables. Concentrarse en maximizar este paso.
9. Elegir ingredientes del vehículo que sean estables, compatibles y aceptables desde un punto de vista estético y terapéutico. Ser conscientes de que estos adyuvantes pueden ejercer sus propios efectos terapéuticos, por ejemplo, los vehículos oclusivos humedecen la piel.
10. Si la intención es favorecer la penetración del fármaco, optimizar el preparado para conseguir la máxima potencia química del fármaco. Recordar que los vehículos cambian a menudo tras su aplicación al evaporarse o penetrar en la piel y mezclarse las secreciones con el preparado.
11. Si el fármaco penetra mal en la piel, considerar el uso de un potenciador de la penetración, pero recordar que un nuevo potenciador precisará un estudio toxicológico completo. Los organismos reguladores son particularmente cautos a este respecto.
12. Realizar pruebas de laboratorio con preparados de prueba usando una membrana sintética simple (o ninguna membrana) y un sumidero adecuado; asegurarse de que el fármaco se libera fácilmente del vehículo.
13. Repetir el paso 12, preferiblemente con piel humana, para vigilar la permeabilidad. Estos experimentos pueden consistir en un diseño de estado estable y en un esquema que imite el uso clínico (el también llamado diseño de dosis finita).
14. Realizar estudios *in vivo* en animales y voluntarios humanos para comprobar la eficacia, seguridad y aceptabilidad; determinar el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad tópica.
15. Realizar estudios clínicos.
16. Durante todo el programa, revisar el comportamiento fisicoquímico y la estabilidad del preparado y del envase durante los estudios previos a la formulación, los procedimientos de ampliación, la fabricación, el almacenamiento y el uso.

BIBLIOGRAFÍA

Barry, B.W. (1983) *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*. Marcel Dekker, New York. (Provides additional fundamental information and general background.)

Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (eds) (1999) *Percutaneous Absorption*, 3rd edn. Marcel Dekker, New York. (A modern multiauthored text with many relevant chapters.)

Chien, Y.W. (1992) *Novel Drug Delivery Systems*. 2nd edn, Chapter 7. Marcel Dekker, New York. (First two chapters provide background on rate-controlled drug delivery.)

Hsieh, D.S. (ed) (1994) *Drug Permeation Enhancement*. Marcel Dekker, New York. (Parts I, II and III deal with drug enhancement through skin.)

Potts, R.O. and Guy, R.H. (eds) (1997) *Mechanisms of Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker, New York. (Provides information on biophysical methods for determining molecular transport across skin.)

Roberts, M.S. and Walters, K.A. (eds) (1998) *Dermal Absorption and Toxicity Assessment*. Marcel Dekker, New York. (A substantial text with much relevant information.)

Smith, E.W. and Mailbach, H.I. (eds) (1995) *Percutaneous Penetration Enhancers*. CRC Press, Boca Raton. (Chapters deal with chemical and physical enhancement methods and theories, together with analytical techniques.)

Williams, A.C. and Barry, B.W. (1999) Raman spectroscopy. In: *Percutaneous Absorption* 3rd edn. (Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I., eds), Marcel Dekker, New York, pp 499–514.

34

Administración de fármacos por vía rectal y vaginal

Josef Tukker

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Administración de fármacos por vía rectal 534
Introducción 534
Anatomía y fisiología del recto 535
Absorción de los fármacos desde el recto 535
Formulación de los supositorios 537
El vehículo (base del supositorio) 537
Requisitos del vehículo 537
Vehículos grasos 537
Vehículos hidrosolubles 538
Selección del vehículo 538
El fármaco 538
Solubilidad del fármaco en el vehículo 538
Propiedades de superficie 539
Tamaño de la partícula 539
Cantidad de fármaco 539
Otros aditivos 540
El producto terminado 540
Fabricación 540
Control de calidad 540
Liberación del fármaco desde el supositorio 541
Formulaciones rectales diferentes de los supositorios 542

Administración de fármacos por vía vaginal 542
Administración de fármacos por vía vaginal 542
Formulación de las presentaciones vaginales 543

Bibliografía 543

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA RECTAL

Introducción

La administración de fármacos por vías distintas de la oral tienen que considerarse en varias circunstancias y por un gran número de razones. La vía rectal será preferible para la administración de un fármaco al menos en las siguientes circunstancias:

1. El paciente no es capaz de utilizar la vía oral. Esto puede suceder cuando el paciente tiene un problema digestivo, está nauseoso o está en el postoperatorio (cuando puede estar inconsciente o ser incapaz de tragar un fármaco). Además, varios grupos de pacientes, como los niños muy pequeños, los muy viejos o los enfermos mentales, pueden usar más fácilmente la vía rectal que la oral.
2. El fármaco en consideración es poco adecuado para la administración oral. Esto puede suceder cuando la ingesta oral produce efectos secundarios digestivos; además, el fármaco puede ser poco estable al pH del tubo digestivo o ser susceptible al ataque enzimático en el sistema digestivo o durante el primer paso hepático tras la absorción. También los fármacos con un sabor muy desagradable pueden administrarse rectalmente sin incomodar al paciente. También se ha considerado la formulación en supositorios de ciertos fármacos con potencial de abuso, como en el suicidio.

Junto a estas ventajas evidentes, la vía rectal tiene también varias desventajas. Dependiendo de la tradición, en algunos países, como sucede en el Reino Unido y EE.UU., pueden existir fuertes sentimientos de aversión, para la administración rectal de los fármacos, mientras que hay aceptación completa en el resto de Europa y en el este europeo. Otros problemas más racionales son la absorción lenta y a veces incompleta y la considerable variación inter e intraindividual. También se ha publicado la aparición de proctitis. Por

último, existen problemas en la producción a gran escala de supositorios y para lograr un tiempo de almacenamiento adecuado (que exige unas rigurosas condiciones de almacenamiento).

Puede, por tanto, concluirse que la administración rectal ciertamente no debe ser la vía de primera elección, pero puede ser ventajosa en ciertas circunstancias para el paciente. La vía rectal se utiliza en muchos tratamientos diferentes, tanto locales como sistémicos. El ***efecto local*** se busca en presencia de dolor y picor, por lo general producidos por la existencia de hemorroides. Los fármacos localmente activos incluyen astringentes, antisépticos, anestésicos locales, vasoconstrictores, antiinflamatorios, calmantes y protectores. También algunos laxantes entran en esta categoria. Para lograr un ***efecto sistémico*** pueden utilizarse todos los fármacos de uso oral, considerando siempre antes las limitaciones comentadas anteriormente. Se usan con frecuencia por esta vía fármacos antiasmáticos, antirreumáticos y analgésicos.

Anatomía y fisiología del recto

Las formulaciones rectales se introducen en el cuerpo por el ano y se colocan así en la parte más caudal del aparato digestivo, o sea, en el recto. Anatómicamente el recto es parte del colon, formando los últimos 150-200 mm del aparato digestivo.

El recto puede subdividirse en el canal anal y la ampolla rectal; esta última forma aproximadamente el 80% del órgano. Está separado del mundo exterior por un músculo circular, el ano. El recto puede considerarse como un órgano hueco con una pared de superficie relativamente lisa, sin vellosidades y con sólo tres pliegues principales, las válvulas rectales. La pared rectal está formada por un epitelio del grosor de una célula compuesto de células cilíndricas y células calciformes que secretan moco. En la Figura 34.1 se muestra un diagrama de parte de la pared rectal y el drenaje venoso del recto.

Se estima que el volumen total de moco es aproximadamente 3 ml, extendidos sobre un área de superficie total de aproximadamente 300 cm^2. El pH de la capa de moco es aproximadamente 7,5. Además parece tener una capacidad tamponadora pequeña. Este punto se discutirá más tarde en relación con la absorción.

En condiciones normales el recto está vacío. Su llenado provoca el reflejo de defecación, que está bajo control voluntario. Los datos que comparan la absorción de los supositorios recién preparados con los supositorios viejos, más viscosos, indican que tiene una movilidad suficiente como para dispersar el supositorio, incluso con supositorios bastante viscosos.

Absorción de los fármacos desde el recto

El aporte de sangre, especialmente el drenaje venoso, es importante para comprender la absorción del fármaco.

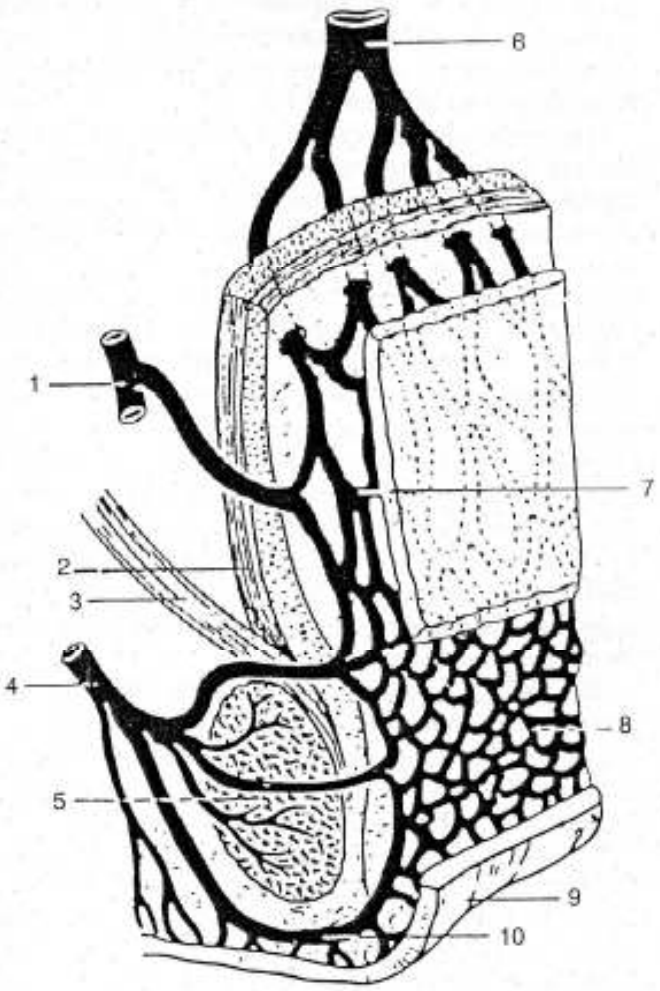


Figura 34.1 Drenaje venoso del recto humano (según Tondury, 1981): 1, vena rectal media; 2, túnica muscular: capa longitudinal; 3, músculo elevador del ano; 4, vena rectal inferior; 5, músculo de esfínter anal externo; 6, vena rectal superior; 7 y 8, plexos venosos rectales (submucosos); 9, piel; 10, vena marginal.

Como puede verse en la Figura 34.1, hay tres venas diferentes. Las venas hemorroidales inferior y media drenan directamente a la circulación general; la vena hemorroidal superior drena a la vena porta, que conduce al hígado. Esto significa que las moléculas del fármaco pueden entrar en la circulación general directamente o pasando antes por el importante metabolismo hepático. En este último caso, sólo una parte de las moléculas del fármaco (si es de aclaramiento alto) entrarán intactas en la circulación general. Por tanto, la biodisponibilidad puede ser menor del 100%. Comparado con el intestino delgado, la situación sigue siendo favorable. Las investigaciones recientes han demostrado que es posible evitar el primer paso hepático, pero el grado en que esto se produce no puede generalizarse, ya que dependerá de la parte del recto a través de la cual se absorbe realmente el fármaco. Sería, por tanto, aconsejable mantener el fármaco en la parte inferior del recto.

La inserción de un supositorio en el recto produce una cadena de efectos importantes sobre la biodisponibilidad del fármaco. Esto se representa en un esquema simplificado en la Figura 34.2.

Dependiendo del carácter del vehículo (como se explica más adelante) un supositorio se disolverá en el líquido rectal o se derretirá en la capa mucosa. Como el volumen de líquido rectal es tan escaso, la disolución del vehículo completo será difícil y necesitará agua extra. El agua será atraída por los efectos osmóticos del vehículo de disolución, con la consecuencia desagradable de causar una sensación dolorosa al paciente. Independientemente del tipo de vehículo, los fármacos que están disueltos en el supositorio se difundirán hacia las membranas rectales. Los fármacos en suspensión primero tendrán que salir del vehículo (si no es miscible en agua) por gravedad o por los movimientos rectales y disolverse entonces en el líquido rectal. Las moléculas del fármaco disueltas tendrán que difundir a través de la capa mucosa y luego penetrar y atravesar el epitelio que forma la pared rectal.

El proceso de absorción será una difusión pasiva, como sucede en todo el aparato digestivo para casi todos los fármacos; los procesos de transporte activo encontrados en las regiones superiores del aparato digestivo no se han detectado en el área rectal.

Para un análisis pormenorizado de la absorción de fármaco se aconseja al lector leer la parte tres de este libro. Sin embargo, se comentarán aquí algunos puntos específicos relacionados con la absorción rectal. La Tabla 34.1 da una visión de conjunto de los factores fisiológicos en la absorción rectal.

La cantidad de líquido disponible para la disolución del fármaco es muy pequeña (aproximadamente 3 ml, extendidos en una capa de un grosor de aproximadamente 100 μm sobre todo el órgano). El volumen sólo aumenta en condiciones no fisiológicas, por ejemplo, por la atracción osmótica de los vehículos hidrosolubles o por diarrea. Por tanto, la disolución de sustancias poco solubles, como la difenilhidantoína, puede fácilmente ser el paso más lento del proceso de la absorción.

Las propiedades del líquido rectal, como la composición, la viscosidad y la tensión superficial, son esencialmente desconocidas y tienen que ser estimadas a partir de los datos disponibles de otras partes del aparato digestivo. El pH y la capacidad tamponadora del recto se mencionaron antes en este capítulo. El recto normalmente está vacío, excepto de forma temporal cuando llega la materia fecal desde las partes más altas del colon. Este material es expulsado o transportado hacia atrás de vuelta al colon, dependiendo del control voluntario exhibido sobre el esfínter anal. La pared rectal

Tabla 34.1 Factores fisiológicos que afectan a la absorción rectal

Cantidad de líquido disponible
Propiedades del moco rectal
Contenido del recto
Movilidad de la pared rectal

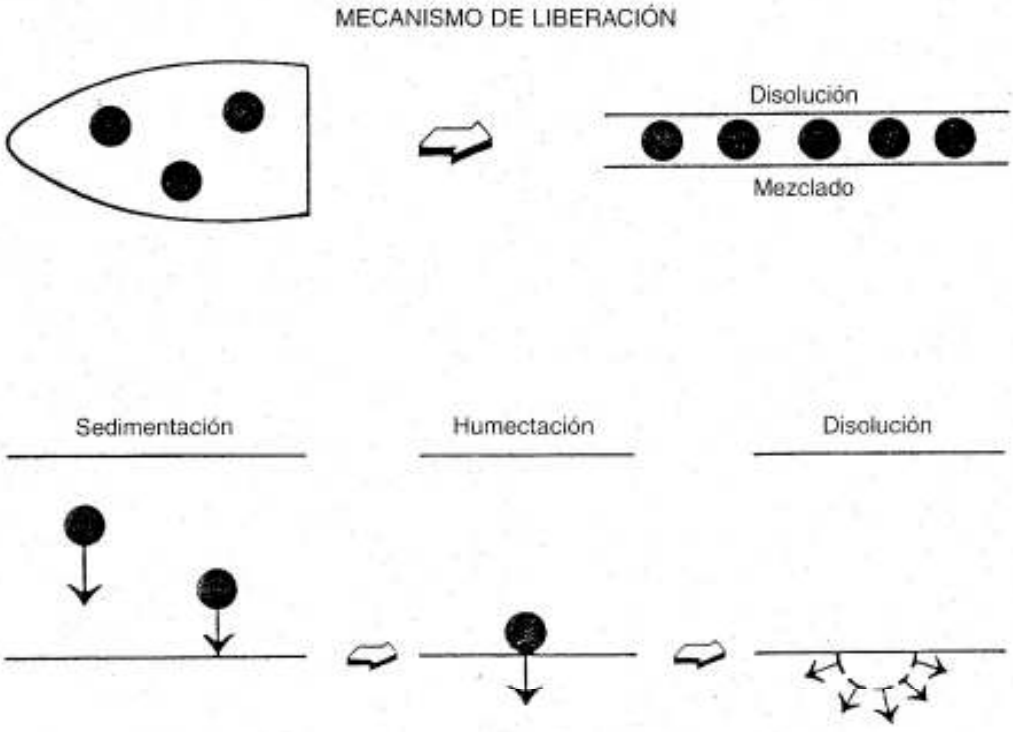


Figura 34.2 Proceso de liberación de un fármaco de un supositorio de suspensión.

puede ejercer presión sobre un supositorio presente en la luz por dos mecanismos distintos. En primer lugar, los órganos abdominales pueden presionar simplemente sobre el recto, especialmente cuando el cuerpo está en bipedestación. Esto puede estimular la expansión del supositorio y promover la absorción. La segunda fuente de presión es la movilidad de los músculos de la pared rectal, que puede originarse a partir de los complejos motores normales del colon. Éstos son ondas de contracciones que pasan a lo largo de la pared del colon en dirección caudal y se asocian con la presencia de residuos de comida en el colon.

En contraste con la parte superior del aparato digestivo, en el recto no existe actividad esterasa o peptidasa, lo que produce una estabilidad mucho mayor de los fármacos peptídicos. La administración de estos fármacos utilizando la vía rectal o vaginal ha sido satisfactoria, pero sólo cuando se utilizan simultáneamente intensificadores de la absorción, como los surfactantes. Todos los tipos de surfactantes parecen servir de promotores, aunque el más potente de todos ellos parece ser el polioxietileno lauril alcohol éter. Una desventaja importante de estos intensificadores, sin embargo, es que producen con el tiempo irritación de la mucosa rectal; son necesarios intensificadores menos irritantes para explorar este área interesante en mayor profundidad.

Formulación de los supositorios

Los supositorios se utilizan principalmente, pero no exclusivamente, para la administración de fármacos por vía rectal. La aplicación a través de otras vías, como la vagina, es menos común, pero su uso es característico para el tratamiento de las infecciones locales. Los demás productos tipo supositorio que se usan a través de otros orificios corporales, por ejemplo la oreja, la nariz y la uretra son muy raros y no se comentan aquí. Otras presentaciones alternativas que pueden usarse por vía rectal o vaginal son las pastillas, cápsulas, pomadas y enemas. Éstas se comentarán más adelante y nos centraremos primero en los supositorios rectales. Los supositorios se formulan en tamaños y formas diferentes (normalmente de 1-4 g). Su contenido de fármaco varía ampliamente, de menos del 0,1% hasta casi el 40%. Se puede encontrar una descripción más detallada, junto con los métodos de preparación, en *Pharmaceutical Practice* (Winfield y Richards, 1998). Generalmente el supositorio consta de un vehículo en el cual se incorpora el fármaco y en algunos casos se añaden aditivos.

El vehículo (base del supositorio)

Se usan actualmente dos clases principales de vehículos, las bases grasas tipo glicerina y las bases hidrosolubles. Aunque no se ha encontrado el vehículo ideal, la gran variedad de bases disponibles permiten una elección bien medida para cada fármaco que tenga que formularse como supositorio.

La elección de la base óptima requiere mucha experiencia práctica y actualmente sólo se basa en parte en datos científicos sólidos. Nos queda aún mucho por aprender en este campo. Sin embargo, pueden ofrecerse algunas pautas generales.

Requisitos del vehículo. No hay duda de que un supositorio debe derretirse o disolverse en (y mezclarse con) el volumen disponible de líquido rectal después de su introducción en el cuerpo. Para las bases grasas esto significa que tengan un rango de fusión inferior de aproximadamente 37 °C (se debe recordar que la temperatura del cuerpo puede bajar hasta sólo 36 °C por la noche). El rango de fusión debe ser lo bastante pequeño como para permitir la solidificación rápida después de la preparación del supositorio, evitando la separación y aglomeración de las partículas del fármaco en suspensión, especialmente aquellas de densidad alta. Cuando la velocidad de solidificación es alta pueden aparecer fisuras, especialmente cuando se aplica un enfriamiento rápido. Por otro lado, el rango de fusión debe ser suficientemente grande como para permitir una preparación fácil, que a escala industrial puede llevar un tiempo considerable.

Durante la solidificación un supositorio debe mostrar una contracción de volumen suficiente como para poder sacarlo del molde o la forma de plástico. La viscosidad de la base líquida tiene una función importante tanto desde el punto de vista tecnológico como del biofarmacéutico. Durante la preparación, la viscosidad determina el flujo de entrada en los moldes, pero también la separación de las partículas del fármaco. Claramente tiene que encontrarse un punto de compromiso. Durante y después de la fusión en la cavidad rectal, la masa del supositorio se verá forzada a extenderse a lo largo de la superficie de absorción y esta velocidad puede depender en parte de la viscosidad. Las partículas de un fármaco que tengan que ser transportadas a través de la base del supositorio hasta la superficie de contacto con el líquido rectal y tengan que atravesarla para ser liberadas, evidentemente también encontrarán que la viscosidad es un factor determinante de este viaje.

Una buena base de supositorio además debe ser estable química y físicamente durante su almacenamiento como producto virgen y después de convertirse en un supositorio. No debe tener incompatibilidades con las moléculas de los fármacos y debe permitir la liberación óptima del fármaco que contenga.

Claramente esta lista de requisitos no puede cumplirse siempre por completo y a menudo lo más que puede alcanzarse es un compromiso aceptable.

Vehículos grasos. Los vehículos grasos en uso en nuestros días son casi exclusivamente semi o completamente sintéticos. Ya no se usa la manteca de cacao debido a sus muchas desventajas, como su comportamiento polimorfo, su contracción insuficiente con el enfriamiento, su punto de ablandamiento bajo, su inestabilidad química, su mala capacidad de absorber agua y su precio.

Los vehículos grasos de tipo semisintético (algunas veces llamados ***adeps solidus***) tienen pocos o ninguno de los problemas mencionados anteriormente. La comparación se muestra en la Tabla 34.2.

La composición general de ambos tipos es una mezcla de triglicéridos con ácidos C_{12}-C_{18}. En los vehículos semisintéticos los ácidos son saturados, mientras que la manteca de cacao contiene una cantidad considerable de ácido oleico insaturado (véase el número del yodo en la tabla, que para los fármacos reductores debe ser <0,5). La presencia de ácido oleico es casi exclusivamente responsable de las propiedades especiales de este vehículo. El rango de fusión de las bases semi(sintéticas) es normalmente de alrededor de 3 °C, mayor que el de la manteca de cacao; su contenido ácido es bajo (habitualmente <0,5), una de las razones por las que el envejecimiento de los supositorios de aminofilina es más lento cuando se utilizan en vehículos semi(sintéticos). El número hidróxilo de la tabla se refiere directamente a la cantidad de mono y diglicéridos presentes en la base grasa. Una cifra alta supone que su capacidad de absorber agua es alta. Esto puede llevar a un aumento de la velocidad de descomposición de fármacos que son fácilmente hidrolizables, como el ácido acetilsalicílico. Debe tenerse en cuenta que esta capacidad podría llevar a la formación de una emulsión agua/grasa en el recto, que generalmente debe evitarse debido a su muy baja velocidad de liberación del fármaco. Una ventaja de tener un número hidróxilo alto es el gran rango de fusión y solidificación, que facilita la fabricación.

Vehículos hidrosolubles. Los vehículos hidrosolubles (o mezclables) son mucho menos utilizados, por razones que se discuten después. Comprenden las bases clásicas de glicerol-gelatina o jabón, que se utilizan exclusivamente como laxantes o en el tratamiento vaginal.

Se utilizan también los macrogoles. Éstos son mezclas de polietilenglicoles de diferente peso molecular. El punto de fusión es muy superior a la temperatura corporal, lo que permite que se mezclen con el líquido rectal. El volumen de líquido rectal (1-3 ml) es demasiado bajo como para conseguir una disolución verdadera. Debido a su alto punto de disolución son especialmente adecuados para su aplicación en climas tropicales, pero deben tenerse en cuenta varias desventajas. Son higroscópicos y, por tanto, atraen agua, produciendo una sensación dolorosa para el paciente. Puede ayudar a reducir este problema la incorporación de al menos un 20% de agua y humedecerlos antes de la inserción. Se han publicado un número considerable de incompatibilidades con diversos fármacos (p. ej., fenoles, sulfonamidas). Debido al carácter solubilizante de esta base (constante dieléctrica baja), los fármacos pueden tender a permanecer en la base y la liberación puede ser lenta.

Selección del vehículo. En la Tabla 34.3 se ofrece un resumen de los puntos más importantes para la selección de una base de supositorio. Los parámetros mencionados evidentemente no son independientes unos de otros y podría añadirse un parámetro interesante a esta lista, el volumen del supositorio. Normalmente los supositorios para adultos son de 2 ml y para niños de 1 ml. Se ha señalado que un volumen mayor puede provocar una reacción de la pared rectal, ayudando así a extender el supositorio sobre un área mayor. En efecto, el aumento en el volumen de, por ejemplo, los supositorios de paracetamol, produce una absorción más rápida y más completa del fármaco.

El fármaco

La Tabla 34.4 enumera los factores relacionados con el propio fármaco que pueden influir en la calidad de los supositorios.

Solubilidad del fármaco en el vehículo. La solubilidad del fármaco en el vehículo es de especial interés desde el punto de vista biofarmacéutico, ya que determina directamente el tipo de producto, un supositorio de solución o de suspensión. La solubilidad del fármaco en el líquido rectal determina la concentración máxima alcanzable y en consecuencia la fuerza impulsora de la absorción. Cuando un fármaco tiene un coeficiente de partición entre vehículo y agua alto, es pro-

Tabla 34.2 Algunas propiedades de las bases grasas de los supositorios

	Rango de disolución (°C)	Contenido ácido	Número hidróxilo	Número yodado
Manteca de cacao	31-24	<5	0	34-38
Adeps solidus	33-37,5	<2	<5-30	<3

Tabla 34.3 Parámetros de formulación de las bases de los supositorios

Composición
Comportamiento de fusión
Propiedades reológicas

Tabla 34.4 Factores relacionados con el fármaco

Solubilidad en agua y en el vehículo
Propiedades de superficie
Tamaño de la partícula
Cantidad
pK_a

bable se encuentre en solución en un grado apreciable (o completamente) en el vehículo. Esto generalmente significa que su tendencia a salir del vehículo será pequeña y por tanto la velocidad de liberación en el líquido rectal será baja. Esto es obviamente malo para conseguir una absorción rápida. Por otro lado, se requiere una cierta liposolubilidad para la penetración a través de la membrana rectal (véase antes, bajo el epígrafe Absorción de los fármacos en el recto). Normalmente se consigue un equilibrio óptimo entre estos dos requisitos utilizando las reglas enumeradas en la Tabla 34.5. Esta tabla asume que la liberación desde el supositorio es el paso limitante. Por tanto, la tendencia a permanecer en la base del supositorio debe reducirse tanto como sea posible (reglas 1 y 2). Cuando tanto la solubilidad en grasa como en agua son bajas no puede darse una regla definida. Podría suceder que la velocidad de disolución se convirtiera en el paso limitante, y parecería entonces aconsejable usar partículas micronizadas del fármaco.

Debe establecerse como regla general que los supositorios tipo emulsión (w/o) son muy desaconsejables. La transferencia de las moléculas del fármaco presentes en forma disuelta en la fase interior será muy lenta y por tanto la absorción se verá muy retrasada.

Parece lógico que la primera elección de una formulación fácilmente fuera una forma de fármaco hidrosoluble dispersada en una base grasa. Esto pone un énfasis especial en la hidrosolubilidad de los fármacos y las formas de mejorarla. Debe considerarse a este respecto la función del pK_a. Para un comentario más detallado de estos puntos, véanse los Capítulos 2, 3, 8 y 17.

Propiedades de superficie. Las propiedades de superficie de las partículas del fármaco también son importantes, ya que estas partículas se transferirán de una fase a otra (véase Figura 34.2). Esto ocurre primero cuando el fármaco se pone en contacto con el vehículo y tiene que desplazarse el aire de su superficie. Si no se consigue esto las partículas pueden formar aglomerados, lo que afecta adversamente a la uniformidad del contenido final, porque crea una mayor tendencia a la separación. Si se ha humedecido el vehículo, será preciso su desplazamiento por el líquido rectal para permitir la disolución del fármaco, un requisito previo a la absorción.

Tabla 34.5 Solubilidad del fármaco y formulación de supositorios

Solubilidad en		
Grasa	Agua	Elección de la base
Baja	Alta	Base grasa (regla 1)
Alta	Baja	Base acuosa (regla 2)
Baja	Baja	Indeterminada

Ésta es la razón por la que se han intentado añadir surfactantes a la formulación (véase debajo).

Tamaño de la partícula. El tamaño de la partícula del fármaco es un parámetro importante, tanto tecnológica como biofarmacéuticamente. Para evitar la sedimentación excesiva durante o después de la preparación debe limitarse el tamaño de las partículas. Los datos disponibles en la bibliografía no nos permiten definir un límite exacto; sin embargo, se sugiere, aunque no es obligatorio, usar partículas menores de aproximadamente 150 μm.

Por supuesto, se asume que no se produce ninguna aglomeración. A menor tamaño de las partículas, menor irritación mecánica producirán al paciente (especialmente las <50 μm) y mayor velocidad de disolución tendrán, y por tanto los fármacos con baja solubilidad en agua se dispensarán en partículas pequeñas, preferiblemente micronizadas. Sin embargo, hay que ser consciente de la mayor tendencia de estas partículas a aglomerarse como consecuencia de un aumento de las fuerzas de van der Waals. También deben evitarse, si es posible, las operaciones innecesarias de reducción del tamaño.

Existen buenos datos que indican que la reducción del tamaño no es buena para todos los fármacos. Se ha visto, especialmente con los fármacos fácilmente hidrosolubles, que las partículas grandes alcanzan concentraciones en sangre mayores o al menos equivalentes a las de las partículas pequeñas. Esto llevaría a la idea de usar partículas de tamaño entre 50-100 μm. El límite inferior de 50 μm permite aumentar el transporte a través de un vehículo líquido (véase Figura 34.2) y el límite superior de 100 μm es una protección segura contra la sedimentación excesiva durante la preparación. Sin embargo, no tenemos una idea clara de a qué grupos de solubilidad se aplicaría esta regla. Por ejemplo, el paracetamol (solubilidad en agua de aproximadamente 15 mg/ml) alcanzó las mayores concentraciones en sangre cuando el tamaño de las partículas fue inferior a 45 μm.

También se debe tener en cuenta que la extensión de la masa del supositorio debe arrastrar a las partículas suspendidas a lo largo para aumentar al máximo la superficie de absorción. Para los compuestos pesados esto supone un problema evidente, aunque hasta ahora no existe ninguna prueba de que los fármacos orgánicos (cuya densidad normalmente es de 1,2-1,4 g/cm^3) sufran esta desventaja cuando se dispersan, por ejemplo, en partículas de 150 μm. Esto puede esperarse principalmente, pero hay que tener cuidado para evitar decisiones de formulación demasiado rápidas a este respecto.

Cantidad de fármaco. Un factor de complicación es la cantidad de fármaco presente en un supositorio. Si el número de partículas aumenta, aumentaría también la velocidad de formación de aglomerados, que dependerá mucho del tamaño de las partículas y de la presencia de aditivos. La teoría que describe los comportamientos de aglomeración de los sistemas de dispersión (teoría DLVO, véase Capítulo 6) puede aplicarse a los sistemas

no acuosos de los que estamos tratando, pero son necesarios ciertos refinamientos. Otra consecuencia de la presencia de partículas suspendidas es el aumento de la viscosidad de la base líquida. También en este caso dependemos ampliamente de los datos empíricos más que de las teorías. Parece, por tanto, aconsejable incluir una decisión sobre el tamaño de las partículas en el plan de desarrollo actual de una formulación en supositorios.

Otros aditivos

Por muy diversas razones, los formuladores de supositorios hacen uso de aditivos para mejorar sus productos. La mayoría de estos aditivos se apoya en datos empíricos y serán tratados en el volumen acompañante sobre la dispensación (en preparación). Los aspectos de dispensación incluyen las formulaciones para fármacos específicos que afectan al punto de fusión del supositorio, que puede reducirse (mediante un componente líquido soluble) o aumentarse (con una cantidad alta de un compuesto activo de fusión elevada). El punto importante a considerar en estas situaciones es la posible influencia de los cambios de la formulación sobre las características de liberación. Limitaremos aquí la discusión a los supositorios grasos, en los que esto tiene una función particular.

El añadir aditivos que aumentan la viscosidad (p. ej., óxido de silicona coloidal o monoestearato de aluminio, ambos aproximadamente al 1%-2%) creará un sistema parecido al gel, con una velocidad de liberación del fármaco más lenta. Los datos de la bibliografía no son consistentes en este punto. Esto puede establecerse con facilidad *in vitro*, pero no puede predecirse fácilmente si la liberación real *in vivo* se reducirá también, ya que la movilidad rectal en ciertos casos será capaz de vencer este problema. La adición de lecitinas es una posibilidad a tener en cuenta cuando se utilizan cantidades altas de fármaco sólido. La razón se encuentra claramente en una menor atracción entre las partículas de fármaco, alterando las propiedades de flujo de la dispersión en el sentido positivo.

La adición de agentes surfactantes se ha practicado extensamente, pero sigue siendo una gran fuente de incertidumbre. Cuando se utilizan estos compuestos para crear un sistema de emulsión (por tanto w/o) debe desaconsejarse con toda certeza, ya que la liberación será inaceptablemente lenta. Pero puede suceder, sin embargo, que los surfactantes actúen como agentes humectantes, lo que puede influir en la liberación en un sentido positivo, pero hasta ahora disponemos de poca información convincente que demuestre que la humectación (el desplazamiento de la base por líquido rectal) sea un problema real. Los surfactantes también pueden actuar como «desaglomeradores», que pueden evitar la formación de masa en el supositorio derretido, que a su vez frenaría con certeza la liberación del fármaco. Tampoco aquí pueden trazarse conclusiones firmes, ya que se han realizado muy pocos trabajos de investigación sobre la aglomeración en un medio no acuoso. La función de los surfactantes para mejorar la extensión tampoco se ha aclarado nunca y este factor está fuertemente relacionado con la movilidad rectal. Hay buenos indicios de que la presencia de surfactantes en una concentración mayor que la concentración micelar crítica puede retardar la liberación desde el supositorio.

El producto terminado

Fabricación

Los supositorios se fabrican tanto a pequeña escala en tandas de 10-20 o de forma (semi)automática en tandas de más de 20.000 por hora. Esencialmente, el modo de fabricación es similar en ambos casos e implica la fusión del vehículo, la mezcla del fármaco con el vehículo líquido, su paso a un molde, su enfriamiento hasta la solidificación y, si es necesario, el envasado en el contenedor final. Esto incluye varios procesos tecnológicos para los que se debe tomar en consideración la teoría relevante (véase, por ejemplo, Capítulo 13 para la mezcla de semisólidos). La mayoría de los supositorios se envasa hoy día de forma individual en un paquete de plástico (PVC) o de papel de aluminio. Los requisitos para conseguir una buena protección contra la humedad y el oxígeno pueden deducirse de las necesidades individuales de cada fármaco y las propiedades del material de envasado.

Control de calidad

En la Tabla 34.6 se ofrece una lista de las propiedades que se deben controlar.

El ***aspecto*** de un supositorio incluye su olor, color, superficie y forma. Éstas se controlan organolépticamente y se discutirán en el volumen acompañante (en preparación). Los requisitos sobre el ***peso*** y la ***desintegración*** figuran en las farmacopeas nacionales y europeas. El comportamiento de fusión y disolución se refleja de hecho en la prueba de desintegración. Disponemos de muchos otros métodos, pero ninguno de ellos ha demostrado ofrecer una información más

Tabla 34.6 Parámetros de control de los supositorios

Apariencia
Peso
Desintegración
Comportamiento de fusión (disolución)
Fuerza mecánica
Contenido de ingrediente activo
Liberación

relevante. El método de la *European Pharmacopoeia* ha demostrado ser bastante insensible y no se debe dar demasiado valor al hecho de superar esta prueba.

La ***fuerza mecánica*** puede ser valiosa para evitar problemas con aquellas formulaciones en las que ha disminuido el rango de fusión. Esto puede medirse de varias formas, incluyendo el uso de un medidor de fuerza de aplastamiento de tabletas.

No se han publicado requisitos oficiales hasta ahora en relación con la ***uniformidad del contenido***. Sin embargo, se ha demostrado que esto podría ser un problema en la fabricación semiautomática de partidas de pocos kilogramos, cuando, debido especialmente a un mezclado a veces defectuoso, la uniformidad del contenido es insuficiente. La mayoría de estos problemas podrían resolverse prestando una atención cuidadosa al diseño y el control de los aparatos de llenado. Sin embargo, el comienzo y el final del proceso de producción todavía consigue malos resultados, precisando cierto grado de rechazo.

Liberación del fármaco desde el supositorio

Quizás el hecho más importante a tener en cuenta es que para el paciente las características de liberación son el paso determinante del éxito del tratamiento. Lo que realmente se busca es una biodisponibilidad óptima (para más detalles véase Parte tres), lo que para el formulador se traduce en asegurar una liberación óptima y reproducible *in vivo*.

Como hay muy pocas formas para obtener información sobre la liberación *in vivo*, normalmente ésta tendrá que interpretarse a partir de la liberación *in vitro*, lo que introduce el problema de la correlación *in vitro*/*in vivo*. El conocimiento actual no permite elegir un método *in vitro* que tenga un poder predictivo alto de la actuación *in vivo*. Ciertos aspectos pueden, sin embargo, discutirse para dar algunos datos útiles a este respecto. La Tabla 34.7 enumera los parámetros que tienen que examinarse para medir la liberación de un supositorio *in vitro*.

La ***temperatura*** elegida para probar las formulaciones rectales se define fácilmente como la temperatura corporal. Aunque para la mayoría de las propuestas prácticas ésta puede establecerse en 37 °C, esta temperatura no sirve para probar los supositorios especialmente grasos. La mayoría de los vehículos disponibles tienen un rango de disolución menor de 37 °C, pero esto no significa necesariamente que su viscosidad a 37 °C sea la misma. Como la temperatura del cuerpo puede bajar hasta sólo 36 °C por la noche, esto implica que la velocidad de liberación a 37 °C puede ser una sobrestimación. También la comparación de bases a 37 °C puede dar lugar a conclusiones erróneas. La temperatura a la que se realiza la prueba podría ser crucial, especialmente cuando el supositorio ha envejecido. Por tanto, debe prestarse una atención especial a la temperatura de prueba verdadera.

En la disposición mostrada en la Figura 34.3 la temperatura en la superficie de la capa de agua dentro del tubo, en la que se introduce el material líquido del supositorio, puede estar unos pocos grados por debajo de la temperatura total. Este problema se elimina aquí mediante la elección de la dimensión correcta y el cierre del tubo por su parte superior.

El ***área de contacto*** en el recto sobre la que se produce la extensión del supositorio no puede estandarizarse sin introducir una sobre estimación o una infraestimación. En la Figura 34.3 el área es relativamente

Tabla 34.7 Parámetros de liberación *in vitro*

Temperatura
Área de contacto
Medio de liberación
Movimientos
Membranas

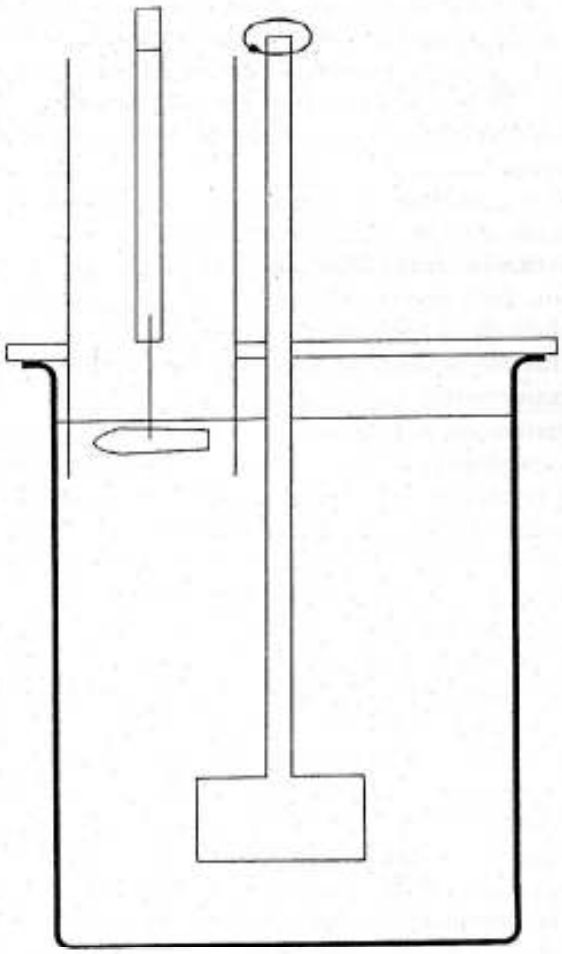


Figura 34.3 Aparato de tubos para la prueba de sedimentación controlada de liberación de los supositorios.

pequeña (de aproximadamente 10 cm^2) comparada con la superficie total del recto (aproximadamente 300 cm^2). Este tipo de aparatos, por tanto, están pensados para ser utilizados sólo en estudios comparativos y no para una simulación completa *in vivo*. Hasta el momento no disponemos de ningún método que imite con precisión la situación *in vivo*.

Otro parámetro a considerar es el ***medio de liberación.*** Como no disponemos de suficiente información sobre la composición y estructura verdaderas del líquido rectal, normalmente se elige un volumen de agua o de solución tampón relativamente grande. Como el paso limitante de la velocidad de biodisponibilidad de los supositorios grasos suele ser la liberación del fármaco desde el supositorio, parece suficientemente razonable no incluir mucinas que controlen la viscosidad *in vivo*. El gran volumen que se usa en la mayoría de los métodos *in vitro* no sería tampoco tan importante. Más difícil es escoger un tampón y especialmente su fuerza, ya que se sabe poco sobre este factor *in vivo* (véase antes). Para los vehículos hidrosolubles el problema es aún mayor y esencialmente no se ha encontrado una solución ideal todavía al problema de la selección del volumen y composición del medio de liberación. Se ha producido cierta expectación en la incorporación de una u otra forma de una medida de la ***presión*** en la prueba de liberación. Está claro que la movilidad rectal existe y que puede influir en la biodisponibilidad, pero todavía no está claro cómo incorporar este hecho al diseño de una prueba de liberación. Se han hecho varios intentos, pero no se ha encontrado una respuesta concluyente.

Muy a menudo se han utilizado ***membranas*** en las pruebas de liberación, normalmente para envolver el supositorio en un volumen pequeño del medio de liberación. Esto tiene la enorme desventaja que la liberación medida en el compartimiento externo no es igual a la liberación verdadera que tiene lugar en el compartimiento interno. La mayoría de los resultados publicados no tienen en cuenta que la membrana puede producir una resistencia al paso de las moléculas del fármaco y que la liberación exacta puede estar infraestimada. Mediante un procedimiento de cálculo es posible obtener la liberación verdadera si pueden cumplirse ciertas condiciones. Parece aconsejable, sin embargo, evitar las membranas en las pruebas de liberación, siempre que sea posible.

La validación verdadera exacta de las pruebas de liberación *in vitro* sigue siendo la actuación *in vivo*. Existen varias posibilidades para obtener dichos datos. La determinación de la biodisponibilidad debe considerar tanto la velocidad como el grado de la absorción. Siempre que sea posible estos datos deben obtenerse en seres humanos, ya que actualmente no disponemos de ningún modelo animal lo suficientemente fiable. Para una discusión más detallada sobre los aspectos generales de la prueba de biodisponibilidad y las correlaciones *in vitro/in vivo*, véase Capítulo 18.

Formulaciones rectales diferentes de los supositorios

Aparte de los supositorios, pueden utilizarse muchas formulaciones para la administración rectal de fármacos. Para el tratamiento de molestias ***locales,*** como las hemorroides, se utilizan mucho las pomadas grasas. En el tratamiento de la rectocolitis se utilizan los enemas de volumen grande, por ejemplo 100 ml. Esto permite al fármaco alcanzar la parte superior del recto y el colon sigmoide.

Para la administración ***sistémica*** de fármacos se utilizan formulaciones como las tabletas, las cápsulas y los microenemas. Las tabletas no son muy atractivas porque no se pueden desintegrar rápidamente debido a la escasa cantidad de agua presente en el recto. Pueden usarse tabletas que liberan CO_2 después de la inserción, estimulando de este modo la defecación.

Las cápsulas utilizadas para alcanzar un efecto sistémico normalmente están llenas de una solución o suspensión del fármaco en aceite vegetal o parafina. Dichas cápsulas son principalmente de tipo blando. La experiencia con esta formulación es limitada, pero no parecen existir diferencias llamativas en la biodisponibilidad entre las cápsulas rectales y los supositorios grasos.

Los microenemas son soluciones o dispersiones del fármaco en un volumen pequeño (aproximadamente 3 ml) de agua o aceite vegetal. Se suelen suministrar en un recipiente pequeño de plástico equipado con un tubo de aplicación. Después de la inserción del tubo, el recipiente se vacía por compresión del bulbo. La ventaja de este sistema de administración es obvia, ya que no es necesario el proceso de disolución antes de que empiece la liberación del fármaco, si se utiliza como vehículo el agua. Se han obtenido muchos resultados buenos con los fármacos liberados en microenemas, pero esta forma todavía es de aplicación limitada por su coste relativamente alto comparado, por ejemplo, con los supositorios. Además, los pacientes no pueden administrárselos por sí mismos con facilidad y es bastante difícil la administración del contenido total del recipiente de plástico.

ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA VAGINAL

Administración de fármacos por vía vaginal

La vía vaginal se utiliza principalmente para conseguir efectos locales, por ejemplo en el caso de las infecciones por *Trichomonas* y *Candida*. Algunos fármacos, sin embargo, se administran vaginalmente para alcanzar efectos sistémicos. En algunos casos los fármacos administrados por vía intravaginal tienen una mayor biodisponibilidad que por vía oral, porque el fármaco entra inmediatamente en la circulación sistémica sin pasar el metabolismo del hígado (como sucede con los fármacos absorbidos en la parte baja del recto).

La pared vaginal es muy adecuada para la absorción de fármacos de uso sistémico, ya que contiene una amplia red de vasos sanguíneos. Sin embargo, hoy día son pocos los fármacos que se administran por esta vía. Entre ellos están los estrógenos y los análogos de las prostaglandinas, que normalmente se administran como cremas vaginales o hidrogeles. Durante algunos años se ha usado la progesterona en óvulos vaginales (pesarios) y se han obtenido mejores resultados con esta vía que con la oral.

Formulación de las presentaciones vaginales

Se han aplicado vaginalmente muchos tipos de presentaciones diferentes, por ejemplo tabletas, cápsulas, pesarios, soluciones, sprays, espumas, cremas y pomadas. Debido al bajo contenido de humedad en condiciones fisiológicas normales, se han usado aditivos para mejorar la desintegración de las tabletas vaginales, por ejemplo bicarbonato junto con un ácido orgánico, que produce la liberación de CO_2. Un buen sustrato para las tabletas vaginales es la lactosa, ya que es un sustrato natural de la microflora vaginal, que convierte la lactosa en ácido láctico, dando lugar a un pH de 4-4,5.

Los óvulos vaginales (pesarios) se preparan principalmente con bases de glicerol-gelatina, ya que esta mezcla se tolera bien. Los polietilenglicoles se usan menos porque favorecerían la irritación. Tampoco se usan mucho los excipientes grasos. La mayoría de las formas de administración por la vía vaginal necesitan un dispositivo auxiliar para conseguir su inserción profunda.

BIBLIOGRAFÍA

de Blaey, C.J. and Polderman, J. (1989) Rationales in the design of rectal and vaginal delivery forms of drugs. In: *Drug Design*, Vol. 9 (ed. E.J. Ariëns). Academic Press, New York, pp. 237–266.

de Boer, A.G., Molenaar, F., de Leede, L.G.J., Breimer, D.D. (1982) Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinetics*, 7, 285–311.

Müller, B. (ed) (1986) *Suppositorien*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Rytting, J.H. (1990) Rectal route of peptide and protein delivery. In: *Peptide and Protein Drug Delivery* (ed. V.H. Lee). Marcel Dekker, New York, pp 579–594.

Thoma, K. (1980) *Arzneiformen zur rectalen und vaginalen Applikation*. Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Frankfurt am Main, Germany.

Tondury G. (1981) *Angewandte und Topographische Anatomie*, 5th edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Winfield, A.J. and Richards, R.M.E. (1998). *Pharmaceutical Practice*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

35
Administración de proteínas farmacéuticas

Daan Crommelin, Ewoud van Winden y Albert Mekking

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción 544
Estructura de las proteínas 544
Fuentes de las proteínas farmacéuticas 545
Dificultades específicas 545

Formulación de las proteínas farmacéuticas para su administración parenteral 545
Aspectos relacionados con la estabilidad 545
Inestabilidad física 545
Inestabilidad química 547
Excipientes utilizados 547
Requisitos microbiológicos 548

Técnicas analíticas para la caracterización de las proteínas 549

Administración de las proteínas farmacéuticas 550
Vías de administración 550
Control de la liberación 551

Conclusiones 553

Bibliografía 553

INTRODUCCIÓN

Estructura de las proteínas

Las proteínas farmacéuticas están compuestas por cadenas de aminoácidos (estructura primaria). Para poseer actividad farmacológica, esta secuencia de aminoácidos debe formar una estructura tridimensional establecida. Partes de la proteína se pliegan en estructuras bien definidas y localmente identificables como hélices α o láminas β (estructuras secundarias). La estructura global (terciaria) de la proteína depende de la posición correcta de las distintas subunidades interrelacionadas. En algunos casos, las moléculas de proteínas individuales forman una estructura cuaternaria, en la que esas diferentes moléculas individuales establecen interacciones para dar lugar a una estructura mayor y bien definida (p. ej., la hemoglobina).

La formación y la estabilidad de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias depende de interacciones físicas relativamente débiles (p. ej., interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas) y no de enlaces químicos covalentes. La energía de repulsión entre las porciones apolares de las proteínas y el agua es la responsable de las interacciones hidrófobas. Las fuerzas físicas que intervienen son relativamente lábiles, lo que significa que la estructura proteica puede cambiar con facilidad, con modificaciones o incluso pérdida de las características farmacológicas.

Las cadenas de aminoácidos pueden modificarse por enlace convalente con otros fragmentos no aminoácidos, como azúcares (glucoproteínas), fosfato o grupos sulfato. En especial, la porción glúcida es a menudo una parte importante del peso molecular de la (gluco)proteína. Estos grupos pueden ser esenciales para el efecto farmacológico de la proteína terapéutica, no sólo en el momento en que actúa sobre sus receptores, sino también proporcionando el perfil farmacocinético adecuado.

Las moléculas proteicas farmacéuticas son grandes y su transporte por difusión a través de las barreras epiteliales, como las del aparato gastrointestinal, es lento, salvo que dispongan de moléculas transportadoras

específicas. Además, las condiciones del medio existentes en la luz del aparato digestivo son muy hostiles a estas proteínas, por lo que su degradación (enzimática) ocurre con gran rapidez. En consecuencia, casi todas las proteínas farmacéuticas se administran por vía parenteral (es decir, por inyección). Las vías de administración alternativas se tratarán más adelante en este capítulo.

La conservación de la integridad de estas grandes moléculas es esencial para garantizar un efecto terapéutico óptimo y minimizar los efectos de inducción de respuestas inmunitarias no deseadas. Una respuesta inmunitaria puede neutralizar la actividad terapéutica en los tratamientos crónicos y provocar graves efectos secundarios. La estabilidad de las proteínas se refiere tanto a su estructura química como a la física. En las cadenas de aminoácidos existen muchos grupos funcionales susceptibles de degradación química y la estructura tridimensional óptima sufre alteraciones irreversibles con gran facilidad (p. ej., por calor, por cambios del pH o de la fuerza iónica). Más adelante se expondrán algunos sistemas analíticos destinados a controlar la estructura de las proteínas.

El período de conservación preferido para los productos farmacéuticos es, como mínimo, de 2 años. La mayor parte de las proteínas se degradan con demasiada rapidez cuando se formulan como soluciones acuosas, incluso aunque se conserven en un frigorífico. Por tanto, han de guardarse como formas secas y reconstituirse antes de su administración. Estas delicadas estructuras suelen liofilizarse (véase Capítulo 26). Se ha demostrado que la elección del excipiente adecuado (p. ej., lioprotectores) es de capital importancia.

Fuentes de las proteínas farmacéuticas

En la actualidad, casi todas las proteínas utilizadas en terapéutica o que están en fase de desarrollo se generan mediante la tecnología del ADN recombinante o de los hibridomas (biotecnología o productos biotecnológicos). Como ejemplos, pueden citarse la insulina humana, la eritropoyetina, los anticuerpos monoclonales, las citocinas y los interferones. Todas estas sustancias se producen en cultivos celulares de células procarióticas o eucarióticas, que varían desde *Escherichia coli* a células de mamífero, como las de ovario de hámster chino, o en animales transgénicos. Los ejemplos citados pueden hacer pensar que muchas de las proteínas farmacéuticas son, esencialmente, sustancias endógenas. Sin embargo, varios de los productos biotecnológicos utilizados en la actualidad no son idénticos a sus homólogos endógenos. Por ejemplo, los patrones de glucosilación de la forma recombinante pueden producirse de manera reproducible a gran escala, pero no son exactamente iguales a los de los productos endógenos. Se han llevado a cabo grandes estudios clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de estos productos.

El aislamiento de la proteína expresada a partir del medio de cultivo es un proceso de varias fases en el que intervienen pasos distintos (cromatografía/filtración). Ello obliga a desarrollar un protocolo de purificación «hecho a la medida» de cada proteína, con el fin de eliminar las impurezas y mantener al mismo tiempo la integridad de la molécula.

La mayoría de los fármacos proteicos son moléculas obtenidas mediante biotecnología, pero existen algunas proteínas de gran importancia terapéutica que se aíslan de la sangre del hombre o de los animales. Entre ellas se encuentran la albúmina, ciertos factores de la coagulación de la sangre (como el factor VIII, que se obtiene a partir de sangre de donantes voluntarios) y antisueros de pacientes o animales, como el caballo o la oveja. También en estos casos es necesario desarrollar protocolos especiales de purificación en los que presta una importancia especial a la reducción de la contaminación viral (véase más adelante).

Dificultades específicas

Es evidente que las proteínas farmacéuticas plantean dificultades especiales en cuanto a su formulación. Son moléculas grandes y delicadas con muchos grupos funcionales. Su estructura, estabilizada mediante uniones físicas relativamente débiles, puede alterarse con facilidad y de manera irreversible. *In vivo*, esta alteración puede afectar directamente a su interacción con el receptor, cambiar las características farmacocinéticas, por ejemplo su eliminación, o hacerlas inmunógenas. Además, su ritmo de penetración a través de los epitelios es muy lento, salvo que existan las moléculas transportadoras adecuadas. Por tanto, las proteínas farmacéuticas suelen administrarse por vía parenteral.

En las secciones siguientes se tratarán con mayor detalle varios de estos aspectos.

FORMULACIÓN DE LAS PROTEÍNAS FARMACÉUTICAS PARA SU ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Aspectos relacionados con la estabilidad

En la introducción a este capítulo se comentó que las proteínas farmacéuticas son moléculas de alto peso molecular constituidas por aminoácidos, sensibles a la degradación y caracterizadas por una estructura tridimensional específica. En la Tabla 35.1 se enumeran las vías de degradación de las proteínas.

Inestabilidad física

La velocidad de degradación depende de las condiciones ambientales, por lo que el formulador debe seleccionar con gran cuidado las condiciones idóneas para una estabilidad óptima. Por ejemplo, las temperaturas elevadas pueden desnaturalizar las proteínas que se

Tabla 35.1 Vías de degradación de las proteínas

Fragmentación

H_2N — Lys — Ala — COOH → H_2N — Lys + Ala — COOH

Isomerización

Aminoácido forma L → aminoácido forma D

Desaminación

H_2N ..... Asn ..... COOH → H_2N ..... Asp ..... COOH + $-NH_2$

Oxidación

H_2N ..... Met ..... COOH → H_2N ..... Met(=O) ..... COOH

Desorden de puentes disulfuro

H_2N ..... Cys ..... Cys ..... Cys ..... COOH ⟷ H_2N ..... Cys ..... Cys ..... Cys ..... COOH

H_2N ..... Cys ..... Cys ..... Cys ..... COOH

Oligomerización

n(H_2N ..... Cys ..... Cys ..... COOH) → n(H_2N ..... Cys ..... Cys ..... COOH)

n(H_2N ..... Cys ..... Cys ..... COOH)

Agregación

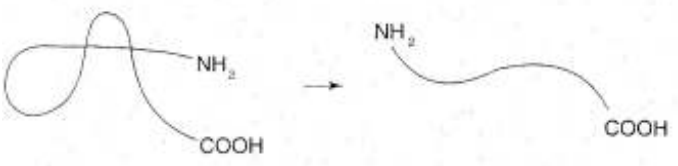
n(H_2N ..... COOH) → (H_2N ..... COOH)$_n$

Formación de enlaces cruzados

n(H_2N ..... COOH) → H_2N ..... COOH

H_2N ..... COOH

Desnaturalización



encuentran en solución acuosa. Conviene señalar que también las temperaturas bajas inducen la desestabilización. Además, la adsorción del monómero proteico sobre las paredes del envase inicia a menudo la agregación de las moléculas. Las proteínas pueden agregarse asimismo con la agitación o la exposición a fuerzas de cizallamiento. En estas circunstancias, las porciones hidrófobas de la molécula quedan expuestas a una superficie de contacto hidrófoba (aire/agua), la proteína se despliega y se produce su agregación.

Inestabilidad química

Dada la gran cantidad de aminoácidos implicados, resulta difícil evitar por completo todas las reacciones de degradación química. El formulador debe considerar las vías de degradación química más importantes en cada caso. En condiciones neutras, los enlaces peptídicos entre los aminoácidos son estables y sólo los que se establecen entre asparagina y glicina o prolina son relativamente lábiles.

La desaminación es una vía de degradación muy frecuente en el agua. Los aminoácidos que pueden desaminarse son la asparagina y la glutamina. La cinética de la reacción de desaminación depende del pH y de los aminoácidos vecinos.

La oxidación no se limita a la metionina y la cisteína (Tabla 35.1), pues también la histidina, el triptófano y la tirosina son sensibles a las reacciones de oxidación. Éstas pueden ser catalizadas por cantidades residuales de metales de transición ionizados. Un medio oxidante puede hacer también que las unidades libres de cisteína formen o desordenen los enlaces disulfuro.

Los aminoácidos naturales se encuentran en forma L. Sin embargo, es posible la isomerización a la forma D, con el consiguiente cambio estructural de la proteína.

La elección incorrecta de excipientes puede producir también reacciones de degradación. Por ejemplo, a menudo se utilizan azúcares como excipientes (Tabla 35.2), pero los azúcares reductores pueden reaccionar con los grupos amino primarios libres de la molécula proteica a través de la llamada reacción de Maillard (incluso en estado seco) para formar productos de reacción pardos. Por tanto, las formulaciones que contienen proteínas no deben tener azúcares reductores (p. ej., lactosa).

Excipientes utilizados

En la Tabla 35.2 se recogen los excipientes utilizados en las formas farmacéuticas parenterales que contienen proteínas. No siempre son necesarios todos los ingredientes enumerados, por ejemplo, la solubilidad en el agua de muchas proteínas farmacéuticas es suficiente, sobre todo cuando se trata de moléculas muy glucosiladas. En estos casos no es necesario añadir sustancias que potencien la solubilidad. Por otra parte, cuando se desea mejorar la solubilidad, lo primero que hay que considerar son las condiciones de pH adecuadas. La solubilidad de las proteínas depende de su carga neta. En general, y al igual que sucede con los fármacos de bajo peso molecular, las moléculas proteicas que no tienen carga (al pH de su punto isoeléctrico, p.i.e.) son las menos solubles en agua. Por tanto, la elección de unas condiciones de pH «alejadas» del p.i.e. puede favorecer la solución de la proteína (y resolver así el problema). Algunos aminoácidos (p. ej., arginina y lisina) aumentan la solubilidad de las proteínas y reducen las reacciones de agregación a través de mecanismos no bien conocidos. Los detergentes como los polisorbatos 20 y 80 o el dodecil sulfato sódico también pueden utilizarse para evitar la agregación. Estas sustancias impiden la adsorción de las proteínas a las superficies de contacto (aire/agua y envase/agua), evitando así el despliegue de la proteína inducido por la superficie. La albúmina sérica humana tiene una fuerte tendencia a adsorberse a las superficies de contacto, por lo que puede añadirse

Tabla 35.2 Excipientes utilizados en las formas farmacéuticas parenterales y sus funciones

Excipiente	Función	Ejemplos
Potenciadores de la solubilidad	Incrementar la solubilidad de las proteínas	Aminoácidos, detergentes
Antiadsorbentes/bloqueantes de la agregación	Reducir la adsorción y evitar la agregación	Albúmina, detergentes
Tampones	Estabilizar el pH	Fosfato, citrato
Conservantes	Inhibición del crecimiento en viales multidosis	Fenol, alcohol benzílico, compuestos orgánicos de Hg
Antioxidantes	Evitar la oxidación	Ácido ascórbico, sulfitos, cisteína
Estabilizadores durante la conservación (lioprotectores)	Conservación de la integridad en la forma seca	Azúcares
Compuestos osmóticos	Asegurar la isotonía	Azúcares, NaCl

a las formulaciones de proteínas terapéuticas como agente antiagregante.

Los metales pesados catalizan las reacciones de oxidación. Por tanto, para reducir la alteración oxidativa se utilizan agentes quelantes que se unen a los iones. Este sistema no podrá utilizarse si el ion metálico forma una parte integral de la estructura de la proteína, como sucede con los iones de cinc en las formulaciones de insulina o los de hierro en las de hemoglobina. En estos casos, para evitar la oxidación pueden añadirse antioxidantes como los sulfitos, que reducen la tendencia a la oxidación. Cuando se preparan viales para administraciones múltiples, es necesario añadir conservantes a la formulación. A este respecto, los más utilizados son el alcohol bencílico y el fenol.

Las soluciones proteicas acuosas tamponadas pueden permanecer estables durante 2 años, siempre que se conserven en frigorífico. Existen, por ejemplo, algunas formulaciones de anticuerpos monoclonales en solución acuosa, pero lo más frecuente es que la formulación se liofilice en viales para evitar su degradación y garantizar que el producto pueda reconstituirse con facilidad.

Durante la liofilización (Capítulo 26), el agua se elimina por sublimación. En el proceso de liofilización pueden distinguirse tres fases distintas. La primera es la congelación de la solución a una temperatura que suele ser de −35 a −40 °C para pasar después a la fase de sublimación con temperaturas de unos −35 °C y presión baja para extraer el agua congelada (fase 2); por último, se procede a la fase de secado secundario, en la que se elimina la mayor parte del agua residual. La presión debe mantenerse baja, pero la temperatura puede elevarse hasta unos 20 °C sin que la pasta porosa se colapse (véase más adelante). Para estabilizar el producto es necesario un lioprotector (p. ej., azúcar), ya que la eliminación del agua puede producir un efecto irreversible sobre la estructura de la proteína. Además, los azúcares lioprotectores facilitan la obtención de pastas porosas fácilmente reconstituibles.

La temperatura de congelación debe ser lo bastante baja como para que la solución acuosa con el azúcar y la proteína se convierta en cristal. La formación de cristales en las soluciones de azúcares suele producirse en torno a −30 °C. El proceso de sublimación puede iniciarse inmediatamente por debajo de la temperatura de transición a cristal, mediante la reducción de la presión en la cámara. El agua sublimada se recoge en un condensador en el que la temperatura es considerablemente más baja (en general −60 °C). Como la sublimación extrae una gran parte del calor latente en el sistema, la temperatura de los viales que contienen la solución proteica congelada disminuye incluso por debajo de la temperatura inicial, lo que reduce la velocidad de la sublimación y obliga a calentar los viales de forma controlada para mantenerlos a una temperatura tal que permita conservar su textura cristalina pero lo suficientemente alta para mantener una buena velocidad del proceso de sublimación.

No se conocen por completo los mecanismos de acción de los lioprotectores (azúcares no reductores), pero es posible que intervengan algunos de los siguientes:

- Los lioprotectores sustituyen el agua como agentes estabilizadores de la proteína («teoría de la sustitución del agua»).
- Los lioprotectores aumentan la temperatura de transición a cristal, evitando el colapso de la pasta porosa que retrasaría la extracción del agua de la pasta congelada (durante la liofilización) e interferiría con la rápida reconstrucción de la pasta liofilizada.
- Los lioprotectores reducen la velocidad del proceso de secado secundario y minimizan las probabilidades de secado excesivo del producto en la fase de secado secundario.

Requisitos microbiológicos

La vía habitual de administración de las proteínas farmacéuticas es la parenteral, lo que significa que el producto debe ser estéril. Además, los pasos de eliminación de los virus y pirógenos deben formar parte del protocolo de producción y purificación.

Las proteínas farmacéuticas no pueden esterilizarse en el autoclave, con gas ni con radiaciones ionizantes, ya que estos procedimientos alteran las moléculas. Ello impide esterilizar el producto final, lo que reduce las opciones sólo a la fabricación aséptica.

Todos los utensilios y componentes deben esterilizarse (con calor, radiación ionizante o filtración a través de membranas) antes de reunirlos en la formulación final para minimizar la carga biológica. Los productos proteicos se fabrican en condiciones asépticas en áreas de clase 100 (menos de 100 partículas menores de 0,5 μm por 0,028 m^3). Esta baja contaminación se logra filtrando el aire a través de filtros HEPA (filtros de aire muy eficientes para las partículas). Por último, el producto se introduce en los envases a través de filtros estériles con poros de 0,22 μm antes de taparlos o taparlos y liofilizarlos.

Las proteínas farmacéuticas proceden de organismos vivos. Los virus pueden introducirse en el producto bien por el uso de un medio de cultivo contaminado, bien a través de las células de producción (de mamífero) infectadas. Por tanto, es importante que los protocolos de fabricación y purificación incluyan pasos de descontaminación viral, con eliminación o inactivación de los posibles virus. El problema que se plantea cuando se opta por una técnica de inactivación es que el margen entre una inactivación viral satisfactoria y la conservación de la integridad de la estructura de la proteína farmacéutica es, a menudo, muy estrecho.

Los virus pueden eliminarse por filtración, precipitación o cromatografía, mientras que la inactivación se logra mediante un tratamiento con calor (pasteurización), radiación o agentes que inducen la formación de enlaces cruzados (p. ej., β-propiolactona). Como no existe un único proceso que garantice la eliminación

completa de los virus, es frecuente introducir varios pasos de descontaminación distintos en serie a lo largo del proceso de purificación y fabricación de la formulación final.

Como células productoras de las proteínas no glucosiladas suelen utilizarse células huéspedes gramnegativas, por ejemplo *E. coli*. Estas células gramnegativas contienen en sus membranas grandes cantidades de endotoxinas, que son lipoproteínas termoestables, anfipáticas y de carga negativa y que actúan como potentes pirógenos. Con el fin de cumplir los criterios de las farmacopeas, también hay que eliminar estos pirógenos, lo que se consigue, por ejemplo, con cromatografía de intercambio aniónico.

TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Garantizar la integridad de una proteína tiene la mayor importancia. Como ya se dijo, una molécula proteica es una estructura tridimensional compleja de aminoácidos, a menudo unidos a grupos sacáridos, de fosfato o de sulfato. La estructura total es la responsable del efecto farmacodinámico (p. ej., interacción con el receptor) y farmacocinético (p. ej., eliminación, acción en el lugar preciso). No es posible definir la estructura de una molécula proteica con la misma precisión que la de las moléculas pequeñas de bajo peso molecular, en las que una combinación de técnicas analíticas proporciona pruebas estructurales concluyentes.

Por tanto, para caracterizar de la forma más precisa posible a las proteínas se utiliza un conjunto de métodos farmacológicos, inmunológicos, espectroscópicos, electroforéticos y cromatográficos. En la Tabla 35.3 se recogen varias de las técnicas analíticas de uso habitual y la información que proporcionan.

La valoración de la calidad solía hacerse mediante pruebas funcionales *in vivo* (modelos animales pertinentes). Un ejemplo es la prueba de la insulina establecida en las farmacopeas: la caída de la glucemia en el conejo tras la inyección del producto insulínico en estu-

Tabla 35.3 Métodos para confirmar la estructura de las proteínas

Enfoque	Información obtenida
Pruebas *in vivo*, uso de animales de prueba	Efecto farmacológico
Pruebas *in vitro* (células sensibles)	Prueba funcional
Estudios inmunológicos	
ELISA	Interacción con un epítopo de la proteína
RIA	Interacción con un epítopo de la proteína
Enfoques analíticos	
Espectroscopia	
Espectroscopia UV	Estructura secundaria/terciaria
Fluorimetría	Estructura secundaria/terciaria
Espectroscopia CD	Estructura secundaria/terciaria
Espectroscopia infrarroja	Estructura secundaria/terciaria
Espectrometría de masa	Estructura secundaria/terciaria
Enfoques electroforéticos	
SDS-PAGE	Peso molecular
IEF	Punto isoeléctrico
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	
GP (permeación en gel)	Peso molecular/agregados
HI (interacción hidrófoba)	Interacciones hidrófobas
Cromatografía de afinidad	Interacción con ligandos específicos
IEC (intercambio iónico)	Patrones de carga
RP (fase inversa)	

CD, dicroísmo circular.
ELISA, análisis de inmunoadsorbencia ligado a enzimas.
IEC, cromatografía de intercambio iónico.
EIF, enfoque isoeléctrico.
HPLC, cromatografía líquida de alta resolución.
MALDI, ionización por desorción con láser asistida con matriz.
MS, espectrometría de masa.
RIA, radioinmunoanálisis.
SDS-PAGE, electroforesis en gel de dodecil sulfato sódico poliacrilamida.

dio. La sensibilidad de estas pruebas no es suficiente para identificar pequeños cambios de la estructura molecular ni para detectar los primeros productos de degradación; tampoco proporcionan información sobre aspectos como la posible capacidad inmunógena del producto. Las pruebas *in vitro*, como las utilizadas para valorar la actividad de las citocinas, aportan información sobre la actividad funcional de la molécula, pero no sobre su comportamiento farmacocinético ni sobre su capacidad inmunógena. Los análisis ELISA (análisis de inmunoadsorbencia ligada a enzimas) y RIA (radioinmunoanálisis) pertenecen a la clase de pruebas inmunológicas que permiten identificar la interacción de un anticuerpo monoclonal con una región epítopo de la proteína. Sin embargo, el resto de la molécula queda «sin sondar».

Las técnicas electroforéticas como la SDS-PAGE (electroforesis en dodecil sulfato sódico-gel de poliacrilamida) e IEF (enfoque isoeléctrico) son herramientas potentes para valorar la pureza del producto y proporcionan información sobre el peso molecular y el punto isoeléctrico (p.i.e.) de la proteína.

En la Tabla 35.3 se enumeran las técnicas cromatográficas que permiten dilucidar las características del producto. En especial, permiten identificar las impurezas y productos de degradación en sus primeras etapas. La cromatografía en gel separa sobre todo las sustancias según su peso molecular y es una técnica eficaz para controlar la formación de agregados. Las resinas de intercambio iónico separan a las sustancias según sutiles variaciones de los patrones de carga de las proteínas, por lo que se emplean para detectar los productos de la oxidación (p. ej., metionina) o desaminados (glutamina y asparagina transformadas). Las modernas técnicas de espectroscopia de masa como MALDI-TOF (ionización por desorción con láser asistido por matriz: tiempo de vuelo), análisis de espectroscopia de masa o una combinación de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con la espectroscopia de masa inducida por ionización con electronebulización proporcionan información detallada sobre la secuencia de aminoácidos y los patrones de glucosilación.

En conclusión, para garantizar la calidad de las proteínas farmacéuticas es necesario seguir un protocolo estricto que defina las líneas celulares de producción de proteínas utilizadas, la elección de las condiciones de los cultivos y del procesamiento posterior y de los procesos de llenado (secado) y acabado. Los métodos analíticos que confirmen la estructura de la proteína han de incluir siempre una larga lista de procedimientos, que van de las pruebas *in vivo* en animales a la información obtenida mediante tecnologías analíticas muy complejas.

Ninguna de estas pruebas bastan por sí solas; en conjunto, ofrecen más información pero sin alcanzar nunca una situación similar a la de muchas moléculas de bajo peso molecular en las que se obtiene una descripción completa del fármaco, incluidos los detalles sobre su perfil de impurezas.

ADMINISTRACIÓN DE LAS PROTEÍNAS FARMACÉUTICAS

Vías de administración

Como ya se dijo en la introducción de este capítulo, la biodisponibilidad obtenida mediante la administración oral de las proteínas farmacéuticas es muy escasa. Estas proteínas sufren una agresión enzimática en el aparato digestivo y, además, su penetración a través de la pared intestinal es lenta e incompleta. Las vacunas orales que contienen material antigénico proteico son una excepción a la regla general según la cual las proteínas no deben administrarse por vía oral. En el caso de las vacunas, incluso las concentraciones bajas absorbidas pueden ser suficientes para inducir una fuerte respuesta inmunitaria (tanto local como sistémica) en el tejido linfático situado inmediatamente por debajo del epitelio (placas de Peyer).

Cuando una proteína se administra por vía intravenosa, su eliminación del compartimiento sanguíneo puede ser rápida, con una semivida de minutos, o lenta, con una semivida de varios días. Un ejemplo de proteínas que se eliminan rápidamente es el activador tisular del plasminógeno (tPA), cuya semivida plasmática es de pocos minutos. Por el contrario, los anticuerpos monoclonales humanos tienen semividas del orden de días.

Los fármacos proteicos suelen administrarse por vía subcutánea o intramuscular. Se considera que estas vías son más cómodas para el paciente, con un proceso de inyección más fácil que el de la vía intravenosa. Tras la inyección intramuscular (IM) o subcutánea (SC), la proteína no desaparece de manera inmediata del compartimiento sanguíneo. Los estudios en los que se ha controlado el destino de una proteína tras su inyección SC demuestran que su paso a través de la barrera endotelial que rodea a los capilares locales del lugar de la inyección depende del tamaño. Si la proteína es demasiado grande, penetrará en el sistema linfático y será transportada por la linfa hasta la sangre. La Figura 35.1 muestra la relación entre el tamaño molecular y el drenaje linfático. Este drenaje linfático consume cierto tiempo, con el consiguiente retraso de aparición del efecto sistémico de la proteína. Además, ésta se encuentra expuesta al ambiente local en el que existen proteasas. Por tanto, es posible que la biodisponibilidad de los fármacos proteicos inyectados por vía SC (e IM) sea muy inferior al 100%, lo que puede tener consecuencias importantes: así, algunos diabéticos se hacen resistentes a la insulina debido a la elevada actividad de las peptidasas de los tejidos.

No siempre existe una relación directa entre la concentración plasmática y la respuesta farmacológica (es decir, no existe una relación directa farmacocinética/farmacodinámica [FC/FD]).Como el mecanismo de acción de un fármaco puede ser complicado, con intervención de distintos pasos sucesivos, su eliminación rápida del

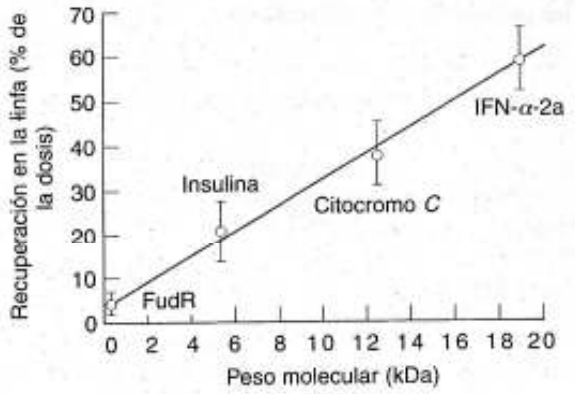


Figura 35.1 Correlación entre el peso molecular y la recuperación acumulativa de interferón recombinante (IFN-α-2a), citocromo C, insulina y 5-fluor-2'-desoxiuridina (FudR) en la linfa eferente del ganglio linfático poplíteo derecho tras administración SC en la parte inferior de la pata posterior derecha de la oveja. (Reproducido de Crommelin y Sindelar, 1998.)

compartimiento sanguíneo no significa necesariamente que la acción del fármaco sea también breve. La relación entre el perfil farmacocinético y el resultado farmacodinámico de la presencia del fármaco puede ser muy compleja. Un fármaco puede desencadenar una reacción que a su vez puede causar efectos farmacológicos mensurables mucho tiempo después. Por ejemplo, la citocina interleucina 2 (IL-2) se elimina enseguida de la sangre (en su forma PEG-ilada), pero su efecto farmacológico (elevación del número de linfocitos sanguíneos) se observa mucho más tarde (incluso días después) (Figura 35.2).

La búsqueda de vías alternativas a la parenteral es un campo de interés desde hace muchos años. En la Tabla 35.4 se recogen otras posibles vías para la administración de proteínas.

Con excepción de la vía pulmonar, la biodisponibilidad es baja en todas las demás opciones. La Tabla 35.5 muestra algunos datos sobre la biodisponibilidad de la administración intratraqueal de proteínas en la rata. La magnitud de la absorción depende en gran medida de la naturaleza de la proteína. La insulina es un fármaco candidato a la administración pulmonar a diabéticos, con objeto de simular la respuesta fisiológica natural a una comida (control posprandial de la glucemia). La respuesta es relativamente lenta cuando se administra por vía subcutánea, mientras que la captación pulmonar es más rápida. Los nuevos sistemas de administración pulmonar (véase Capítulo 31) no sólo aumentan la biodisponibilidad, sino que también reducen las variaciones de la captación.

Para mejorar la biodisponibilidad de las proteínas farmacéuticas cuando se administran por vías alternativas se han seguido tres métodos. El primero consiste en la coadministración con inhibidores de las proteasas como la bacitracina, que reducen la velocidad de degradación metabólica. El segundo es la adición de excipientes (a menudo de carácter anfipático, como las sales biliares) para potenciar el paso a través de las barreras epiteliales. El tercero radica en prolongar la presencia de la proteína en la superficie de absorción, por ejemplo usando mucoadhesivos.

Se demostrado que la administración intranasal de kitosán y de microesferas de almidón potencia la captación de la insulina coadministrada. En el ser humano, la biodisponibilidad absoluta de la insulina administrada por vía nasal junto a kitosán es del 7%. En conclusión, la biodisponibilidad aumenta mucho cuando se utilizan estos métodos, pero antes de introducir los facilitadores de la absorción en los productos comerciales han de resolverse los aspectos relativos a la seguridad.

Control de la liberación

La semivida en el compartimiento sanguíneo de muchas de las proteínas terapéuticas es corta. Si se admite que existe una relación directa entre la concentración sanguínea y el efecto terapéutico, será importante mantener concentraciones terapéuticas del fármaco en el torrente sanguíneo. Existen sistemas de bombeo portátiles que permiten a los propios pacientes ajustar la velocidad de administración. Los catéteres permiten conectar la bomba con, por ejemplo, la cavidad peritoneal. Estos sistemas son especialmente útiles cuando se necesita una administración constante del fármaco durante un tiempo limitado. En otras situaciones, resultan preferibles otros sistemas. En el caso de la insulina (con una semivida plasmática de 5 minutos), se dispone de distintos sistemas de liberación controlada para su administración en inyección SC. El control de la liberación depende de las distintas formas fisicoquímicas de los complejos de insulina (amorfa/cristalina) con iones de Zn^{2+} o con proteínas como la protamina. Los iones de Zn^{2+} tienden a reducir la velocidad de la liberación de la insulina. La utilización de insulina

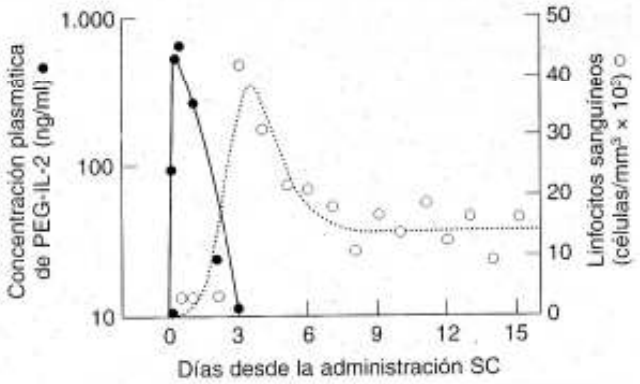


Figura 35.2 Farmacocinética y farmacodinámica (modificación del recuento de linfocitos sanguíneos) de PEG-IL-2 tras la administración subcutánea de 10 MUI/kg a ratas. PEG, poli(etileno glicol). (Reproducido de Crommelin y Sindelar 1998.)

Tabla 35.4 Vías de administración alternativas a la vía oral para los productos biofarmacéuticos (adaptado de Crommelin y Sindelar, 1998)

Vía	Ventajas relativas	Inconvenientes relativos
Nasal	Fácil acceso, captación rápida, eficacia demostrada con distintos fármacos «convencionales», actividad proteolítica probablemente inferior a la del aparato GI, evita el efecto de primer paso, es posible la contención espacial de los promotores de la absorción	Reproducibilidad (sobre todo en condiciones patológicas), seguridad (p. ej., movimiento ciliar), baja biodisponibilidad de las proteínas
Pulmonar	Acceso relativamente fácil, captación rápida, eficacia demostrada con fármacos «convencionales», se absorben cantidades importantes de insulina, menor actividad proteolítica que el aparato GI, evita el efecto de primer paso hepático, contención espacial de los promotores de la absorción (?)	Reproducibilidad (sobre todo en condiciones patológicas, fumadores/no fumadores), seguridad (p. ej., inmunogenia), presencia de macrófagos pulmonares con gran afinidad por las partículas
Rectal	Fácil acceso, evita parcialmente el efecto de primer paso hepático, probablemente menor actividad proteolítica que en los tramos GI altos, permite la contención espacial de los promotores de la absorción, eficacia demostrada con distintos fármacos «convencionales»	Baja biodisponibilidad de las proteínas
Bucal	Fácil acceso, evita el efecto de primer paso hepático, probablemente menor actividad proteolítica que en tramos GI más bajos, permite la contención espacial de los promotores de la absorción, eficacia demostrada con distintos fármacos «convencionales», permite extraer el preparado en caso necesario	Baja biodisponibilidad de las proteínas, efectividad no demostrada todavía (?)
Transdérmica	Fácil acceso, evita el efecto de primer paso hepático, permite extraer el preparado en caso necesario, permite la contención espacial de los promotores de la absorción, eficacia demostrada con distintos fármacos «convencionales», permite fármacos de liberación sostenida/controlada	Baja biodisponibilidad de las proteínas

amorfa combinada con iones de Zn^{2+} induce una prolongación moderada de la acción del fármaco. La insulina cristalina con iones de Zn^{2+} proporciona un producto de acción prolongada. La adición de protamina (una proteína con carga positiva a pH neutro) a las combinaciones de insulina e iones de Zn^{2+} prolonga aún más los efectos de la insulina (hasta 72 horas; acción prolongada). La insulina isófana (NPH: protamina neutra Hagedorn) contiene insulina y protamina en proporciones de isofano (sin exceso de ninguno de sus componentes), lo que da lugar a formulaciones de acción intermedia.

En este momento se intenta construir sistemas de «asa cerrada» en los que la administración de la insulina está controlada por:

- Un biosensor que controla de forma permanente la glucemia.
- Una bomba de infusión con velocidad de bombeo ajustable.
- Una sección electrónica con un algoritmo que relacione la glucemia con la necesidad de insulina en todo momento.

Los hospitales disponen de estos sistemas para estabilizar la glucemia de los pacientes durante períodos limitados, pero por el momento no existen aún sistemas portátiles «cómodos de usar» que permitan su empleo prolongado.

Tabla 35.5 Biodisponibilidad absoluta de diversas proteínas en ratas (administración intratraqueal frente a intravenosa)

Molécula	PM (kDa)	N.º de aminoácidos	Biodisponibilidad absoluta (%)
Interferón	20	165	>56
PTH-84	9	84	>20
PTH-34	4,2	34	40
Calcitonina (humana)	3,4	32	17
Calcitonina (salmón)	3,4	32	17
Glucagón	3,4	29	<1
Somatostatina	3,1	28	<1

PTH, hormona paratiroidea recombinante humana. (Reproducido de Crommelin y Sindelar, 1998; con permiso.)

En una fase todavía menos desarrollada se encuentran los «páncreas artificiales», que consisten en la introducción en el organismo de células β productoras de insulina procedentes de islotes de Langerhans, en un recipiente cuya pared permite el paso de glucosa, insulina y nutrientes. Sin embargo, las paredes del envase deben mantener separadas las células β del sistema inmunitario del paciente. El ascenso de la glucemia estimularía la secreción de insulina por las células beta encapsuladas. La insulina secretada saldría del recipiente y la glucemia caería hasta alcanzar valores normales.

Actualmente se están desarrollando sistemas de liberación controlada que contienen microesferas (con diámetros de 10 a 100 μm) para la administración SC y se ha formulado un producto de hormona del crecimiento humana con un sistema de liberación controlada de 30 días de duración diseñado a partir del ácido poliláctico-glucólico biodegradable. Estas microesferas se preparan usando una técnica de emulsión doble en la que las proteínas se exponen a disolventes orgánicos y la eficiencia de encapsulación de las proteínas es muy baja. También se ha desarrollado un protocolo de preparación de microesferas de dextrano que no emplea disolventes orgánicos y cuya eficiencia de carga es extraordinariamente alta.

CONCLUSIONES

La importancia de los fármacos proteicos es cada vez mayor y es de esperar que tanto su número como su cuota de mercado aumenten. La biotecnología permite diseñar y sintetizar proteínas activas. La tarea de los científicos dedicados a las formulaciones farmacéuticas consiste en hacer que la sustancia pura se encuentre en una formulación que pueda administrarse con seguridad a los pacientes y que produzca unos beneficios terapéuticos óptimos. En este capítulo se describen distintos aspectos del proceso de formulación, prestando una atención especial a aquellos que son claramente distintos en los productos biotecnológicos, en comparación con los fármacos de peso molecular bajo.

BIBLIOGRAFÍA

Baudys, M. and Kim, S.W., eds. (1999) Insulin Delivery. *Adv. Drug Del. Rev.* **35**, 141–335.

Crommelin, D.J.A. and Sindelar R.D. (1998) *Pharmaceutical Biotechnology*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.

Franssen, O., Vandervennet, P. Roders, P. and Hennink, W.E. (1999) Chemically degrading dextran hydrogels: controlled release of a model protein from cylinders and microspheres. *J. Controlled Release*, **59**, 219–228.

Manning, M.C., Patel, K. and Borchardt, R.T. (1989) Stability of proteins, *Pharm. Res.* **6**, 903–917.

Wang, W. (1999) Instability, stabilization and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* **185**, 129–188.

Van de Weert, M., Hennink, W.E. and Jiskoot, W. (2000) Protein instability in Poly(lactic-co-glycolic acid microparticles. *Pharm. Res.*, **17**, 1159–1167.

36
Envases y envasado

Dixie Dean

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Función del envase 555

El envase como protección 555
Peligros mecánicos 556
Daños por golpes o impactos 556
Compresión 556
Vibración 556
Abrasión 556
Punción o perforación 556
Peligros climáticos o ambientales 556
Humedad 556
Temperatura 556
Presión 556
Luz 557
Gases atmosféricos 557
Contaminación atmosférica sólida (partículas) 557
Peligros biológicos 557
Microbiológicos 557
Otras formas de infestación 557
Riesgos de robo y adulteración 557
Peligros químicos 557

Fases en el desarrollo de una combinación envase-producto 558
Fases de desarrollo 558
Preformulación 558
Formulación del producto 558
Consideración de los materiales del envase 559
Pruebas de viabilidad del envase 559
Pruebas formales de estabilidad 559
Mantenimiento de la estabilidad 559
Quejas 559

Selección del envase 559
Factores que influyen en la elección del envase 559
El producto 560
El mercado 560
El sistema de distribución 560
Lugares de fabricación 560

Materiales de envasado 560
Vidrio y envases de vidrio 560
Metal y envases de metal 561
Plásticos y envases de plástico 561
Tipos y usos 561
Inconvenientes 562
Aditivos 562
Fabricación de plásticos 563
Papel y cartón 563
Películas, hojas y laminados 563
Componentes de goma 564

Cierres 564
Funciones de un cierre 564
Determinación de la eficiencia del cierre 565
Sellado por calor 566
Otros métodos de sellado 566

Llenado 566
Líneas de envasado 566
Organización de las líneas de envasado 566
Envasado de determinados productos 567
Aerosoles 567
Parenterales 567
Vidrio 567
Goma 567
Plásticos 568
Esterilización 568
Etiquetado 568

Control de calidad del envasado 568

Conclusión 569

Bibliografía 570
Especificaciones de envasado en las Farmacopeas Británica y Europea 570

El envasado puede definirse como un sistema económico para conseguir la presentación, protección, identificación/información, contención, comodidad y cumplimiento de un producto durante su almacenamiento, transporte, exhibición y uso hasta el momento de su uso o administración. Este intervalo temporal total debe ajustarse a la vida útil del producto y para ello se selecciona la combinación idónea de producto y envase. En lo que se refiere a la definición anterior, es posible que la importancia dada a cualquiera de sus aspectos cambie con el tiempo y en función de los progresos científicos y tecnológicos o las tendencias de la forma de presentar las formulaciones. Por ejemplo, existe un cambio claro desde el uso de líquidos orales desagradables a formas farmacéuticas sólidas, recientemente centrada en la oferta de productos de liberación retardada o mantenida. Estas modificaciones pueden influir de manera positiva en el tipo de envase utilizado, como demuestra el aumento de las aplicaciones de los envases de tipo blíster o tira. Tanto la liberación mantenida como estos envases de tipo unitario tienen evidentes ventajas para los pacientes, pues permiten separar fácilmente el número de unidades seleccionadas para un día de tratamiento y es probable que ello mejore el cumplimiento. No obstante, el envase puede comportar beneficios en cualquier momento a lo largo de su vida, por ejemplo, los materiales que se guardan en forma de bobinas para la fabricación de bandejas blíster y bandas necesitan un espacio relativamente pequeño para su almacenamiento en comparación con los botes preformados, que literalmente desperdician el espacio ocupado por el aire antes de su llenado. Otros ejemplos de envases que resultan cómodos para los pacientes son las diversas presentaciones unidosis que permiten su eliminación inmediata una vez usados, los aerosoles o nebulizadores nasales con medidores que combinan la comodidad con el control de la posología, los envases de colirios exprimibles (mejores que los envases anteriores consistentes en frasco y cuentagotas), etc.

Función del envase

La función del envase y la operación de envasado son muy importantes, ya que la vida útil de cualquier medicamento, ya sea de prescripción o de venta libre, depende en gran medida de determinadas características del envasado. Éte debe ser económico y, por tanto, contribuir a que el fármaco en su conjunto sea asequible, ha de proporcionar protección frente a los peligros climáticos, biológicos, físicos y químicos y debe ofrecer una presentacion aceptable que contribuya a consolidar o mejorar la confianza en el producto; además, ha de contener identificación e información adecuada sobre el producto y, por último, pero no por ello menos importante, debe contribuir a la comodidad y a la observancia del tratamiento. Cada uno de estos aspectos ha de considerarse en relación a la vida total (útil) del producto, compuesta por los períodos de almacenamiento (estático), transporte (movimiento), posible exhibición y, por último, uso o administración, bien de manera directa por el propio paciente, bien de manera indirecta, por los profesionales de la salud. En algunos casos, el envase forma parte del sistema de administración, como sucede con las bombas nasales de aerosoles con medidor de la dosis, las jeringas preparadas, etc. Como estos requisitos totales de los envases son cada vez más amplios y, a veces, conflictivos, no debe sorprender que la elección final sea inevitablemente un compromiso, por lo que la respuesta a la pregunta de ¿cuál es el envase ideal? rara vez será fácil. Por ejemplo, la imagen externa del envase no sólo debe dar confianza sobre el producto, proporcionar una información adecuada sobre su contenido (incluidas las exigencias legales), la vía de administración, las condiciones de conservación, el número del lote, la fecha de caducidad, el nombre y dirección del fabricante y el número de autorización de comercialización del producto, sino que también debe ayudar a que el paciente cumpla el tratamiento. Por tanto, la obtención de un diseño estéticamente aceptable es sólo una de las fases en las que el compromiso se impone.

Además de este requisito estético, la mayoría de los demás factores propios del envase dependen de su función. El envase primario es la parte del envasado que contiene directamente el producto (p. ej., el frasco, el tapón, el sello del tapón, la etiqueta, etc). Sus funciones principales consisten en contener el producto y limitar los peligros químicos, climáticos o biológicos y a veces mecánicos que puedan deteriorarlo. Como el envase primario es también el envase de «uso», debe funcionar en las manos del usuario como un sistema de administración del fármaco. El envasado externo al envase primario, conocido como envasado secundario o embalaje, proporciona sobre todo la protección física adicional necesaria para garantizar el almacenamiento y la dispensación segura del producto hasta el momento en que las grandes cantidades se separan en unidades individuales o específicas.

EL ENVASE COMO PROTECCIÓN

Aunque cada función del envase tiene su propia importancia, la protección es casi siempre el factor más crítico, ya que de ella depende la vida útil total del producto. El planeamiento de la cuestión «¿protección contra qué?» permite obtener una lista completa de peligros potenciales, muchos de los cuales se citarán más adelante. No se identificarán según un orden concreto, ya que los que afectan a cada producto varían tanto en número como en importancia y abarcan desde los factores climáticos a los mecánicos, biológicos y químicos.

Peligros mecánicos

Las alteraciones físicas o mecánicas pueden ser secundarias a los siguientes factores.

Daños por golpes o impactos

Este apartado implica una manipulación tosca que produce una desaceleración rápida (caída, impacto). En general, los golpes pueden reducirse o contrarrestarse con distintos tipos de almohadillado, limitación del movimiento, manipulación más cuidadosa, etc. Sin embargo, conviene señalar que el envase o el material de envasado pueden alterarse antes de alcanzar la fase de producto envasado.

Compresión

Una presión o una carga superiores pueden distorsionar y aplastar el envase y alterar el producto que contiene. El aplastamiento de un cartón puede impedir la venta de un producto incluso aunque éste no haya sufrido daño alguno. Si bien es más probable que la compresión se produzca al apilar los productos durante su almacenamiento o su transporte, en el que la vibración es un peligro añadido, también puede ocurrir en otras situaciones (p. ej., al colocar el tapón en la línea de producción, cuando el usuario lo lleva a su casa, etc.).

Vibración

En la vibración hay que considerar dos variables, la frecuencia y la amplitud, que pueden ser muy variadas: por ejemplo, un camión puede producir rebotes de 0-50 mm hasta 120 veces por minuto, mientras que la vibración de un avión puede tener una amplitud extraordinariamente baja, pero una frecuencia muy elevada. Cada uno de estos factores puede provocar distintas formas de alteración del producto, el envase o ambos (los componentes del producto se pueden separar, los tapones de rosca pueden aflojarse, las etiquetas o la decoración sufrir rozaduras, etc.).

Abrasión

Aunque se debe tanto a formas regulares como irregulares de vibración, se cita aparte de ésta porque puede afectar a la apariencia visual del producto o del envase, por ejemplo, un frasco rectangular puede moverse hacia arriba y hacia abajo y de un lado a otro dentro de una caja de cartón. En las mismas circunstancias, una botella redonda puede, además, rotar. Véase Peligros químicos, más adelante.

Punción o perforación

Los objetos afilados pueden penetrar en muchos materiales. Ello puede suceder también en cualquier fase de la fabricación, desde el suministro de material básico al envase acabado. Un almohadillado adecuado y la resistencia a la penetración ayudan a reducir estos riesgos. El mal control de las grúas elevadoras de los camiones conlleva un peligro de punción.

Peligros climáticos o ambientales

Estos peligros pueden hallarse siempre presentes o ser específicos de un ambiente local concreto. Aunque términos como ártico, antártico, templado, tropical y subtropical cubren las condiciones climáticas, las condiciones adversas pueden producirse en cualquier circunstancia como, por ejemplo, en un congelador −19 a −22 °C, en un aseo o en una cocina, en los que las condiciones son a veces peores que en muchas regiones tropicales, si el producto está expuesto a bombillas de alto voltaje o se encuentra en un escaparate, se almacena cerca de conducciones o aparatos de calefacción en la farmacia o en el domicilio, etc. Por tanto, los peligros climáticos son los siguientes.

Humedad

La humedad, en forma de líquido o de vapor de agua, puede producir alteraciones físicas (p. ej., pérdida de brillo, ablandamiento, endurecimiento, etc.) o químicas (hidrólisis, efervescencia, etc.). También puede actuar como portador de otros contaminantes. Algunos materiales (entre ellos todos los plásticos) son hasta cierto punto permeables a la humedad e incluso los tapones de rosca que parecen formar un buen sello pueden dejar pasar cierta cantidad, dependiendo del medio de sellado, el par de torsión, la homogeneidad y forma de la superficie de sellado, el tamaño del orificio y el área circunferencial del envase, etc. Hay que insistir en que la pérdida o ganancia de humedad puede ser crítica para algunos productos.

Temperatura

Las temperaturas extremas (frío o calor) y los cambios de temperatura pueden deteriorar el producto, el envase o ambos. Aunque las temperaturas más altas suelen producir un efecto de aceleración, a veces se observa que el deterioro aumenta a temperaturas más bajas (p. ej., algunos plásticos se hacen más frágiles y se agrietan). Una temperatura elevada combinada con una HR alta producen un efecto de ducha cuando la temperatura disminuye lo suficiente como para que se alcance el punto de condensación. La contaminación por humedad líquida tiende a facilitar el crecimiento de mohos y bacterias.

Presión

Las diferencias de presión atmosférica suelen considerarse peligrosas para los materiales transportados por vía aérea en aviones no presurizados. En los aviones presurizados, la presión es similar a la de una altitud de alrededor de 3.000 m sobre el nivel del mar; por tanto,

la diferencia con respecto al momento del despegue es de –0,25 bar. Los productos envasados en fábricas situadas al nivel del mar y enviados a regiones montañosas, o viceversa, experimentan cambios similares y así, los productos fabricados en Johannesburgo, Sudáfrica, a 2.000 m, y enviados a Durban, situada al nivel del mar, se ven expuestos a una presión positiva y, probablemente, a un cambio de temperatura.

Luz

Las longitudes de onda de la luz se extienden desde la zona UV a la infrarroja pasando por la visible. Aunque la radiación UV es una fuente potencial de alteraciones fotoquímicas, las modificaciones producidas no siempre son visibles. Los materiales de envasado pintados o decorados pueden sufrir también cambios de color (el blanco puede transformarse en amarillo, los colores más oscuros pueden aclararse) y este cambio puede tomarse como una señal de que también la eficacia o la potencia del producto han sufrido. Aunque es posible eliminar el efecto de la luz utilizando materiales adecuados tales como láminas o papel de estaño, etc., también la opacidad, el color o ambos pueden reducir la penetración o actuar como filtros para determinadas longitudes de onda. El uso adicional de materiales que absorben la radiación UV en los plásticos limita asimismo la penetración de los rayos de luz en el envase. Conviene indicar también que muchos productos están protegidos durante una gran parte de su vida útil por cartón, embalaje externo, etc. Por tanto, es posible que la protección sólo sea necesaria durante el corto período de exhibición o uso en el que se produce exposición a la luz.

Gases atmosféricos

Estos gases son el oxígeno, el anhídrido carbónico, el nitrógeno y los demás gases presentes en el aire. El peligro más evidente es el de la oxidación provocada por el oxígeno. Sin embargo, el anhídrido carbónico puede modificar el pH (soluciones no tamponadas en envases de plástico, sobre todo de LDPE, que es relativamente permeable al CO_2), provocar la precipitación de algunos productos o causar ambos efectos. La proporción habitual de permeación de los gases comunes a través del plástico es de 1:4:20 para el nitrógeno, el oxígeno y el anhídrido carbónico, respectivamente, siendo por tanto mayor la permeabilidad del último.

Los gases olorosos o los ingredientes volátiles asociados a perfumes, sabores y formulaciones del producto pueden entrar o salir a través del envase. Si un producto pierde el ingrediente volátil que le da el sabor, éste o el olor podrán hacerse desagradables.

Contaminación atmosférica sólida (partículas)

Las partículas pueden estar en la atmósfera o ser transportadas en ella. En casi todos los plásticos, aumenta por efecto de la atracción electrostática en condiciones de sequedad, pues las cargas eléctricas atraen a las partículas del aire atmosférico. La presencia de partículas incrementa inevitablemente el riesgo de contaminación microbiológica.

Peligros biológicos

Microbiológicos

Existe una tendencia general a mejorar el control microbiológico de todos los productos, lo que significa que los materiales de envasado deben estar al principio razonablemente limpios y que, cuando se combinan para formar el envase definitivo, hay que limitar en lo posible cualquier nueva contaminación. En el caso de los productos estériles, el envase y su cierre deben mantener un sellado cuya eficacia frente a la entrada de microorganismos (bacterias, mohos y levaduras) sea del 100%. El paso de levaduras es crítico para los productos que contienen azúcares, como los jarabes, ya que pueden provocar su fermentación. Los mohos también pueden crecer en los materiales derivados de la celulosa, como el papel o el cartón, en condiciones de humedad.

Otras formas de infestación

Igual que sucede con los alimentos, otras formas de infestación que pueden contaminar a los productos farmacéuticos son los ataques de insectos, termitas, gusanos, roedores y cualquier otro tipo de contaminante relacionado con pájaros o animales. Aunque es más probable que sucedan cuando el control de las condiciones higiénicas y de limpieza de los domicilios no son buenas, este tipo de infestaciones pueden plantear problemas a veces incluso en Gran Bretaña.

Riesgos de robo y adulteración

El robo, como flaqueza humana, es en sentido amplio otro peligro biológico. El ejemplo del envenenamiento de Tylenol en 1982 obligó a prestar mayor atención a la necesidad de que los envases fueran resistentes a la manipulación. Antes de que ocurriera, se utilizaban varios tipos de sellos para indicar si alguna cantidad de producto había sido extraída o sustituida, más que como sistema de protección contra la adulteración deliberada. Los sellos de seguridad, un término posiblemente preferible para aludir a los signos de manipulación, se utilizan mucho en los productos farmacéuticos como método para mantener y aumentar la confianza del usuario en el producto y en el envase.

Peligros químicos

Si bien la interacción química, como inherente a la formulación que es, no puede evitarse mediante la selección del envase (a menos que se asocie a un intercambio entre el producto y la atmósfera externa), el riesgo principal

depende de la interacción o la incompatibilidad entre el producto y el propio envase. El estudio de la compatibilidad debe abarcar a todos los intercambios que puedan producirse entre el producto y el envase y viceversa. Este intercambio puede depender de interacciones o contaminaciones, entre las que se encuentran emigración, absorción, adsorción, extracción, corrosión, erosión, etc., en las que pueden perderse o añadirse ingredientes. Puede identificarse por cambios organolépticos, aumento de la toxicidad/efecto irritante, degradación, pérdida o ganancia de eficacia microbicida, precipitación, opacidad, turbidez, cambio de color, modificación del pH, etc. Además, otras influencias externas pueden catalizar, inducir o incluso anular las alteraciones químicas.

A continuación se describen algunos ejemplos de interacción química entre un producto y su envase y la contaminación resultante.

1. En ocasiones de produce adsorción de sustancias químicas a las superficies del envase. Así, se han observado pérdidas de EDTA y de determinados conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, tiomersal y otros mercuriales).
2. Los conservantes más volátiles, como clorbutol, fenol o 2-feniletanol, se pierden con bastante rapidez a través del politeno de baja densidad, tanto por absorción como por evaporación en superficie. Cuando se añade una cobertura externa impermeable al conservante, la pérdida suele reducirse a cantidades relativamente bajas, por ejemplo menores del 10%.
3. Otros ingredientes con actividad de superficie que forman parte de muchos plásticos pueden penetrar en el producto por disolución, abrasión de la superficie, etc. Entre ellos se encuentran aditivos antiestáticos, aditivos de deslizamiento, aditivos antideslizamiento, agentes de desmoldeado, agentes antibloqueo, lubricantes, etc.
4. Cuando las soluciones alcalinas de citratos, tartratos, cloruros y salicilatos se almacenan en envases de vidrio, pueden desprenderse espículas de éstos. Ello sucede a veces cuando se introduce en el autoclave un vidrio tratado o incluso neutro en presencia de alguna de estas sales alcalinas.
5. Pueden producirse alteraciones organolépticas debidas a la permeación de sustancias volátiles u olorosas a través de materiales plásticos, por ejemplo disolventes de las tintas de impresión.

FASES EN EL DESARROLLO DE UNA COMBINACIÓN ENVASE-PRODUCTO

Fases de desarrollo

El hecho de que no pueda existir ningún excipiente farmacéutico, principio activo o producto intermediario o acabado sin un envase significa que el conocimiento del envase utilizado es importante durante todas las fases del desarrollo de una forma farmacéutica, desde los estudios de preformulación hasta la elección final del envase. No debe hacerse una prueba de una formulación sin hacer referencia al material de envasado, al sistema elegido, el par de torsión del tapón de rosca, etc.

Tampoco debe intentarse acelerar el deterioro usando temperaturas demasiado altas. Al igual que los productos pueden deteriorarse cuando se exponen a condiciones aceleradas, los envases y los materiales de envasado pueden sufrir cambios similares, por ejemplo, los tapones pueden apretarse y romperse (si son de plástico) o aflojarse y hacer que los cierres sean ineficaces. Por tanto, se aconseja no exponer los envases a temperaturas superiores a 45 °C y que, incluso en estas condiciones, no se superen los 12 meses, siendo preferibles los intervalos máximos de 6 meses.

Con las modernas técnicas analíticas, tales como TGA, DTA, GC, GPC, DSC, HPLC, IR, UV, TLC, etc., las modificaciones de los productos o los envases son más fáciles de detectar y definir en términos de afectación real. También conviene señalar que el centro de interés se ha desplazado desde la identificación de la pureza del producto a la identificación y cuantificación de las impurezas y de los productos de degradación que en el pasado pudieron haber quedado sin identificar. Las técnicas analíticas ahora existentes permiten cuantificar de forma completa dichas impurezas. Sin embargo, el estudiante debe tener en cuenta que no basta con confiar por completo en los llamados métodos científicos. También debe utilizarse la observación sensorial del tacto, aspecto, textura, color, gusto y sabor (en los casos en que sea seguro), ya que estas sencillas observaciones permiten a veces detectar los cambios antes de que se haya desarrollado cualquier procedimiento analítico.

Las fases que, en sentido amplio, se asocian al desarrollo de los envases son las siguientes.

Preformulación

En todos los estudios de preformulación se necesita alguna forma de contenedor. Por tanto, es importante conocer las limitaciones asociadas a cualquier contacto con el material de envasado empleado para contener o retener el material en estudio, incluso en las primeras fases de desarrollo del producto.

Formulación del producto

Tanto las formulaciones como todos los compuestos intermediarios han de manipularse en envases y han de conservarse. Por tanto, es necesario asegurarse de que todos los materiales de envasado han sido definidos y que todos los parámetros de los envases (par de fuerza, sello térmico, etc.) han sido identificados, controlados y documentados durante los estudios de formulación (todas

las partes de la buena práctica de laboratorio [BPL] y de la buena práctica de fabricación de fármacos [BPF]).

Consideración de los materiales del envase

Es importante tener un conocimiento básico de todos los materiales de envasado, de sus propiedades, características, etc., y de los procesos mediante los cuales se fabrican y se decoran como envases o componentes del envase, así como de la forma en que estos procesos y otros posteriores afectan a sus propiedades. Así, la esterilización con óxido de etileno puede dar lugar a residuos de este producto y de etilenglicol y la radiación gamma del polietileno de baja densidad no sólo produce una mínima reducción de su flexibilidad por formación de enlaces cruzados moleculares, sino que puede originar residuos de ácido fórmico y de formaldehído.

Pruebas de viabilidad del envase

Ésta es la fase en la que se examina el producto (preferiblemente la formulación seleccionada para la venta) en una serie de envases posibles, en general en condiciones que oscilan entre, por ejemplo, –20 a 45 °C, junto con algunas condiciones cíclicas que abarcan la gama de temperatura-humedad. Conviene señalar que no basta con hacer la prueba a temperatura constante, porque en la práctica real todas las condiciones son cíclicas y, por tanto, variables. Además de las pruebas de almacenamiento antes aludidas, también puede procederse a la inmersión de los envases o de sus componentes, si son de plástico, en el producto o puede utilizarse una simulación (p. ej., una prueba de tipo extractivo). Las pruebas extractivas son obligatorias, en general, para los plásticos utilizados con los productos inyectables y oftalmológicos. Todos los materiales empleados en estas pruebas deben recibir una especificación provisional y ser objeto de un control completo (pruebas de control de calidad más rigurosas) antes de ponerlos en uso. Las pruebas de viabilidad suelen extenderse durante 1 a 12 meses y el intervalo mínimo habitual antes de tomar la decisión de seleccionar un envase determinado varía de 3 a 6 meses. Sin embargo, las decisiones tomadas a partir de las condiciones aceleradas son a veces difíciles de interpretar, ya que un fracaso relativo obtenido a, por ejemplo, 45 °C o en condiciones de ciclo intenso, por ejemplo 15-37 °C, humedad relativa (HR) de 50 al 90% en ciclos de 12 horas, no significa necesariamente que el envase (o el producto) fracasarán en condiciones climáticas más realistas.

Pruebas formales de estabilidad

Una vez diseñada la combinación envase-producto que se considera adecuada, puede procederse a la realización de pruebas formales de estabilidad para decidir la vida útil. Las condiciones de las pruebas fueron establecidas por la *International Conference on Harmonization* y adoptadas por los principales organismos reguladores de Europa, EE.UU. y Japón. Normalmente, las pruebas de estabilidad a largo plazo consisten en almacenar tres grandes lotes del producto en cada tipo de envase a 25 °C y con una HR del 60%, mientras que el estudio de estabilidad acelerada se hace al 40 °C y con una HR del 75%, analizándose las muestras a lo largo de un período de 5 años con intervalos de 0 (inicial), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 60 meses. Los datos registrados se envían a las autoridades sanitarias como parte de la solicitud de autorización de comercialización.

Mantenimiento de la estabilidad

Consiste en repetir el estudio de estabilidad de forma aleatoria en lotes procedentes de la fabricación con el fin de confirmar que la vida útil no varía.

Quejas

Es el método final para controlar el éxito del producto y el envase. En cierto modo, es similar a la vigilancia y registro de las reacciones adversas en cuanto a que es una garantía tanto para la compañía productora del fármaco como para las personas que lo utilizan.

Para todos los estudios analíticos y de envasado arriba expuestos es imprescindible una prueba tecnológica para comprobar tanto el producto como su envase. En este capítulo se identifican algunos de los análisis efectuados. Merece la pena recordar los objetivos citados al principio, pues sin su cumplimiento no habrá garantía alguna de que se ha logrado obtener un binomio producto-envase de la calidad deseada:

1. Un producto especificable.
2. Un envase especificable.
3. Una serie especificable de procesos para controlar todas las operaciones, desde las materias primas al montaje del envase final, pues ésta es, en última instancia, la base del control de toda la producción futura.

Para conseguir estos parámetros especificables son imprescindibles la cooperación y coordinación de la práctica totalidad de las divisiones de la compañía, destinadas a lograr el objetivo final de un producto satisfactorio que sea eficaz, seguro y rentable. Por tanto, el envase debe ser literalmente el portador de la imagen del producto desde su concepción hasta su utilización.

SELECCIÓN DEL ENVASE

Factores que influyen en la elección del envase

Antes de seleccionar un envase y considerar la importancia de los distintos peligros, es necesario redactar un

resumen breve, pero concienzudo, que tome en consideración el producto, el mercado, el sistema de distribución, los lugares de fabricación y otros aspectos que se tratarán a continuación.

El producto

Los detalles del producto deben incluir las características físicas y químicas de la entidad farmacológica, los excipientes y la formulación. También deben cubrir todas las vías posibles de deterioro o degradación, la posología y la frecuencia de administración, el modo de administración y el tipo de paciente (lactantes, niños, adolescentes, adultos, ancianos, personas débiles, etc.), todo lo cual puede influir en el estilo del producto y el envase y en cualquier detalle de control por parte de las autoridades. También el hecho de que el uso del producto sea estacional o se extienda a lo largo del año puede influir en la selección del envase.

El mercado

Hay que considerar los posibles canales de venta, es decir, dónde, cuándo, cómo y por quién será usado o administrado (p. ej., médico, dentista, enfermera, paciente, etc.). Durante el diseño y la selección del envase hay que considerar con gran cuidado dónde se utilizará el producto (p. ej., consulta, domicilio, hospital), si está destinado al mercado interno o a la exportación, la cantidad por envase y las ventas previstas durante el lanzamiento inicial y momentos posteriores.

El sistema de distribución

El sistema de distribución ha de pensarse con cuidado, por ejemplo, venta al por mayor convencional/venta al detall, ventas dirigidas o seleccionadas. La forma en que un producto vaya a ser distribuido puede ser más importante si va destinado a la exportación, ya que es posible que, en estos casos, se utilicen medios de transporte más primitivos (mulas, burros, camellos) y las condiciones climáticas sean más extremas, sobre todo si no existen lugares de almacenamiento intermedios (p. ej., almacenes portuarios), de forma que el envío resulte expuesto directamente a la atmósfera.

Lugares de fabricación

Existen varias razones que obligan a considerar la idoneidad del lugar de fabricación, por ejemplo, nuevos envases, aumento de las ventas, mejora del GMP, revisión del producto, un producto nuevo, etc. ¿Pueden acometerse la fabricación y el envasado del producto en las instalaciones existentes o son necesarios una nueva planta, equipo o edificios? En este último caso, hay que comparar el beneficio probable con el coste probable de la aventura. Por ejemplo, la compra de unas instalaciones totalmente nuevas para la introducción de un producto envasado en un proceso aséptico o con paso final por el autoclave sería más costosa que la fabricación de una forma farmacéutica sólida o líquida.

MATERIALES DE ENVASADO

Los tipos, los estilos y los sistemas de envasado pueden definirse en sentido amplio según el material utilizado para su fabricación, por ejemplo, vidrio, plástico, metal, goma, papel, etc., y por el proceso empleado en la misma, por ejemplo, moldeado por presión, moldeado de inyección, etc.

Vidrio y envases de vidrio

El vidrio goza de gran prestigio como envase de productos farmacéuticos, pues ofrece transparencia, brillo, facilidad de limpieza, cierre eficaz y repetido en caso necesario, gran velocidad de manipulación, buena rigidez y facilidad de apilamiento; además, y dependiendo de la selección del tipo adecuado de vidrio, suele ser inerte. Sus dos inconvenientes principales, la fragilidad y el peso, se han reducido en parte gracias a la cobertura de la superficie para aumentar la lubricación y el mayor cuidado en el diseño. Este último intenta evitar los ángulos agudos y trata de utilizar los radios adecuados. Los envases con revestimiento o manguito de plástico permiten producir envases de vidrio aún más finos. La densidad del vidrio suele encontrarse entre 2,25 y 2,5, mientras que la de la mayoría de los plásticos es muy inferior a 1,5 (la del PVC es de 1,4-1,45).

Existen tres tipos básicos de vidrio: neutro (tipo I), vidrio calizo tratado (tipo II) y vidrio calizo o alcalino (tipos III y IV). Estos materiales pueden transformarse mediante presión, soplado en molde o dando forma a una varilla de vidrio (envases tubulares). Las composiciones típicas de los vidrios de tipo I (neutro) y de tipo III (calizo o alcalino) son las siguientes (Tabla 36.1).

En el tipo I, el elemento alcalino se elimina en gran medida con óxido bórico para neutralizar los óxidos de potasio y sodio. La temperatura de fusión es mayor en el vidrio neutro (alrededor de 1.750 °C) y la amplitud de

Tabla 36.1 Composiciones típicas de los vidrios (%)

	Tipo I	Tipo III
Sílice	66-74	66-75
Cal	1-5	6-12
Bicarbonato	7-10	12,5-19
Óxido de aluminio	4-10	1-7
Óxido bórico	9-11	—

las temperaturas de trabajo es menor, lo que, junto con el mayor coste del óxido bórico y la mayor probabilidad de imperfecciones, hace que su precio sea de 2 a 3 veces mayor que el del vidrio calizo para los envases fabricados por el procedimiento de soplado-moldeado.

El vidrio de superficie tratada (tipo II) se fabrica tratando la superficie caliente del vidrio tipo III (calizo) con dióxido de azufre, sulfato amónico o, en algunos países, con cloruro amónico. Se neutraliza así una parte de los radicales alcalinos de la superficie, con lo que se consigue que ésta sea más neutra. El proceso, también conocido como sulfuración o sulfatación, deja siempre una capa superficial turbia (normalmente constituida por sulfato sódico), lo que suele obligar a lavarlo antes de poder usarlo. El vidrio calizo (tipo III) es el más utilizado cuando la extracción de iones metálicos alcalinos no es un problema para el producto. El vidrio de tipo IV tiene una composición similar a la del tipo III, pero no puede garantizarse el mismo grado de calidad. Todos los tipos de vidrio pueden ser incoloros (cuarzo blanco) o ámbar y los demás colores, por ejemplo el verde, se obtienen mediante una fabricación especial. Aunque la mayoría de los envases de vidrio se hacen mediante el proceso de soplado-moldeado, los viales, las ampollas y los tubos, que se fabrican «dando forma» al vidrio mediante el calentamiento de una porción cortada de una varilla de vidrio, tienen grandes aplicaciones tanto en productos farmacéuticos como cosméticos.

Metal y envases de metal

Los metales, sobre todo las láminas de estaño o aluminio, se utilizaron mucho durante un tiempo para los envases rígidos de comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos e incluso productos líquidos. Sin embargo, una parte importante de estos usos se ha perdido a favor de otros materiales en los últimos 10 años. Las guías flexibles ligeras de metal (aluminio, estaño y plomo cubierto de estaño) se utilizaron mucho en los tubos colapsables. Las guías finas de aluminio se emplean como hojas metálicas en combinación con otros soportes o películas de polímeros selladas con calor. Aunque todos estos usos de los metales aún perduran, su empleo ha ido disminuyendo paulatinamente, salvo en las láminas y aerosoles. Además de para los envases, la hojalata, el aluminio y las aleaciones de aluminio se utilizan mucho para componentes auxiliares, como los cierres. Aunque hoy se usan menos la hojalata y determinados tipos de tapones de rosca de aluminio, la aleación especial de aluminio desarrollada para los cierres chapados y chapados a prueba de robo se siguen empleando sobre todo por los recientes acontecimientos relacionados con la seguridad frente a la manipulación.

La producción de tubos colapsables fabricados mediante un proceso conocido como extrusión por impacto se ha estancado en fechas recientes, en primer lugar debido a la mayor utilización de tubos de plástico y, en fechas más recientes, por la introducción de la laminación de contrachapados múltiples, antes conocidos como «glaminados». En Gran Bretaña, los tubos colapsables se fabrican sobre todo con aluminio (liso o barnizado), aunque unos pocos son de estaño puro. Como el aluminio se endurece durante la extrusión por impacto (es decir, pierde flexibilidad y se hace más elástico), los tubos han de someterse a un proceso de templado para garantizar que el metal será flexible y se podrá plegar y modelar. Si se consideran probables las interacciones entre el producto y el metal, podrá añadirse un barniz protector interno, que suele fabricarse con resinas de vinilo o epóxido. Como los tubos de metal tienen un hombro en el que existe un orificio (sobre el que se coloca el tapón) y un extremo abierto (a través del cual se introduce el contenido, tras lo cual el metal se pliega y se riza), en realidad tienen dos cierres y dos áreas de sellado. Mientras que el extremo de dispensación puede sellarse con un inyector ciego o un tapón de rosca para obtener un buen sellado, el metal plegado es menos fiable en lo que se refiere a los productos móviles o con tendencia a la emigración. Por tanto, el pliegue puede mejorarse añadiendo látex o una banda de sellado por calor. Aunque también puede variar el número de pliegues en el extremo de llenado (p. ej., triple pliegue, doble pliegue, etc.), la mayor longitud de tubo necesaria para ello (p. ej., 9 mm más) aumenta el coste.

Para las pomadas oculares se utilizan tubos con inyectores alargados y un orificio de tamaño controlado. Casi todos los tapones de los tubos de metal carecen de rebaba, pues son de plástico y se moldean en polietileno o polipropileno flexibles.

Plásticos y envases de plástico

Tipos y usos

En los últimos años se ha asistido a una gran expansión del uso de los plásticos, habiéndose pasado de algunos tapones termoestables y envases poco comunes (para conos de mentol y barras de afeitado) a un extremo en el que los plásticos son hoy un material de envasado importante. Los plásticos que se utilizan ahora están relacionados, sobre todo, con las resinas termoplásticas. Los cuatro más baratos son el polietileno (de densidad baja, media o alta), el cloruro de polivinilo (plastificado y no plastificado), el polipropileno (homopolímero y copolímero) y el poliestireno (de aplicación general y modificado por impacto). Otros materiales seleccionados se utilizan en situaciones específicas para envases, aparatos, componentes, rebabas o revestimientos. Entre ellos se encuentran el nailon (PA), el arcilonitrilo butadieno estireno (ABS), el estireno acrilonitrilo (SAN), el policarbonato (PC), la polisulfona, el cloruro de polivinilideno (PVdC), el polimonoclorofluoretileno (PCTFE), el poliéster (PET) y el politetrafluoroetileno (PTFE). Las resinas o polímeros de los plásticos poseen muchas ventajas en cuanto a la elección del material y su grado,

a los procesos de fabricación y decoración, a su amplia selección en el diseño y a sus propiedades físicas y químicas, todo ello con un coste relativamente bajo.

Inconvenientes

En teoría, los plásticos parecen tener ciertos inconvenientes, tales como la posible extracción, las interacciones, la adsorción, la absorción y la ligereza y consiguiente inestabilidad física; además, todos ellos son más o menos permeables a la humedad, el oxígeno, el anhídrido carbónico, etc. La mayoría poseen atracción electrostática y permiten la penetración de la luz, salvo que se les añada un pigmento negro. También es necesario tener en cuenta otras posibles características negativas, como son:

1. ***Rotura por tensión:*** fenómeno relacionado con el politeno de baja densidad y determinados agentes que provocan la rotura por tensión como los humectantes, los detergentes y algunos aceites volátiles.
2. ***Compartimentación o cavitación:*** por la que un envase muestra una distorsión hacia dentro o un colapso parcial debido a la absorción de gases del espacio vacío superior, por absorción que hace que el plástico se hinche o se forman concavidades cuando se somete a una sesión de autoclave de vapor.
3. ***Formación de mosaico:*** reticulación superficial que puede producirse sobre todo en el poliestireno y con determinadas sustancias químicas (el miristato de isopropilo provoca primero formación de mosaico y después, un estado de fragilidad y desintegración totales).
4. ***Defectos de impresión:*** algunos plásticos, como las poliolefinas, han de recibir un tratamiento previo para que la tinta penetre. Los aditivos que emigran hacia la superficie del plástico también pueden provocar problemas de impresión.
5. ***Poca resistencia al impacto:*** tanto el poliestireno como el PVC resisten mal los impactos. Esto puede mejorarse con modificadores del impacto con goma en el caso del poliestireno o metil metacrilato butadieno estireno en el del PVC. Sin embargo, estos dos productos aumentan la permeabilidad del plástico al que se añaden.

La mayoría de estos efectos puede evitarse o reducirse con uno u otro sistema. Un ejemplo industrial ilustrará este aspecto.

Se necesitaba envasar una formulación de nebulizador nasal en un envase de plástico que se pudiera aplastar y que pudiera conseguirse en todo el mundo. La opción inmediata era un envase de polietileno de baja densidad. Sin embargo, el producto contenía un sistema de conservación volátil que se disolvía en LDPE y que se perdía por volatilización, lo que inmediatamente indicó que el envase exprimible convencional no era adecuado. Sin embargo, el envase de LDPE se introdujo en una bandeja blíster de PVC impermeable al conservante volátil y se adaptó con una lámina despegable (también impermeable). Gracias a esta combinación, la pérdida del conservante se redujo a menos del 5% del total, es decir, la proporción soluble en el LDPE y se logró que el conservante en el espacio aéreo del blíster de PVC llegara a un punto de equilibrio entre el producto, el LDPE y el espacio aéreo circundante.

Aditivos

Como los plásticos siguen siendo materiales relativamente nuevos, los utilizados para soluciones oftalmológicas y productos inyectables han de pasar por un procedimiento de extracción específico. No obstante, también es importante conocer cuáles son los componentes que pueden encontrarse en un material plástico. Estos componentes pertenecen a cuatro categorías: el polímero, los residuos asociados al proceso de polimerización, los aditivos (componentes añadidos para modificar el plástico en un sentido dado) y cualquier sustancia que ayude al procesamiento (las que se utilizan para facilitar cualquier parte del proceso). La lista de residuos, aditivos y ayudas al procesamiento varía según el plástico de que se trate. Los polietilenos naturales suelen tener pocos residuos y es probable que sólo contengan cantidades pequeñas de antioxidante. Por otro lado, el cloruro de polivinilo contiene siempre un estabilizador para limitar la degradación asociada al procesamiento con calor.

Los residuos, aditivos y ayudas al procesamiento que pueden utilizarse y, por tanto, que pueden extraerse de un plástico son:

- Residuos de monómero
- Catalizadores
- Aceleradores
- Disolventes
- Extensores
- Rellenos
- Aditivos de deslizamiento
- Aditivos antideslizamiento
- Agentes antiestáticos
- Agentes antibloqueo
- Plastificadores
- Agentes liberadores
- Modificadores
- Emulgentes
- Antioxidantes
- Agentes de desmoldeado
- Lubricantes
- Estabilizadores
- Colorantes: pigmentos y tintes
- Blanqueadores y opacificantes
- Absorbentes de luz UV
- Ignífugos
- Agentes que impiden el paso de la luz (p. ej., negro de carbón)

La mayoría de los plásticos tiene sólo algunos de los componentes citados. Sin embargo, varias propiedades de los plásticos pueden modificarse dependiendo de los aditivos que se utilicen; por ejemplo, los rellenos, como la tiza o el talco, pueden aumentar la permeación por la humedad.

Fabricación de plásticos

A diferencia del vidrio, los envases y componentes de plástico pueden fabricarse mediante un gran número de procesos, como el moldeado por inyección, el moldeado por soplo de inyección y extrusión, el moldeado de distensión por inyección y soplo de distensión de extrusión, la termoformación, el proceso de formación de fragmentos (SFP), el molde de reacción de inyección (RIM) y la formación con presión en fase sólida (SPPF), todos ellos relacionados sobre todo con las resinas termoplásticas. Los diseños, velocidad de moldeado y coste varian según el proceso elegido y el número de moldes, es decir, cavidad única o múltiple. Con independencia del proceso, todas las operaciones de moldeado funcionan como un «ciclo» en el que la resina básica se calienta, se ablanda, se le da forma en uno o varios moldes y se enfria a una temperatura a la cual el artículo puede manipularse sin alterar su forma. La práctica totalidad de los plásticos se retraen durante el proceso de moldeado/enfriamiento, fenómeno que hay que tener previsto. Tras el moldeado, el plástico puede decorarse o imprimirse mediante otra amplia gama de procesos, tales como serigrafia, impresión offset seca, estampación de colorante caliente, la impresión por cliché o tampón, *therimage*, *letraset* o etiquetado con etiquetas termosensibles, autoadhesivas o de papel liso, usando un adhesivo especial. Cuando el material plástico se va a utilizar en contacto con un producto farmacéutico, es esencial conocer los procesos tanto de fabricación como de decoración de dicho material.

Papel y cartón

El uso de materiales de papel (fibra de celulosa) sigue siendo importante en el envasado farmacéutico, aunque este material rara vez se utiliza por si mismo como envase primario. Sin embargo, la lista de usos del papel abarca las etiquetas, cajas, bolsas, embalajes, bandejas para envases retráctiles, capas de cartón para palets, etc., así como las combinaciones de papel, plástico y láminas que se estudiarán por separado. El cartón se utiliza en un elevado porcentaje de productos farmacéuticos por distintas razones, como aumentar el área de exhibición, conseguir que los productos expuestos queden mejor apilados o introducción de prospectos que, de otro modo, serían difíciles de adosar a muchos envases. El cartón proporciona también protección física, sobre todo a artículos como los tubos metálicos colapsables. Por tanto, el cartón forma parte del envasado farmacéutico tradicional. Los envases externos de cartón, tanto liso como corrugado, también tienen amplias aplicaciones en el caso de envíos voluminosos.

Las películas de celulosa regenerada (comercializadas con los nombres de Cellophane y Rayophane) siguen utilizándose para la envoltura externa tanto de cajas individuales como de colecciones de varias cajas. Sin embargo, están siendo sustituidas en gran medida por películas de polipropileno orientado. Aunque las propiedades protectoras del papel, incluso el encerado, frente a la humedad son relativamente escasas, tanto el papel como el cartón se utilizaron mucho en envases primarios (pomadas, cajas de píldoras y comprimidos), sobre todo para operaciones de reparto.

Películas, hojas y laminados

El desarrollo de las películas de plástico (desde principios de la década de 1950) como alternativa a la película de celulosa regenerada basada en la viscosa y el proceso de laminación de dos o más láminas seleccionadas a partir de películas, recubrimientos de celulosa, láminas y papel, hace que el número de las distintas combinaciones no cese de crecer. Los materiales tienen distintas funciones, como sostén, barrera, sellado por calor o decoración. Por ejemplo, el papel suele ser un laminado de sostén sobre el que puede imprimirse fácilmente para obtener un aspecto decorativo. Las hojas de aluminio, incluso en los tubos más finos (sobre todo cuando se laminan o se cubren con una lámina de plástico), son las que proporcionan las mejores barreras, algo que ni siquiera logran los plásticos más impermeables. La metalización, un proceso relativamente nuevo por el que se depositan partículas de metal sobre una superficie al vacío, puede mejorar de manera importante las propiedades de barrera de un material, aunque no se aproximen a la de la hoja pura. Las propiedades reflectantes tanto de la metalización como de la hoja pueden añadirse al atractivo decorativo de un envase. Los plásticos, tanto en películas como en envolturas, pueden usarse para decoración, por su flexibilidad, por sus distintas propiedades de barrera, por la posibilidad de termosellado, por su transparencia y como protección de otras láminas en la laminación.

En lo que se refiere al costo, los materiales más económicos que pueden utilizarse para envases de banda, sobres, envoltorios, etc., son papel/plástico (papel/LDPE o papel/PVdC) o laminados sencillos de película de celulosa regenerada y revestida o de polipropileno revestido. Aunque, en general, el costo aumenta a medida que lo hace el número de láminas, las técnicas más modernas como la coextrusión, en la que varias láminas de plástico se extruyen de manera combinada, pueden producir laminaciones completas más baratas que las obtenidas mediante encolado individual. No obstante, el encolado individual sigue siendo esencial en las láminas que contienen papel y hojas de metal, debido a la imposibilidad de extruir estos materiales.

Los usos de las películas y laminaciones de hojas son numerosos, por ejemplo, sobres, sellos de diafragma para frascos, envases de banda, envolturas de flujo y forros para cajas, ya fijos (p. ej., cajas Cekatainer y Hermetet), ya como sistemas de bolsas separadas dentro de cajas y sobres. Cada uno de estos sistemas puede utilizarse con diferentes materiales o combinaciones de materiales y por distintas razones. Por ejemplo, un

envase blíster consiste en una bandeja termoformada con una cobertura de cartón, papel, hoja o película con un revestimiento que puede fijarse fuertemente a la bandeja y actuar como material para empujar a su través o para desprenderlo con el fin de acceder al contenido. La porción termoformable, es decir, la bandeja, puede fabricarse a su vez con un solo material, por ejemplo poliestireno, cloruro de polivinilo, poliéster, etc., o con una combinación, por ejemplo PVC revestido con PVdC, PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC, PVC/PCTFE (p. ej., Aclar).

La operación de termoformación consiste en el depósito de una lámina de plástico calentado y ablandado en un molde enfriado y puede hacerse en el vacío, con presión atmosférica positiva, mecánicamente con un troquel o con una combinación de estos métodos. La incorporación de un lámina de aluminio más gruesa a la malla básica para obtener una combinación de nailon o polipropileno/40-50 μm/PVC o polietileno permite el moldeado en frío, con el que la malla puede estirarse sin sufrir perforaciones. Estas bandejas, llamadas hojas con sopladuras, pueden proporcionar un envasado hermético cuando se cierran con una lámina de aluminio e impiden casi totalmente el intercambio de gases entre el producto y la atmósfera circundante. En los envases de banda, este tipo de protección se consigue asimismo con el uso de un laminado que contenga papel de aluminio. En ambos casos, o bien se estira el laminado de aluminio para insertar una unidad en cada «zona de ampolla» que se sostiene contra una depresión del rodillo de termosellado, o bien se distiende previamente la zona de la ampolla antes de que alcance la posición de engranaje del rodillo de termosellado. En todos los casos, la ampolla o pocillo deben haber sido adaptados al producto a que se destinan para poder operar con la máxima economía de material y maquinaria. El volumen y la superficie de las bandejas blíster dependen en gran medida del producto y de la máquina y aunque a veces resulta práctico introducir las unidades en pocillos o ampollas más grandes (con un costo adicional de material y, quizá, un mayor tiempo de producción), suele ser imposible reducir el tamaño de los envases sin correr riesgos técnicos tales como que el producto se pegue al revestimiento de papel de aluminio en una bandeja blíster o que el pocillo se perfore en un envase banda, etc.

Tanto los envases blíster como los de banda parecen ofrecer un grado razonable de resistencia a los niños, sobre todo cuando los materiales son opacos (opinión basada en intoxicaciones o accidentes reales registrados).

Componentes de goma

Los componentes de goma proceden de fuentes naturales o sintéticas. La goma se utiliza sobre todo para cerrar productos estériles (acuosos u oleosos y sólidos liofilizados o en polvo). Aunque la goma natural está siendo sustituida por la sintética, ofrece algunas ventajas en lo que se refiere al sellado (inyecciones de dosis múltiples), la fragmentación y la nucleación (términos relacionados con las partículas que se crean al pasar una aguja a través de la goma), aunque estas propiedades se deterioran con el tiempo, los pasos múltiples por autoclaves, las sustancias extractivas, la humedad y los gases y la absorción de los sistemas de conservación. Las gomas sintéticas tienden a invertir todas las propiedades aludidas y algunas formulaciones actuales vuelven a usar, de hecho, la goma natural con el fin de facilitar los cierres repetidos, la fragmentación y la nucleación. No obstante, la mayoría de las formulaciones de goma son bastante complejas y pueden contener uno o varios de los agentes siguientes: de vulcanización (muchos de ellos derivados del azufre), aceleradores, filtros, activadores, pigmentos, antioxidantes, lubricantes, ablandadores o ceras.

Los tipos principales de gomas utilizados en los productos farmacéuticos son la goma natural, el neopreno, el nitrilo, el butilo, el clorilbutilo, el bromobutilo y la silicona. De ellos, el más caro es la silicona y aunque es el más inerte, es fácilmente permeable a la humedad y a los gases y absorbe determinados conservantes.

Como se indicó antes, es probable que los componentes de la goma tengan más aditivos que los plásticos, por lo que se comprueban mediante los mismos procedimientos extractivos y de contacto con el producto que aquéllos antes de utilizarlos con productos inyectables o para uso IV.

Las juntas de goma se utilizan también en los aerosoles y en los sistemas de bombeo con medidores de dosis.

CIERRES

Funciones de un cierre

Las funciones que puede desarrollar un cierre son:

1. Proporcionar un sellado totalmente hermético. Éste es un cierre que no permite intercambio alguno entre el contenido y el exterior del envase, como sucede, por ejemplo, en una ampolla de vidrio.
2. Proporcionar un sellado microbiológico efectivo; por ejemplo un tapón de goma con una cobertura de metal. Como la goma es algo permeable a la humedad y a los gases, el sellado bacteriológico puede no ser estructuralmente hermético.
3. Proporcionar un sellado eficaz aceptable para el producto; por ejemplo un cierre que no sea hermético ni ofrezca una garantía total contra el paso de bacterias, pero resulte adecuado para el producto.

El logro del «sellado» depende a menudo del maridaje entre un material duro y otro más blando, más elástico, de manera que el primero haga una impresión física sobre el segundo. Al diseñar un cierre hay que tener en cuenta los aspectos siguientes:

1. Debe ser resistente y compatible con el producto y con el espacio producto/aire. El contacto BE-producto variará según la posición del envase: hacia arriba, hacia abajo, de lado, contacto intermitente durante el transporte, movimiento, etc.
2. Si ha de volverse a cerrar, deberá abrirse con facilidad y el nuevo cierre deberá ser eficaz.
3. Debe poderse aplicar a gran velocidad cuando la producción automática lo requiera, sin perder por ello su eficacia de cierre.
4. Debe ser decorativo y tener una forma que combine con la del envase principal.
5. Debe ofrecer funciones adicionales en los casos necesarios: facilitar el vertido, la medición, la administración, resistencia a los niños, revelar las violaciones, etc.
6. Debe evitar o limitar el intercambio con la atmósfera hasta un nivel permisible. Además del intercambio de humedad, puede ser necesario cubrir los gases y vapores y la pérdida por fugas del líquido.

Aunque el cierre puede hacerse con distintos sistemas tales como adherencia, termosellado, soldadura, rizado, impresión mecánica, enclavamiento, grapado o cosido, la mayoría se hace por compresión física o sellado por calor.

Los ***sistemas de compresión física*** son:

1. Tapones de rosca, de metal o plástico; preroscados o girados, con o sin sistema de rebaba.
2. Inserción: acoplamiento por inserción con fricción.
3. Volcado: por el que se presiona un anillo elevado o con alas sobre una banda o ribete.

Algunas modalidades de cierre permiten combinar uno o más de estos sistemas y, por tanto, consiguen un sellado múltiple: por ejemplo, un sello puede hacer una presión externa sobre la superficie de sellado y también sobre un orificio interno. Los tapones sin rebaba interna que usan un sellado «en pinza de cangrejo» o los sellados **de encaje** son cada vez más populares.

Los tapones de rosca con rebaba interna pueden poseer un filete con revestimiento, un disco de plástico resistente o un compuesto plástico vertido. La rebaba puede ser de corcho compuesto, de fieltro, de aglomerado o de polietileno expandido, revestidos con papel de aluminio, lámina de hojalata (caro), polietileno, un derivado vinilo o PVdC (Saran). Este último, que ofrece buenas propiedades de barrera y es razonablemente inerte, es el más usado en la actualidad. El papel de aluminio o encerado podría ser preferible cuando se requieren grandes propiedades de barrera. Los materiales de rebaba antes mencionados se usan a veces solos, en general encerados. También tienen usos selectivos el PVC plastificado, el polietileno o la espuma de polietileno. Los revestimientos vertidos, aunque con propiedades de barrera algo menores y también algo menos inertes, son más ventajosos en la línea de producción, pues como no hay rebabas que caigan, el envase carece de cierre eficaz. Los tapones sin rebaba interna tienen esa misma ventaja. Muchas veces no se valoran lo suficiente los conocimientos necesarios para comprender los sistemas de cierre.

Los tapones giratorios o giratorios a prueba de manipulación fabricados con aleación de aluminio siempre han sido populares para la seguridad de los productos destinados a la exportación. Estos cierres consisten en una vaina lisa de metal que contiene una rebaba o un sistema de flujo que se coloca sobre el cuello del envase, ejerciendo presión desde arriba para obtener una buena impresión en la rebaba. Mientras se mantiene la presión, se forman hilos añadiendo presión mecánica hacia dentro. En los tapones a prueba de manipulación se añade un collarete perforado adicional en un nivel más bajo. Este tipo de cierres puede mantener un sellado excelente y no es susceptible de los desgarros que a veces ocurren en la rebaba interna cuando se aplica un tapón de rosca convencional a un frasco de acabado imperfecto. Cuando la rebaba es de goma, evita asimismo los efectos de muelle de reloj. No obstante, para estos tapones giratorios o giratorios a prueba de manipulación es preciso que la calidad del cuello de la botella sea algo mayor de lo normal.

Determinación de la eficiencia del cierre

La eficiencia del cierre, es decir, su capacidad para evitar intercambios no deseados entre el producto y la atmósfera externa, puede confirmarse con diversos métodos:

1. Colocando un desecante en el interior del envase que se almacena en condiciones de HR elevada, para detectar la ganancia de humedad.
2. Colocando un líquido en el interior del envase que se almacena en condiciones de alta y baja HR, para detectar la posible pérdida de humedad mediante la reducción del peso.
3. Manteniendo el envase vacío bajo el agua, aplicando vacío y observando la salida o entrada de líquido. La adición de un colorante y de un agente humectante al agua puede facilitar la detección de las fugas.
4. Colocando líquido en el envase, invirtiéndolo y aplicando vacío. Si el sellado es deficiente, el líquido se escapará.
5. Comprobando que el par de fuerzas del revestimiento del tapón es satisfactorio (siempre que el frasco y el tapón sean de calidad). El par de fuerzas puede variar con la temperatura, sobre todo en los envases de plástico, por lo que las mediciones deben hacerse en condiciones estándar y repetirse de manera periódica.
6. Comprobando el «anillo» de compresión producido por el sellado en el revestimiento del tapón cuando el sistema posee un revestimiento o un componente

de revestimiento. Cuando la indentación de la superficie en el lugar de la señal no es uniforme o continua, puede producirse un cierre defectuoso. Para confirmar el defecto, puede «pintarse» el reborde del frasco antes de aplicar el tapón a la rosca especificada; si la señal no corresponde a un anillo continuo de la pintura indicadora, el cierre será incompleto.

Estas pruebas abarcan tanto las usadas para establecer que el cierre es satisfactorio durante un programa de desarrollo como las aplicadas al control de la producción, como parte del control de calidad general. Algunos sistemas de cierre que utilizan tapones indicadores de manipulación o cierres a prueba de manipulación tienen dos roscas de liberación, una para separar el tapón de la superficie de sellado del envase y la otra, para «romper» el sistema que revela la manipulación.

Sellado por calor

Como se mencionó antes, otro método muy utilizado para los sellados es el calor (directo o indirecto). Para lograr un sellado por calor eficaz y permanente, las dos superficies que se unen deben ser compatibles (para obtener un cierre separable pueden utilizarse selladores parcialmente compatibles). Los cuatro factores que deben controlarse son la temperatura, la presión, la permanencia (duración de la temperatura y la presión) y el periodo de enfriamiento. Hay que evitar la contaminación de cualquier zona del sellado (p. ej., por el producto), si bien algunos plásticos sellan mejor que otros en presencia de contaminación. Los principales materiales de termosellado son el polietileno (de baja densidad), los revestimientos de cera, el PVdC, el ionómero Surlyn, algunos derivados del vinilo y determinados tipos de polipropileno modificado. Las condiciones del sellado varían según el producto utilizado para sellar, aunque la mayoría oscilan entre 75 °C y 150 °C. La eficacia total del sellado depende también de otras variables tales como la magnitud del sello, el patrón de sellado, la forma del envase y la presencia de arrugas o líneas de tensión (sobre todo cuando el espacio destinado al producto se ha llenado en exceso o su tamaño es demasiado pequeño), etc. El sellado suele comprobarse al vacío (bajo el agua, a la que se pueden añadir un colorante y un agente humectante), para observar si se produce entrada, y mediante la fuerza necesaria para desprender el sello.

Otros métodos de sellado

Los plásticos pueden sellarse también con otras técnicas, como ultrasonidos, soldadura de alta frecuencia, soldadura con aire caliente y otras fuentes de calor (llama, infrarrojos, inducción, etc.).

Baste decir que el cierre es una parte esencial de los envases, tanto primarios como secundarios.

LLENADO

Líneas de envasado

Los productos que se envasan en las líneas de producción son artículos tales como envases unidosis y multidosis, envases que puedan cerrarse una o más veces, productos estériles fabricados de manera aséptica o mediante esterilización terminal o productos no estériles, con o sin un grado de control microbiológico, envases preformados que han de llenarse y sellarse, etc., o los envasados mediante algún tipo de proceso de sellado con película, etc. Las líneas de envasado pueden ser bastante convencionales y las maniobras comprenden el desmontaje, la limpieza, el llenado, el cierre, el etiquetado, la introducción en cajas (probablemente con inserción de prospectos), la salida y, por último, la paletización, o pueden ser más selectivas, limitándose a una operación específica, por ejemplo, envasado en bandejas blister o bandas. Otras operaciones posibles en una línea de producción son la impresión, la codificación de los lotes, la introducción de la fecha de caducidad, la incorporación de datos administrativos, etc. Los envases de vidrio distintos de los utilizados para los productos de calidad más crítica (inyecciones, colirios o productos estériles similares) suelen fabricarse y envasarse mediante sistemas limpios para someterse después a presurización y a vacío como proceso de limpieza final (en el caso de las fibras), antes de proceder al llenado.

La eficiencia total y, por tanto, los beneficios que puede proporcionar un producto envasado dependen no solo del tipo de envase y del material seleccionado, sino también de las operaciones de la línea de producción y del equipo de envasado elegido. Por ejemplo, la velocidad de llenado de un comprimido dependerá de sus características de tamaño, forma, fragilidad, resistencia a la formación de polvo si no está recubierto, la lubricación de su superficie, etc., y del tipo de envase elegido. En el caso de un comprimido no frágil y que fluye con facilidad, la velocidad de llenado de un envase de boca ancha (100s) puede ser de 20.000 comprimidos por minuto, mientras que este ritmo se reducirá a 5.000 en los envases blíster y a 2.000 en los de banda. La elección de un envase de boca estrecha reducirá la velocidad de llenado a menos de 10.000 comprimidos por minuto, con independencia del material utilizado.

Organización de las líneas de envasado

En la organización de una línea de producción intervienen varios factores que pueden influir sobre el resultado final. Estos factores son el trabajo, el mantenimiento planificado, la capacitación del personal, el control de calidad de la línea (CC), las instalaciones para codificar los lotes y la determinación de la fecha de caducidad cuando proceda, el aporte constante de un suministro adecuado de materiales según las especificaciones esta-

blecidas en la línea y la retirada de los productos acabados de la línea. También se requieren procedimientos claramente definidos de limpieza, inicio y final de la línea, documentación completa tanto de los procedimientos como de los materiales manipulados (incluidas las reclamaciones, verificaciones y reconciliaciones) y el control ambiental, todo ello como parte de la buena práctica de fabricación (BPF), así como las medidas a tomar si se producen averías de piezas o de partes de una máquina. En las líneas que llevan a cabo varias funciones distintas (p. ej., desensamblado, alimentación, llenado, cierre, etiquetado y colocación en las cajas), la velocidad de salida de cada una de las operaciones debe ser mayor que la de la operación precedente. Entre determinadas funciones deben establecerse áreas de mantenimiento intermedias como podría ser una mesa con pletina giratoria, para el caso de que, por ejemplo, la unidad de taponamiento necesite una reparación temporal. De esta forma, la primera parte de la operación de llenado podrá continuar, siempre que la alteración o el ajuste del taponador puedan hacerse con relativa rapidez. El resto de la línea con su mayor capacidad de salida puede aceptar después el atraso en el envasado.

Envasado de determinados productos

Como es lógico, el método de envasado depende del tipo de material a envasar. El recuento de los ***artículos sólidos,*** como comprimidos y cápsulas, se hace con un disco giratorio o un contador de hendidura, haciéndolos pasar a través de un haz de luz, etc. Los ***polvos o productos granulados*** pueden envasarse por volumen usando un tornillo transportador (contenedor de polvo en un tornillo rotatorio) o una copa de llenado o, según el peso, utilizando un alimentador con carga de entretenimiento. Si las cantidades son muy pequeñas, podrá utilizarse un dosificador introducido en un nivel constante de polvo en un reservorio. Sea cual sea el proceso de llenado, hay que observar si éste cambia las características del producto en polvo, por ejemplo, si produce separación debido a la vibración, impactación por compresión, etc. Los ***productos de tipo crema o pomada*** se envasan volumétricamente bien con un llenador de tipo pistón o un tornillo transportador. Los ***productos líquidos*** también se envasan con un cargador de pistón, con un método de copa de volumen usando un alimentador de gravedad o presión o, cuando el envase es rígido y no colapsable, mediante vacío. En este caso, se introducen dos tubos en el envase y se sella el cuello del envase con una junta. Cuando se hace el vacío a través del tubo correspondiente, el líquido fluye por el tubo de llenado hasta que se llega al nivel del tubo de vacío. En ese momento, el flujo se detiene. Este proceso permite un llenado limpio, detecta los envases defectuosos (con agujeros o con una superficie de sellado irregular) y, como es lógico, opera según el principio de que sin envase no hay llenado. Sin embargo, no se adapta bien a los líquidos espumosos o más viscosos. Los envases que se colapsan con vacíos relativamente bajos pueden llenarse con este sistema, siempre que se coloquen en un contenedor externo que se sella para que el vacío actúe tanto en el interior como en el exterior del envase.

Aerosoles

Los aerosoles constituyen por sí mismos una categoría especial. Para estos envases se utilizan materiales distintos (metal, vidrio, vidrio revestido o plástico para el envase y una combinación de metal, plástico y goma para la válvula) y constituyen una forma de envasado en la que no es posible separar el producto del envase. De hecho, la existencia del aerosol sólo comienza cuando éste se ha llenado con el producto y se ha presurizado con un propulsor, que puede ser un gas inerte o un hidrocarburo halogenado. Los aerosoles farmacéuticos se dividen en los que tienen medidores de dosis, con volúmenes totales que no suelen superar los 50 ml, y los de aplicación tópica, con volúmenes de más de 100 ml.

Los aerosoles con medidor de dosis, muchos de los cuales se utilizan para tratar cuadros asmáticos o bronquiales, deben liberar un producto con partículas de tamaño pequeño, por lo que una parte significativa de las mismas debe ser menor de 7 μm. Ello se logra usando aerosoles de polvo o líquido en los que el propulsor y la válvula contribuyen a la fragmentación. Los intentos para producir una nube de partículas finas usando gas inerte con un sistema de fragmentación no han logrado, por el momento, cumplir los requisitos establecidos. La crítica actual al uso del fluorocarbono como propulsor por su posible ataque a la capa de ozono ha traído consigo la aparición de innovaciones considerables que tienden a separar el producto de la parte presurizada del sistema. Así, se han desarrollado varios sistemas de bolsa en lata o de pistón. Aunque estos sistemas permiten administrar productos sólidos o líquidos, la fragmentación que producen no es suficiente para lograr una dispensación de «tipo aerosol» verdadera.

Parenterales

Las formas parenterales pueden dividirse en las de volumen pequeño (PVP) como las inyecciones, y las de volumen grande (PVG), como las inyecciones IV y las soluciones de diálisis. Aunque el tamaño de los envases es distinto en estos dos tipos, la gama de materiales utilizados, es decir, vidrio, plástico o goma, es común para todos ellos. Los requisitos básicos del desarrollo de un producto parenteral pasan por las mismas fases que los demás productos. Sin embargo, es necesario prestar mayor atención al material de envasado y a los procesos de esterilización, tal como se indica a continuación.

Vidrio. El vidrio puede esterilizarse con calor seco, vapor u óxido de etileno, pero la radiación gamma altera su color.

Goma. La goma puede esterilizarse con vapor de óxido de etileno, sometiéndola a una aireación adecuada

para eliminar los residuos, pero si se utiliza la radiación hay que examinarla con gran cuidado ya que aquélla puede producir alteraciones físicas y químicas inaceptables. En general, la goma no soporta el calor seco.

Plásticos. Sólo algunos plásticos soportan el calor seco.

Esterilización. La esterilización puede hacerse con vapor, óxido de etileno, radiación γ y por un proceso no mencionado hasta ahora, la aceleración de electrones, que en esencia es una forma más suave de radiación γ. Esta afirmación tan radical debe ser respaldada mediante los estudios adecuados, pues hay que considerar los méritos de cada uno. En el caso del tratamiento con óxido de etileno, la desgasificación puede ser una fase crítica, ya que los residuos de este gas, de etilenglicol (óxido de etileno hidrolizado) y de epiclorhidrina (si existen iones de cloro) son tóxicos. La radiación γ puede provocar alteraciones físicas (debida a la formación de enlaces cruzados moleculares) o químicas en los plásticos.

Etiquetado

Cuando el envase no está ya impreso, el etiquetado suele hacerse tras el cierre. Aunque el sistema de etiquetado preferido en Europa y Gran Bretaña es el de etiquetas autoadhesivas procedentes de una bobina, con un uso limitado de etiquetas planas y de etiquetas que se adhieren y sellan con calor, no sucede lo mismo en otros países. Por ejemplo, en EE.UU. se utilizan más los sellados con calor (con etiquetas procedentes de bobinas o de corte aislado) que los autoadhesivos.

Tanto las etiquetas autoadhesivas como las que se pegan con calor contienen componentes que pueden emigrar cuando se adhieren a ciertos plásticos. Se ha descrito la inactivación del cloruro de benzalconio tras la aplicación de etiquetas autoadhesivas al LDPE.

CONTROL DE CALIDAD DEL ENVASADO

En Gran Bretaña, los productos farmacéuticos se controlan en general con las normas relativas a la buena práctica de fabricación (BPF) y la buena práctica de laboratorio (BPL), que cubren todas las fases desde el descubrimiento, al desarrollo, la producción, el estudio y la venta del producto farmacéutico, junto con los medios empleados para acumular registros y documentación. Muchos de sus aspectos están relacionados con la garantía de calidad y el control de calidad. Sin embargo, cualquier acercamiento a un nuevo descubrimiento farmacéutico debe implicar una cuidadosa atención al detalle, con el registro efectivo de la información a lo largo de todas las fases de la evaluación inicial de la preformulación, la formulación, la evaluación clínica y de la seguridad del fármaco, el desarrollo del envasado y la estabilidad formal, hasta llegar a la operación de producción y comercialización. En lo que concierne al envasado, esto significa que cualquier «contenedor» utilizado para los excipientes o el fármaco ha de estar identificado, registrado y listo para su uso en todas las fases, incluyendo el almacenamiento de productos intermedios y todas las pruebas, con independencia de si se utilizan con fines de investigación o son de naturaleza formal, junto con los procedimientos aplicados al control del envase, por ejemplo, si un producto va a almacenarse en un envase de vidrio con un tapón de plástico con revestimiento.

1. La descripción del envase de vidrio debe incluir el tipo (ámbar/cuarzo blanco), el tipo de vidrio (I, II, III, etc.) y el tipo de cierre (p. ej., cuello de rosca), aclarando que cumple una especificación provisional en lo que se refiere a las dimensiones, la calidad, etc.
2. La descripción del cierre debe incluir el material (formaldehído, fenol negro y rebaba, p. ej., pasta de papel forrada con Saran de 20 g/m^2), con identificación y aprobación de los materiales, dimensiones, calidad, etc.

Si estos materiales se utilizan después para una prueba, deberán registrarse al menos los pares de fuerza de apertura y cierre tras, por ejemplo, una hora de aplicación. En determinadas circunstancias es necesario registrar las condiciones climáticas (temperatura y HR), por ejemplo cuando se envasa un producto sensible a la humedad. Tanto esta información como la documentación a ella asociada (probablemente una libreta de notas de laboratorio) forman parte de las BPL. El registro, examen y aprobación de los envases antes de su aceptación para cualquier tipo de prueba son aspectos del control de calidad. Para tener una perspectiva de la prueba, ésta no deberá hacerse sin conocer bien el envase, el producto y cómo se combinan los dos artículos. Por ejemplo, la ganancia de humedad por un producto sensible unida al hallazgo de un tapón flojo plantea de inmediato las siguientes preguntas: ¿estaba el tapón adecuadamente apretado?, ¿son los botes y los tapones satisfactorios? No será posible encontrar las respuestas salvo que se haya seguido un método disciplinado y se hayan registrado los detalles adecuados. Esta actitud debe imperar durante todo el trabajo de desarrollo, así como en los aspectos más importantes, como los suministros para estudios clínicos, los estudios en voluntarios, etc. Las pruebas que se efectúan con productos y envases para establecer que la combinación de ambos es adecuada suelen denominarse estudios de viabilidad o de investigación. Una vez completada esta fase, y unida al desarrollo de métodos analíticos y a los datos analíticos procedentes en general de los estudios de conservación en condiciones aceleradas, podrá afirmarse con gran seguridad que la combinación de producto y envase elegida tiene una vida útil o un perfil de estabilidad aceptable. La prueba final se consigue mediante el programa de estabilidad formal, en el que el producto se introduce en el envase en que va a venderse (o en una

réplica muy aproximada) siguiendo el método definitivo y se somete a prueba durante un período de hasta 5 años. Las condiciones de conservación de estos programas pueden oscilar entre 4 °C y 50 °C, con HR baja y alta, luz, etc., y haciendo los análisis a los 0 (inicial), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 60 meses. Las normas reguladoras indican el número de lotes que han de probarse: en general, un mínimo de 3 lotes a escala de producción.

Habitualmente, estos análisis se refieren a la pureza, identificación de productos de degradación, pérdida o ganancia de humedad si procede, contaminación microbiológica, eficacia del sistema de conservación, cualquier intercambio, interacciones, adsorción, absorción entre el producto y el envase y por último, pero no menos importante, valoración de la apariencia, sabor, olor, etc., aspectos que a veces pueden ser más fáciles de cuantificar por un observador que mediante un método analítico químico puro. Muchos fármacos exigen métodos analíticos específicos.

Como muchos fármacos se degradan según la gráfica de Arrhenius, puede elegirse una gama de temperaturas de prueba, por ejemplo, 4 °C, 15 °C, 25 °C, 35 °C (o 37 °C) y 45 °C. Para obtener datos equivalentes a los de las zonas templadas y tropicales del planeta, las temperaturas necesarias son 25 °C y 40 °C. Sin embargo, hay que insistir en que la mayoría de los medicamentos acaban en el cuarto de baño o en la cocina (preferiblemente fuera del alcance de los niños), lo que hace que las condiciones domiciliarias sean a veces especialmente adversas mientras el producto está siendo usado o simplemente permanece guardado. Aunque se recomienda desechar los fármacos una vez acabado el ciclo de tratamiento, tanto ellos como los productos de venta sin receta quedan inevitablemente almacenados durante largos períodos.

Los procedimientos y controles del desarrollo de los fármacos son a la vez intensos y rigurosos y el mismo tipo de control se mantiene durante toda la producción, comercialización, etc., hasta acabar en la investigación de cualquier queja, reacción adversa o ambas. Tras su lanzamiento, los productos se siguen analizando, por ejemplo un lote de cada 50, sometiéndolos a nuevas pruebas de estabilidad conocidas como estabilidad del producto existente o en funcionamiento, para garantizar que el perfil de vida útil se mantiene. Las modificaciones del envase o el producto que se producen después del lanzamiento no sólo se controlan de la misma manera, sino que necesitan la colaboración de un experto en envasado.

El desarrollo del envasado, tanto cuando depende de un formulador como cuando es responsabilidad de una sección especial de envasado, debe basarse en un conocimiento completo de todos los materiales utilizados, los procesos, los procedimientos de prueba básicos que se aplican al papel, el plástico, el vidrio, el metal, las laminaciones, etc., y en programas que proporcionen el nivel de confianza que es esencial entre el producto y el envase. En muchos casos, esto significa que los envases deberán actuar también como dispositivos y que exigirán estudios prácticos con usuarios/pacientes para demostrar su eficiencia funcional y averiguar lo que puede salir mal cuando no se usan correctamente.

El último paso de todos los procedimientos de aprobación del envasado es la especificación del envase, que pasa a ser el documento esencial para la compra y aprobación de todos los suministros posteriores de ese material de envasado.

Así como la garantía de calidad consiste en el establecimiento de los procedimientos que mantienen la calidad, el control de calidad es el estudio real de la actividad. Por ejemplo, el estudio de los materiales de envasado comienza con el examen de la totalidad del envío que llega, para después hacer un muestreo sobre una base estadística y, por último, examinar variables y atributos en relación con defectos críticos mayores y menores para cumplir unos requisitos de calidad aceptables (NCA). Como el examen abarca aspectos relacionados con las dimensiones, la estética y la función, además de la identificación (especialmente importante en los plásticos), garantiza que el material recibido es el especificado. Como las líneas de producción se han hecho más rápidas, las paradas debidas a reparaciones, malfuncionamiento, etc., han adquirido mayor importancia, pues una producción ineficaz e ineficiente puede afectar de manera importante a los costes. Como alternativa al muestreo estadístico de los pedidos que llegan a la fábrica, puede optarse por una de otras dos opciones:

1. Muestreo aleatorio efectuado en un punto de la fabricación que se aísla e identifica, de forma que pueda ser comprobado por el usuario.
2. Compra con certificado de garantía que confirma el cumplimiento de una calidad especificada comprobada por un esquema de prueba estadística efectuada por el fabricante.

En muchos artículos en los que resulta esencial una limpieza de gran calidad, el muestreo de la totalidad del envío puede suponer un riesgo adicional de contaminación por partículas o microbios. En estos casos, pueden utilizarse los sistemas alternativos antes indicados, con los que se mantiene la integridad del material recibido. La inspección y el control de calidad siguen actuando durante la inspección continuada del material, el control de las líneas de producción, por ejemplo del producto envasado, y el control del producto acabado almacenado (dispuesto para la venta). Como ya se ha dicho, el éxito final de cualquier producto y de su envase sólo podrá valorarse a la larga, por sus ventas y por las quejas que reciba.

Conclusión

Esta introducción al proceso de envasado farmacéutico debe servir para conocer los grandes y profundos

conocimientos que necesita el técnico de envasado. El hecho de que todos los productos tengan sólo una vida limitada cuando se envasan subraya la importancia de lo que en el pasado se consideró a menudo una función menor. El éxito de cualquier producto depende de un maridaje efectivo entre el producto y el envase.

BIBLIOGRAFÍA

Briston, J.H. (1983) *Plastics in Packaging*. Properties and Application, Institute of Packaging Melton Mowbray, UK.

Briston, J.H. (1983) *Plastics in Packaging*. Conversion Processes, Institute of Packaging, Melton Mowbray, UK.

Dean, D.A. (1984) Pharmaceutical Packaging–present and future trends. Mang Chem. Aerosol News, March 10th, pp 282–284.

Dean, D.A. (1992) Packaging of pharmaceuticals: packages and closures; Institute of Packaging Melton Mowbray.

Montresor, J.M., Mostyn, H.P. and Paine, F.A. (1983) *Packaging Evaluation*. Institute of Packaging. Melton Mowbray, UK.

Moody, B.E. (1977) *Packaging in Glass*. Hutchinson, London.

Oswin, C.R. (1983) *Packaging Life*. Institute of Packaging, Melton Mowbray, UK.

Remington's Pharmaceutical Sciences (latest edition), Lea and Febiger, New York.

Ross, C.F. (1983) Packaging of pharmaceutical products, sterilisation and safety. Institute of Packaging, Melton Mowbray, UK.

Swinbank, C. *Intermediate Bulk Containers*. Institute of Packaging, Stanmore, Middx.

Especificaciones de envasado en las Farmacopeas Británica y Europea

BP 2000, Apéndice XIX, Envases

A Introducción (Ph. Eur. 3.2)
B Envases de vidrio para uso farmacéutico (Ph. Eur. 3.2.1)
C Envases y cierres de plástico (Ph. Eur. 3.2.2)
D Envases para sangre y hemoderivados (Ph. Eur. 3.2.3-3.2.8)
E Cierres de goma para envases de preparaciones parenterales acuosas (Ph. Eur. 3.2.9)

BP 2000, Apéndice XX, Materiales usados en la fabricación de envases (Ph. Eur. 3.1)

A Materiales de PVC (Ph. Eur, 3.1.1.-3.1.2)
B Poliolefinas (Ph. Eur. 3.1.3)
C Polietileno (Ph. Eur. 3.1.4-3.1.5)
D Polipropileno para envases y cierres de preparaciones parenterales y oftalmológicas (Ph. Eur. 3.1.6)
F Silicona (Ph. Eur. 3.1.8-3.12)
G Aditivos del plástico (Ph. Eur. 3.1.13)
H Goma para cierres de envases de preparaciones parenterales acuosas y polvos de productos liofilizados (Ph. Eur. 3.1.12)

37
Diseño de una planta farmacéutica

Michael Aulton y Andrew Twitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Fábricas de productos farmacéuticos 572
Elección del lugar de fabricación 572
Consideraciones sobre la elección de un lugar nuevo 572
Diseño y utilización de las fábricas 572
Objetivos del diseño de las fábricas 572
Consecución de los objetivos de fabricación 573
Condiciones ambientales 573
Consideraciones arquitectónicas 573
Validación de las fábricas 574
Validación y razón de su necesidad 574
Ámbito de la validación 574
Tipos de validación 574
Validación prospectiva 574
Validación retrospectiva 574
Validación concurrente 574
Revalidación 574
Costes/beneficios de la validación 574
La limpieza como ejemplo de un proceso de validación 574

Materiales de fabricación 575
Propiedades deseables y selección 575
Factores químicos 575
Factores físicos 575
Fuerza 575
Peso 575
Calidades de desgaste 575
Facilidad de fabricación 575
Expansión térmica 575
Conductividad térmica 575
Limpieza 575
Esterilización 575
Transparencia 575
Factores económicos 576

Materiales usados en la fabricación 576
Metales 576
Metales ferrosos: aceros 576
Acero dulce 576
Fundición 576
Aceros inoxidables 576
Metales no ferrosos 576
Cobre 576
Aleaciones de cobre 577
Aluminio 577
Plomo 578
Estaño 578
No metales 578
Inorgánicos 578
Vidrio 578
Sílice fundida 578
Revestimientos y coberturas de vidrio 578
Orgánicos 578
Plásticos 578
Goma 579

Corrosión 579
Introducción general y teoría 579
Importancia de la corrosión 579
Seguridad 579
Pérdidas económicas 579
Contaminación del producto 579
Aspecto de la planta 580
Mecanismos de la corrosión 580
Corrosión de un solo metal 580
Corrosión entre metales 581
Protección catódica 581
Pasividad 581
Tipos de corrosión 582
Ataque uniforme 582
Corrosión galvánica 582
Control de la corrosión galvánica 582
Corrosión por concentración de celdillas 583
Celdillas de metales ionizados 583
Celdillas de oxígeno 583
Control de la corrosión por celdillas de concentración 583
Picaduras 583
Control de la formación de picaduras 583
Corrosión intergranular 583
Control de la corrosión intergranular 583
Corrosión selectiva (o pérdida de cinc) 584
Control de la corrosión selectiva 584
Corrosión por tensión 584
Corrosión acelerada por tensión 584
Craqueo de corrosión por tensión 585
Corrosión por erosión 585

Bibliografía 585

Este capítulo tiene tres secciones distintas que se relacionan con las fábricas y equipos con que se producen los medicamentos. En la primera parte se estudian las fábricas y se describen la selección, diseño y utilización de una fábrica, introduciéndose el concepto del proceso de validación. En la segunda, se estudian las propiedades y la selección de los materiales utilizados para la construcción de plantas farmacéuticas. La última parte se refiere a los tipos, causas y prevención de la corrosión química de las plantas farmacéuticas.

FÁBRICAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Tras una considerable inversión de tiempo y dinero en el desarrollo y comprobación de muchas sustancias químicas y productos farmacéuticos nuevos, algunos de ellos llegan a la fase que requiere su fabricación en grandes cantidades. En esta sección se resumen algunos de los factores que deben tenerse en cuenta cuando se construye una fábrica para la producción de fármacos a gran escala. Sólo se expone un resumen, por lo que el lector puede recurrir al trabajo de Cole (1998) para una descripción más detallada del diseño de las fábricas de productos farmacéuticos.

Elección del lugar de fabricación

Las fábricas de productos farmacéuticos requieren una inversión considerable de capital y es probable que se utilicen durante muchos años. Por tanto, es necesario pensar con mucho cuidado el lugar donde se situará la fábrica, así como la forma en que se construirá. Una consideración importante es si la compañía debe construir instalaciones nuevas o adaptar las ya existentes. A menudo, la opción de adaptar o rediseñar un lugar ya utilizado ofrece una relación coste-beneficio mejor, pero ello no siempre es posible. Por ejemplo, quizá no se disponga de espacio suficiente para ampliar la planta elegida. Ésta puede estar «obsoleta» y no ser adecuada para una readaptación o el producto que la compañía va a introducir es de un tipo que no existe en la planta o la factoría existente puede no estar en el lugar adecuado.

También hay que considerar las regulaciones de planificación locales, que pueden retrasar el desarrollo de un centro ya existente, pues las demoras, incluso pequeñas, en hacer llegar un fármaco al mercado pueden tener considerables implicaciones para su futuro coste.

Consideraciones sobre la elección de un lugar nuevo

Casi todas las compañías farmacéuticas importantes son multinacionales y disponen de numerosas disciplinas que contribuyen a la producción del producto final (p. ej., síntesis química, estudios farmacológicos y toxicológicos, desarrollo del producto y fabricación) y que pueden encontrarse en muchos países distintos. Sin embargo, cada vez se tiende en mayor medida a concentrar disciplinas específicas en un número reducido de centros, lo que puede dictar el lugar donde se producirá el fármaco. Si no sucede así, será necesario considerar las ventajas e inconvenientes de disponer de localizaciones en distintos países. Muchos de éstos, en especial los que se encuentran en vías de desarrollo, ofrecen incentivos a las compañías farmacéuticas para que construyan sus fábricas en localizaciones concretas. Así, pueden ofrecer incentivos fiscales, como la condonación de impuestos locales durante cierto número de años, terrenos gratis o ayudas a la construcción. Otros factores que son variables entre unos países y otros y que pueden influir en el lugar donde se sitúe la fábrica son los costes laborales y la disponibilidad de mano de obra, los costes de energía y construcción, la legislación medioambiental, la probable oposición de los residentes del lugar y la legislación laboral local.

El lugar elegido debe disponer además de una infraestructura local aceptable, consistente en comunicaciones adecuadas por carretera, servicios de electricidad y agua corriente y disponibilidad de una mano de obra bien cualificada.

Diseño y utilización de las fábricas

Objetivos del diseño de las fábricas

Cuando se diseña y se utiliza una fábrica, debe garantizarse la cobertura de las siguientes necesidades:

1. *Calidad aceptable del producto.*
   - Cada unidad de dosis debe contener los componentes correctos en la concentración adecuada y con las propiedades de liberación deseadas. La contaminación cruzada entre los productos y la contaminación química procedente de los operarios debe ser insignificante. Esto es especialmente importante cuando se utilizan materiales muy sensibles (p. ej., penicilinas) y sustancias muy potentes (p. ej., hormonas y fármacos citotóxicos). En este último caso, lo ideal es utilizar fábricas «dedicadas».
   - El diseño de la fábrica debe proporcionar la máxima protección frente a la entrada de insectos y animales.
   - La contaminación microbiológica debe ser aceptablemente baja tanto para proteger a los pacientes como para garantizar una vida útil satisfactoria del producto.
   - El diseño de la fábrica debe asegurar que las personas no autorizadas no podrán penetrar en las áreas de procesamiento y almacenamiento.
   - Cada producto debe ser correctamente envasado y etiquetado para garantizar que el paciente

tomará la medicación adecuada y que ésta le llegará en condiciones satisfactorias.
Si el producto no tiene la calidad requerida, las implicaciones para los costes serán importantes, como sucedería, por ejemplo, si hubiera que destruir el lote. Si hay que retirar el lote una vez distribuido a causa de defectos como un etiquetado incorrecto, el coste será muy alto tanto desde el punto de vista económico como en términos de la reputación de la compañía.

2. *Un ambiente de trabajo aceptable.*
   - Es obligación de la compañía farmacéutica garantizar que el área de fabricación está diseñada y funciona de forma que la exposición del personal a los fármacos, disolventes, etc., se mantiene en un nivel aceptablemente bajo. En algunos casos, ello se consigue controlando el flujo y la calidad del aire en el área, pero cuando se utilizan materiales más tóxicos puede ser necesario el uso de sistemas de respiración con los filtros adecuados.
   - Las condiciones de trabajo de los operarios que intervienen en el procesamiento deben ser cómodas siempre que sea posible, teniendo en cuenta cualquier requisito particular del producto, como la necesidad de preparar una sustancia a bajas temperatura o humedad.

3. *La eficiencia de la fabricación.* Los lugares de producción bien diseñados y localizados en las áreas de fabricación mejoran la eficiencia del proceso y reducen el coste de fabricación del producto. Hay que prestar una atención cuidadosa a todas las fases que intervienen en el proceso y a la forma en que los materiales pasan de unas fases a otras, optimizando la distribución del lugar de producción. Por ejemplo, el uso de la alimentación por gravedad de los materiales entre las distintas fases podría obligar a incorporar distintos niveles a la fábrica, mientras que el uso de sistemas neumáticos o de vacío permite que toda la planta se encuentre en el mismo nivel.

Consecución de los objetivos de fabricación

Condiciones ambientales. El control de la temperatura del aire, de la humedad relativa y del contenido de partículas y microbios es importante para el cumplimiento de los objetivos del proceso de fabricación. Las condiciones específicas necesarias dependen del producto que se fabrica. A continuación se exponen algunos ejemplos ilustrativos.

- Para la fabricación de comprimidos, las condiciones ambientales típicas deben ser una temperatura de 21 °C, una humedad relativa del 35 al 40% y una filtración del aire que elimine el 95% de las partículas menores de 5 μm. Estas cifras se justifican porque el flujo del polvo depende tanto de la temperatura como, y sobre todo, de la humedad relativa.
- Los procesos de llenado de las cápsulas de gelatina pura se efectúan a 24 °C y con una humedad relativa del 30%. La necesidad de estos parámetros se justifica porque si la humedad relativa y la temperatura fueran demasiado bajas, las cápsulas se harían frágiles y se romperían, mientras que si fueran demasiado altas, se ablandarían, se harían pegajosas y tenderían a agregarse en el llenador de cápsulas.
- La humedad relativa del aire es también vital cuando se fabrican productos hidroscópicos, para los que puede ser necesaria una humedad relativa menor del 20%.
- En las áreas de preparación limpias, el nivel de partículas atmosféricas es muy importante y el objetivo de la filtración puede ser la eliminación de más del 99% de las partículas de 1 μm o menos.

Las condiciones «cómodas» típicas para los operarios son de 18-24 °C con una humedad relativa del 30 al 60%.

La temperatura del aire puede controlarse haciéndolo pasar por un sistema de calefacción de vapor o eléctrica o por espirales de enfriamiento. La humedad relativa puede incrementarse con nebulizaciones de agua (gotas de pequeño tamaño) en la corriente de aire o reducirse con sistemas de refrigeración o ruedas de desecación.

Con el fin de mantener las condiciones requeridas en la zona de fabricación, es necesario «sustituir» a menudo el aire por aire «acondicionado». La frecuencia de esta sustitución depende de factores como la naturaleza del proceso de producción, el número de operarios presentes y de si se está utilizado la sala. Puede variar entre 20 cambios por hora (típico en la producción de sólidos) y 500 cambios por hora (salas para fabricación de productos estériles).

Consideraciones arquitectónicas. Las áreas de fabricación deben tener el tamaño, el diseño y la localización adecuados para facilitar las operaciones, la limpieza y el mantenimiento. Los puntos de luz, ventilación y cañerías deben ser diseñadas y situadas de forma que se evite la creación de rincones que puedan almacenar «polvo» y que sean difíciles de limpiar. Si es posible, deben ser accesibles desde el exterior de la zona de fabricación para proceder así a su mantenimiento.

Las superficies internas (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas y juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben ser fáciles de limpiar y desinfectar. La luz debe permitir la lectura cómoda de los sistemas de control, los indicadores de los equipos, etc., durante el proceso de fabricación.

Validación de las fábricas

Validación y razón de su necesidad

Una exposición detallada de la validación escapa al ámbito de este capítulo debido a su complejidad y a los continuos cambios de los requisitos establecidos por las autoridades responsables. Por tanto, en esta sección se resumirá el campo de acción de la validación con respecto a las fábricas y se explicará el porqué de su importancia. Con el fin de estar al tanto de la información más reciente, el lector deberá consultar la proporcionada por las autoridades responsables u otras fuentes autorizadas pertinentes.

La validación es un componente de las BPFa (buenas prácticas de fabricación actuales). Existen numerosas definiciones, entre las que se encuentra la de la *Food and Drug Administration* (FDA, EE.UU.), que definió el proceso de validación como «el establecimiento de pruebas documentadas que proporcionan un alto grado de garantía de que un proceso concreto permite obtener siempre un producto que cumple con las especificaciones y características de calidad predeterminadas». En otras palabras, la validación es la demostración de que un proceso funciona.

En esencia, el objetivo de la validación consiste en garantizar una calidad constante del producto. Un producto nuevo o un producto antiguo en cuyo proceso de fabricación se hayan introducido modificaciones no podrán venderse si el «proceso» no se valida correctamente.

Ámbito de la validación

Cuando se fabrica un producto, han de validarse todos los aspectos del «proceso» y ello abarca los fármacos, los excipientes, los suministradores, los métodos analíticos, los sistemas informatizados y el personal, además del equipo y los procesos de fabricación. Hay que garantizar que el equipo de fabricación cumple las especificaciones exigidas y que todos los servicios y equipos de registro funcionan de la forma correcta. El proceso de fabricación debe ser robusto y generar un producto de características constantes. Para confirmar este aspecto suelen fabricarse tres lotes a escala de producción en las condiciones especificadas. Con el fin de minimizar la contaminación cruzada entre los lotes, también han de validarse los procedimientos de limpieza de todos los equipos con los que el producto entra en contacto.

Tipos de validación

La validación puede dividirse en cuatro tipos.

Validación prospectiva. Es la que se hace cuando el programa de validación se diseña ***antes*** de utilizar el equipo o la planta o antes de distribuir el producto fabricado mediante el proceso objeto de la validación. Este tipo de validación se utiliza cuando se generan los datos en los lotes de producción inicial a gran escala necesarios para obtener la autorización administrativa para fabricar y comercializar el producto.

Validación retrospectiva. Es la que se efectúa revisando la fabricación histórica y los datos de los estudios de los productos o procesos que funcionan y lo hacen bien.

Validación concurrente. Es una validación prospectiva continuada o revisión y evaluación mantenida de los datos históricos.

Revalidación. La revalidación consiste en repetir el proceso de validación en su totalidad o en parte cuando se modifican un proceso o unas instalaciones.

Costes/beneficios de la validación

El coste de la validación es considerable y requiere el empleo de importantes recursos humanos (de los departamentos de desarrollo del producto, garantía de calidad e ingeniería) y materiales. Por otra parte, una validación inadecuada trae consigo el rechazo o la retirada de la autorización legal para fabricar y comercializar el producto. En otras circunstancias puede conducir a costosas retiradas del producto. Otros beneficios de los programas de validación bien diseñados son la probabilidad de incluir una reducción de los procesos de apoyo necesarios, obtención de un menor número de lotes defectuosos, mayor producción y mayor rapidez de la autorización de comercialización.

La limpieza como ejemplo de un proceso de validación

Como es obvio, resulta deseable que un producto farmacéutico sólo contenga los componentes que se supone debe contener. Como la mayoría de los equipos de fabricación no se utilizan para producir un único producto, existe la posibilidad de que ocurra una contaminación cruzada entre distintos productos, cuando los procedimientos de limpieza no son adecuados. Aunque este defecto puede detectarse durante las pruebas de control de calidad, evitando así peligros para el público, ello supondría un costoso rechazo de lotes.

Por tanto, los protocolos de limpieza deben estar validados para garantizar su idoneidad. Como es imposible que la limpieza de un equipo llegue a ser del 100%, el objetivo de los procedimientos de limpieza consiste en minimizar la posibilidad de que se produzca una contaminación cruzada ***significativa*** entre lotes de distintos productos. Una especificación típica sería que el nivel de contaminantes en el producto que llega al paciente no sea superior a la milésima parte de su menor dosis terapéutica diaria.

Cuando se limpia una pieza de un equipo según el procedimiento documentado, se «analiza» para detectar la magnitud de cualquier producto residual que per-

sista. Para ello, pueden aplicarse los procedimientos siguientes:

- raspando un área de 100 cm^2 del equipo en las posiciones en que es más probable la contaminación y analizando el material utilizado en esta limpieza;
- recogiendo y analizando el último agua, más limpia, utilizada en los lavados (p. ej., en los vasos de fabricación de cremas);
- produciendo un lote placebo del producto en el envase limpio;
- también la inspección visual y táctil ayuda a detectar la contaminación (salvo en el caso de fármacos muy potentes).

Es conveniente que el producto seleccionado para validar el procedimiento de limpieza sea uno de los más difíciles de limpiar entre los que se producen en el equipo en cuestión. Hay que tener cuidado para asegurarse de que todos los materiales de limpieza utilizados son aceptables desde el punto de vista farmacéutico y que sólo se encuentran en cantidades aceptablemente bajas. Una vez validado el proceso de limpieza, los operarios deben seguir ***siempre*** el procedimiento diseñado para garantizar la idoneidad continuada del proceso.

MATERIALES DE FABRICACIÓN

Propiedades deseables y selección

Al seleccionar los materiales para construir una planta satisfactoria, los ingenieros farmacéuticos han de resolver problemas de tipo químico, físico y económico. El breve resumen siguiente proporciona algunas indicaciones sobre el campo de actuación y las limitaciones de la elección de los materiales disponibles.

Factores químicos

En este epígrafe han de considerarse dos aspectos de la acción química, la posible contaminación del ***producto*** por el material de la planta y todo posible efecto de los fármacos y sustancias químicas manipulados sobre los ***materiales de la planta.*** La importancia de la primera consideración se hará obvia si se considera que las impurezas suelen tener efectos tóxicos considerables y que incluso cantidades residuales de impurezas pueden poner en marcha los mecanismos de descomposición del producto. Un ejemplo de ello es el efecto inactivador de los metales pesados sobre las penicilinas. Los cambios de color debidos a la contaminación por materiales de la planta pueden también modificar la apariencia del producto.

Conviene recordar que la contaminación por algunos materiales puede ser inocua, por lo que los productos contaminados no serán tóxicos.

El creciente conocimiento de los materiales utilizados en la construcción de plantas ayuda mucho a lograr fábricas resistentes al ataque y deterioro producidos por el uso cuando se utilizan ácidos, álcalis, agentes oxidantes, etc.; se han desarrollado aleaciones con propiedades físicas y químicas especiales y se han introducido materiales que, como los plásticos, permiten solucionar algunos de los problemas planteados.

Factores físicos

El material de construcción ideal debería satisfacer los siguientes criterios. En la práctica no existe un material ideal, por lo que el proceso de selección depende de alcanzar un compromiso.

Fuerza. Una fuerza mecánica suficiente es una necesidad obvia que debe adaptarse al tamaño de la planta y a las tensiones a las que se verá sometida.

Peso. En la mayoría de los casos, el peso debe reducirse al mínimo, siempre que los demás factores sigan siendo satisfactorios, sobre todo en las plantas que deban desplazarse de unos lugares a otros.

Calidades de desgaste. Son especialmente importantes cuando existe la posibilidad de fricción entre las partes móviles, siendo un caso extremo el del material utilizado en las superficies de pulverización de las trituradoras empleadas para reducir el tamaño.

Facilidad de fabricación. Debe ser posible procesar el material con el fin de construir las distintas unidades de la planta. Las propiedades que permiten que los materiales sean moldeables, fundibles, mezclables o manipulables son de primordial importancia.

Expansión térmica. El diseño de una planta puede complicarse mucho cuando se utilizan materiales de elevado coeficiente de expansión, ya que ello aumenta las tensiones y los riesgos de fractura asociados a los cambios de temperatura y es probable que reduzca de manera considerable los límites de temperatura a los que puede funcionar la planta.

Conductividad térmica. En las plantas en las que se producen transferencias de calor, por ejemplo vasos de vapor o de agua caliente, es deseable una buena conducción térmica. Sin embargo, hay que recordar que gran parte de la resistencia a la transferencia de calor puede residir en las capas de películas limítrofes (véase Capítulo 38).

Limpieza. Las superficies pulidas y lisas facilitan los procesos de limpieza y los «acabados» de este tipo son los más adecuados cuando se requiere una limpieza escrupulosa.

Esterilización. Cuando la esterilización es imprescindible, el material usado debe soportar el tratamiento necesario, en general vapor a presión. Este factor está relacionado en cierto modo con el anterior, ya que la limpieza es un requisito habitual previo a la esterilización de los aparatos y equipamiento de las fábricas.

Transparencia. Ésta *puede* ser una propiedad útil cuando se desea observar el proceso. En la construcción

de plantas farmacéuticas se utiliza el vidrio de borosilicato.

Factores económicos

Como es lógico, el coste y el mantenimiento de la planta deben ser económicos. A este respecto, la preocupación principal no es simplemente conseguir los materiales más baratos; una mejor resistencia al desgaste y un mantenimiento más bajo pueden hacer que un coste inicial más alto resulte más barato a largo plazo.

MATERIALES USADOS EN LA FABRICACIÓN

A continuación se hace una breve descripción de los materiales adecuados para la fabricación o construcción de aparatos y plantas farmacéuticas.

Metales

Metales ferrosos: aceros

El hierro es un elemento abundante en la naturaleza, donde se encuentra en minas y, a pesar de su tendencia a la corrosión, sigue siendo muy utilizado. El acero es hierro al que se añade carbono, forma en la que puede existir en estado libre (grafito) o como combinación química, formando carburo de hierro, Fe_3C. El diagrama de fase del sistema hierro/carbón es complejo. El hierro puede existir en dos formas alotrópicas. A temperaturas inferiores a 940 °C, la forma estable es un hierro α (ferrita), aunque la forma γ (austenita) puede persistir a temperaturas normales en las aleaciones del hierro con otros metales como el cromo o el níquel. Cuando el acero está fundido, la austenita puede disolver el carbono. Al enfriarse, pueden formarse varias soluciones sólidas y eutéticas, con la consiguiente producción de aceros de distintas propiedades. Estas propiedades dependen del contenido de carbono y de cualquier tratamiento de calor que pueda recibir el acero.

Acero dulce. Es la forma más frecuente de acero para usos generales y su contenido de carbono oscila entre el 0,15% y el 0,3%. Es dúctil y puede fundirse para formar estructuras de elevada fuerza mecánica, pero su resistencia a la corrosión es escasa.

Fundición. El aumento del contenido de carbono por encima del 1,5% reduce el punto de fusión del hierro, haciendo que éste sea más fácil de fundir y adaptar a moldes de arena para formar objetos de formas complejas. El hierro de fundición resiste a la corrosión, pero reacciona con materiales como el fenol para formar compuestos coloreados. La mayoría de los productos farmacéuticos deben pasar una prueba límite para el hierro y si se manipulan en vasos de hierro de fundición, quizá no la pasen. Estos vasos pueden revestirse con materiales resistentes para aprovechar la fuerza del hierro de fundición, manteniendo al producto separado del metal.

El hierro de fundición es duro y quebradizo y sólo con dificultad puede soldarse y manipularse con máquinas. La dureza y la resistencia a la corrosión se incrementan añadiendo silicio, aunque el hierro rico en silicio es extraordinariamente frágil.

Aceros inoxidables. Estos aceros contienen proporciones de níquel y cromo que les confieren un alto grado de resistencia a la corrosión. Los aceros inoxidables son fáciles de fabricar y pulir hasta lograr un acabado de espejo. Se utilizan ampliamente en las industrias alimentaria, farmacéutica, cosmética y de fermentación, donde puede justificarse fácilmente su elevado coste.

El tipo más frecuente es el llamado acero inoxidable austenítico, en el que el contenido de níquel y cromo estabilizan a la austenita a temperaturas ambientales normales. Como puede verse en el diagrama de fase (Figura 37.1), la aleación que contiene 18% de cromo y 8% de níquel (que es más caro que el cromo) es la forma más económica de acero inoxidable austenítico. A menudo, el acero se estabiliza añadiendo un 1% de titanio o de niobio, que evitan la «decadencia por soldadura» que puede producirse debido a la eliminación del cromo en forma de carburo de cromo a lo largo de la línea en cada soldadura que pueda hacerse. Este acero desprovisto de cromo es sensible a la corrosión.

El acero inoxidable debe su resistencia a una tenaz capa de óxido que se forma sobre su superficie. Los materiales que, como el ácido nítrico, son agentes oxidantes pueden manipularse en recipientes de este material, pero los cloruros pueden penetrar en la capa, por lo que los equipos de acero inoxidable no deben utilizarse para manipular ácido clorhídrico.

Una objeción poco importante al acero inoxidable es su escasa conductividad térmica en comparación con la de otros metales, pero ello no suele ser importante, ya que la principal resistencia a la transferencia de calor parece situarse en las capas limítrofes (véase Capítulo 38).

Los aceros inoxidables se adaptan a la mayor parte de los equipos de las plantas farmacéuticas. Entre los aparatos pequeños que suelen fabricarse con acero inoxidable se encuentran embudos, cubos y vasos de medición. También los fregaderos y las encimeras se fabrican con acero inoxidable cuando se van a utilizar en áreas que precisen superficies lisas muy resistentes a la corrosión.

A menudo, su elevado costo impide su uso, aunque muchas veces éste se justifica incluso a muy gran escala. Por ejemplo, una gran parte de las plantas utilizadas para la producción de penicilina está fabricada con este material ya que es, con mucho, el más satisfactorio por su fuerza, resistencia a la corrosión, falta de contaminación y facilidad de limpieza y esterilización.

Metales no ferrosos

Cobre. El cobre es maleable y dúctil y, por tanto, fácil de utilizar. Su conductividad térmica es ocho veces

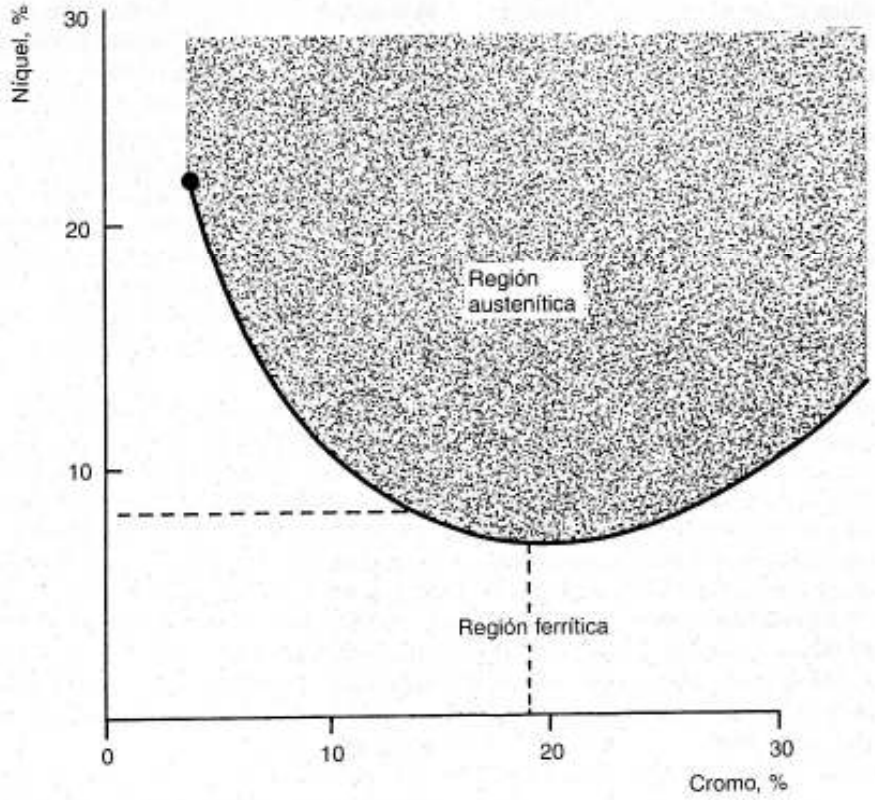


Figura 37.1 Diagrama de fase del acero inoxidable.

mayor que la del acero, pero es sensible a la corrosión por diversas sustancias, sobre todo por los agentes oxidantes. El ácido nítrico en cualquier concentración, el ácido clorhídrico caliente y el ácido sulfúrico lo atacan, igual que algunos ácidos orgánicos. El amoníaco reacciona fácilmente con él para formar compuestos cuproamónicos azules. Muchos componentes de los fármacos también reaccionan con el cobre, por lo que los instrumentos de las plantas farmacéuticas suelen revestirse con estaño. El cobre solía emplearse para fabricar los evaporadores y cazoletas utilizados para hacer los revestimientos azucarados (Capítulo 28). Debido a su sensibilidad al ataque por los materiales farmacéuticos, hoy se tiende a sustituirlo por el acero inoxidable.

Las tuberías de cobre son fáciles de hacer gracias a la ductilidad del metal y se utilizan mucho para los suministros de agua fría, gas, vacío y vapor a baja presión. Cuando es necesario, las tuberías de cobre pueden estañarse, por ejemplo para utilizarlas con agua destilada, aunque en la actualidad se tiende a usar tuberías de acero inoxidable para estos fines.

Aleaciones de cobre. Son aleaciones con cinc, estaño, aluminio, silicio y níquel, cada una de las cuales tiene unos usos especiales.

Aluminio. El aluminio posee buena resistencia a la corrosión por muchas sustancias, aunque es sensible a los ácidos minerales (resiste al ácido nítrico fuerte), los álcalis cáusticos, el mercurio y su sales. La resistencia se debe a menudo a la formación de una película sobre su superficie. Por ejemplo, el ácido acético forma una película de subacetato de aluminio gelatinoso que resiste al propio ácido acético y las soluciones fuertes y puras de amoníaco forman una película resistente al hidróxido de aluminio. También es muy resistente a las condiciones de oxidación, en las que se forma una película de óxido compacto.

El aluminio puro es blando, pero más resistente a la corrosión que sus aleaciones, por ejemplo el duraluminio. Las aleaciones en las que se combinan resistencia a la corrosión con fuerza se logran añadiendo pequeñas cantidades de manganeso, magnesio o silicio. Con este metal, la construcción resulta fácil y la conductividad térmica es excelente.

Es probable que en las plantas de fabricación de sustancias medicinales, su propiedad más útil sea la ausencia de toxicidad de sus sales que, además, son incoloras. Como tampoco es tóxico para los microorganismos, se ha utilizado mucho en los procesos de biosíntesis del tipo de producción de ácidos cítrico y glucónico y de estreptomicina mediante métodos de cultivo profundo. Este metal se adapta también a las plantas en las que se preparan medios de cultivo y a la fabricación de los vasos de absorción y extracción usados en la preparación de los antibióticos. Gracias a la formación de pe-

lículas resistentes, se utiliza en las plantas de ácido acético y en los envases destinados a contener amoníaco. Su baja densidad lo hace muy útil para los envases de transporte, como tambores y barriles.

Plomo. En la industria química se utiliza mucho el plomo debido a su notable resistencia a la corrosión y a la gran facilidad con la que se le pueden dar formas complicadas. El proceso de fabricación de ácido sulfúrico en cámara de plomo es sólo un ejemplo de los muchos que pueden encontrarse en la industria química pesada. Sin embargo, en la práctica farmacéutica se utiliza poco, debido al riesgo de contaminación por residuos de sales de plomo tóxicas. Los materiales farmacéuticos deben ajustarse a un límite de plomo.

Estaño. El estaño es muy resistente a una gran variedad de sustancias y, como sus sales no son tóxicas, se utiliza mucho en la industria alimentaria. Sin embargo, es un metal débil, por lo que su aplicación más importante es como agente protector, formando revestimientos de los instrumentos de cobre, acero, latón, etc. El revestimiento de otros metales con estaño se conoce desde hace más de 2.000 años y, en la actualidad, más de la mitad de la producción de este metal se utiliza con ese fin. La «lámina de estaño» (hoja de acero revestida de estaño) se emplea para fabricar envases.

No metales

Inorgánicos

Vidrio. El vidrio se utiliza mucho en el laboratorio y los instrumentos de este material se producen por fabricación a gran escala. El vidrio calizo ordinario se utiliza para frascos y otros artículos baratos, pero no es satisfactorio para una planta a gran escala o para envases en los que la contaminación por álcalis podría ser un grave inconveniente. En estos casos se emplea el vidrio borosilicato, que ofrece varias ventajas con respecto al anterior, como, por ejemplo, ser menos frágil. Su expansión térmica es escasa y puede manejarse con seguridad en una amplia gama de temperaturas. No obstante, su conductividad térmica es baja, por lo que es necesario calentarlo de manera gradual para evitar su rotura. Las tuberías pueden utilizarse con presiones de hasta 8 bar cuando su diámetro es inferior a 50 mm, mientras que las tuberías de mayor diámetro se emplean con presiones de hasta 4 bar.

Las ventajas especiales del vidrio son que puede limpiarse y esterilizarse con facilidad y que el contenido se ve a su través, lo que permite examinar su claridad y color. Un inconveniente es la dificultad para unir las distintas secciones de vidrio de una planta. A veces, las uniones de vidrio esmerilado son satisfactorias, sobre todo en aparatos de pequeña escala, pero son rígidas. Para las uniones flexibles se utilizan juntas de goma o plástico que han de elegirse con cuidado pues, en general, son menos resistentes que el vidrio a las distintas agresiones. Por ello, en la actualidad las juntas se fabrican con PTFE, pero para que su uso sea satisfactorio es necesario que las distintas secciones estén bien alineadas.

Las tuberías de vidrio son útiles para transportar líquidos de una fase a otra en distintas operaciones. Existen tuberías de este tipo de 15 a 300 mm de diámetro, con adaptadores para construir distintos sistemas.

Para preparar agua para inyección de calidad farmacéutica y otras preparaciones destiladas se utilizan alambiques fabricados totalmente en vidrio. Se usan vasos de hasta 100 litros y pueden fabricarse tanques de mayor capacidad uniendo láminas de vidrio para formar estructuras.

Las fibras de vidrio son excelentes para el aislamiento térmico y la refrigeración de las plantas. Las fibras tejidas pueden utilizarse para hacer telas filtrantes y también es posible sinterizar el vidrio para preparar filtros.

Sílice fundida. La sílice fundida (Vitreosil) tiene un coeficiente de expansión térmica extraordinariamente bajo y los vasos fabricados con ella pueden calentarse hasta ponerlos al rojo e introducirlos en agua fría sin que se rompan. Su punto de fusión es alto y es difícil fundirlo por completo, por lo que los equipos tienden a ser opacos, aunque existen formas transparentes.

Revestimientos y coberturas de vidrio. Los metales pueden recubrirse con vidrio para producir una cobertura protectora. Los peligros de estos aparatos son los de una expansión desigual entre el metal y el vidrio y que la superficie de vidrio se astille de forma accidental. Por tanto, hay que tener mucho cuidado al calentar y enfriar estos instrumentos y proteger al revestimiento de vidrio de las roturas accidentales.

Entre los muchos artículos revestidos de vidrio que siguen utilizándose en la actualidad se encuentran vasos de hasta 50.000 litros de capacidad, tuberías y juntas, válvulas, condensadores, columnas, bombas, agitadores y mezcladores, aunque se tiende a sustituir estos vasos por los de acero inoxidable.

Su gran resistencia a la corrosión y la facilidad de limpieza hacen del vidrio un elemento muy útil para uso farmacéutico.

Orgánicos

Plásticos. La variedad de materiales conocidos en conjunto como plásticos es tan amplia que sólo puede hacerse una breve descripción. Pueden agruparse en los siguientes apartados:

- Materiales rígidos.
- Materiales flexibles.
- Coberturas y revestimientos.
- Cementos y filtros.
- Casos especiales.

El «keebush» es un ejemplo de material rígido. Se trata de una resina fenólica con distintos rellenos inertes, seleccionados según el uso que se desea dar. Puede

manipularse en máquinas, fundirse y trabajarse de otras formas y su resistencia es tan grande que puede utilizarse para engranajes, cojinetes y artículos similares, con una reducción del ruido de dos tercios en comparación con el que producen los metales. Resiste a la corrosión, salvo a las sustancias oxidantes y a los álcalis fuertes. Con este material puede fabricarse cualquier artículo, por ejemplo, vasos, tuberías, uniones, válvulas, bombas, ventiladores, conductos, prensas de filtro y muchos otros.

El polietileno y el cloruro de polivinilo (PVC) son materiales parecidos que pueden ser rígidos o flexibles, dependiendo de la cantidad de plastificador añadido. No resisten las temperaturas elevadas, pero sólo son atacados por los ácidos oxidantes fuertes, los halógenos y los disolventes orgánicos.

Los moldeados rígidos o semirrígidos pueden utilizarse para tanques, tuberías, conductos y otros artículos similares; pueden fabricarse embudos, cubos y jarros ligeramente flexibles que son casi irrompibles.

El politetrafluoretileno (PTFE, Teflon) es un plástico semirrígido que posee una resistencia extrema a todos los agentes, salvo al flúor y a los metales alcalinos fundidos. Es un material resbaladizo y no higroscópico que puede unirse a metales como cobertura. También puede usarse con temperaturas superiores a 200 °C, pero su elevado costo impide su uso generalizado.

Las superficies metálicas pueden protegerse de la corrosión con plásticos de polietileno o PVC preparados para revestimiento mediante la adición de los plastificadores adecuados. A veces es difícil lograr una adherencia perfecta entre el metal y el plástico y otros inconvenientes son las diferencias de expansión térmica y el peligro de un astillamiento accidental del revestimiento.

Entre los usos de estos materiales se encuentra el revestimiento de tanques y vasos, así como el de agitadores y ventiladores. Los cementos de plástico se utilizan para cerrar los espacios entre tejas y ladrillos resistentes a los ácidos y otros fines similares.

Los casos especiales son las protecciones de plástico transparente para las partes móviles de la maquinaria y las pantallas asépticas. Las fibras de nailon y PVC pueden tejerse para producir filtros.

Goma. La goma dura puede usarse para artículos similares a los mencionados en el apartado de los plásticos. La goma blanda se utiliza en revestimientos, coberturas y válvulas. La goma se hincha en contacto con los aceites, se oxida y es sensible a algunos disolventes orgánicos. Existen gomas sintéticas más resistentes.

CORROSIÓN

Introducción general y teoría

La corrosión es una forma compleja de deterioro del material que se debe a su reacción con el medio ambiente. Es la destrucción de un material (generalmente un metal) por medios distintos a los mecánicos. Casi todos los ambientes son corrosivos. La corrosión no se limita a las reacciones con ácidos fuertes, habiéndose demostrado que también producen corrosión:

- El aire y la humedad.
- Las atmósferas rural, urbana e industrial.
- El agua dulce, salada y destilada.
- Vapores y gases como los de cloro, amoníaco, sulfuro de hidrógeno y dióxido de azufre.
- Los ácidos minerales como el clorhídrico, el sulfúrico y el nítrico.
- Los ácidos orgánicos como el acético, el cítrico y el fórmico.
- Los álcalis.
- Los suelos.
- Los disolventes orgánicos.
- Los aceites vegetales y el petróleo.

Importancia de la corrosión

La corrosión es muy importante en los procesos de las industrias química y farmacéutica y ello se debe a diversas razones. Siempre ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que suceda alguno de los accidentes siguientes.

Seguridad

- Escapes de sustancias farmacológicamente activas o tóxicas.
- Escapes de productos químicos inflamables o explosivos.
- Escape brusco del material que se está procesando a temperatura o presión elevadas.
- Posibilidad de quemaduras con ácidos, etc.
- Se sabe que la corrosión del equipo ha hecho que productos poco peligrosos se hayan convertido en tóxicos o explosivos.

Pérdidas económicas

- Sustitución de las partes corroídas.
- Parada de las plantas, por ejemplo debida a fallos inesperados por corrosión, lo que se traduce en disminución de los ingresos.
- Pérdida de productos químicos caros.

Contaminación del producto

Tiene especial importancia en la industria farmacéutica, ya que el producto suele estar destinado al consumo o administración humanos. Los iones metálicos pueden facilitar las reacciones de degradación y pueden ser tóxicos.

Aspecto de la planta

No es una consideración menor. Un aspecto satisfactorio de la fábrica es una parte importante de la buena práctica de fabricación.

Mecanismos de la corrosión

La reacción corrosiva de los metales suele ser de naturaleza electroquímica. A continuación se resumen los aspectos importantes de una teoría sencilla y aceptable de la corrosión electroquímica.

1. Un ánodo (–) y un cátodo (+), junto con un ambiente conductor de la electricidad (electrólitos), forman una celdilla. Las áreas anódica y catódica pueden formarse en una sola pieza de metal, debido a las diferencias en el ambiente externo y en el metal propiamente dicho. Distintas tensiones, irregularidades e impurezas producen potenciales eléctricos diferentes. Las celdillas que se forman entre distintos metales y aleaciones son las que tienen, con mucho, mayor potencial eléctrico. Los ánodos y los cátodos pueden estar próximos (celdillas locales) o alejados.
2. Se produce un flujo de corriente directa (CD). La corriente es un flujo de electrones en el interior del metal que viaja del ánodo al cátodo. Los iones metálicos (con carga positiva) viajan por el electrólito desde el ánodo, pero no suelen alcanzar el cátodo, sino que permanecen en la solución.

Corrosión de un solo metal

En la Figura 37.2 se explica la corrosión electromecánica simple con un diagrama. Se muestra el mecanismo de corrosión de una sola pieza de acero (en la que predomina el hierro) en el agua (disociada en presencia de sustancias químicas disueltas).

La reacción anódica es:

$$Fe \rightarrow Fe^{2+} + 2e^-$$

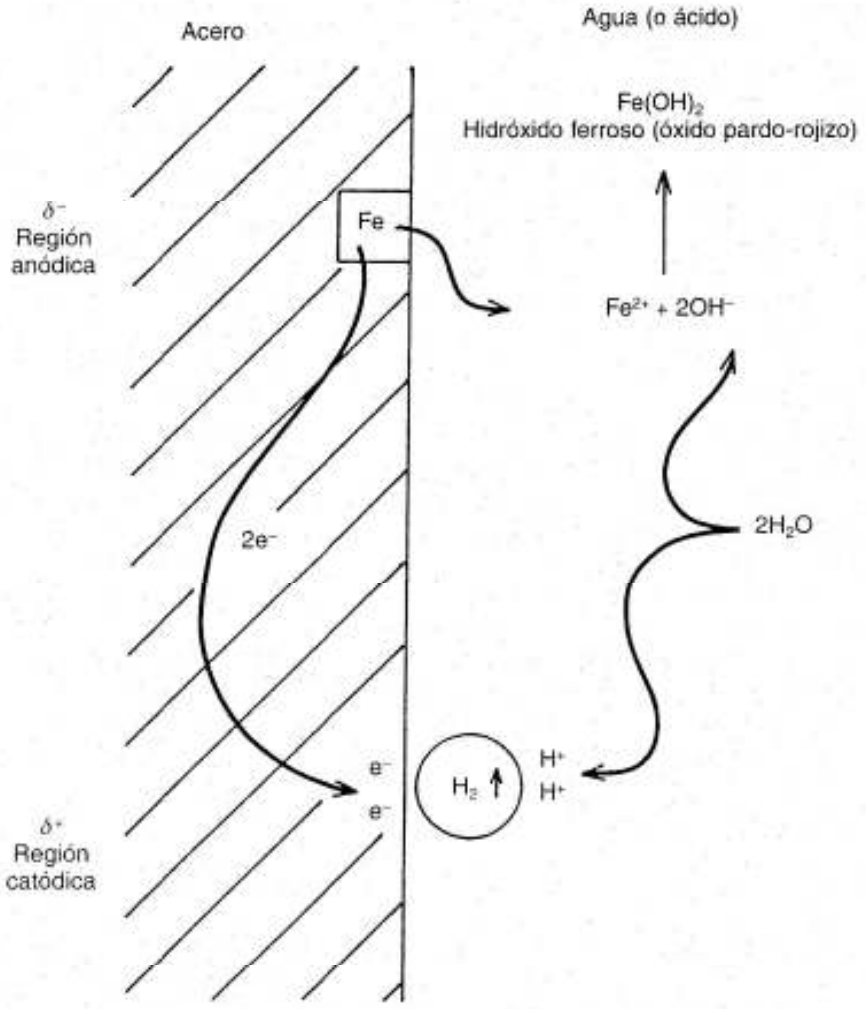


Figura 37.2 Diagrama representativo de la corrosión electroquímica del acero (hierro) en el agua.

y la reacción catódica es:

$$2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2$$

Por tanto, la reacción global será:

$$Fe + 2H_2O \rightarrow Fe(OH)_2 + H_2$$

La consecuencia importante de esta reacción es que el metal estructuralmente fuerte abandona el ánodo y pasa a ion metálico en la solución. Por tanto, el metal se debilita y la solución se contamina con el producto de la corrosión.

Corrosión entre metales

Este aspecto es importante porque las juntas, pestañas, cierres o cerrojos son a menudo de metal. Entre los metales se establece una celdilla en la que uno es el ánodo y el otro, el cátodo. La diferencia de potencial entre los metales depende de sus potenciales de electrodo, por lo que es importante conocer la serie electromotriz de los metales que se resumen en la Tabla 37.1, de la que pueden deducirse los aspectos siguientes:

1. Un signo negativo en la cuarta columna significa que la reacción en dirección de elemento a ion es espontánea, es decir, que requiere una energía negativa para seguir esta dirección.
2. Si dos metales se unen o se establece un contacto indirecto entre ellos a través de un electrólito, el metal de la serie más alta actuará de ánodo y el de la más baja, de cátodo.

Tabla 37.1 Serie electromotriz de algunos metales de uso habitual

	Elemento	Ion formado	Potencial estándar de electrodo (V)
Extremo activo	Na	Na^+	−2,71
	Mg	Mg^{2+}	−2,34
	Al	Al^{3+}	−1,67
	Zn	Zn^{2+}	−0,76
	Cr	Cr^{3+}	−0,71
	Fe	Fe^{3+}	−0,44
	Ni	Ni^{2+}	−0,25
	Sn	Sn^{2+}	−0,14
	Pb	Pb^{2+}	−0,13
Referencia cero	H	H^+	0,000
	Cu	Cu^{2+}	+0,35
	Cu	Cu^+	+0,52
	Ag	Ag^+	+0,80
	Pt	Pt^{2+}	+1,20
Extremo noble	Au	Au^{3+}	+1,42

3. Los metales situados en la parte superior de la tabla son menos resistentes a la corrosión. Por ejemplo, los metales situados por encima del cobre se oxidan con facilidad. Ello explica por qué el oro y la plata se encuentran en forma de metales libres en estado natural, mientras que el aluminio y el hierro se encuentran sólo combinados en forma de óxidos.
4. Cuanto mayor sea la diferencia de potencial entre dos metales, mayor será la velocidad de la corrosión. Por ejemplo, el sodio reacciona de manera violenta con el agua, el hierro se oxida lentamente y el plomo no sufre el ataque del agua.
5. Cuando dos metales entran en contacto, se acelera la velocidad de corrosión del miembro anódico de la pareja.
6. Un metal sustituirá a otro en una solución si este último está más bajo en la serie, lo que podrá comprenderse mejor si se examina la Figura 37.3.
7. Así pues, la tabla indica si un metal es sensible o no a los ácidos y al agua, ya que el ataque a los metales situados por encima del hidrógeno se produce porque sustituyen a éste en las soluciones,

p. ej., $Al + HCl$ (en solución) $\rightarrow AlCl_3$ (en solución)

$Fe + H_2O$ (en solución) $\rightarrow Fe(OH)_2$ (en solución)

Protección catódica

Este término se utiliza para describir la técnica por la que se fuerza a un metal estructuralmente importante a convertirse completamente en catódico (haciendo que quede protegido de la corrosión) mediante su unión con un segundo metal más electronegativo que él. Un ejemplo es la galvanización, en la que el acero se cubre con una capa de cinc. El cinc pasa a ser el ánodo, protegiendo así al acero. La ventaja de esta técnica sobre el revestimiento normal es que incluso aunque el recubrimiento galvanizado se agriete, la superficie expuesta del metal seguirá siendo catódica. Los objetos metálicos pueden protegerse de manera similar uniéndolos a piezas sustituibles de un metal más electronegativo (p. ej., un pequeño bloque de aluminio unido a un objeto de acero).

Pasividad

Es un fenómeno por el que un metal parece en la práctica menos reactivo de lo que sería previsible según su posición en la serie electromotriz. Por ejemplo, sería de esperar que el aluminio fuera muy reactivo, ya que su potencial de electrodo es de −1,67 V; sin embargo, se utiliza habitualmente en la construcción gracias a su falta de reactividad. La explicación es que, de hecho, el aluminio reacciona rápidamente con el aire, con formación de un revestimiento de óxido de aluminio muy resistente a los posteriores ataques atmosféricos.

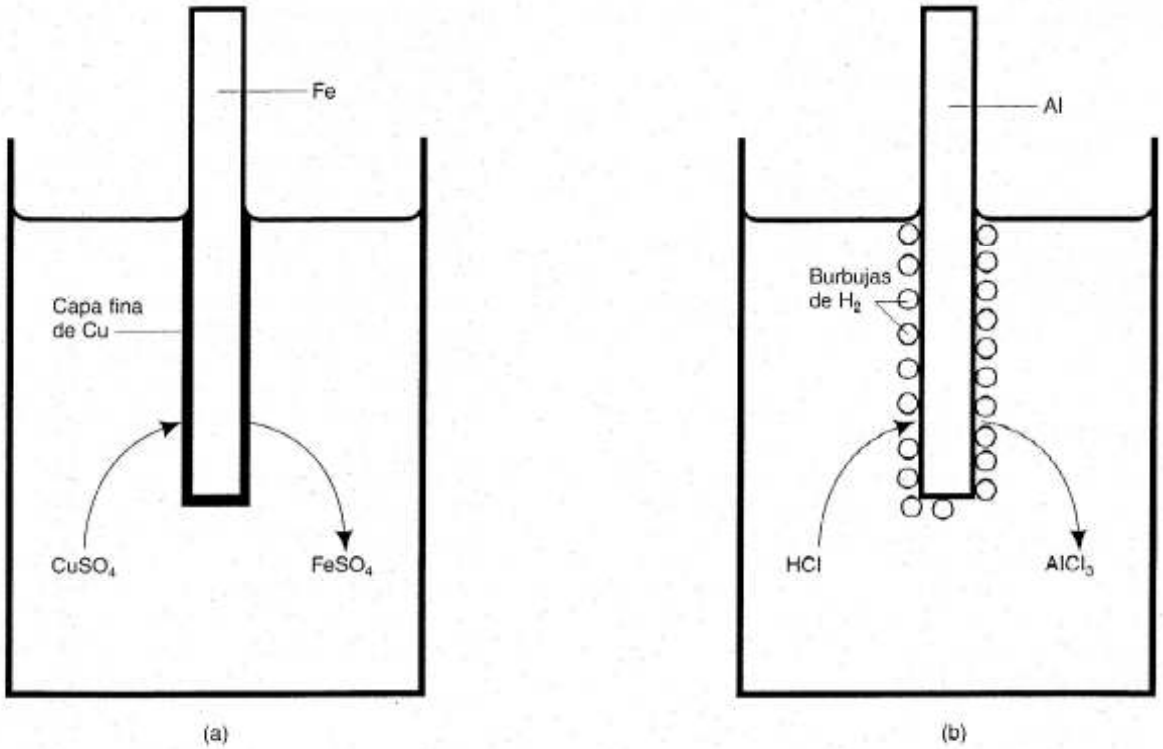


Figura 37.3 *a)* Reacción del hierro en una solución de sulfato de cobre. Los iones de cobre de la solución son sustituidos por los de hierro (situado más abajo en la tabla), al mismo tiempo que los iones de cobre de la solución se depositan como cobre metálico sobre la lámina de hierro. *b)* De igual forma, el hidrógeno de una solución de HCl es sustituido por iones de aluminio y se desprende en forma de burbujas gaseosas.

El plomo es débilmente electronegativo, por lo que sería de esperar que reaccionara, al menos, con los ácidos inorgánicos fuertes, pero de hecho se utiliza para la producción de ácido sulfúrico (proceso en cámara de plomo). En estas circunstancias, se forma una capa impermeable y no reactiva de sulfato de plomo en la parte externa de la lámina del metal.

Tipos de corrosión

Los tipos de corrosión pueden clasificarse por la forma en que ésta se manifiesta. Los más frecuentes son:

1. Ataque uniforme o corrosión general o global.
2. Corrosión galvánica o de dos metales.
3. Corrosión por concentración de celdillas.
4. Picaduras.
5. Corrosión intergranular.
6. Corrosión selectiva (o pérdida del cinc).
7. Corrosión por tensión.
8. Corrosión por erosión.

Ataque uniforme

Es la forma más frecuente de corrosión y por lo general consiste en una reacción electroquímica en la que el ánodo y el cátodo se desplazan lentamente sobre la superficie del metal. El metal adelgaza cada vez más hasta que se rompe, como sucede en los techos de láminas de hierro, el cinc en ácido, etc. La corrosión uniforme es la más fácil de prever, descubrir y detener con *a)* materiales adecuados, *b)* inhibidores en el metal o en el producto y *c)* revestimientos de protección (plásticos, etc.)

Corrosión galvánica

Es una corrosión que se produce entre dos metales distintos (véase antes). Un ejemplo podría ser el caso de un intercambiador de calor de tubería concéntrica en el que la estructura principal es de acero, pero las tuberías de intercambio de calor son de cobre para mejorar la transferencia de calor. En los sistemas de calefacción domésticos, la situación más frecuente es la de los radiadores de acero unidos a tuberías de cobre.

Control de la corrosión galvánica. Si es posible, deberá usarse un solo metal. En caso contrario:

1. Selección de combinaciones de metales lo más parecidos posible dentro de la serie electroquímica.
2. Evitación de combinaciones en las que el área del metal más activo (es decir, el ánodo) sea pequeña, ya que ello aumentaría la velocidad de reacción anódica.

Por tanto, para cerrojos, cierres, etc., es mejor utilizar el metal más noble posible o aleaciones.
3. Aislamiento completo de los metales desiguales, siempre que ello sea posible.
4. Aplicación de revestimientos, como pinturas, betún asfáltico o plástico, pero con precaución. Los pequeños hoyos en el revestimiento de una región anódica harán que el ataque sea rápido. Es importante, por tanto, mantener el revestimiento en buenas condiciones.
5. Adición de inhibidores químicos a las soluciones corrosivas. La naturaleza de estos inhibidores dependerá de la naturaleza específica de la solución a inhibir. Cuando la solución corrosiva es el producto farmacéutico o un intermediario en la síntesis del fármaco, la selección ha de ser especialmente cuidadosa.
6. Evitación de las uniones metálicas con conexiones enhebradas, ya que las suturas se deterioran mucho; el líquido fugado o condensado puede acumularse en los surcos de las suturas. Son preferibles las uniones soldadas (utilizando soldaduras de la misma aleación).

Corrosión por concentración de celdillas

Las celdillas pueden formarse debido a diferencias ambientales, más que a diferencias en el metal propiamente dicho. A estas celdillas se las llama de concentración (o solución). Existen dos tipos, celdillas de metales ionizados y celdillas de oxígeno.

Celdillas de metales ionizados. Pueden formarse en áreas en las que se estanca el líquido. Las celdillas de concentración de metales ionizados se deben, como su nombre indica, a diferencias entre las concentraciones de los iones metálicos en la solución corrosiva. En condiciones de estancamiento en agujeros, juntas, uniones, depósitos superficiales (escamas, suciedad) y pliegues bajo las cabezas de los cerrojos y los remaches, pueden acumularse iones metálicos, lo que también puede ocurrir debido a la presencia de materiales como el plástico o la goma que revisten la superficie de un metal. La Figura 37.4 muestra la formación de una celdilla de concentración de metal ionizado en una junta con solapa.

Celdillas de oxígeno. Son similares a las de metales ionizados en varios aspectos, pero en este caso la corrosión se debe a las diferencias en el contenido de oxígeno disuelto en la solución. En la Figura 37.5 se muestra la formación de una celdilla de concentración de oxígeno en una junta con solapa.

Control de la corrosión por celdillas de concentración. Puede hacerse mediante distintos métodos:

1. Utilización de junturas soldadas en lugar de uniones de cerrojo o remache en los aparatos nuevos.
2. Las juntas con solapa deben soldarse, sellarse o fundirse para cerrar los pliegues.
3. Diseño de vasos para que se vacíen por completo, evitando los ángulos agudos y las áreas de estancamiento.
4. Inspección y limpieza frecuente de los depósitos.
5. Uso de juntas no absorbentes, por ejemplo de Teflon, siempre que sea posible.
6. Uso de tuberías soldadas en lugar de las de rosca.

Picaduras

Se trata de un tipo de ataque muy localizado, en el que el ánodo se mantiene en su lugar. Produce una corrosión rápida que penetra profundamente (ánodo de superficie pequeña y cátodo grande). Las picaduras pueden estar aisladas o próximas entre sí, dando lugar a una superficie de aspecto rugoso. Suelen deberse a impurezas del metal, bordes granulosos, pequeños arañazos, superficies rugosas, etc. La formación de picaduras es una de las formas más destructivas de corrosión. Es difícil de detectar en las pruebas de corrosión en el laboratorio porque son hoyos muy pequeños y la pérdida de peso es muy escasa.

Las picaduras son responsables de fallos ***inesperados*** en los equipos de producción con más frecuencia que ningún otro tipo de corrosión. Además, el líquido se estanca en los hoyos, lo que se traduce en corrosión por celdillas de concentración de metales ionizados o de oxígeno. Asimismo, se acumulan iones metálicos procedentes de la corrosión, lo que implica la autoaceleración del proceso.

Control de la formación de picaduras. Es muy difícil, pero a ello ayuda la mayoría de los puntos mencionados a propósito de las celdillas de concentración. Si el estudio de un material con el microscopio revela el más mínimo signo de formación de picaduras, ese metal no deberá utilizarse nunca.

Corrosión intergranular

Los metales sólidos están formados por un gran número de granos (en realidad, cristales metálicos), por lo que su estructura es granular (o policristalina). La corrosión intergranular o intercristalina es un ataque localizado a los límites de los granos, con escasa corrosión de los granos propiamente dichos. Debido a las imperfecciones estructurales y a las tensiones existentes en los límites entre los granos (a las que se suma la mayor concentración de impurezas en estos lugares), éstos suelen actuar como ánodos. Cuando la corrosión progresa, los granos se desprenden y el metal o la aleación se desintegran. Este tipo de corrosión afecta al acero inoxidable, sobre todo tras la soldadura (fenómeno conocido como ***decadencia por soldadura***).

Control de la corrosión intergranular. Este tipo de corrosión puede controlarse de distintas maneras:

1. Puede utilizarse un tratamiento con temperaturas elevadas tras la soldadura (templado), que consiste

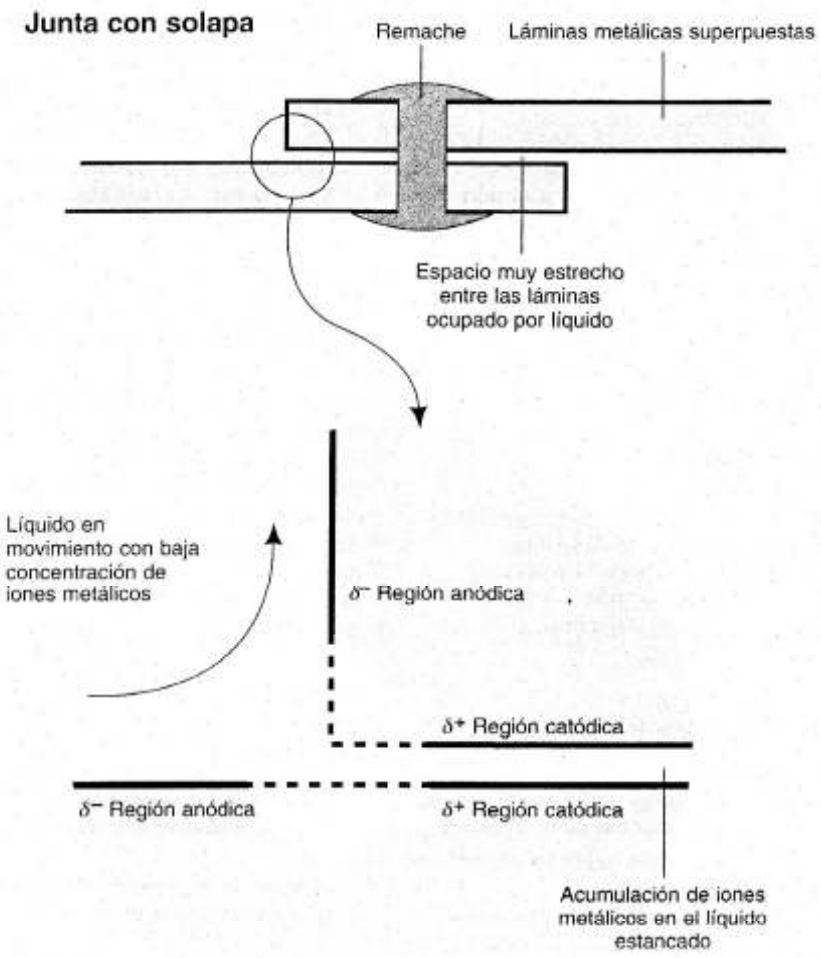


Figura 37.4 Celdilla de metal ionizado en una junta con solapa.

en calentar el metal hasta unos 1.000 K y después enfriarlo rápidamente, apagándolo en agua. Con ello se reduce la precipitación del carbono en los límites de los granos.

2. Adición de estabilizantes al metal, tales como el culombio, el tántalo o el titanio. Estos elementos se combinan fuertemente con el carbono para formar carburos y eliminan el carbono libre de los límites de los granos.
3. Reducir el porcentaje de carbono del acero a menos del 0,03%. Por debajo de esta cifra, el carbono suele ser totalmente soluble.

Corrosión selectiva (o pérdida de cinc)

En general, este término se refiere a la corrosión selectiva de uno o más componentes de una aleación sólida en solución. La eliminación del cinc, sobre todo del latón (aleación de cobre y cinc 70/30) es frecuente.

Control de la corrosión selectiva. No es fácil. Se recomienda amortiguar el ambiente corrosivo y conseguir una protección catódica. Como «inhibidores» pueden utilizarse pequeñas cantidades de arsénico, antimonio o fósforo. La adición del 1% de estaño al latón (con lo que se obtiene el Admiralty Brass o latón naval) proporciona una buena resistencia al agua salada.

Corrosión por tensión

En general, una tensión elevada en una pieza de metal tiende a hacerlo más anódico. Cuanto mayor sea la tensión, mayor será el efecto. Existen dos categorías principales.

Corrosión acelerada por tensión. Consiste en una disminución de la resistencia a la corrosión debida a una

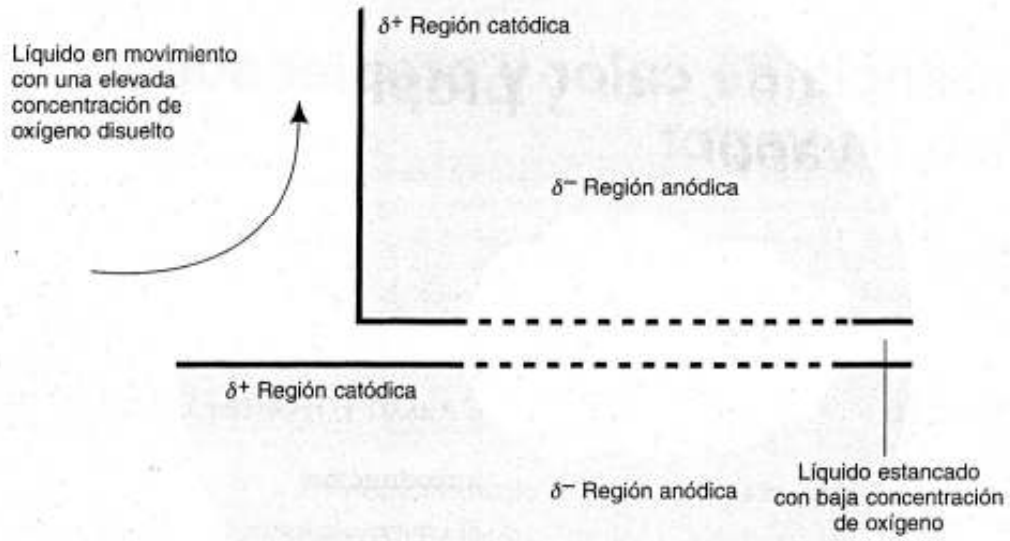


Figura 37.5 Celdilla de concentración de oxígeno en una junta con solapa.

tensión estática continua, como las aplicadas o las residuales tras la soldadura (p. ej., la que ocurre en los vasos de presión).

Craqueo de corrosión por tensión. Es un aumento de la tendencia del metal a agrietarse o a fracturarse. Suele deberse a tensiones alternantes (p. ej., vibración).

Corrosión por erosión

La erosión es un proceso mecánico, mientras que la corrosión es un proceso electroquímico. Sin embargo, ambas se combinan en situaciones en las que el desgaste mecánico o un flujo rápido de fluido erosiona a los productos de la corrosión que podrían haber protegido al metal frente a nuevas corrosiones. Se mantiene así una superficie de metal nuevo en contacto con el ambiente corrosivo.

BIBLIOGRAFÍA

Cole G.C. (1998) *Pharmaceutical Production Facilities – Design and Applications*. 2nd edn., Taylor and Francis. London.

Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers, current edition. HMSO 'The Orange Guide.

38

Transferencia de calor y propiedades y empleo de vapor

Andrew Twitchell

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Calor y transferencia de calor 586
Introducción 586
Métodos de transferencia de calor 587
Conducción 587
Convección 587
Radiación 587
Transferencia de calor por conducción y transferencia de calor práctica 587
Cálculo ilustrativo de la transferencia de calor por conducción 589
Transferencia de calor a través de múltiples capas 589
Coeficiente de transferencia de calor de una película 590
Coeficiente de transferencia de calor global 590

El vapor como medio de calentamiento 590
Contenido de calor del vapor 591
Efecto de la presión sobre las propiedades del vapor 592
Tablas de vapor 592
Efectos adversos del aire en el vapor 592
Uso y generación de vapor 593
Instalaciones de fabricación de productos líquidos y semisólidos 593
Trampas de vapor 594
Ejemplos de cálculos que implican el uso del vapor 595

Referencias 596

CALOR Y TRANSFERENCIA DE CALOR

Introducción

El calor es una forma de energía relacionada con el movimiento desordenado/caótico de las moléculas/iones. Una sustancia solamente no contendrá calor cuando se encuentre en el cero absoluto (0 K). Aunque el calor es intangible, es una forma de energía y puede medirse con precisión y expresarse en (preferiblemente) julios (J) o alternativamente en Nm o kg m^2/s^2. El julio representa una cantidad muy pequeña de calor; por ejemplo, 1 J aumentará la temperatura de 100 ml de agua sólo unos 0,002 °C. Una cantidad más útil en la práctica es el kilojulio (kJ) o el megajulio (MJ), que suponen 1.000 y 1.000.000 de julios, respectivamente. Se necesitan alrededor de 65 kJ de calor para subir la temperatura de 200 ml de agua desde la temperatura ambiente hasta su punto de ebullición. La temperatura de un material es un indice de su energia interna: cuanto mayor movimiento molecular exista, mayor energia interna y mayor temperatura. La transferencia de calor es el cambio o el movimiento de la energia calorifica y ocurrirá espontáneamente donde quiera que haya un gradiente de temperatura. La velocidad de transferencia de calor indica la rapidez con la que se intercambia el calor y se expresa en J/s o watios (W).

Muchos procesos farmacéuticos implican la transferencia de energia calorifica, incluyendo los siguientes:

- La fusión de materiales y la creación de una temperatura elevada durante la producción de cremas, supositorios o pomadas.
- El calentamiento de disolventes para acelerar procesos de disolución, por ejemplo la disolución de conservantes en la fabricación de productos en solución.
- La esterilización de productos, por ejemplo utilizando vapor en autoclaves.
- La evaporación de liquidos para concentrar productos.
- El calentamiento o enfriamiento del aire en el acondicionamiento del aire de una planta.

- El secado de gránulos para la producción de comprimidos.
- El calentamiento del aire para facilitar los procesos de recubrimiento.
- El enfriamiento controlado durante la fabricación de cremas.

Por tanto, es importante tener un conocimiento básico de cómo se pueden calentar los materiales y qué influye en la velocidad a la que pueden calentarse (de manera que pueda controlarse el calentamiento o el enfriamiento). Este capítulo describe los métodos por los que puede transferirse el calor y los factores que influyen en la velocidad de transferencia de calor. Se hará un énfasis particular en las propiedades y el uso del vapor, ya que la energía calorífica proporcionada por vapor es la fuente principal de calentamiento en los procesos de producción. Sólo se pretende hacer una introducción a este tema tan complejo; el lector puede acudir a los textos de Arpaci y cols. (1999), Long (1999) y Mills (1999) si busca una información más detallada.

Métodos de transferencia de calor

Conducción

La transferencia de calor por conducción en los sólidos se produce por el paso de la energía calorífica a las moléculas adyacentes mediante la transferencia de energía vibratoria y el movimiento de los electrones libres. La molécula/electrón que dona la energía calorífica vibrará posteriormente con menor amplitud y por tanto se enfriará, mientras que la molécula que recibe la energía calorífica vibrará más y por tanto aumentará su temperatura. No se producirá un movimiento apreciable de moléculas. La transferencia de calor debida al movimiento de electrones generalmente tiene un efecto mayor que la debida a la vibración de la estructura atómica, por tanto los sólidos metálicos son buenos conductores y los sólidos no metálicos no lo son (ya que contienen pocos electrones libres).

En los líquidos ***estáticos*** (y por tanto a través de los límites de las capas; véase Capítulo 4) el calor se transfiere entre las moléculas como consecuencia de colisiones moleculares. Cuando una molécula de movimiento rápido de una región de energía (o temperatura) alta choca con una molécula de movimiento lento de una región de energía baja, tiene lugar una transferencia de energía. Las moléculas de menor energía ganan energía a partir de las moléculas de alta energía, mientras que éstas la pierden. Como consecuencia, la temperatura de las moléculas inicialmente de alta energía baja y la temperatura de las moléculas de baja energía sube.

Los gases serán mejores conductores a temperaturas más altas debido al movimiento más rápido de las moléculas, mientras que la mayoría de los líquidos (con la notable excepción del agua) se vuelven peores conductores a temperaturas más altas.

La transferencia de calor por conducción es la forma principal de transferencia del calor a través de los sólidos o las capas límites líquidas y es lenta comparada con la transferencia de calor por convección.

Convección

La transferencia de calor por convección se debe al movimiento de las moléculas y su energía calorífica asociada a una escala macroscópica. Esto implica la mezcla de moléculas y ocurre dentro de los líquidos, en los que las moléculas son libres de moverse.

La transferencia de calor por convección natural ocurre cuando hay una diferencia de densidad dentro del líquido debida a una mayor expansión y por tanto a una menor densidad en la región más caliente. Aparecen entonces corrientes de convección cuando el fluido caliente, menos denso, suba y se mezcle con el fluido más frío. A medida que se mueven las moléculas, puede existir una transferencia de calor ***entre*** las moléculas por conducción.

La transferencia de calor por convección forzada ocurre cuando el líquido se ve ***forzado*** a moverse, por ejemplo mediante el movimiento de una hoja batidora o la disrupción causada por deflectores. La transferencia de calor normalmente ocurre más rápidamente por convección forzada que por convección natural, debido a la mayor intensidad del movimiento y por tanto a una velocidad mayor del líquido. Si la convección forzada causa también turbulencias en el flujo (véase Capítulo 4) se verá favorecido el proceso de transferencia de calor, ya que se reducirá el grosor de las capas de líquido contiguas.

Radiación

La energía emitida por el sol se transmite en forma de ondas electromagnéticas a través del espacio vacío. Estas ondas pueden reflejarse, transmitirse o absorberse. Cuando son absorbidas por un cuerpo sobre el que caen, la energía reaparece en forma de calor y la temperatura del cuerpo aumenta. Todos los cuerpos calientes irradian esta forma de calor, pero la transferencia de calor por radiación sólo tiene importancia práctica para el procesamiento farmacéutico durante el secado (véase Capítulo 26).

Transferencia de calor por conducción y transferencia de calor práctica

De los tres mecanismos de transferencia de calor descritos, el que se considerará con más detenimiento es la transferencia de calor por conducción. La transferencia de calor por convección, aunque es importante en el procesamiento farmacéutico, es un proceso complejo que no se conoce por completo y es difícil de definir matemáticamente. Además, por lo que se refiere al cálculo de la velocidad de transferencia de calor, la transferencia

de calor por convección es pocas veces el paso limitante de un proceso de transferencia de calor. Si la convección natural no es adecuada, puede inducirse una convección forzada, por ejemplo usando un batidor.

Muchos de los principios que se comentan en este capítulo pueden ilustrarse mediante la operación de un «baño de agua» de laboratorio como el que se muestra en la Figura 38.1. La energía calorífica del quemador del gas se transfiere a través de la pared del contenedor al agua del baño, cuya temperatura aumenta hasta que alcanza su punto de ebullición. El calor ganado se llama ***calor sensible,*** ya que produce un aumento apreciable en la temperatura y el cambio puede detectarse por los sentidos.

Cuando se alcanza el punto de ebullición, el calentamiento posterior generará vapor sin que aumente más la temperatura. Esta ganancia de calor por el vapor se llama ***calor latente de evaporación*** y se utiliza para convertir el agua de líquido a vapor a temperatura constante. El vapor producido se eleva y entra en contacto con la pared del plato, que inicialmente está a temperatura ambiente. El vapor se condensa sobre la superficie fría externa del plato y, al hacerlo, deja el calor latente que contiene, formando una capa de condensación sobre el plato que baja por la superficie del mismo y gotea volviendo al baño. Se está formando continuamente condensación fresca para sustituirla, así que siempre habrá una capa de condensación. El calor latente que se libera pasa por conducción a través de la pared del plato y entra en el contenido del plato que se está calentando. El calor se transfiere entonces al líquido por convección natural y conducción. El término «baño de agua» es por tanto erróneo y este equipo se debería llamar más exactamente «baño de vapor».

El vapor funciona como un agente de transferencia de calor, por el que el calor del quemador de gas se transfiere mediante la liberación del calor latente en el líquido del plato. Este calentamiento indirecto tiene la ventaja de que la temperatura no puede superar nunca los 100 °C (a presión atmosférica) y por tanto hay menos riesgo de que se produzca un sobrecalentamiento localizado. Además, como el vapor circula por toda la superficie del plato, el calentamiento es mucho más uniforme de lo que sería si el plato se calentase directamente sobre la llama del gas.

El detalle de la Figura 38.1 muestra una sección de la pared del plato. Si se girara en posición vertical y se enderezase ligeramente aparecería como en la Figura 38.2. Se produce un gradiente de temperatura entre la temperatura del vapor que se condensa y la menor temperatura del líquido del plato. Si se asume que este líquido tiene un punto de ebullición menor que el agua, llegará un momento en que hervirá a esta menor temperatura constante y los gradientes de temperatura serían como los de la Figura 38.2. T_S indica la temperatura del vapor, T_L la temperatura del líquido en ebullición y T_O y T_I son las temperaturas de las superficies externa e interna del plato.

En muchos procesos farmacéuticos es importante saber o controlar la velocidad a la que puede transferirse el calor, o sea, la cantidad de calor transferida por cada unidad de tiempo. Esto debe distinguirse cuidadosamente de la cantidad total de calor que debe ser suministrada. Considérese el calentamiento de un vaso alto de agua utilizando un mechero Bunsen. A fuego lento puede tardar en hervir unos 20 minutos, mientras que a fuego fuerte puede hervir en sólo 5 minutos. Si se desprecian las pérdidas de calor al ambiente (o sea, si se asume que el proceso de transferencia de calor tiene una eficacia del 100%) y la temperatura inicial del agua es la

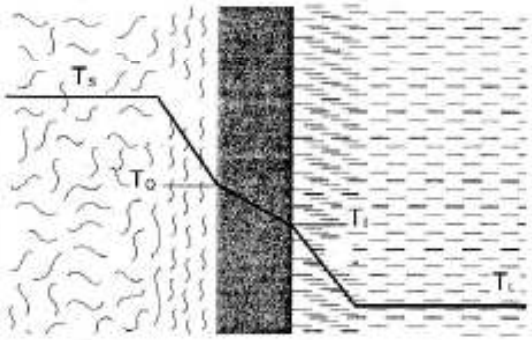


Figura 38.2 Gradientes de temperatura entre el vapor y un líquido hirviendo.

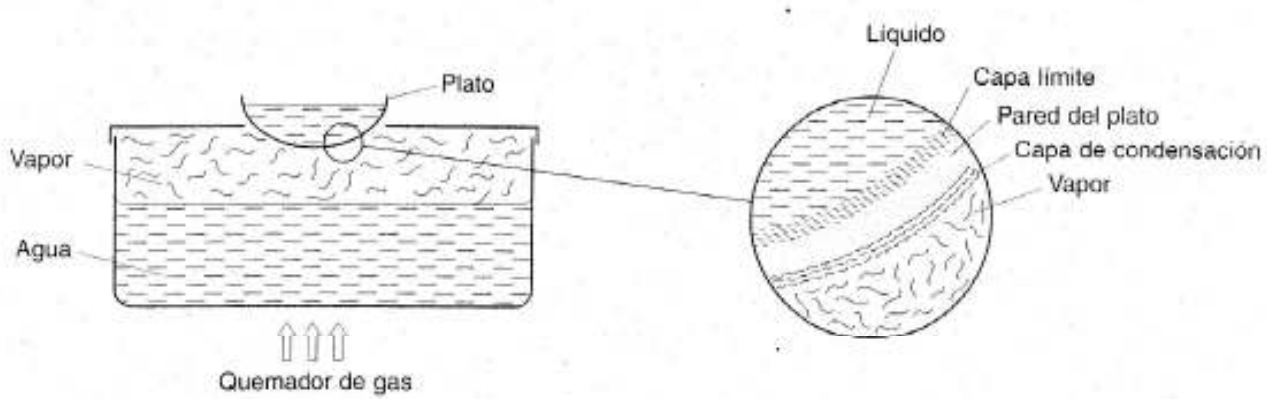


Figura 38.1 Calentamiento de un líquido utilizando un baño de vapor.

misma en los dos casos, la cantidad total de calor necesaria para producir la ebullición del agua sería la misma en los dos casos. La velocidad de transferencia de calor, sin embargo, sería cuatro veces mayor con el fuego fuerte y el agua herviría en una cuarta parte del tiempo.

En la situación de calentamiento representada en la Figura 38.1 hay tres barreras al flujo de la energía calorífica entre el vapor y el líquido, concretamente la capa de condensación, la pared del plato y la capa de líquido adyacente a la pared del plato. El origen y la naturaleza de este tipo de capa límite se comentó en el Capítulo 4.

Deberá pasar la misma cantidad de calor a través de cada capa a la misma velocidad. Inicialmente consideraremos los factores que afectan a la transferencia de calor a través de una sola capa de material, en este caso la pared del plato. La conducción se rige por la ley de Fourier, que establece que «la velocidad de conducción es proporcional a la medida normal del área hacia la dirección del flujo de calor y al gradiente de temperatura en la dirección del flujo del calor». La velocidad de transferencia de calor, esto es, la cantidad de calor transferido (Q, julios) por unidad de tiempo (t, segundos) dependerá, por tanto, de la diferencia de temperatura (ΔT o $T_O - T_L$) entre las superficies externa e interna del plato (la fuerza principal del proceso de transferencia de calor), del grosor del plato L_D y del área disponible para la transferencia de calor, A. La constante de proporcionalidad se llama conductividad térmica del material y se indica con el símbolo K (K_D en el caso del plato). Es un índice de la capacidad del material de conducir calor: cuanto más alto sea su valor, más fácilmente conducirá el calor.

Combinando todos estos factores:

$$\frac{Q}{t} = \frac{K_D A(T_O - T_I)}{L_D} \qquad (38.1)$$

La ecuación 38.1 indica que para aumentar la velocidad de transferencia de calor (para conducir el calor más rápidamente) a través de una capa de material puede aumentarse el valor de A, ΔT o K o reducirse el valor de L.

Si se reordena la ecuación 38.1 y se utilizan las unidades adecuadas del SI, puede verse que la conductividad térmica tendrá las unidades W/mK. La Tabla 38.1 ofrece algunos valores de conductividad térmica representativos típicos y muestra que los mejores conductores son los metales, seguidos de los sólidos no metálicos, los líquidos y los gases. Debe advertirse que los valores de K variarán con la temperatura y también con la composición del material (p. ej., desde 13 a 19 W/mK en el caso del acero inoxidable).

Cálculo ilustrativo de la transferencia de calor por conducción.

P Calcule la cantidad de calor que pasa en un periodo de 4 minutos a través de un plato de acero inoxidable cuya área de superficie eficaz de calentamiento es de 25 cm² y cuyo grosor es de 1 mm si las temperaturas en las superficies externa e interna del plato son 90 y 80 °C, respectivamente.

Tabla 38.1 Valores de conductividad térmica de algunos materiales usados durante el procesamiento farmacéutico

Material	Conductividad térmica (W/m K)
Cobre (puro)	386
Aluminio (puro)	204
Acero ligero	43
Acero inoxidable (típico)	17
Cristal	0,86
Agua (a 20 °C)	0,60
Agua (a 80 °C)	0,67
Escala de una caldera	0,09-2,3
Aislamiento de lana de vidrio	0,04
Aire	0,03

R El primer paso consistirá en convertir todos los valores en unidades del SI. Así:
$A = 25\ cm^2 = 25 \times 10^{-4}\ m^2$, $L_D = 1\ mm = 1 \times 10^{-3} m$, $K = 17$ W/mK (valor típico del acero inoxidable, véase Tabla 38.1), $T_O - T_L = 10$ K o 10 °C (adviértase que, como se trata de una **diferencia** de temperatura, el valor numérico es el mismo si se expresa en K o en °C) y Q/t se expresa en watios.

Como $$\frac{Q}{t} = \frac{K_D A(T_O - T_I)}{L_D}$$

entonces $$\frac{Q}{t} = \frac{17 \times 25 \times 10^{-4} \times 10}{1 \times 10^{-3}} =$$

$$= 425\ W$$

Por tanto, se transferirán 425 J de energía calorífica por segundo y en 4 minutos (240 s) el calor total transferido será de 425 × 240 J = 102.000 J = 102 kJ.

Transferencia de calor a través de múltiples capas

En la mayoría de las circunstancias prácticas habrá que transferir el calor a través de múltiples capas (como se ilustró en la Figura 38.1). Para calcular la velocidad de transferencia de calor a través de más de una capa es preciso tener en cuenta los valores de conductividad térmica y el grosor de cada capa. No es posible, sin embargo, generar un valor para la conductividad global simplemente sumando cada uno de los valores K individuales, ya que cada capa ofrece una ***resistencia*** a la

transferencia de calor. La conductividad térmica global (K_O) de un sistema será inversamente proporcional a la resistencia térmica global (R_O), que a su vez será la suma de las resistencias térmicas de cada una de las capas.

Por tanto,

$$K_O = 1/R_O$$

y

$$R_O = R_1 + R_2 + R_3 + \ldots R_N$$

La situación es análoga a la del flujo de electricidad, donde es necesario cuantificar la resistencia total al flujo para calcular el flujo real a un determinado voltaje.

Para encontrar la resistencia térmica de una determinada capa, puede modificarse la ecuación 38.1 para convertirla en:

$$\frac{Q}{t} = \frac{\Delta T}{L/KA} \qquad (38.2)$$

Esto representa la forma general de una ecuación para cualquier velocidad del proceso, en el que la velocidad a la que ocurre el proceso se expresa como una fuerza de conducción dividida por una resistencia. En el caso de la transferencia de calor la fuerza de conducción es la diferencia de temperatura a través de la capa y el grupo L/KA representa la resistencia térmica de esa capa. Otras velocidades de procesos que pueden expresarse de esta forma son la velocidad de filtración (véase Capítulo 22) y de disolución (véase Capítulo 2).

Coeficiente de transferencia de calor de una película

Volviendo a la situación ilustrada en la Figura 38.1, puede apreciarse que el calor tiene que pasar tres capas (C, condensación; D, pared del plato, y L, capa límite del líquido) para conseguir calentar el líquido. La resistencia térmica total de este proceso de calentamiento puede calcularse mediante la suma de las resistencias térmicas de una de las capas (o película), esto es:

$$\text{Resistencia térmica total} = L_C/K_CA + L_D/K_DA + L_L/K_LA = 1/A\,(L_C/K_C + L_D/K_D + L_L/K_L)$$

ya que el área es generalmente la misma para cada capa. Si se sustituye esto en la ecuación 38.2:

$$\frac{Q}{t} = \frac{A\Delta T}{L_C/K_C + L_D/K_D + L_L/K_L} \qquad (38.3)$$

en la que ΔT es la diferencia de temperatura a través de todas las capas, o sea, la diferencia entre la temperatura del vapor y la del líquido en ebullición.

Coeficiente de transferencia de calor global

La ecuación 38.3 introduce la resistencia de múltiples capas y puede utilizarse para calcular la velocidad de transferencia de calor a través de capas de grosor y conductividad térmica conocidas. Es útil para evaluar el efecto de las capas individuales sobre el proceso de transferencia de calor global, como se indica después.

La conductividad global se representa por U, el coeficiente de transferencia de calor global (OHTC), que da una indicación de la capacidad de conducir calor de una combinación de capas. Cuando se tiene que transferir el calor a través de n capas, U puede calcularse como:

$$U = 1/(L_1/K_1 + L_2/K_2 + L_3/K_3 + \ldots L_n/K_n) \qquad (38.4)$$

y por tanto en la situación mostrada en la Figura 38.1:

$$U = 1/(L_C/K_C + L_D/K_D + L_L/K_L)$$

Sustituyendo esto en la ecuación 38.3 da:

$$Q/t = U\,A\,\Delta T \qquad (38.5)$$

U tiene las unidades de W/m^2K y sólo se ve afectada por aquellos factores que cambien la conductividad térmica o el grosor de las capas a través de las que se transfiere el calor; no se ve afectada por A. El valor de OHTC ofrece un índice útil de la conductividad global de un sistema de calentamiento y se obtiene utilizando datos obtenidos de forma práctica (véase el cálculo número 6 al final de este capítulo), dado que no es posible determinar la conductividad térmica o el grosor de todas las capas a través de las que se tiene que transferir el calor.

EL VAPOR COMO MEDIO DE CALENTAMIENTO

En los procesos farmacéuticos a cualquier otra escala distinta de la de un laboratorio, el medio de calentamiento más utilizado habitualmente es el vapor. El vapor también es muy importante como medio de esterilización. Las razones para el uso extendido del vapor son:

- La materia prima (agua) es barata y abundante.
- Es fácil de generar, distribuir y controlar.
- Generalmente es más barato que otras formas de calentamiento alternativas viables, como la electricidad.
- Es limpio, sin olor ni sabor y es menos probable que la contaminación accidental del producto sea grave.
- Tiene un contenido de calor alto (en forma de calor latente) y puede calentar materiales muy rápidamente.

- Entrega el calor a temperatura constante, lo que resulta muy útil para controlar los procesos de calentamiento y la esterilización.

Una desventaja del uso del vapor es que se utiliza a presiones que típicamente son dos o tres veces más altas que la atmosférica y de esta forma el vapor plantea posibles problemas de seguridad y necesita el uso de cañerías de alta resistencia.

Para apreciar por qué se usa el vapor en el procesamiento farmacéutico y los principios de la transferencia de calor utilizando vapor es necesario considerar cómo se produce el vapor, su contenido de calor y cómo el contenido de calor varía con la presión y la temperatura.

Contenido de calor del vapor

Considérese el calentamiento de 1 kg de agua helada en un contenedor cerrado a presión atmosférica. Inicialmente todo el calor aplicado será calor sensible, para aumentar la temperatura del agua hasta el punto de ebullición (100 °C en este caso). La cantidad de calor (Q, julios) necesaria para aumentar la temperatura de un material puede calcularse utilizando la ecuación 38.6:

$$Q = M\,S\,\Delta T \qquad (38.6)$$

donde M es la masa calentada (kg), S es la capacidad de calor específica del material (J/kg K) y ΔT es el cambio de temperatura (K o °C). La capacidad de calor específica es, por tanto, la cantidad de calor (J) necesaria para subir la temperatura de 1 kg en 1 °C o 1 K.

Para el agua a presión atmosférica (1,013 bar/1,013 × $\times 10^5$ Pa), S = 4,2 kJ/kg K, y por tanto la cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de 0 °C a 100 °C = 4.200 × 1 × 100 J = 420.000 J (420 kJ).

Debe advertirse que el valor de S para el agua varía ligeramente con los cambios de temperatura y presión.

Una vez el agua ha alcanzado el punto de ebullición, los sucesivos aumentos de energía calorífica no aumentarán la temperatura del agua, sino que convertirán el agua hirviendo a 100 °C en vapor de agua a 100 °C. El vapor a la temperatura que corresponde al punto de ebullición del agua a esa presión (como sucede en este caso) se conoce como ***vapor saturado.***

La energía necesaria para cambiar una unidad de masa de un líquido en vapor a temperatura constante se llama calor latente de vaporización (L, J/kg). Para el agua a presión atmosférica L = 2,26 × 10^6 J/kg. L no es un valor constante y depende de la presión y temperatura del vapor, por ejemplo L es 2,20 MJ/kg a 120 °C y 2,14 MJ/kg a 140 °C. La cantidad de calor necesaria para producir la evaporación se calcula utilizando la ecuación 38.7:

$$Q = M\,L \qquad (38.7)$$

donde M es la masa vaporizada (kg).

Para convertir 1 kg de agua a 100 °C en vapor a 100 °C, Q = 1 × 2,26 × 10^6 J (2,26 MJ), o sea, que el vapor contiene ahora 2,26 MJ de energía calorífica latente. El vapor en este estado se llama ***vapor saturado seco,*** ya que *todo* el agua se ha convertido en vapor. Esta forma de vapor debe utilizarse idealmente en los procesos de calentamiento y esterilización, ya que contienen el máximo de energía calorífica latente y no tiene ni aire ni agua asociados.

Si sólo se ha convertido en vapor la mitad del agua, el contenido de calor latente sería de 0,5 × 2,26 × 10^6 J = = 1,13 MJ. El vapor en este estado se dice que tiene una ***fracción de sequedad*** de 0,5, donde la fracción de sequedad se define como la fracción de peso de vapor en una mezcla de vapor y agua. La fracción de sequedad es importante porque rige el contenido de calor latente del vapor, siendo este máximo cuando la fracción de sequedad es igual a 1.

Una vez todo el agua se ha convertido en vapor, cualquier aporte posterior de energía calorífica aumentará la temperatura del ***vapor,*** o sea, el vapor ganará calor sensible. El vapor a una temperatura superior a la temperatura de saturación se llama ***vapor sobrecalentado.*** Con sólo 50 kJ de energía calorífica se puede aumentar la temperatura de un vapor a 100 °C a presión atmosférica a un vapor a 200 °C a presión atmosférica.

Los cambios en las propiedades del agua/vapor con el aumento del aporte de calor a presión atmosférica se muestran en la Figura 38.3. El contenido de calor total se mide desde los 0 °C y es la suma del calor sensible, el calor latente y el sobrecalor.

Si el vapor sobrecalentado a 200 °C (A en la Figura 38.3) se enfría (p. ej., si entra en contacto con una superficie más fría) perderá entonces energía calorífica. Primero, disminuirá la temperatura del vapor hasta que se haya perdido la pequeña cantidad de sobrecalor y el vapor alcance la temperatura de saturación. Sólo cuando la temperatura del vapor se haya reducido hasta los 100 °C (B en la Figura 38.3) el vapor se condensará y empezará a liberarse la energía calorífica latente.

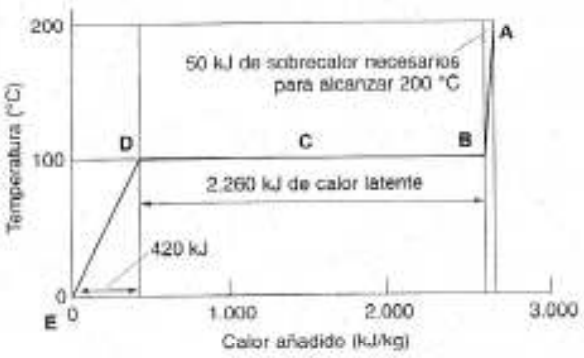


Figura 38.3 Cambios que ocurren cuando se añade calor al agua helada a presión atmosférica.

Cuando se haya condensado la mitad del vapor (0,5 kg) (C en la Figura 38.3), habrá dado ya 1,13 MJ de su energía latente y el vapor saturado tendrá una fracción de sequedad de 0,5. Mientras quede vapor presente, la temperatura del vapor y de cualquier condensación formada que siga en contacto con el vapor permanecerá a 100 °C. Una vez se ha condensado todo el vapor (D en la Figura 38.3) la condensación perderá calor sensible y se reducirá la temperatura hasta que el gradiente de temperatura se reduzca a cero. Si la temperatura de la superficie en contacto con la condensación es de 0 °C, entonces se alcanzará el punto E de la Figura 38.3.

Es importante advertir que la mayor parte de la energía calorífica del vapor (alrededor del 80%) está en forma del calor latente, y que cuando la energía calorífica latente se libera no hay caída de la temperatura. Este último punto es importante en el proceso de esterilización y en el mantenimiento de los gradientes de temperatura durante el calentamiento.

Efecto de la presión sobre las propiedades del vapor

La temperatura a la que hierve el agua depende de la presión ejercida sobre la superficie del agua. Si la presión es superior a la atmosférica el agua hervirá por encima de los 100 °C y si es inferior a la atmosférica, por ejemplo cuando se aplica vacío, el agua hervirá a una temperatura menor de 100 °C. La temperatura de saturación (y la temperatura a la que se condensa el vapor) también dependerá, por tanto, de la presión. Esto se utiliza en los procesos de esterilización, en los que el ajuste de la presión permite elegir la temperatura a la que condensa el vapor y por tanto la temperatura a la que se exponen los artículos que van a ser esterilizadas. De igual forma, en los procesos de transferencia de calor puede alcanzarse el gradiente de temperatura deseado mediante el ajuste de la presión de vapor. En la Tabla 38.2 se ofrecen algunos ejemplos de cómo cambia la temperatura de vapor con el aumento de la presión.

Tablas de vapor

Los valores de la Tabla 38.2, junto con las temperaturas a otras presiones de vapor, pueden encontrarse en las ***tablas de vapor,*** lo mismo que los valores del contenido de calor latente y sensible a diferentes presiones. Debe advertirse que no existe una relación lineal entre la presión y la temperatura de vapor y que el aumento de la temperatura de vapor se hará menos pronunciado a medida que aumente la presión.

Tabla 38.2 Relación entre la presión de vapor y la temperatura de vapor

Presión de vapor (10^5 Pa)	Temperatura de saturación del vapor (°C)
1,013	100
2,000	120,4
3,000	133,7
4,000	143,8

Efectos adversos del aire en el vapor

El aire puede contaminar el vapor de dos formas. Primero, el agua siempre contiene aire disuelto y este aire es expulsado cuando el agua se convierte en vapor. Segundo, el aire estará presente en el equipo en el espacio del vapor cuando empieza el proceso y el vapor que entra puede que no expulse completamente este aire.

El aire es un gas permanente que sigue presente cuando el vapor se condensa para formar la capa de condensación y forma, por tanto, una capa de aire en contacto con la condensación.

Los efectos adversos producidos por la contaminación por aire son dobles:

1. El aire es un conductor de calor muy malo (véase Tabla 38.1) y supone una barrera formidable para el flujo de calor. Una capa muy fina de aire puede reducir notablemente el coeficiente de transferencia de calor global (véase cálculo 4 al final de este capítulo) y la presencia de sólo un 1% de aire en el vapor puede producir una reducción de un 50% del OHTC. Como la velocidad de transferencia de calor es proporcional al OHTC se producirá la correspondiente reducción en la velocidad de transferencia de calor y por tanto aumentará el tiempo de calentamiento, la duración del proceso y los costes del mismo.
2. El aire hará que la temperatura del vapor a cualquier presión sea menor que la del vapor sin aire. Por tanto, el vapor que contenga aire no estará saturado. Esto se deduce de la Ley de Dalton sobre las presiones parciales, que establece que la presión total de un sistema es la suma de las presiones parciales de cada uno de los componentes. Por tanto, en una mezcla aire/vapor la presión total (P_T) es la suma de la presión parcial del vapor (P_S) y la presión parcial del aire (P_A). Luego si P_T es 2×10^5 Pa y el vapor contiene un 10% de aire, entonces P_A será $0{,}2 \times 10^5$ Pa y P_S será $1{,}8 \times 10^5$ Pa. La temperatura del vapor, sin embargo, depende solamente de la presión parcial ejercida por el vapor (no de la presión total) y será de 117,3 °C (sería de 120,4 °C si no estuviese el aire y la presión fuese 2×10^5 Pa). Por tanto, un 10% de aire ha producido un descenso de la temperatura del vapor a 2×10^5 Pa de 3,1 °C. Esto es importante en los procesos de calentamiento, en los que el gradiente de temperatura será menor del esperado y por tanto la tasa de calentamiento será menor. NB: este efecto se sumará al producido por la mala conductividad térmica del aire.

Estos dos efectos pueden tener también efectos potencialmente serios si el aire contamina el vapor en los autoclaves. Su presencia exigirá aumentar el tiempo requerido por la fase de calentamiento y no se alcanzará la temperatura necesaria para la esterilización. El proceso de esterilización utiliza vapor a una presión específica con la asunción implícita de que el vapor estará saturado (o sea, de que no hay aire) y estará por ello a la temperatura de saturación. Si esto no ocurre el material puede no verse expuesto a la temperatura suficiente durante el tiempo suficiente y el material puede no quedar esterilizado. Por tanto, la presión de vapor sola nunca debe utilizarse como una medida indirecta de la temperatura de esterilización.

Uso y generación de vapor

Instalaciones de fabricación de productos líquidos y semisólidos

En la Figura 38.4 se muestra una representación diagramática de una instalación típica revestida de las que se usan para la preparación de productos líquidos y semisólidos. Este tipo de instalación está disponible en tamaños capaces de fabricar desde productos en fase de desarrollo (aproximadamente 20 litros) hasta tandas de 20.000 litros de producción industrial completa. Están construidos con una cantidad adecuada de acero inoxidable, ya que éste tiene una conductividad térmica aceptable, es fuerte y sencillo de fabricar, resiste la corrosión y se limpia y esteriliza fácilmente (véase Capítulo 37). La superficie exterior de revestimiento puede aislarse adecuadamente con materiales que tienen mala conductividad térmica, para proteger a los operarios y reducir la pérdida de calor al ambiente. En las instalaciones utilizadas para calentar productos utilizando vapor, éste se suele generar en una casa de calderas aislada que suministrará el vapor a diferentes zonas y equipos. El vapor se genera normalmente a presiones y temperaturas altas (típicamente 6-8 × 10^5 Pa y 160-170 °C), lo que permite administrarlo al equipo al que se necesite. Se utilizan tuberías reforzadas que deberán aislarse para evitar la pérdida de calor y la condensación. El equipo auxiliar mostrado en la Figura 38.4 se comenta en detalle más adelante.

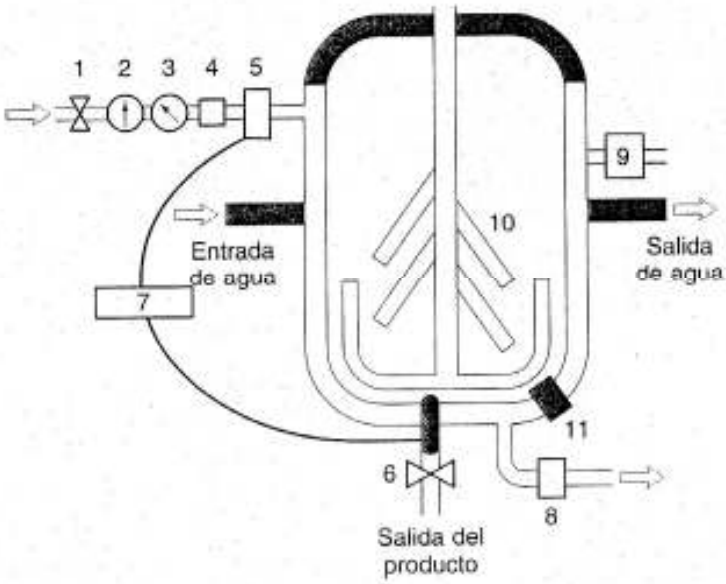


Figura 38.4 Representación en diagrama de un vaso de vapor industrial recubierto. 1. válvula de reducción; 2. barómetro; 3. termómetro; 4. válvula de seguridad; 5. válvula de control; 6. sonda de temperatura; 7. controlador de temperatura; 8. trampa de vapor; 9. ventilador de aire; 10. removedor; 11. homogenizador.

La mayoría de las instalaciones de calentamiento usan vapor a alrededor de 1,5-3 × 10^5 Pa a una temperatura de 110-135 °C. Esto normalmente produce un gradiente de temperatura suficiente para calentar el producto a la velocidad necesaria y reduce la posibilidad de sobrecalentamiento localizado. La ***válvula de reducción*** (1 en la Figura 38.4) se utiliza para reducir y ajustar/controlar la presión al nivel deseado. Esto puede hacerse manualmente o, en equipos mayores, controlarse automáticamente mediante un ***panel de control*** (7 de la Figura 38.4) y señales electrónicas del ***barómetro*** (2 en la Figura 38.4).

La ***válvula de control*** (5 en la Figura 38.4) regula la entrada del vapor en el compartimiento. Como sucede con la válvula de reducción, puede controlarse manualmente, como se hace por ejemplo en unidades de desarrollo pequeñas, o automáticamente de manera que el producto se caliente a la temperatura y a la velocidad deseadas. Un sistema operado automáticamente puede funcionar seleccionando en un panel de control la velocidad de calentamiento deseada, por ejemplo 2 °C/min, y la temperatura final del producto. Una sonda de temperatura en contacto con el producto envía una señal al panel de control, que a su vez abrirá la válvula de control si la temperatura del producto es inferior al valor establecido. Cuando se abre la válvula de control entra vapor en el recipiente y el producto comienza a calentarse. El panel controlará continuamente la temperatura del producto y el grado de apertura de la válvula de control de manera que el producto se calentará a la tasa requerida. Cuando se alcanza la temperatura deseada una señal del panel de control cierra la válvula de control y dejará de entrar vapor. Tras un tiempo corto el producto empezará a enfriarse lentamente, ya que está a una temperatura más alta que el medio que le rodea. El sistema de control de temperatura detectará esta caída y reabrirá la válvula de control, para que entre más vapor y se repita el proceso. Utilizando este tipo de sistema de control, la temperatura del producto puede mantenerse a ± 2-3 °C del valor requerido. Ejemplos de dónde puede utilizarse este sistema son el mantenimiento de una temperatura entre 60 y 70 °C durante la fabricación de crema o de una temperatura de 80-90 °C cuando se preparan productos en solución en los que se emplean conservantes poco solubles.

El ***barómetro y el termómetro*** (2 y 3 en la Figura 38.4) permiten controlar y registrar las propiedades del vapor y, como se mencionó previamente, este último puede utilizarse para controlar la presión de vapor utilizada.

Como el vapor se genera a presiones altas existe la posibilidad de exponer el equipo a presiones más altas de las que puede resistir con seguridad. Para prevenir esto, antes de la válvula de control se coloca una ***válvula de seguridad*** (4 en la Figura 38.4) que se ajustará para abrirse y expulsar el vapor de la instalación si la presión alcanza un valor mayor de la presión de seguridad del sistema.

Cuando el vapor entra por primera vez en el compartimiento que rodea al producto entra en contacto con una superficie fría, se condensa y libera el calor latente, que se transfiere entonces a través de las diferentes capas (condensación, pared del vaso, etc.) hasta el producto. Al condensarse, el vapor se contrae a un volumen pequeño (p. ej., a 121 °C, 850 ml de vapor se condensarán en 1 ml de condensación aproximadamente), lo que crea un área de baja presión en el compartimiento en el que entrará más vapor. Por tanto, el vapor seguirá entrando al compartimiento para mantener la presión deseada hasta que la temperatura del producto alcance la temperatura del vapor y no se produzca más condensación.

Si los productos se calientan a temperaturas superiores a 60 °C (como a menudo sucede en la fabricación de cremas o soluciones) y se dejan enfriar naturalmente necesitarán mucho tiempo para enfriarse hasta la temperatura ambiente. Esto se exacerbará a medida que aumente el volumen del vaso y si el vaso está eficazmente aislado. Algunos productos necesitarán enfriarse antes de que se puedan añadir componentes volátiles (p. ej., saborizantes) y para usar los vasos de fabricación eficientemente será necesario acelerar su enfriamiento, lo que puede conseguirse haciendo circular un líquido frío, por ejemplo agua o «salmuera» (una solución de sal concentrada) a través de los vasos del revestimiento. El último puede estar a una temperatura inferior a 0 °C y dará un gradiente de temperatura mayor y un enfriamiento más rápido. Si la velocidad de enfriamiento es importante (p. ej., para evitar la formación de grumos de los componentes con un punto de fusión más alto en la fabricación de cremas y pomadas) se controlará la entrada y la salida del líquido de enfriamiento con un sistema parecido al que se usa para controlar la velocidad de calentamiento.

La presencia de un ***removedor*** (10 en la Figura 38.4) ayuda a asegurar que el producto se caliente de modo uniforme. El flujo creado reducirá el grosor de la capa límite contigua a la superficie caliente y acelerará así el proceso de calentamiento, mezclando además los componentes del producto. Si se necesita un mezclado más intenso, como sucederá en la fabricación de emulsiones, lociones y cremas, se puede utilizar un homogenizador (véase Capítulo 13). Normalmente éste se colocará en la parte superior del vaso, como se muestra en la Figura 38.4. Si se necesita mezclar fases acuosas y grasas cuando las dos están a temperaturas elevadas, es preciso colocar los dos vasos juntos y bombear la fase apropiada dentro del vaso que contiene el homogeneizador.

La presencia de una tapa en el vaso protege el producto frente al trabajador y el ambiente y viceversa. Además, si se puede sellar la tapa, se podrán aplicar presiones negativas o positivas sobre la superficie de los productos. La presión negativa (vacío) será útil para reducir la incorporación de aire durante la fabricación de productos viscosos, especialmente cuando se utiliza un homogenizador. Esto puede evitar la fabricación de un producto con una apariencia antiestética y puede reducir los problemas de estabilidad. La presión positiva puede utilizarse para ayudar a vaciar el vaso.

Trampas de vapor. Para asegurar la eficiencia máxima de calentamiento, el aparato debería reducir la cantidad de aire y de condensación en el compartimiento. Si se permite que se acumule la condensación, ésta reducirá gradualmente el área sobre la que el vapor se puede condensar y por tanto frenará progresivamente el proceso de calentamiento. Si la condensación llena completamente el recipiente, se detendrá el calentamiento. Las consecuencias de no quitar el aire del recipiente se describieron antes. No sería eficaz colocar una simple tubería de drenaje en el recipiente porque ésta, a la vez que quita el aire y la condensación, permitiría también que el vapor escapase, lo que sería tanto un derroche como un posible peligro. Se puede quitar la condensación y el aire y mantener el vapor utilizando un aparato con el diseño adecuado conocido como ***trampa de vapor.***

La forma más simple de trampa de vapor es un dispositivo mecánico, cuyo ejemplo se muestra en la Figura 38.5. Estos dispositivos se basan en el hecho de que la condensación es más densa que el agua y por tanto tenderá a acumularse en la parte inferior del recipiente. Cuando ha entrado la suficiente condensación en la trampa, la boya subirá y abrirá la salida, permitiendo el drenaje de la condensación.

Los trampas mecánicas son sólidas, pero tienen una desventaja importante y es que no permiten escapar el

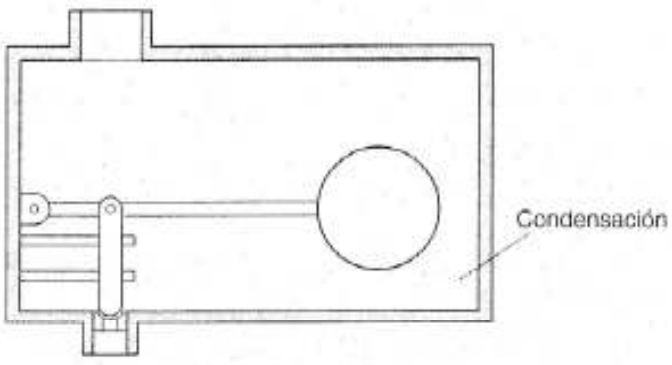


Figura 38.5 Trampa de vapor mecánica tipo boya.

aire, ya que siempre habrá condensación en contacto con la salida de la trampa. Otro tipo alternativo de trampas de vapor son las conocidas como dispositivos termostáticos, que se apoyan en el hecho de que la condensación puede perder calor sensible y por tanto estar a una temperatura mucho menor que la del vapor. Una forma frecuente de trampa de vapor termostática es la ***trampa de vapor termostática de presión equilibrada*** que aparece en forma de diagrama en la Figura 38.6. Esta trampa contiene una cápsula con forma de fuelle, que contiene un líquido que tiene el punto de ebullición unos pocos grados por debajo del agua. Por tanto, cuando la cápsula esté rodeada de vapor el líquido de la cápsula hervirá, produciendo la expansión del fuelle y cerrando la salida. Cuando la condensación entre en la trampa, perderá calor sensible y se reducirá su temperatura; la trampa normalmente está construida con un material con buena conductividad térmica, como el cobre, para promover esta pérdida de calor. La condensación enfría entonces la cápsula, el líquido de la cápsula deja de hervir (se condensa) y el fuelle se contrae, abriendo así la salida y eliminando la condensación. Cuando desaparece la condensación el vapor de alrededor del fuelle hará que la trampa se cierre otra vez. Esta trampa trabajará en un rango amplio de presiones, ya que cualquier aumento de la presión no sólo subirá el punto de ebullición del agua, sino que, dado que la misma presión actúa también en la superficie del fuelle, elevará el punto de ebullición del líquido de dentro del fuelle en un grado similar. De ahí el otro nombre que recibe este dispositivo (trampa de expansión de presión equilibrada), ya que siempre trabajará unos pocos grados por debajo de la temperatura de saturación del vapor.

Aunque estos dispositivos tienden a ser menos resistentes que las trampas mecánicas tienen una ventaja principal, también descargan el aire del recipiente. Como el aire es más denso que el vapor, tenderá a colocarse en la parte inferior del recipiente y entrar en la trampa. La contaminación del vapor con aire hará que la temperatura del vapor sea menor que el punto de ebullición del agua a cualquier presión de trabajo (véase arriba) y una vez haya suficiente aire en la trampa como para reducir la temperatura del vapor por debajo del punto de ebullición del líquido del fuelle, el fuelle se contraerá y se eliminará el aire que contamina al vapor.

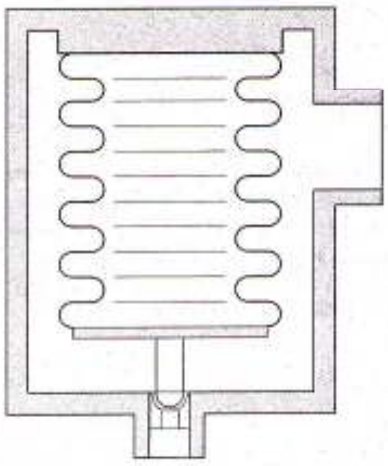


Figura 38.6 Trampa de vapor termostática de presión equilibrada.

Generalmente existen al menos dos trampas de vapor en una instalación de calentamiento, una en la parte inferior del recipiente para quitar la condensación y el aire generado durante el proceso de calentamiento y otra en lo alto del recipiente en el lado opuesto al que entra el vapor. Esta última trampa (que es de tipo termostático) actúa como ventilador de aire, se abrirá cuando el equipo esté en marcha y por tanto ayudará a sacar el aire que exista inicialmente en el recipiente. Se cerrará cuando la temperatura del vapor que salga del ventilador sea suficiente para hacer que el líquido del fuelle hierva.

La condensación eliminada del recipiente tendrá una importante energía calorífica y puede retroalimentar la caldera de vapor o usarse en otras áreas de manufactura, como los sistemas de aire acondicionado.

Ejemplos de cálculos que implican el uso del vapor

Este capítulo concluye con algunos cálculos que ilustran varios puntos que aparecen en el texto.

1. **P** ¿Cuál es la energía necesaria para producir 13 kg de vapor saturado seco a una presión de 2×10^5 Pa (2 bar absoluto/1 bar medido) a partir de agua a 18,4 °C? Asúmase que la capacidad de calor específica del agua es de 4,21 kJ/kg K y que el calor latente de evaporación es 2,20 J/kg.
   R La temperatura de saturación a 2×10^5 Pa es 120,4 °C. La energía calorífica necesaria para calentar 13 kg de agua a 120,4 °C = $13 \times 4.210 \times 102$ J = $5,582 \times 10^6$ J. La energía calorífica necesaria para convertir 13 kg de agua a 120,4 °C en vapor a 120,4 °C = $13 \times 2,2 \times 10^6$ J = $2,86 \times 10^7$ J. Por tanto, la energía calorífica total necesaria = $5,582 \times 10^6 + 2,86 \times 10^7 = 3,418 \times 10^7$ J (34,18 MJ).
2. **P** ¿Qué temperatura se alcanzará si el vapor producido en la pregunta 1 se utilizase en un vaso de calentamiento de vapor para calentar 150 kg de agua cuya temperatura inicial es 21,8 °C? Asúmase que no hay pérdidas de calor al ambiente.
   R Los $2,86 \times 10^7$ J de energía calorífica necesarios para convertir el agua en vapor se liberarán en forma de calor latente cuando el vapor se condense durante el proceso de calentamiento. De $Q = M\,S\,\Delta T$, el aumento en la temperatura del agua = $2,86 \times 10^7 \div (4.210 \times 150) = 45,3$ °C.

La temperatura final del agua, por tanto, será = 45,3 + 21,8 °C = 67,1 °C.

3. **P** Si el vapor producido en la pregunta 1 pasara a través de tuberías sin aislar para llegar al vaso de calentamiento y la fracción de sequedad se redujera de 1 a 0,94, ¿qué temperatura alcanzaría el agua?

   R Puesto que una parte del vapor se condensará en la tubería sin aislar, el contenido de calor latente del vapor se habrá reducido y ahora es = $0,94 \times 2,86 \times 10^7$ J = $2,69 \times 10^7$ J,
   Por tanto, el aumento en la temperatura del agua es = $2,69 \times 10^7 \div (4.210 \times 150)$ = 42,6 °C y la temperatura final es = 64,4 °C.

4. **P** Los datos de la tabla que se muestra aquí debajo representan las diferentes capas a través de las cuales tiene que ser conducido el calor latente del vapor en un vaso de calentamiento de acero inoxidable cuando hay una costra y aire y se calienta el agua. ¿Cuál es el coeficiente de transferencia de calor global del sistema?

	Grosor (mm)	K (W/m K)
Capa de aire	0,2	0,03
Película de condensación	0,1	0,60
Costra	0,2	1
Pared del vaso	3	17
Capa límite de agua	0,4	0,60

   R Si se utiliza la ecuación 38.4:

$$U = \frac{1}{\frac{[0,2}{[0,03} + \frac{0,1}{0,6} + \frac{0,2}{1} + \frac{3}{17} + \frac{0,4]}{0,6]}} \times 10^{-3}$$

   (Hay que usar el factor 10^{-3} para convertir de mm a m.)

   U = 127 W/m² K

5. **P** ¿Qué ocurriría si:
   a) el vaso descrito en P4 se hiciese de cobre (K = 386 W/m² K)?
   b) se quitase la costra?
   c) la capa de aire se redujera a la mitad?
   d) se eliminase la capa de aire?
   e) se eliminase la capa de aire, se eliminase la costra y se dividiese por dos la capa límite de agua?

   R a) U = 130 W/m² K
   Aunque el cobre conduce el calor unas 20 veces más fácilmente que el acero inoxidable, esto apenas tendrá efecto sobre la conductividad total.
   b) U = 130 W/m² K
   Quitar sólo la costra tampoco tendrá apenas efecto.
   c) U = 220 W/m² K
   Quitar sólo 0,1 mm de aire aumentará la conductividad térmica aproximadamente un 75%.
   d) U = 827 W/m² K
   Si se quita completamente la capa de aire se producirá un aumento enorme de U, el valor será seis veces más alto que cuando hay aire.
   (e) U = 1.478 W/m² K
   Reducir las capas que ofrecen mayor resistencia a la conducción del calor tendrá el máximo efecto sobre el incremento de la transferencia de calor.

6. **P** Un vaso de calentamiento de una área de 2 m² que utiliza vapor a 2×10^5 Pa, es capaz de evaporar 11,2 kg de agua en un tiempo de 5 minutos. Asumiendo que el calor latente de vaporización es $2,20 \times 10^6$ J/kg, ¿cuál es el valor de U, el coeficiente de transferencia de calor global (OHTC) del sistema?

   R La energía calorífica utilizada para evaporar el agua es = $11,2 \times 2,20 \times 10^6$ J = $2,464 \times 10^7$ J. La tasa de transferencia de calor que se produce es de $2,464 \times 10^7$ J en 300 s = $8,213 \times 10^4$ W (82,13 kW).
   De la ecuación 38.5: $Q/t = U A \Delta T$
   La temperatura del vapor a 2×10^5 Pa = 120,4 °C y por tanto la diferencia de temperatura entre el vapor y el agua hirviendo, ΔT = 120,4 − 100 °C = = 20,4 °C.
   Por tanto, $U = 8,213 \times 10^4 \div (2 \times 20,4)$ = = 2.013 W/m² K.

REFERENCIAS

Arpaci, S.A., Kao S., Selamet, A. (1999) *Introduction to heat transfer*. Prentice Hall, New Jersey.

Long, C.A. (1999) *Essential heat transfer*. Pearson Education, Harlow.

Mills, A.F. (1999) *Basic heat and mass transfer*, 2nd edn. Prentice Hall, New Jersey.

MICROBIOLOGÍA FARMACÉUTICA

39
Principios fundamentales de la microbiología

Geoff Hanlon

ÍNDICE DE CAPÍTULO

Introducción 600

Virus 600
- Reproducción de los virus 602
  - Adsorción a la célula huésped 602
  - Penetración 602
  - Pérdida de la cubierta 602
  - Síntesis de ácido nucleico y de proteínas 602
  - Producción de nuevos viriones 602
  - Liberación de la progenie del virus 602
- Infecciones latentes 602
- Virus oncógenos 602
- Bacteriófagos 602

Arqueobacterias 603

Eubacterias 603
- Bacterias atípicas 603
  - Rickettsias 603
  - Clamidias 603
  - Micoplasmas 603
  - Actinomicetos 604
- Bacterias típicas 604
  - Forma, tamaño y agregación 604
  - Anatomía 605
    - Cápsula 605
    - Pared celular 606
    - Membrana citoplásmica 606
    - Material nuclear 607
    - Mesosomas 607
    - Ribosomas 607
    - Gránulos de inclusión 607
    - Flagelos 607
    - Fimbrias (pelos) 607
    - Endosporas 607
  - Microscopia y tinción de las bacterias 609
    - Tinciones diferenciales 609
    - Tinción de Gram 609
    - Tinción ácido-alcohol resistente de Zieht-Neelsen 609
    - Microscopia de fluorescencia 609
    - Microcospia de fondo oscuro 610
    - Microscopia de contraste de fase 610
    - Microscopia de contraste de interferencia diferencial 610
    - Microscopia electrónica 610
  - Crecimiento y reproducción de las bacterias 610
    - Intercambio genético 611
      - Transformación 611
      - Transducción 611
      - Conjugación 611
    - Nutrición bacteriana 611
    - Necesidades de oxígeno 612
    - Influencia de los factores ambientales sobre el crecimiento de las bacterias 612
      - Temperatura 612
      - pH 612
      - Presión osmótica 612
  - Manipulación y conservación de microorganismos 612
    - Inoculación por estrías en superficies de agar 613
    - Inoculación de pendientes 614
    - Transferencia de líquidos 614
    - Liberación de aerosoles infecciosos 614
  - Cultivo de anaerobios 614
  - Recuento de bacterias 615
    - Recuentos totales 615
    - Métodos microscópicos 615
  - Cálculo 615
    - Métodos espectroscópicos 615
    - Métodos electrónicos 615
    - Otros métodos 615
    - Recuentos viables 616
    - Propagación de placas 616
    - Placas de vertido 616
    - Filtración por membrana 616
    - Determinación del ATP 617
  - Aislamiento de cultivos bacterianos puros 617
  - Clasificación e identificación 617
    - Nomenclatura 617
    - Identificación 617
    - Pruebas bioquímicas 618
    - Sistemas de identificación rápida 619
    - Pruebas serológicas 619
    - Tipificación con fagos 619

Hongos 619
Morfología de los hongos 619
Levaduras 620
Hongos de tipo levadura 620
Hongos dimórficos 620
Hongos filamentosos 620
Setas y hongos venenosos 620
Reproducción de los hongos 620
Reproducción asexual 620
Reproducción sexual 621
Clasificación de los hongos 621
Zigomicetos 622
Ascomicetos 622
Deuteromicetos 622
Basidiomicetos 622

Bibliografía 622

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos son componentes vitales ubicuos del ciclo de la vida. Casi todos ellos son organismos de vida libre que crecen sobre materia muerta o moribunda y su función principal es el recambio de materiales orgánicos en el medio ambiente. No obstante, el objeto de la microbiología farmacéutica es un grupo relativamente pequeño de agentes biológicos que producen enfermedad humana, contaminan los medicamentos preparados o pueden ser utilizados para producir preparados de interés farmacéutico.

Con el fin de conocer de forma más completa a los microorganismos, los científicos agruparon a organismos vivos de características similares en unidades taxonómicas. La división más importante es la que se hace entre las células procarióticas y la eucarióticas, que difieren en varios aspectos (Tabla 39.1) pero, sobre todo, en la organización de su material nuclear. Las células eucarióticas contienen cromosomas, que están separados del citoplasma y encerrados dentro de una membrana limitante, es decir, poseen un núcleo verdadero. Las células procarióticas no tienen un núcleo verdadero y su material nuclear se encuentra libre en el citoplasma, aunque puede congregarse en áreas separadas llamadas cuerpos nucleares. Los organismos procarióticos constituyen las formas más inferiores de la vida y se dividen en eubacterias y arqueobacterias. Los tipos de célula eucarióticas constituyen todas las formas superiores de vida y de ellos sólo los hongos serán objeto de estudio en este capítulo.

Tabla 39.1 Diferencias entre los organismos procariotes y eucariotes

Estructura	Procariotes	Eucariotes
Estructura de la pared celular	Suele contener peptidoglucano	No tiene peptidoglucano
Membrana nuclear	Ausente	Presente. Poseen un núcleo verdadero
Nucléolo	Ausente	Presente
Número de cromosomas	Uno	Más de uno
Mitocondrias	Ausentes	Presentes
Mesosomas	Presentes	Ausentes
Ribosomas	70S	80S

Una característica común a todos los microorganismos es el hecho de que son pequeños; sin embargo, desde un punto de vista filosófico podría discutirse que todos los agentes infecciosos sean seres vivos. Algunos son apenas algo más que una simple entidad química incapaz de una existencia independiente. Por ejemplo, los viroides son pequeñas moléculas circulares de ARN de una sola cadena no unida a proteínas. Un viroide muy bien estudiado sólo tiene 359 nucleótidos (la décima parte del virus más pequeño conocido) pero, aún así, produce enfermedades en las patatas. Los priones son pequeñas proteínas autorreplicantes que no tienen ningún ácido nucleico. El prión asociado a la enfermedad de Creutzfeld-Jakob humana, la modorra de las ovejas y la encefalitis espongiforme bovina de las vacas sólo tiene 250 aminoácidos y es muy resistente a la inactivación con los procedimientos habituales de esterilización.

Los virus son más complejos que los viroides y que los priones y poseen tanto proteínas como ácido nucleico. Aunque forman parte de los agentes infecciosos más peligrosos conocidos, siguen sin ser considerados como agentes vivos. En la Tabla 39.2 se recogen los grupos de virus infecciosos más importantes para el ser humano.

VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares obligados, sin actividad metabólica intrínseca porque carecen de ribosomas y de sistemas enzimáticos productores de energía. Por tanto, son incapaces de llevar una existencia independiente y no pueden cultivarse en medios acelulares, con independencia de la cantidad de elementos nutritivos de que dispongan. El tamaño de los virus humanos oscila entre el de los poxvirus que miden alrededor de 300 nm (1 nm = 10^{-9} m) y el de los picornavirus, como los poliovirus, que miden unos 20 nm. Si se piensa que los cocos bacterianos tienen un diámetro de 1.000 nm, es fácil comprender que sólo las partículas virales muy grandes podrán verse con el microscopio óptico y que para visualizar la gran mayoría de ellas es necesario recurrir al

Tabla 39.2 Grupos principales de virus infecciosos para el ser humano

Familia	Cápside	Ácido nucleico	Envoltura	Ejemplo
Adenoviridae	Icosaedro	dsADN	No	Adenovirus humano
Arenaviridae	Hélice	ssARN	Sí	Virus de la fiebre de Lassa
Flaviviridae	Icosaedro	ssARN	Sí	Virus de la fiebre amarilla Virus de la hepatitis C
Hepadnaviridae	Icosaedro	dsADN	No	Virus de la hepatitis B
Herpesviridae	Icosaedro	dsADN	Sí	Virus del herpes simple Citomegalovirus Virus varicela-zoster
Orthomyxoviridae	Hélice	ssARN	Sí	Virus de la gripe
Papoviridae	Icosaedro	dsADN	No	Virus del papiloma humano
Paramyxoviridae	Hélice	ssARN	Sí	Virus sincitial respiratorio Virus del sarampión Virus de las paperas
Picornaviridae	Icosaedro	ssARN	No	Rhinovirus Virus de la poliomielitis Virus Coxsackie
Poxviridae	Compleja	dsADN	Sí	*Molluscum contagiosum* Virus de la vacuna Virus de la viruela
Reoviridae	Icosaedro	dsARN	No	Rotavirus Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado
Retroviridae	Icosaedro	ssARN	Sí	VIH
Rhabdoviridae	Hélice	ssARN	Sí	Virus de la rabia
Togaviridae	Icosaedro	ssARN	Sí	Virus de la rubéola

microscopio electrónico. También queda claro que pocos son los virus que tienen un tamaño suficiente para quedar retenidos en los filtros de membrana (0,2 μm) utilizados para esterilizar los líquidos termolábiles.

Los virus están formados por una zona central de ácido nucleico (ADN, por ejemplo en el virus de la vacuna, o ARN en los poliovirus) rodeada por una envoltura proteica o cápside. La mayoría de los virus ADN tienen un ADN lineal de doble cadena, pero en el caso de los parvovirus hay una cadena única. La mayoría de los virus ARN sólo tienen una molécula de ARN de cadena sencilla, aunque en el caso de los reovirus la cadena es doble. La cápside proteica forma alrededor del 50% al 90% del peso del virus y, como el ácido nucleico sólo puede sintetizar alrededor del 10% de su propio peso en proteína, la cápside ha de estar formada por varias moléculas proteicas idénticas. Estas unidades proteicas individuales se denominan capsómeras y, si bien no son simétricas en sí mismas, se disponen alrededor del núcleo de ácido nucleico con un patrón simétrico característico. Además, muchos de los virus de mayor tamaño poseen una envoltura lipoproteica que rodea a la cápside y que procede de las membranas de la célula huésped. En muchos casos, las membranas son modificadas por el virus para producir proyecciones a partir de la envoltura, como sucede con las hemaglutininas o la neuraminidasa. A los virus con envoltura se les suele denominar sensibles al éter, ya que éste y otros disolventes orgánicos pueden disolver la membrana.

La organización de las capsómeras puede ser de varios tipos:

- Helicoidal; el ejemplo clásico es el virus del mosaico del tabaco (VMT), que parece un tubo hueco con las capsómeras dispuestas en una hélice alrededor del núcleo central de ácido nucleico. Otros ejemplos son los virus de la parotiditis y de la influenza.

- Icosaédrica; estos virus suelen parecerse a una esfera cuando se examinan de manera superficial, pero si se estudian más a fondo, se observa la formación de icosaedros con 20 caras triangulares, cada una de las cuales contiene un número idéntico de capsómeras. Los poliovirus y los adenovirus son ejemplos de este tipo de organización.
- Compleja; los poxvirus y los virus bacterianos (bacteriófagos) constituyen un grupo de geometría individual y compleja.

Reproducción de los virus

Como los virus no tienen capacidad metabólica intrínseca, necesitan el funcionamiento de la maquinaria de la célula huésped para fabricar y organizar nuevas partículas virales. La replicación de los virus en el interior de las células huésped puede dividirse en varias fases.

Adsorción a la célula huésped

El primer paso en el proceso de infección consiste en la adsorción del virus a la célula huésped, lo que suele ocurrir mediante la interacción entre una fracción proteica o glucoproteica de la superficie de un virus y ciertos receptores específicos de la membrana de la célula huésped. Distintas células poseen receptores para diferentes virus.

Penetración

Los virus con envoltura fusionan la membrana viral a la de la célula huésped y liberan la nucleocápside directamente en el citoplasma. Los viriones desnudos suelen penetrar en la célula por fagocitosis.

Pérdida de la cubierta

En esta fase, el ataque de las proteasas celulares elimina la cápside, con lo que el ácido nucleico del virus se libera en el citoplasma. Estas tres primeras fases son iguales en los virus ADN y ARN.

Síntesis de ácido nucleico y de proteínas

Los mecanismos detallados por los que los virus ADN y ARN se replican en el interior de la célula escapan al ámbito de este capítulo, por lo que, para mayor información, se remite al lector a la bibliografía. Tras la replicación del ácido nucleico se producen las primeras proteínas virales, destinadas a interrumpir la actividad metabólica de la célula huésped y dirigir sus actividades hacia la síntesis de proteínas necesarias para la organización de nuevas partículas virales.

Producción de nuevos viriones

También existen diferencias en los detalles de la forma en que se organizan los virus en el interior de las células, pero la construcción de nuevos viriones tiene lugar en esta fase, en la que pueden producirse hasta 100 nuevas partículas virales por célula.

Liberación de la progenie del virus

Las partículas virales recién formadas pueden ser liberadas de la célula en un estallido, en cuyo caso la célula huésped se romperá y morirá. La infección por el virus influenza da lugar a una respuesta lítica. Otra posibilidad es que los viriones se liberen de manera gradual por gemación a partir de la membrana plasmática de la célula huésped. En estos casos suele hablarse de infecciones «persistentes», como sucede en la hepatitis B.

Infecciones latentes

En algunos casos, un virus puede penetrar en una célula, pero no prosigue hacia el ciclo de replicación antes explicado y la célula huésped no sufre daño. El genoma del virus se conserva y puede quedar integrado en el genoma de la célula, donde puede replicarse junto con el ADN huésped durante la división celular. En un estadio posterior, el virus latente puede reactivarse y progresar hacia una fase lítica, provocando la lesión o la muerte de la célula y la liberación de nuevos viriones. Ejemplos de este tipo de infección son los que ocurren con los virus herpes simple, responsable de las aftas de los resfriados, el herpes genital y la varicela, en la que el virus en reposo puede reactivarse y causar un herpes zoster en etapas posteriores de la vida.

Virus oncógenos

Los virus oncogénicos tienen capacidad para transformar la célula huésped en una célula cancerosa. En algunos casos provocan crecimientos benignos relativamente inocuos, como las verrugas debidas a los papovavirus, pero en otros causan tumores más graves y malignos. Las transformaciones celulares pueden deberse a la activación del virus, a la mutación de genes normales del huésped llamados proto-oncogenes o a la inserción de oncogenes virales.

Bacteriófagos

Los bacteriófagos (fagos) son virus que atacan a las bacterias, pero no a las células animales. En general, se acepta que la interacción entre el fago y la bacteria es muy específica y es probable que exista al menos un fago por cada especie bacteriana. En muchos casos, la infección de las células bacterianas por los fagos produce la lisis de la bacteria, por lo que estos fagos se clasifican como virulentos. Sin embargo, otros fagos pueden infectar a la bacteria sin provocar su lisis y, en estos casos, el ADN del fago se incorpora al genoma bacteriano. A continuación, el ADN del fago se replica junto con el de la bacteria, formándose lo que se denomina

profago. Las células bacterianas portadoras de profagos reciben el nombre de lisogénicas y los fagos capaces de inducir lisogenicidad se llaman temperados. En ocasiones, algunos de los genes de los profagos pueden expresarse, confiriendo a la bacteria portadora la capacidad para producir nuevas proteínas. Esta capacidad, consecuencia del ADN del profago, se conoce como conversión lisogénica.

ARQUEOBACTERIAS

Las arqueobacterias son un grupo fascinante de microorganismos procariotes que a menudo viven en ambientes hostiles. Difieren en varios aspectos de las eubacterias, sobe todo en lo que se refiere a la composición de sus paredes celulares. Entre ellas se encuentran precursores del metano, reductores de los sulfatos, bacterias halófilas y termófilas extremas. Sin embargo, desde un punto de vista farmacéutico o clínico, su significado es muy escaso, por lo que no serán objeto de mayor consideración.

EUBACTERIAS

Las eubacterias constituyen el grupo más importante de células procarióticas de importancia farmacéutica y clínica. Abarcan una amplia gama de microorganismos, desde las primitivas rickettsias parásitas que tienen algunas características comunes con los virus, pasando por las bacterias más típicas de vida libre, hasta llegar a los actinomicetos filamentosos y ramificados que, a primera vista, parecen hongos en lugar de bacterias.

Bacterias atípicas

Rickettsias

La familia Rickettsiaceae consta de tres géneros importantes en la clínica, *Rickettsia, Coxiella* y *Bartonella*. Aunque son células procarióticas, difieren de la mayor parte de las bacterias tanto por su estructura como por el hecho de que gran parte de sus especies llevan una existencia intracelular obligada. Esto significa que, salvo algunas excepciones, no pueden crecer en medios acelulares aunque, a diferencia de muchos virus, sí tienen algunas enzimas independientes. Su aspecto es pleomorfo y oscila entre las formas cocoides y las alargadas y se multiplican por fisión binaria. La composición de la pared celular muestra algunas semejanzas con la de las bacterias gramnegativas y, en general, se tienen así. El género *Rickettsia* consta de varias especies que producen enfermedad humana, en especial el tifus exantemático *(R. prowazekii)*, el tifus murino *(R. typhi)* y las fiebres moteadas (varias especies). Se caracterizan por su transmisión a través de las picaduras de insectos vectores, en especial garrapatas, pulgas y piojos. *Coxiella burnetii* es la única especie del género *Coxiella* que produce enfermedad, la llamada fiebre Q. Aunque el foco de la enfermedad son los animales infectados, en general en la transmisión no interviene un insecto vector, sino que la vía más frecuente de contagio es la inhalación de polvo infectado. *Bartonella quintana* es el agente causal de la fiebre de las trincheras que, como su nombre indica, es típica de situaciones de guerra y privación. Todas las infecciones descritas pueden tratarse con doxiciclina, aunque la duración del tratamiento varía en función de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad.

Clamidias

Son bacterias parásitas intracelulares obligadas que poseen algunas enzimas independientes, pero carecen de capacidad para generar ATP. Existen dos formas celulares identificables: un cuerpo elemental pequeño (0,3 μm) y muy infeccioso que, tras la infección, aumenta de tamaño para dar lugar a la forma replicativa llamada cuerpo inicial o reticular (0,8 a 1,2 μm). Este último se divide por fisión binaria dentro de vesículas rodeadas de membrana en el interior de la célula infectada. Para la transmisión de la enfermedad no son necesarios insectos vectores. Las clamidias no tienen peptidoglucano en sus paredes celulares y muestran características gramnegativas débiles. El miembro más importante del grupo es *Chlamydia trachomatis*, responsable del tracoma, enfermedad caracterizada por una inflamación de los párpados que puede dar lugar a la formación de cicatrices en la córnea. Es una de las causas más frecuentes de ceguera infecciosa en el mundo y se calcula que el número de personas infectadas es de 400 millones, de las cuales al menos 6 millones son totalmente ciegas. La misma especie es también una de las causas más importantes de enfermedad de transmisión sexual. *C. psittaci* y *C. pneumoniae* producen infecciones del aparato respiratorio. Las infecciones por clamidias responden al tratamiento con tetraciclinas, tanto tópicas como sistémicas.

Micoplasmas

Los micoplasmas son un grupo de microorganismos procarióticos muy pequeños (0,3 a 0,8 μm) capaces de crecer en medios acelulares pero que carecen de pared celular. Están rodeados por una membrana plasmática de doble capa que contiene cantidades sustanciales de fosfolípidos y esteroles. Esta estructura no es rígida debido a la ausencia de peptidoglucano, por lo que estas células pueden sufrir lisis osmótica. La ausencia de peptidoglucano justifica asimismo su resistencia a los efectos de los antibióticos que actúan sobre la pared celular, como las penicilinas, y a los de la enzima lisozima. Los miembros de este grupo son pleomorfos y sus formas varían entre la cocácea y la filamentosa. La mayoría son

anaerobios facultativos capaces de crecer a 35 °C y en medios sólidos producen colonias con un aspecto característico de «huevo frito». Los micoplasmas incluyen varios géneros, de los que los más importantes, desde el punto de vista clínico, son *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. *M. pneumoniae* es una causa importante de infecciones respiratorias en niños y adultos jóvenes, mientras que *U. urealyticum* produce infecciones genitales inespecíficas. Pese a su resistencia a los antibióticos betalactámicos, estas infecciones pueden tratarse eficazmente con tetraciclinas o eritromicina.

Actinomicetos

Muchas de las características macroscópicas de los actinomicetos son similares a las más frecuentes de los hongos filamentosos, pero, en realidad, son células procarióticas. Constituyen un grupo disperso de bacterias grampositivas que se distinguen morfológicamente de otras bacterias por su tendencia a producir filamentos ramificados y esporas reproductivas. El género *Nocardia* consta de varias especies patógenas para el ser humano que se encuentran sobre todo en climas tropicales. Las bacterias de este género se reproducen por fragmentación de los filamentos de hifas en células individuales, cada una de las cuales produce un nuevo micelio. El género *Streptomyces* no tiene especies patógenas y la mayoría de sus especies son saprofitas residentes en el suelo. Son microorganismos aerobios que producen micelios ramificados que no se fragmentan y que pueden contener esporas. Su importancia farmacéutica se explica por su capacidad para producir una amplia gama de antibióticos útiles en terapéutica, como estreptomicina, cloranfenicol, oxitetraciclina, eritromicina y neomicina.

Bacterias típicas

Forma, tamaño y agregación

Las bacterias se presentan en una gran variedad de formas y tamaños que dependen no sólo de la naturaleza del microorganismo, sino también de la forma en que éste crece (Figura 39.1). En general, las dimensiones de las bacterias oscilan entre 0,75 y 5 μm (1.000 μm = = 1 mm). Las formas más comunes son la esférica (cocos) y la cilíndrica (bacilos). Algunas bacterias crecen en forma de bastones, pero con una clara curvatura; por ejemplo, los vibrios son células alargadas con una sola curva que les da aspecto de coma, mientras que los espirilos poseen una espiral rígida parcial; las espiroquetas son más largas y delgadas, muestran varios giros y son algo más flexibles. Las células alargadas crecen en ocasiones formando cadenas, si bien ello depende más de las condiciones del crecimiento que de las características de la especie. Sin embargo, los cocos muestran variaciones considerables de su patrón de agregación que son características de las especies. El plano de división celular y la fuerza de la adherencia entre las células determina la magnitud de los agregados que se forman tras la división. Los cocos que crecen en parejas se llaman diplococos, los que lo hacen en grupos de cuatro son tétradas y los que lo hacen en grupos de ocho se conocen como sarcinas. Si se produce una cadena de células similar a un hilo de perlas, se hablará de estreptococos, mientras que si se trata de un grupo irregular de

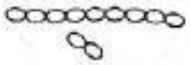
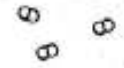
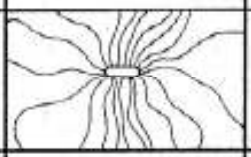
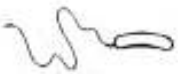
Género		Dimensiones aproximadas (μm)
Staphylococcus Grupos irregulares de células cilíndricas. Similares a racimos de uvas. No móviles		0,5-1,5
Streptococcus Células esféricas u ovales que se disponen en pares o en cadenas. No móviles		<2
Neisseria Pequeños cocos gramnegativos. Se disponen en pares con los lados adyacentes aplanados. No móviles		0,6-1
Lactobacillus Forma variable entre largos y delgados y cocobacilos cortos. No móviles, frecuente formación de cadenas		0,5-0,8 × 2-9
Escherichia Bacilos cortos, móviles, con flagelos perítricosos		1,1-1,5 × 2-6
Bacillus Bacilos largos que forman endosporas. Móviles, con un flagelo lateral (no mostrado). Grampositivos		0,3-2,2 × 1,2-7
Vibrio Bacilos cortos y rectos curvos. A veces con forma de «S». Móviles con sólo flagelo polar		0,5 × 1,5-3
Spirochaeta Células delgadas, flexibles y con enrollamiento helicoidal. Móviles, poseen fibrillas apicales (no mostradas)		0,2-0,75 × 5-500
Spirillum Células largas y delgadas en espirales rígidas. Número de giros variable. Móviles con flagelo bipolar		0,2-1,7 × 0,5-60
Streptomyces Filamentos delgados, ramificados no tabicados. Forma esporas reproductivas. No móvil		0,5-2 (diámetro)

Figura 39.1 Morfología de los distintos géneros de bacterias.

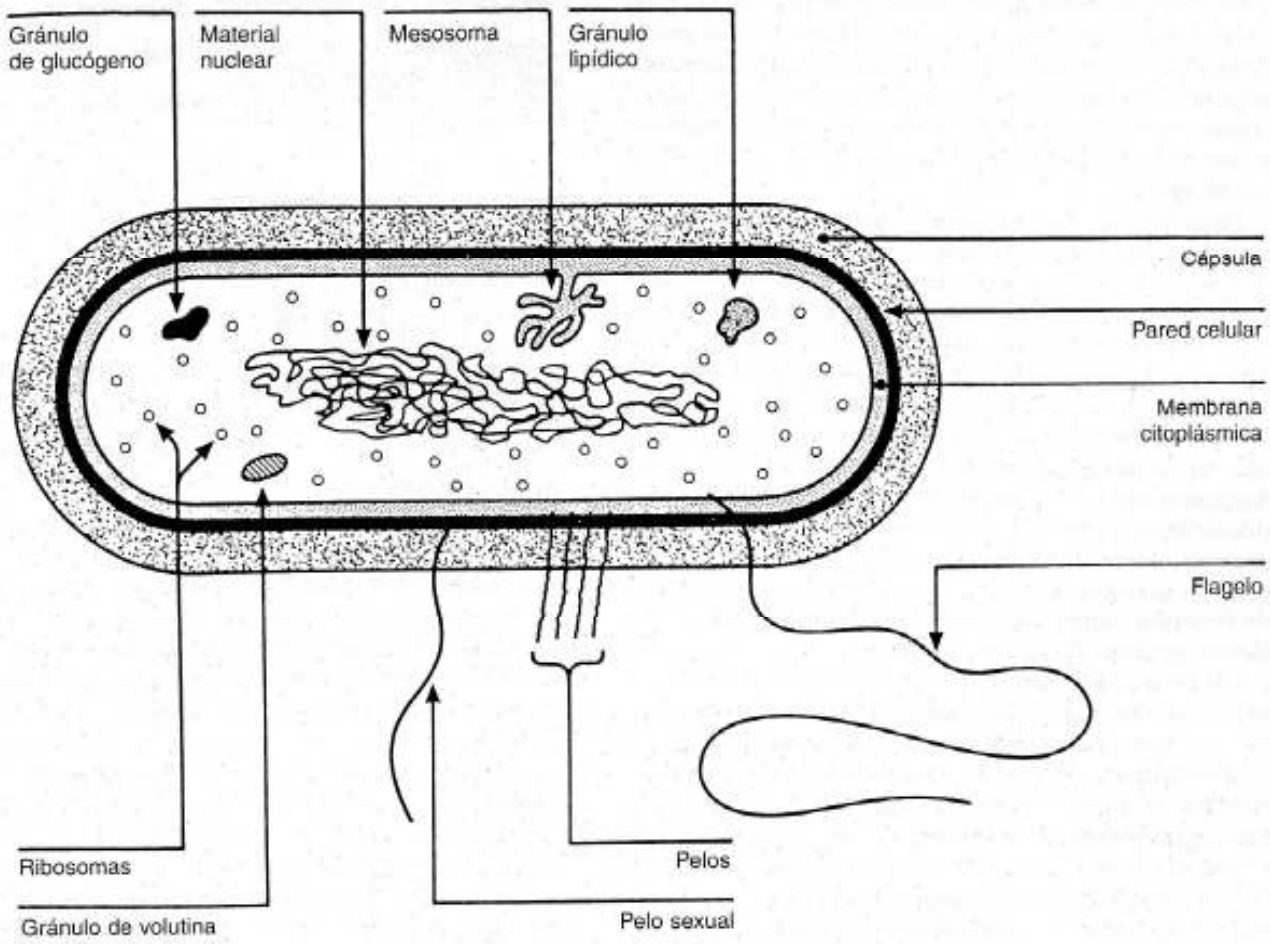


Figura 39.2 Diagrama de una célula bacteriana típica.

aspecto similar a un racimo de uvas se denominarán estafilococos. En muchos casos, este patrón es lo bastante característico como para haber dado lugar al nombre del género bacteriano, por ejemplo *Staphylococus aureus, Streptococcus pneumoniae.*

Anatomía

La Figura 39.2 contiene un diagrama representativo de una célula bacteriana típica. A continuación se describirán sus distintos componentes.

Cápsula. Muchas bacterias producen polisacáridos extracelulares que pueden adoptar la forma de una cápsula bien definida, firmemente adherida a la célula, o de una capa difusa de limo. No todas las bacterias producen cápsula e incluso las que pueden, sólo lo hacen en determinadas circunstancias. En el primer cultivo, muchos patógenos encapsulados producen colonias en agar que son lisas (S), pero en los subcultivos forman colonias rugosas (R). Esta transición S → R se debe a la pérdida de la producción de la cápsula. La reinoculación de las células R en un animal hace que recuperen la formación de la cápsula, lo que indica que la pérdida de esta capacidad no es irreversible.

En general, se considera que la función de la cápsula es protectora, ya que las células encapsuladas son más resistentes a los desinfectantes, a la desecación y al ataque de los fagocitos. Sin embargo, en algunos microorganismos sirve como mecanismo de adherencia y así, *Streptococcus mutans* es un habitante de la boca que metaboliza la sacarosa para producir una cápsula de polisacáridos que le permite adherirse firmemente a los dientes. Éste es el primer paso de la formación de la placa dental, que es un conjunto complejo de microorganismos y de matriz orgánica que se adhiere a los dientes y acaba por causar su deterioro. La sustitución de la sacarosa por glucosa evita la formación de la cápsula y, por tanto, elimina la placa.

Algo similar ocurre con *Staph. epidermidis*. Esta bacteria forma parte de la microflora normal de la piel y hasta fechas recientes se la consideraba no patógena. Con el uso progresivo de los dispositivos médicos permanentes se ha constatado que los estafilococos coagulasa-positivos, en especial *Staph. epidermidis*, son una causa importante de infecciones relacionadas con estos aparatos. La microflora normal ha desarrollado la capacidad para producir polisacáridos extracelulares que les permiten formar películas biológicas resistentes que se fijan

a los aparatos. Estas películas son muy difíciles de erradicar y muy resistentes a los antibióticos y a los desinfectantes. Hoy se sabe que la forma principal de crecimiento de las bacterias acuáticas no es de tipo plancton (natación libre), sino sésil, es decir, fijadas a superficies y cubiertas por polisacáridos o glucocálices extracelulares protectores.

Pared celular. Las bacterias pueden dividirse en dos grandes grupos según su respuesta a la tinción de Gram (para más detalles, véase más adelante), lo que se debe a diferencias en la estructura de la pared celular. La base de la clasificación es la capacidad de las células para retener el colorante violeta de metilo tras el lavado con un agente decolorante como el alcohol absoluto. Las células grampositivas retienen el colorante, mientras que las células gramnegativas lo pierden. Como guía *muy aproximada,* la mayoría de las células alargadas pequeñas son gramnegativas y la mayoría de los bacilos grandes, como Bacillaceae, lactobacilos y actinomicetos, son grampositivos. De la misma forma, la mayoría de los cocos son grampositivos, aunque existen excepciones notables como Neisseriaceae.

Las bacterias tienen la particularidad de que poseen peptidoglucano en su pared, una molécula compleja con unidades repetitivas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-glucosamina (Figura 39.3). Esta molécula extraordinariamente larga se dispone rodeando a la célula y establece enlaces cruzados polipeptídicos para formar una estructura muy rígida. El grado y la naturaleza de los enlaces cruzados varían según las especies bacterianas, imparten su forma característica y ejercen una función principalmente protectora. El peptidoglucano (también llamado mureína o mucopéptido) es el lugar de acción de varios antibióticos, entre ellos la penicilina, la bacitracina, la vancomicina y la cicloserina. La enzima lisozima también puede hidrolizar los enlaces β, 1-4 entre el ácido *N*-acetilmurámico y la *N*-acetilglucosamina.

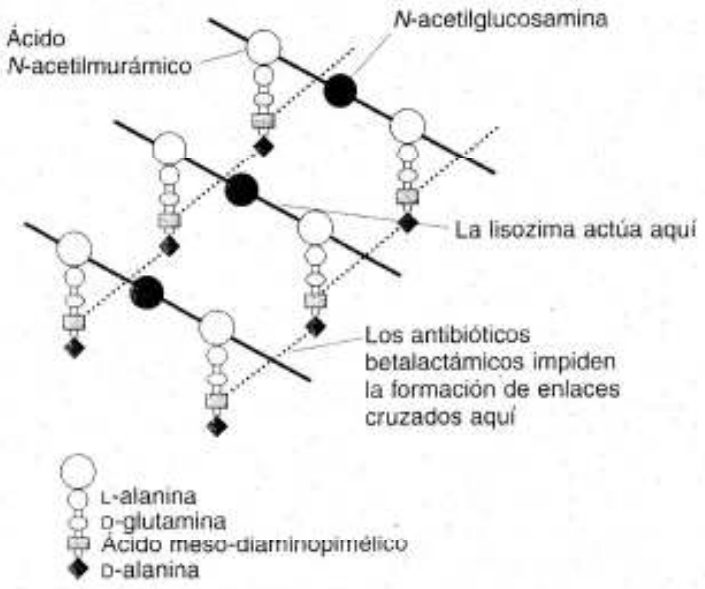


Figura 39.3 Peptidoglucano.

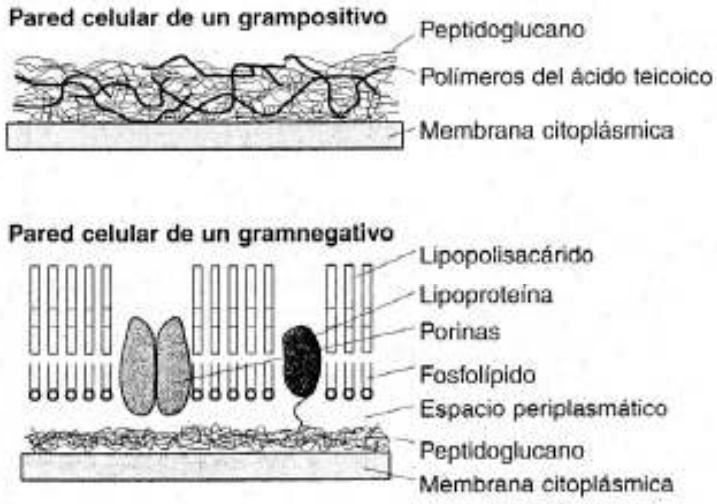


Figura 39.4 Componentes estructurales de las paredes celulares bacterianas.

La Figura 39.4 muestra diagramas simplificados de la pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativas. La pared celular grampositiva es mucho más sencilla en su laminación y está formada por peptidoglucano entremezclado con polímeros de ácido teicoico. Estos últimos son muy antigénicos, pero no proporcionan soporte estructural. Las funciones que se atribuyen a los ácidos teicoicos son la regulación de la actividad enzimática en la síntesis de la pared celular, el secuestro de cationes esenciales, la adherencia celular y la mediación en las respuestas infamatorias en la enfermedad. En general, las paredes celulares grampositivas no contienen proteínas. Las paredes celulares gramnegativas son más complejas y están formadas por una capa mucho más delgada de peptidoglucano, rodeada de una membrana externa de doble capa. Esta membrana externa actúa como una barrera a la difusión y es la razón fundamental por la que un gran número de células gramnegativas son mucho menos sensibles que las células grampositivas a los agentes antimicrobianos. El componente lipopolisacárido de la membrana externa puede desprenderse de la pared tras la muerte de la célula. Es una molécula muy resistente al calor a la que se conoce como endotoxina y produce varios efectos tóxicos en el organismo humano, entre ellos fiebre y shock. Por ello, es importante que las disoluciones para inyección o infusión no sean sólo estériles, sino que tampoco contengan endotoxina.

Membrana citoplásmica. Las membranas citoplásmicas de la mayoría de las bacterias son muy similares y están formadas por proteínas, lípidos, fosfolípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Estos componentes se disponen en una estructura de doble capa con un interior hidrófobo y un exterior hidrófilo. Las funciones de la membrana son variadas:

- Sirve de barrera osmótica.
- Posee permeabilidad selectiva y es el lugar donde se produce el transporte mediado por transportadores.

- Es el lugar donde se generan el ATP y la actividad citocromo.
- En ella se sintetiza la pared celular.
- Proporciona un lugar para la fijación de los cromosomas.

La fuerza de tensión de la membrana citoplásmica es muy escasa y una presión hidrostática interna de hasta 20 bar hace que se adose con firmeza a la parte interna de la pared celular. El tratamiento de las células bacterianas con lisozima puede eliminar la pared celular pero, mientras se mantengan las condiciones de isotonia, la célula podrá sobrevivir. Estas células reciben el nombre de protoplastos y, como su estructura limitante es ahora la membrana citoplásmica, adoptan una forma esférica. Los protoplastos de las bacterias gramnegativas son difíciles de obtener porque la capa de lipopolisacárido protege del ataque al peptidoglucano. En estos casos se utiliza una mezcla de EDTA y lisozima y las células resultantes, que aún retienen algunos fragmentos de envoltura celular, se denominan esferoplastos.

Material nuclear. La información genética necesaria para el funcionamiento de la célula se encuentra en una sola molécula circular de ADN de doble cadena. Si se desplegara, su longitud sería unas 1.000 veces mayor que la de la propia célula, por lo que en el citoplasma se encuentra en un estado considerablemente compacto. Se condensa en áreas concretas llamadas cuerpos cromatínicos, que no están rodeados de una membrana nuclear. Las células en división rápida pueden contener más de un área de material nuclear, pero se trata de copias del mismo cromosoma, no de cromosomas distintos, y se producen porque la replicación del ADN prosigue después de la división celular.

Mesosomas. Son invaginaciones irregulares de la membrana citoplásmica, muy notables en las bacterias grampositivas y menos en las gramnegativas. Parecen ejercer distintas funciones, entre ellas la síntesis de la pared divisoria durante la división celular, proporcionando un lugar de fijación al material nuclear y facilitando la separación de los cromosomas en segregación durante la división. También se ha propuesto intervendrían en la secreción de enzimas y actuarían como lugares de respiración celular.

Ribosomas. El citoplasma de las bacterias está densamente poblado por ribosomas, que son complejos de ARN y proteínas distribuidos en partículas separadas de 20 nm de diámetro. Son el lugar donde se efectúa la síntesis de proteínas en el interior de la célula y su número refleja el grado de actividad metabólica de aquélla. A menudo aparecen organizados en grupos llamados polirribosomas o polisomas. Los ribosomas procarióticos tienen un coeficiente de sedimentación de 70S, mientras que el de los ribosomas eucarióticos es de 80S. Esta distinción es útil en relación con la toxicidad selectiva de varios antibióticos. Los ribosomas 70S están formados por ARN y proteínas y pueden disociarse en subunidades 30S y 50S.

Gránulos de inclusión. Algunas bacterias tienden a acumular reservas de materiales una vez cesa su crecimiento activo. Estos materiales que quedan incorporados en el citoplasma en forma de gránulos. Los más frecuentes son los de glucógeno, los de volutina (que contienen polimetafosfato) y los lipídicos (que contienen ácido poli β-hidroxibutírico). En las bacterias más primitivas pueden encontrarse otros gránulos, como los de azufre e hierro.

Flagelos. Los flagelos están formados por la proteína llamada flagelina y actúan formando una hélice rígida que gira rápidamente como un propulsor. De esta forma, el flagelo puede impulsar a la célula móvil una distancia de hasta 200 veces su propia longitud en 1 segundo. Con el microscopio puede verse que las bacterias desarrollan dos tipos de movimiento, natación y agitación. En la agitación, la célula permanece en una posición y gira sobre su propio eje, mientras que cuando nada se mueve en línea recta. Los movimientos hacia o en contra de un estímulo químico se denominan quimiotaxia. El flagelo sale de la membrana citoplásmica y está formado por un cuerpo basal, un gancho y un filamento. El número y la organización de los flagelos depende de los microorganismos y varía entre uno solo (bacteria monotricosa) a una cobertura completa de la célula (peritricosa).

Fimbrias (pelos). Son más pequeñas que los flagelos y no participan en la movilidad. Se han identificado varios tipos de pelos distintos, de los que los más importantes son los pelos comunes y los pelos F. Los pelos comunes se encuentran sobre toda la superficie de determinadas bacterias y parecen intervenir en la adherencia y capacidad patógena del microorganismo. También son antigénicos. Los pelos F son mayores y tienen una estructura diferente a la de los comunes, participando en la transmisión de la información genética de una célula a otra, fenómeno de gran importancia en la transferencia de resistencias entre distintas poblaciones celulares.

Endosporas. En condiciones de privación de determinados nutrientes específicos, algunos géneros bacterianos, en especial *Bacillus* y *Clostridium*, experimentan un proceso de diferenciación y cambian desde una forma vegetativa metabólicamente activa a una forma de reposo en espora. El proceso de esporulación no es un mecanismo reproductivo como sucede en algunos actinomicetos y hongos filamentosos, sino un mecanismo que permite al microorganismo sobrevivir en periodos de escasez. Una célula vegetativa concreta produce una sola espora. El encuentro posterior de condiciones más favorables hace que la espora germine y reanude sus actividades vegetativas.

Las endosporas son mucho más resistentes al calor, a los desinfectantes, a la desecación y a la radiación que las células vegetativas, lo que dificulta su erradicación de los alimentos y los productos farmacéuticos. El calentamiento a 80 °C durante 10 minutos mata a la mayoría de las bacterias vegetativas, pero algunas espo-

ras resisten la ebullición durante varias horas. Los procedimientos de esterilización utilizados en la actualidad de forma sistemática en los productos farmacéuticos están diseñados específicamente para destruir a las esporas bacterianas. El mecanismo de esta resistencia extrema al calor fue un misterio durante muchos años y en un tiempo se pensó que se debía a la presencia de un componente peculiar de las esporas, el ácido dipicolínico (ADP). Esta sustancia sólo se encuentra en las esporas bacterianas, donde forma un complejo con iones de calcio. Sin embargo, el aislamiento de mutantes sin ADP resistentes al calor hizo que esta teoría cayera en desuso. El contenido acuoso de las esporas no es apreciablemente distinto del de las células vegetativas, pero su distribución en los diferentes compartimientos difiere y parece que a ello se debe la resistencia al calor. El núcleo central de la espora alberga la información genética necesaria para el crecimiento tras la germinación y este centro se deshidrata por expansión de la corteza contra las rígidas capas proteicas externas. En consecuencia, el agua es expulsada del núcleo central. Las diferencias de presión osmótica también ayudan a mantener el desequilibrio acuoso.

En la Figura 39.5 se muestra la secuencia de acontecimientos que intervienen en la esporulación que, aunque es un proceso continuo, por comodidad puede dividirse en seis estadios. El proceso completo dura unas 8 horas, aunque su duración varía según las especies y las condiciones utilizadas. En paralelo con los cambios morfológicos se producen varios acontecimientos bio-

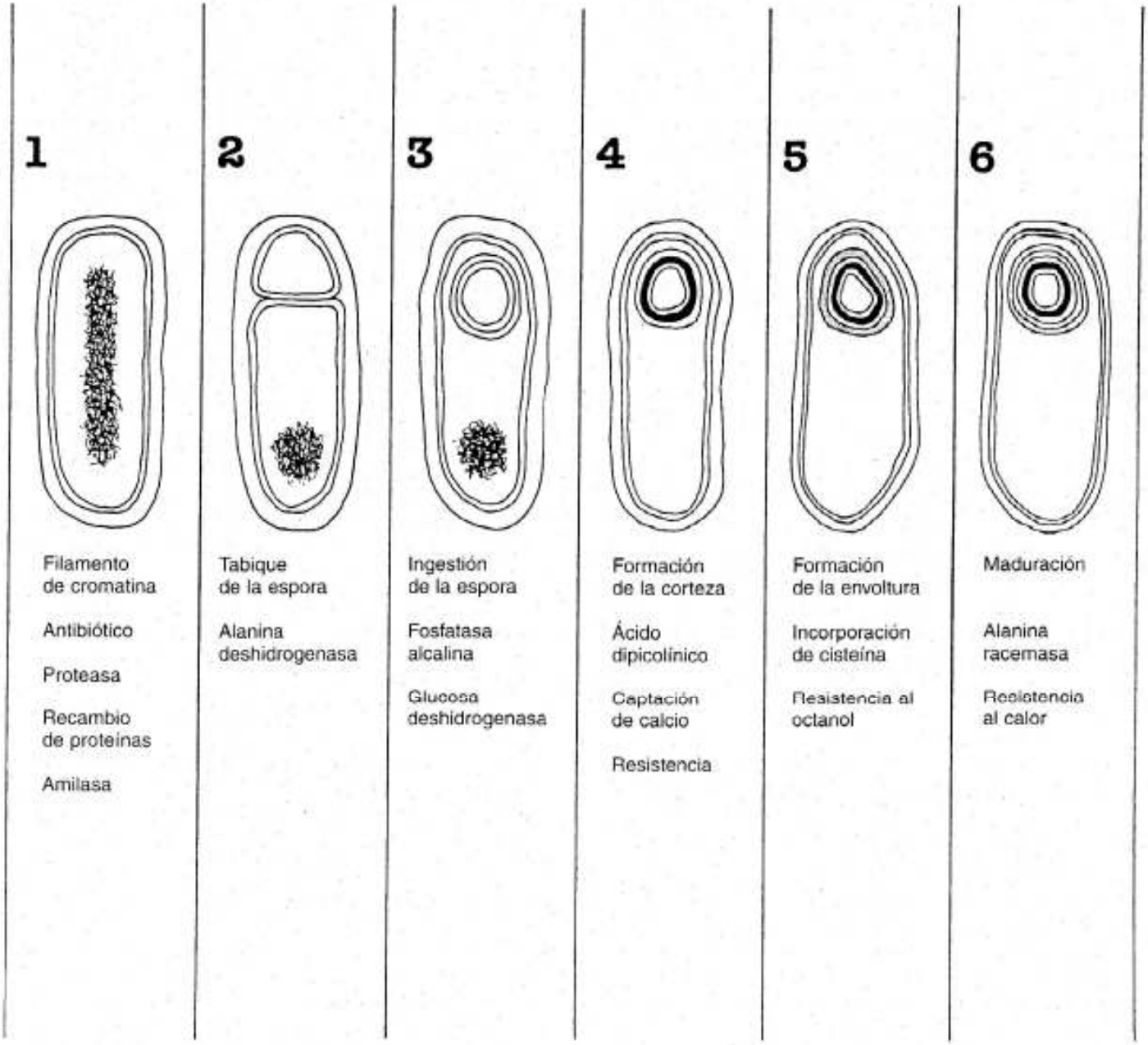


Figura 39.5 Modificaciones morfológicas y bioquímicas durante la formación de una espora.

químicos que se ha demostrado guardan relación con estadios específicos y que se producen según una secuencia exacta. Un acontecimiento bioquímico importante es la producción de antibióticos. En la mayoría de las especies de *Bacillus* se aíslan péptidos con actividad antimicrobiana, muchos de los cuales han encontrado aplicaciones farmacéuticas, como sucede con la bacitracina, la polimixina y la gramicidina. Asimismo, las proteasas producidas por *Bacillus* durante la esporulación se utilizan mucho en una gran variedad de industrias.

Microscopia y tinción de las bacterias

Las células bacterianas contienen alrededor del 80% de agua en peso, lo que hace que su refracción sea muy baja y que, por tanto, sean transparentes, cuando se observan con la luz transmitida ordinaria. Así pues, para poder verlas con el microscopio es necesario matar y teñir a la célula con algún tipo de sustancia que disperse la luz o, cuando sea necesario estudiar una preparación viva, aplicar adaptaciones especiales al microscopio. Estas adaptaciones son el microscopio de contraste de fase, el de fondo oscuro y el de contraste de interferencia diferencial.

El estudio microscópico de preparaciones fijadas y teñidas es un procedimiento habitual en la mayoría de los laboratorios, pero hay que señalar que no sólo se aplica a células muertas, sino que, además, el proceso de tinción, que a menudo es muy drástico, puede producir alteraciones morfológicas en ellas. La mayoría de los colorantes de uso habitual son básicos, es decir, el cromóforo tiene una carga positiva que se combina con avidez con las abundantes cargas negativas existentes tanto en el citoplasma, en forma de ácidos nucleicos, como sobre la superficie celular. Estos colorantes permanecen firmemente adheridos incluso después de lavados con agua. Este tipo de tinción se llama tinción simple y todas las bacterias y otros materiales biológicos se tiñen del mismo color. La tinción diferencial es un proceso mucho más útil, ya que los distintos microorganismos o incluso partes diferentes de una misma célula pueden teñirse con distintos colores.

Para preparar una extensión lista para teñir, el portaobjetos de vidrio para el microscopio debe limpiarse con cuidado, eliminado todos los restos de grasa y polvo. Si el cultivo bacteriano es líquido, se colocará un asa de la suspensión directamente en el portaobjetos. Las bacterias que se encuentran en superficie sólidas han de ser suspendidas en una pequeña gota de agua sobre el portaobjetos para obtener una preparación vagamente turbia. Un error común del personal inexperto es hacer la extensión demasiado gruesa. Las extensiones deben dejarse secar al aire y, una vez totalmente secas, se fijan pasando el revés del portaobjetos por la llama de un mechero Bunsen hasta que la zona está demasiado caliente como para tocarla con la palma de la mano. Con esta maniobra las bacterias mueren y, al mismo tiempo, se adhieren al portaobjetos. La fijación también hace que las bacterias sean más permeables a la tinción e inhiben la lisis. La fijación química suele hacerse con formol o alcohol metílico y, aunque daña menos a la muestra, se emplea sobre todo para extensiones de sangre y cortes de tejido.

Tinciones diferenciales. Se han desarrollado un gran número de tinciones diferenciales y el lector interesado puede consultar la bibliografía para más detalles. Aquí sólo se tratarán algunas de las existentes.

Tinción de Gram. Con mucho, la tinción más importante en cuanto a su uso y aplicaciones es la de Gram, desarrollada por Christian Gram en 1884 y modificada posteriormente. La extensión fijada de bacterias se introduce primero en una solución de violeta de metilo y, a continuación, en la solución de yodo de Gram, que es un complejo de yodo-yoduro potásico que actúa como mordiente, fijando con firmeza el colorante en determinadas bacterias y permitiendo que se elimine con facilidad en otras. La decoloración se efectúa con alcohol, acetona o una mezcla de ambos. Tras este tratamiento, algunas bacterias conservan el color y aparecen con un tono violeta oscuro, por lo que se les llama grampositivas. Otras no conservan la tinción y aparecen incoloras (gramnegativas). Estas células incoloras pueden teñirse con otra tinción de contraste, como la safranina al 0,5%, que produce un color rojo.

A pesar de su gran utilidad, este método debe ser valorado con precaución, ya que la reacción puede variar según la edad de las células y la técnica empleada. Por ello, junto a la muestra de interés, deben teñirse controles con grampositivos y gramnegativos conocidos.

Tinción ácido-alcohol resistente de Ziehl-Neelsen. Mycobacterium tuberculosis contiene en su pared celular una elevada proporción de lípidos, ácidos grasos y alcoholes que hacen que la bacteria sea resistente a las técnicas de tinción habituales. La inclusión de fenol en la solución del colorante y la aplicación de calor permiten que el primero (fucsina básica) penetre en la célula y, una vez fijado a ella, resista enérgicamente la decoloración con ácidos fuertes, por ejemplo ácido sulfúrico al 20%. Por tanto, a estos microorganismos se les conoce como ácido-alcohol resistentes. El material no teñido puede visualizarse con un colorante de contraste, por ejemplo azul de metileno.

Microscopia de fluorescencia. Algunos materiales, cuando se irradian con iluminaciones de onda corta, por ejemplo luz UV, se excitan y emiten una luz visible de mayor longitud de onda. Este fenómeno recibe el nombre de fluorescencia y persiste mientras el material recibe la radiación. Se ha demostrado que varios colorantes tienen fluorescencia y son útiles porque tienden a ser específicos de diversos tejidos. Su irradicación con luz UV pone de manifiesto la fluorescencia del fluorocromo fijado a ellos. La unión de anticuerpos a los fluorocromos mejora la especificidad, por lo que esta técnica ha encontrado una amplia aplicación en microbiología. Como en las técnicas de tinción descritas antes, ésta sólo puede aplicarse a células muertas.

Para examinar microorganismos vivos se desarrollaron las tres técnicas siguientes.

Microscopia de fondo oscuro. La función habitual del condensador del microscopio consiste en concentrar la luz todo lo posible a través de la muestra y en el objetivo. El condensador de fondo oscuro hace lo opuesto, es decir, produce un cono de luz enfocado sobre la muestra. En el cono, los rayos de luz forman un ángulo oblicuo, de forma que tras pasar a través de la muestra continúan sin encontrarse con la lente frontal del objetivo, con formación de un campo oscuro de fondo. Cualquier objeto existente en el punto de enfoque dispersará la luz, que penetrará entonces en el objetivo, formando una imagen brillante sobre el fondo oscuro.

La preparación de estas muestras es más delicada, ya que se necesitan suspensiones de bacterias muy diluidas y es preferible que todos los objetos se encuentren en el mismo plano de foco. No debe haber burbujas de aire ni sobre la extensión ni en el aceite de inmersión, si se utiliza. El polvo y la grasa también dispersan la luz y destruyen el fondo negro uniforme necesario en esta técnica.

Microscopia de contraste de fase. Esta técnica permite ver objetos transparentes bien contrastados con respecto al fondo y con detalles claros y es el método de potenciación de la imagen más utilizado en microbiología. La teoría es demasiado compleja para explicarla aquí con detalle, pero en esencia el condensador produce un anillo de luz que se enfoca sobre el plano focal negro del objetivo, donde se sitúa una placa de fase formada por un disco de cristal que contiene una depresión anular. Los rayos directos del anillo que actúa como fuente de luz pasan por el surco anular y los rayos que se difractan pasan por el resto del disco. El paso de la luz difractada por esa capa de cristal más gruesa produce un retraso del haz, lo que altera la relación de fase con los rayos directos y aumenta el contraste.

Microscopia de contraste de interferencia diferencial. En este método se utiliza la luz polarizada y tiene otras aplicaciones que superan el ámbito de este capítulo como, por ejemplo, la detección de irregularidades superficiales en muestras opacas. Ofrece algunas ventajas sobre la microscopia de contraste de fase, en especial la eliminación de halos alrededor de los bordes del objeto, y permite una observación extremadamente detallada de las muestras. Sin embargo, es más difícil de preparar.

Microscopia electrónica. El máximo aumento que puede conseguirse con microscopia óptica es de unas 1.500 veces. Esta limitación no depende del diseño del microscopio, ya que éste permite aumentos mucho mayores, sino de la longitud de onda de la luz. Un objeto sólo puede verse si hace que el rayo de luz se desvíe. Si una partícula muy pequeña no produce desviación, el objeto no se verá. La longitud de onda de la luz visible es de 0,3 a 0,8 μm, por lo que los objetos menores de 0,3 μm no se resuelven con claridad; incluso aunque se incrementen los aumentos será imposible ver más detalles. Con el fin de mejorar la resolución es necesario usar luz de una longitud de onda menor, por ejemplo la luz UV. Esto se ha hecho e incluso ha encontrado algunas aplicaciones útiles, pero, en general, lo que en la actualidad se utiliza para mejorar la definición son los electrones, que pueden comportarse como una luz de longitud de onda muy corta. La microscopia electrónica de transmisión requiere la preparación de cortes ultrafinos (50-60 nm) del material, que se montan en rejillas de cobre. Debido a las condiciones a las que se somete a la muestra durante la preparación y a la posibilidad de artefactos, la interpretación de la información obtenida con el microscopio electrónico debe ser muy cuidadosa.

Crecimiento y reproducción de las bacterias

El crecimiento y la multiplicación de las bacterias pueden estudiarse desde el punto de vista de las células individuales o a partir de poblaciones celulares. Durante el ciclo de división celular, la bacteria asimila los elementos nutritivos procedentes del medio que la rodea y aumenta de tamaño. Cuando alcanza un tamaño dado, produce una pared transversal que divide a la célula grande en dos células hijas. Este proceso se conoce como fisión binaria. En un entorno cerrado, por ejemplo un cultivo en un tubo de ensayo, la velocidad a la que se produce la división celular varía según las condiciones del medio, lo que se manifiesta en cambios característicos de la concentración de la población. Cuando se inocula un pequeño número de bacterias en un medio reciente, el número permanece estático durante un corto periodo, mientras las células pasan por un período de ajuste metabólico llamado fase de demora (Figura 39.6), cuya duración depende del grado de reajuste necesario. Cuando las células se adaptan al nuevo ambiente, comienzan a dividirse de la forma antes descrita, división que tiene lugar a intervalos regulares. Durante este tiempo, el número de bacterias aumenta de forma exponencial, es decir, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, etc., lo que justifica el nombre de fase exponencial o logarítmica con que se conoce esta fase. Si se representa el número de células en una escala logarítmica en relación con el tiempo, el resultado será una línea recta.

Durante el crecimiento exponencial (Figura 39.6), el medio sufre cambios continuos debidos al consumo de los elementos nutritivos y a la excreción de productos de desecho. El hecho de que las células sigan dividiéndose de forma exponencial durante este período se atribuye a su adaptabilidad fisiológica. Sin embargo, en último término, el cambio del medio es tan grande debido al agotamiento del sustrato o a las concentraciones excesivas de productos tóxicos, que se hace incapaz de sostener el crecimiento. En esta fase, la velocidad de la división celular disminuye y acaba por detenerse, con lo que se llega a la fase estacionaria. Durante este periodo algunas células se lisan y mueren, mientras que otras se dividen de manera esporádica, pero el número de células permanece más o menos constante. Por

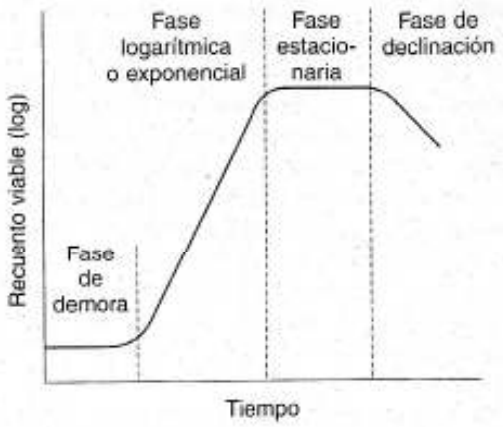


Figura 39.6 Fases del crecimiento bacteriano.

último, todas las células terminan por lisarse de forma gradual y el cultivo entra en una fase de declinación.

Hay que señalar que esta secuencia de acontecimientos no es una característica de la célula, sino que es una consecuencia de la interacción de los microorganismos con los elementos nutritivos en un entorno cerrado, por lo que no refleja necesariamente el comportamiento del microorganismo *in vivo*.

Intercambio genético. Además de por las mutaciones, las bacterias pueden alterar su carga genética transfiriendo información de una célula a otra, bien mediante fragmentos de ADN, bien a través de pequeños elementos extracromosómicos (plásmidos). Esta transferencia puede hacerse de tres maneras: por transmisión, por transducción o por conjugación.

Transformación. Cuando la bacteria muere, se lisa y libera fragmentos celulares, entre ellos fragmentos de ADN, que pasan al medio ambiente. Varios géneros de bacterias (*Bacillus, Haemophilus, Streptococcus,* etc.) pueden captar estos fragmentos de ADN e incorporarlos a su propio cromosoma, heredando así las características de las que es portador dicho fragmento. A las células capaces de participar en la transformación se las llama competentes y se ha demostrado que, en algunos casos, el desarrollo de la competencia es sincrónico en un cultivo sometido a la acción de proteínas inductoras específicas.

Transducción. Algunos bacteriófagos infectan a una célula bacteriana e incorporan su ácido nucleico al del cromosoma de la célula huésped, de forma que los genes virales se replican junto con el ADN bacteriano. En muchos casos el fago se encuentra en un estado lisogénico de reposo, pero a veces desencadena una acción y la célula se lisa, liberando las partículas del fago. Estas nuevas partículas de fago pueden tener ADN bacteriano incorporado al genoma viral, que penetrará en una nueva célula huésped cuando el fago la infecte. Al pasar a un nuevo estado lisogénico, la célula huésped recién infectada replicará el ácido nucleico del virus y la porción de ácido nucleico procedente del huésped anterior. Entre las bacterias en que se ha demostrado la existencia de este fenómeno se encuentran *Mycobacterium, Salmonella, Shigella* y *Staphylococcus.*

Conjugación. Las bacterias gramnegativas como *Salmonella, Shigella* y *Escherichia coli* pueden transferir material genético confiriendo resistencia a los antibióticos mediante contacto celular. Este proceso se llama conjugación y está controlado por un plásmido factor R que es una pequeña cadena circular de ADN doble que se replica con independencia del cromosoma bacteriano. El factor R contiene una región donde se encuentran los genes que transfieren la resistencia y que son los que controlan la formación de los pelos sexuales y una serie de genes responsables de la resistencia frente a los fármacos. La conjugación empieza cuando los genes de resistencia estimulan la producción de un pelo sexual y el movimiento aleatorio que permite establecer contacto con una célula receptora. Una cadena del factor R replicado se separa y pasa por el pelo sexual a la célula receptora que, tras recibir esta cadena única de ADN de plásmido, produce la cadena complementaria y los extremos libres se unen. Poco tiempo después, la célula desarrolla la capacidad para formar su propio pelo sexual con el que transferir el factor R.

Ésta no es en modo alguno una exposición exhaustiva del intercambio genético entre las bacterias, por lo que, para mayor información, el lector puede consultar la bibliografía de referencia.

Nutrición bacteriana. Para su crecimiento y metabolismo, las bacterias necesitan determinados elementos en cantidades bastante grandes, como sucede con el carbono, el oxígeno, el hidrógeno y el nitrógeno. También requieren azufre y fósforo, aunque en cantidades inferiores, así como concentraciones bajas de hierro, calcio, potasio, sodio, magnesio y manganeso. Algunos elementos, como el cobalto, el cinc y el cobre, sólo son necesarios en cantidades infinitesimales, hasta el punto que puede ser difícil demostrar las necesidades reales.

Las capacidades metabólicas de las bacterias difieren de manera considerable, lo que puede estar relacionado con la forma en que asimilan los nutrientes. Por tanto, las bacterias pueden clasificarse según sus necesidades de carbono y energía.

Litotrofas (sinónimo: autótrofas). Utilizan el dióxido de carbono como fuente principal de energía. En este grupo, la energía procede de distintas fuentes:

- Quimiolitotrofas (autótrofas quimiosintéticas), que obtienen la energía de la oxidación de compuestos inorgánicos.
- Fotolitotrofas (autótrofas fotosintéticas), que obtienen la energía de la luz solar.

Organotrofas (sinónimo: heterótrofas). Estas bacterias utilizan fuentes de carbono orgánico y pueden dividirse en:

- Quimioorganotrofas, que obtienen la energía de la oxidación o la fermentación de compuestos orgánicos.
- Fotoorganotrofas, que utilizan la energía luminica.

Necesidades de oxígeno. Como ya se comentó, todas las bacterias necesitan oxígeno elemental para poder producir los complejos materiales necesarios para su crecimiento y metabolismo, pero muchos microorganismos necesitan además oxígeno libre como aceptor final de electrones en el proceso de degradación del carbono y de las fuentes de energía. A estos microorganismos se les llama aerobios. Cuando un microorganismo sólo crece en presencia de aire, recibe el nombre de aerobio estricto, si bien la mayoría de los microorganismos pueden crecer tanto en presencia como en ausencia de aire, por lo que se llaman anaerobios facultativos. Un anaerobio estricto no puede crecer e incluso puede morir en presencia de oxígeno, ya que utiliza algún otro compuesto como aceptor final de electrones en lugar del oxígeno. Se ha descrito a un cuarto grupo de microorganismos microaerófilos, que crecen mejor cuando sólo existen cantidades mínimas de oxígeno libre y que suelen preferir una mayor concentración de dióxido de carbono.

Influencia de los factores ambientales sobre el crecimiento de las bacterias. La velocidad de crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias son la suma de múltiples reacciones enzimáticas, de lo que se deduce que los factores ambientales que influyen en la actividad enzimática también lo hacen sobre la velocidad de crecimiento. Estos factores son la temperatura, el pH y la osmolaridad.

Temperatura. Las bacterias pueden sobrevivir entre amplios márgenes de temperatura, pero cada microorganismo tiene sus temperaturas de crecimiento mínima, óptima y máxima, lo que permite establecer tres grandes grupos:

- Psicrófilas: crecen mejor por debajo de 20 °C, con un mínimo de 0 °C y un máximo de 30 °C. Estos microorganismos son los responsables de la degradación a bajas temperaturas.
- Mesófilas: su temperatura de crecimiento mínima es de 5-10 °C y la máxima, de 45-50 °C. En este grupo pueden identificarse dos poblaciones: mesófilas saprofitas, con una temperatura óptima de 20-30 °C y mesófilas parásitas, con una temperatura óptima de 37 °C. La inmensa mayoría de los microorganismos patógenos pertenecen a este último grupo.
- Termófilas: pueden crecer a temperaturas de hasta 70-90 °C, aunque la temperatura óptima es de 50-55 °C y la mínima, de 25-40 °C.

Los microorganismos mantenidos por debajo de la temperatura de crecimiento mínima no se dividen, pero pueden permanecer viables. Por tanto, para conservar cultivos de microorganismos durante muchos años se utilizan temperaturas muy bajas (-70 °C). Las temperaturas superiores a la máxima para el crecimiento tienen un efecto mucho más nocivo y se comentarán con mayor detalle (véase Capítulo 41).

pH. Casi todas las bacterias crecen mejor a un pH cercano a la neutralidad, de 6,8 a 7,6. Sin embargo, hay excepciones, como sucede con el lactobacilo, un microorganismo acidófilo que contamina los productos lácteos y que crece mejor a pH situados entre 5,4 y 6,6. Las levaduras y los hongos prefieren condiciones ácidas, con un pH óptimo del orden de 4 a 6. Las diferencias del pH óptimo entre los hongos y las bacterias se utilizan para diseñar medios que permitan el crecimiento de uno de estos grupos de microorganismos, pero no de otro. Por ejemplo, el medio de Sabouraud tiene un pH de 5,6 y se emplea para los hongos, mientras que los medios líquidos, aplicados de manera sistemática al cultivo de bacterias, tienen un pH de 7,4. El efecto adverso de los valores extremos de pH se utilizó durante muchos años para conservar los alimentos protegiéndolos de los microbios, por ejemplo encurtiéndolos.

Presión osmótica. Las bacterias tienden a ser más resistentes que otras células a las presiones osmóticas extremas, gracias a la presencia de una pared celular muy rígida. La concentración de solutos intracelulares origina una presión osmótica equivalente a 5-20 bar, y la mayoría de las bacterias crecerán bien en medios que contengan alrededor de 0,75% w/v de cloruro sódico. Los estafilococos pueden sobrevivir a concentraciones salinas superiores a las normales, lo que se ha utilizado para fabricar medios selectivos como el agar salino con manitol, que contiene 7,5% w/v de cloruro sódico, en el que pueden crecer los estafilococos pero no otras bacterias. Los microorganismos halófilos pueden crecer a presiones osmóticas mucho mayores, pero son saprofitos y no patógenos para el ser humano. Las elevadas presiones osmóticas generadas por el cloruro sódico o la sacarosa se utilizaron durante mucho tiempo como conservantes. El jarabe BP contiene 66,7% w/v de sacarosa, lo que produce una presión osmótica suficiente para resistir el ataque microbiano, utilizándose como base para muchos preparados farmacéuticos orales.

Manipulación y conservación de microorganismos

La diversidad de necesidades nutritivas de los microorganismos ha hecho que se desarrolle una increíble variedad de medios de cultivo para bacterias, levaduras y mohos. Los medios pueden ser líquidos o solidificados con agar. El agar es un extracto de algas que, en concentraciones del 1 al 2%, adopta una forma de gel firme cuando la temperatura es inferior a 45 °C. A diferencia de lo que sucede con la gelatina, las bacterias no pueden usar el agar como nutriente, por lo que, incluso tras soportar el crecimiento bacteriano, la sustancia permanece firme. Los medios líquidos se conservan en tubos de ensayo o frascos según su volumen, cerrándose en ambos casos con tapones de ajuste laxo o torundas de algodón estéril. Los medios sólidos en pequeñas cantidades se conservan en placas de Petri o en pendientes, mientras que los volúmenes mayores pueden guardarse en frascos de Roux o matraces de Carrell.

Las bacterias sólo pueden mantenerse en placas de Petri con agar durante breves períodos (días) antes de que el medio se seque. Para períodos de conservación más prolongados, se inocula una superficie de pendiente de agar y, tras el crecimiento, el cultivo puede conservarse a 4 °C durante varias semanas. Si el período de conservación ha de ser aún más prolongado, el cultivo se mantendrá a temperaturas bajas (–70 °C), en general en presencia de un crioprotector como la glicerina, o liofilizado para después conservarlo a 4 °C. Las células vegetativas que sobreviven a este proceso pueden mantener su viabilidad durante muchos años.

Cuando se coloca una sola célula en la superficie de una placa de agar sobredesecada, queda inmovilizada pero puede seguir extrayendo nutrientes del sustrato, por lo que crece y se divide. Al final, el número de células bacterianas es lo bastante grande como para hacerse visible en forma de colonia. Cada una de las células de esta colonia procede de la única célula o del grupo de células iniciales, por lo que se asume que la colonia es un cultivo puro en el que todas las células tienen características idénticas. La formación de colonias únicas es uno de los primeros objetivos de la inoculación en superficie de los medios sólidos, pues permite aislar cultivos puros a partir de muestras que contienen una flora mixta.

Inoculación por estrías en superficies de agar. La superficie del agar debe ser lisa y hallarse exenta de humedad, ya que ésta podría hacer que las bacterias adquirieran movilidad y que las colonias se fusionaran. Para secar la superficie de las placas de agar, éstas se colocan en una estufa o cabina de secado hasta que la superficie se arruga. El asa de inoculación se hace con un alambre de platino o nicromo, que se hace girar en sentido longitudinal hasta obtener el asa de 2 a 3 mm de diámetro. El alambre de nicromo es más barato que el de platino y sus propiedades térmicas son similares. El alambre se sostiene con un mango aislado. El alambre se calienta en su totalidad con un mechero Bunsen hasta que la cabeza se pone al rojo, para que se esterilice. También se flamean los primeros centímetros del mango antes de dejar el asa en una rejilla para que se enfríe.

Cuando el asa se ha enfriado, se toma con ella una pequeña porción de líquido de una suspensión bacteriana y se extiende sobre la superficie del agar desde A a B, tal como se indica en la Figura 39.7. A continuación, se vuelve a esterilizar el asa y se deja enfriar. En esta fase, no se inocula el asa sino que con ella se hacen estrías sobre la superficie, asegurándose de que existe una pequeña área de superposición con la línea trazada previamente. El procedimiento se repite cuantas veces sean necesarias. El patrón de estriación (véanse otros ejemplos en la Figura 39.7) depende en gran medida de la concentración de la suspensión bacteriana original. El objeto de esta maniobra es diluir el cultivo de forma que tras la inoculación puedan producirse colonias únicas en las últimas estrías, donde las células están suficiente-

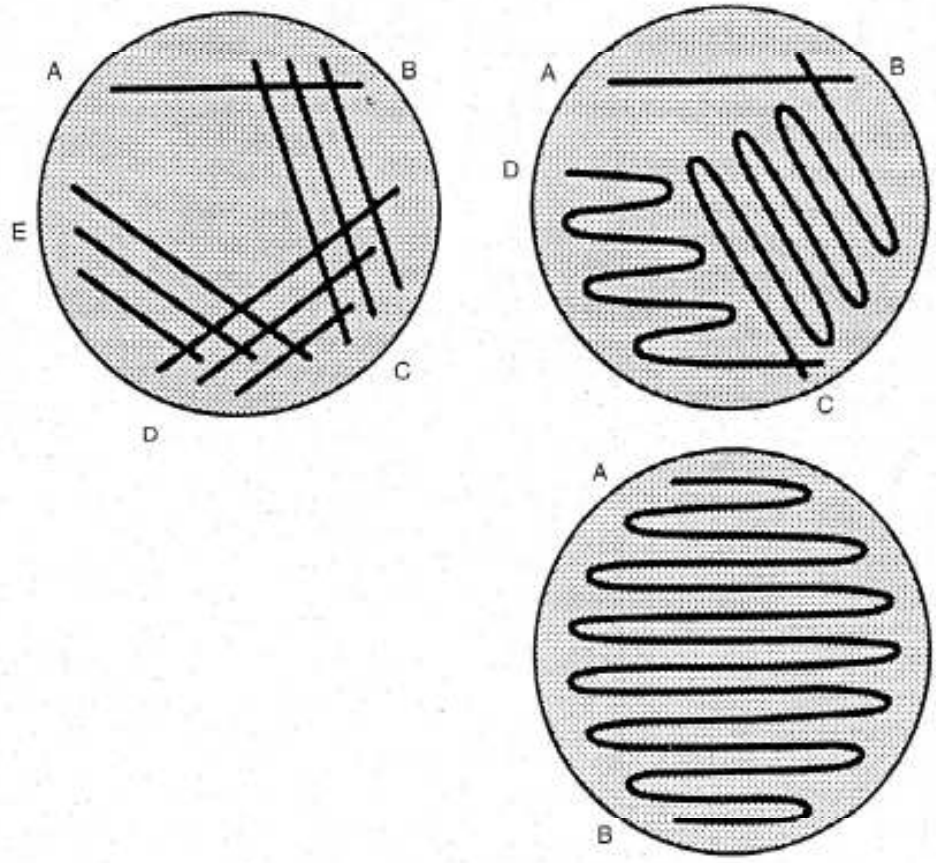


Figura 39.7 Métodos de estriación para obtener colonias aisladas.

mente separadas. Todas las placas se incuban en posición invertida para evitar que la condensación de la tapa caiga sobre la superficie del medio y propague las colonias.

Inoculación de pendientes. Para transferir colonias únicas desde las superficies de agar a la superficies de pendientes donde conservar los microorganismos pueden utilizarse agujas de alambre. La aguja es similar al asa, salvo por el hecho de que el alambre es único y recto y no termina en un extremo cerrado. La aguja se calienta y se enfría de la misma forma que el asa y con ella se toma una parte de una de las colonias existentes en la superficie de agar. A continuación, se hace un trazo descendente a lo largo de la superficie de la pendiente. Antes de la incubación hay que aflojar ligeramente el tapón de rosca del envase para evitar el agotamiento del consumo durante el crecimiento. Algunas pendientes están preparadas con una pendiente menos pronunciada y un pilar profundo que permite introducir la aguja en el agar cuando se comprueba la producción de gas.

Transferencia de líquidos. Con este fin pueden utilizarse pipetas graduadas y pipetas de Pasteur, que son tubos de cristal cortos uno de cuyos extremos acaba en un capilar fino. Los dos tipos deben estar tapados con algodón estéril y se llenan con perillas para pipetas de la capacidad adecuada. *Nunca* debe practicarse el pipeteo bucal. Las pipetas automáticas han sustituido a las pipetas de vidrio graduadas en la mayor parte de los campos científicos, cuando se precisa medir volúmenes pequeños de líquidos. Si se mantienen y calibran correctamente, ofrecen la ventaja de su facilidad de uso y fiabilidad de rendimiento.

Liberación de aerosoles infecciosos. Durante todas estas manipulaciones han de tenerse presentes siempre dos consideraciones. La primera es que el cultivo debe transferirse con el mínimo riesgo de contaminación desde fuentes externas. Para ello, se esterilizan todas las pipetas, tubos, medios de cultivo, etc., y las manipulaciones se llevan a cabo en condiciones de asepsia. La segunda es que la seguridad del operador es de importancia primordial. Durante las operaciones con microorganismos, debe suponerse que todos ellos pueden provocar enfermedades y que cualquier vía de contagio es posible. En la mayoría de las infecciones adquiridas en los laboratorios no se consigue seguir el rastro hasta un incidente determinado, pues muchas son consecuencia de la liberación inadvertida de aerosoles infecciosos, que pueden ser de dos tipos. El primero es de grandes gotas (>5 μm) que contienen muchos microorganismos, asientan localmente y contaminan las superficies vecinas al operador. De esta forma pueden producirse infecciones cuando el personal toca las superficies y después pasa el microorganismo a los ojos, nariz o boca. El segundo tipo de aerosol contiene gotitas de tamaño inferior a 5 μm, que se secan al instante para formar núcleos que permanecen suspendidos en el aire durante un intervalo considerable, lo que les permite viajar con las corrientes de aire hasta lugares alejados del sitio donde se produjeron. Estas partículas son tan pequeñas que no quedan atrapadas en los sistemas de filtros utilizados habitualmente y pueden ser inhaladas y causar infecciones pulmonares. Estos aerosoles pueden producirse por muchos mecanismos, tales como el calentamiento de las asas de alambre, la colocación de las asas calientes en cultivos líquidos, el vertido durante el pipeteo, la introducción rápida de las asas y las pipetas en el interior de los tubos de ensayo, la apertura de los tubos y ampollas con tapones de rosca, etc. Todos los microbiólogos deben ser conscientes de los peligros de la producción de aerosoles y han de conocer las técnicas para reducirlos al mínimo.

Cultivo de anaerobios

La microbiología de los anaerobios es un tema muy abandonado debido, sobre todo, a las dificultades prácticas que plantea el crecimiento de microorganismos en ausencia de aire. Sin embargo, con la creciente implicación de los anaerobios en determinadas enfermedades y el progreso de los sistemas de cultivo, el número de personas que trabajan en este campo está creciendo.

El medio líquido más utilizado para el cultivo de anaerobios es el tioglicolato. Además de tioglicolato sódico, este medio contiene azul de metileno como indicador redox y permite el crecimiento de microorganismos aerobios, anaerobios y microaerófilos. Cuando se coloca en tubos de ensayo, el medio puede utilizarse tras su esterilización hasta que no más de un tercio del líquido se oxida, según la indicación que proporciona el indicador azul de metileno. Para que el rendimiento sea máximo se recomienda hervir y enfriar el líquido inmediatamente antes de la inoculación. En algunos casos, la presencia de azul de metileno plantea problemas de toxicidad y en estas circunstancias puede retirarse el indicador.

Las jarras para anaerobios han mejorado mucho en los últimos años, lo que ha hecho relativamente fácil el cultivo de estos microorganismos, incluido el de los anaerobios estrictos. Las más utilizadas son las jarras de policarbonato claro con una tapa que alberga un catalizador frío en una malla y que están diseñadas para ser usadas con generadores de H_2/CO_2 desechables. Las placas de agar, a las que puede ser necesario someter a una reducción antes de la inoculación, se colocan en la jarra junto con un generador de gas y un indicador de anaerobiosis. Se añade una cantidad medida de agua a la bolsita del generador del gas y se coloca la tapa. Se generan entonces hidrógeno y anhídrido carbónico y el primero se combina con el oxígeno que pueda existir gracias a la acción del catalizador frío, con lo que se forma una ligera niebla de vapor de agua. La cantidad de anhídrido carbónico producida basta para permitir el crecimiento de muchos anaerobios delicados, que no crecen en su ausencia. La carencia de oxígeno puede demostrarse por la acción del indicador redox, que en el caso del azul de metileno permanecerá incoloro.

Recuento de bacterias

El cálculo del número de bacterias existentes en una suspensión puede hacerse desde varios puntos de partida, todos de igual validez dependiendo de las circunstancias y de la información deseada. En algunos casos puede ser necesario conocer la cantidad total de biomasa producida en el cultivo, con independencia de que las células sean o no metabólicamente activas, mientras que en otros casos sólo se valora el número de bacterias vivas. Los recuentos bacterianos pueden dividirse en recuentos totales o de células viables.

Recuentos totales. En estos recuentos se calcula el número total de bacterias que existen en un cultivo, tanto muertas como vivas. Para ello existen diversos métodos y el elegido dependerá en gran medida de las características de las células a estudiar, es decir, de si se agregan entre ellas.

Métodos microscópicos. Los métodos microscópicos utilizan una cámara de recuento hemocitomérica (Figura 39.8) que tiene una plataforma en la que se ha grabado una rejilla de pequeños cuadrados de 0,0025 mm^2 de superficie. La plataforma tiene una depresión de 0,1 mm y sobre ella se coloca una cubierta de vidrio que cierra un espacio de dimensiones conocidas. El volumen de cada cuadrado es de 0,00025 mm^3. En el caso de las bacterias móviles, el cultivo se fija añadiendo dos o tres gotas de formol en disolución al 40% por cada 10 ml de cultivo, para evitar que las bacterias se muevan de un lado a otro del campo de visión. A continuación, se aplica una gota de la suspensión en la plataforma del extremo de la tapa. El líquido se extiende en el espacio gracias a la acción capilar. Hay que evitar que el líquido penetre en el surco que rodea a la plataforma, pero debe ocupar todo el espacio existente entre la tapa y la plataforma. Esta extensión se examina con un microscopio de contraste de fase o de fondo oscuro y, si es necesario, el cultivo se diluye hasta que cada cuadrado contenga de 2 a 10 bacterias. Para obtener resultados estadísticamente significativos es necesario contar un mínimo de 300 células bacterianas.

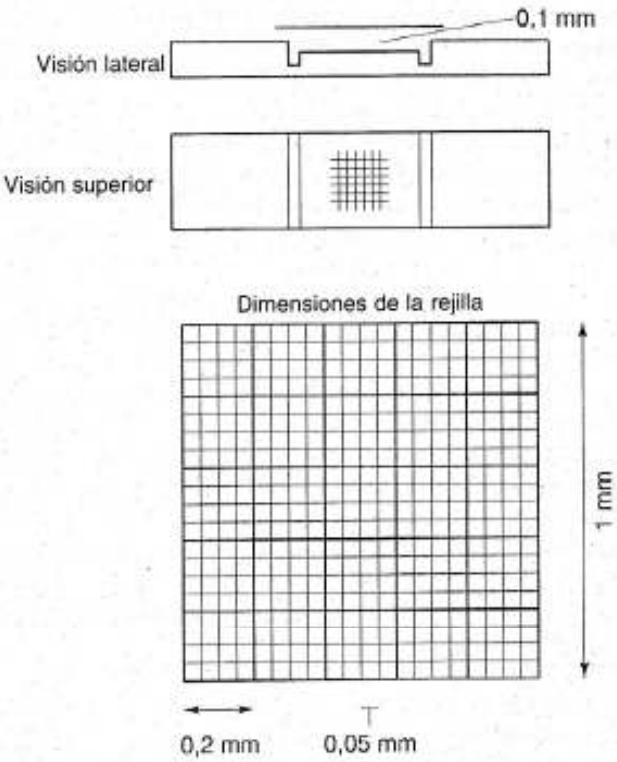


Figura 39.8 Cámara de recuento para el cálculo microscópico del número de células.

Cálculo

Admitamos que el recuento celular medio por cuadrado es de 6.

Cada cuadrado pequeño

$$= 2{,}5 \times 10^{-4}\ mm^3$$
$$= 2{,}5 \times 10^{-7}\ cm^3$$

Si el volumen existente en cada cuadrado contiene 6 células,

$$= \frac{6}{2{,}5 \times 10^{-7}}\ \text{células/ml} =$$

$$= 2{,}4 \times 10^{7}\ \text{células}$$

Otra técnica microscópica es el método de Breed. Se marca en un portaobjetos un cuadrado de superficie conocida (en general, 1 cm^2) y sobre él se extiende de manera uniforme 0,01 ml de suspensión bacteriana. Se deja secar, se fija y se tiñe. A continuación, y conociendo la dilución y el tamaño de cada cuadrado, se utiliza un ocular micrométrico cuadrado para determinar el recuento original.

Métodos espectroscópicos. Estos métodos son sencillos y muy rápidos, pero requieren una calibración cuidadosa para obtener resultados significativos. Pueden utilizarse la opacidad o la dispersión de la luz, pero estos dos métodos sólo pueden emplearse con suspensiones diluidas y homogéneas, ya que, en concentraciones elevadas, las células se ocultan unas a otras en las vías de la luz y la reacción entre la densidad óptica y la concentración deja de ser lineal. Pueden emplearse colorímetros sencillos y nefelómetros, pero los resultados más exactos se obtienen con los espectrofotómetros.

Métodos electrónicos. Existen distintos métodos automatizados para el recuento de las células bacterianas, entre ellos el recuento de partículas electrónicas, la micro-calorimetría, los cambios de impedancia o de conductividad y los sistemas radiométricos e infrarrojos para el control de la producción de CO_2.

Otros métodos. Si un microorganismo muestra una tendencia excesiva a formar grupos o si se necesita medir la biomasa más que el número, los cálculos podrán hacerse partiendo de determinaciones del peso

seco o del nitrógeno total. Para obtener el peso seco de la muestra de una suspensión, se centrifuga y se lavan los restos del medio de cultivo del sedimento, que se seca en estufa hasta que alcanza un peso constante. El nitrógeno total es un indicador de la cantidad total de materia nitrogenada existente en una población celular. Para medirlo, se centrifuga un volumen conocido de una suspensión, se lava el sedimento y se digiere con ácido sulfúrico en presencia de un catalizador de selenio-$CuSO_4$-K_2SO_4. Se produce así amoníaco, que se elimina con ácido bórico y se mide con una técnica volumétrica o colorimétrica.

Recuentos viables. Son recuentos destinados a determinar el número de bacterias de una suspensión que pueden dividirse. En todos estos métodos se admite que una colonia procede de una sola célula, aunque está claro que a menudo no sucede así, ya que las células suelen agruparse o crecer formando agregados como ocurre, por ejemplo, en el caso de *Staphylococcus aureus*. En estos casos, el recuento suele expresarse en unidades formadoras de colonias (u.f.c.) por ml y no como células por ml.

Propagación de placas. Se pipetea un volumen conocido, en general 0,2 ml, de un cultivo diluido en una placa de agar desecado y se distribuye de manera uniforme sobre la superficie, utilizando un aparato estéril para extender fabricado con un alambre o un capilar de vidrio. Se deja que el líquido empape antes de invertir la placa. Debe hacerse una serie de diluciones decimales en un disolvente estéril adecuado y sembrar placas duplicadas de cada dilución para asegurar que el número de colonias desarrolladas en cada placa pueda contarse (30 a 300).

Conocidos la dilución y el volumen pipeteado en el agar, será posible calcular el recuento viable a partir del recuento medio de colonias por placa.

Ejemplo de cálculo

Esquema de dilución seriada

Suspensión bacteriana madre, 1 ml añadido a 99 ml de disolvente estéril: *suspensión A* (la suspensión madre se diluyó por un factor de 100 [10^2]).

1 ml de la suspensión A se añade a 99 ml de disolvente estéril: *suspensión B* (la suspensión B se diluyó por un factor de 10^4).

1 ml de suspensión B se añade a 9 ml de disolvente estéril: *suspensión C* (la suspensión C se diluyó por un factor de 10^5).

1 ml de la suspensión C se añade a 9 ml de disolvente estéril: *suspensión D* (la suspensión D se diluyó por un factor de 10^6).

1 ml de la suspensión D se añade a 9 ml de disolvente estéril: *suspensión E* (la suspensión E se diluyó por un factor de 10^7).

Se siembran por triplicado 0,2 ml de cada suspensión en una placa.

Recuento medio de colonias de cada suspensión tras incubación a 37 °C:

Suspensión A	incontables
Suspensión B	incontables
Suspensión C	400 colonias
Suspensión D	45 colonias
Suspensión E	5 colonias

El resultado de la suspensión C no es fiable, ya que el recuento es demasiado alto. Si el recuento de colonias supera la cifra de 300, se producirán errores debidos al pequeño tamaño de las colonias y a la pérdida de algunas. Por ello, el recuento de colonias de la suspensión C no es exactamente 10 veces mayor que el encontrado en la suspensión D. De la misma forma, el recuento de la suspensión E tampoco es fiable, pues en los recuentos inferiores a 30, pequeñas variaciones introducen errores porcentuales elevados.

Así pues, se toma el resultado de la suspensión D como base para el cálculo, ya que el recuento de colonias se encuentra entre 30 y 300.

45 colonias en 0,2 ml, por tanto
= 45 × 5 colonias por ml =
= 225 u.f.c./ml en la suspensión D.

La dilución se hizo con un factor de 10^6 (100 × 100 × 10 × × 10), por lo que el recuento de la suspensión madre sería de 225 × 10^6 = 2,25 × 10^8 u.f.c./ml.

Placas de vertido. Se preparan de la forma descrita una serie de diluciones del cultivo original, asegurándose de que al menos una de ellas se encuentra en el intervalo de 30-300 microorganismos/ml. Se colocan alícuotas de 1 ml en placas de Petri estériles vacías y sobre la suspensión se vierte agar fundido y enfriado a 45 °C, mezclando con agitación suave. Una vez asentadas las placas, se invierten y se incuban. Como las colonias se encuentran embebidas en el agar, no muestran las características morfológicas que adoptan cuando forman colonias en la superficie sino que, en general, poseen forma biconvexa y suelen ser más pequeñas. La tensión de oxígeno es menor bajo la superficie, por lo que este método no es adecuado para los aerobios estrictos. El cálculo es similar al anteriormente expuesto, salvo por el hecho de que no es necesario hacer correcciones para el volumen colocado en la placa.

Filtración por membrana. Este método es especialmente útil cuando la contaminación es muy baja como sucede, por ejemplo, en los suministros de agua potable. Un volumen conocido de la muestra se hace pasar por un filtro de membrana que suele ser de acetato/nitrato de celulosa con poros de tamaño suficiente para retener a las bacterias (0,2 a 0,45 μm). Se elimina el filtrado y la membrana se coloca con la superficie donde se encuentran las bacterias hacia arriba sobre una placa de agar desecado, evitando el atrapamiento de aire entre ambas superficies. Durante la incubación, las bacterias extraen los elementos nutritivos a través de la membrana y forman colonias que pueden contarse.

Determinación del ATP. Existen casos en que se necesitan recuentos viables de cultivos agrupados o de bacterias que se adhieren a superficies, por ejemplo a películas biológicas. Las técnicas convencionales de recuento en placa no son adecuadas en estas circunstancias, por lo que puede recurrirse a la determinación del ATP. En estos métodos se asume que el recuento de bacterias viables contiene una concentración relativamente constante de ATP, pero que ésta cae a cero cuando las células mueren. El ATP se extrae de las células usando un ácido fuerte como el tricloroacético y el extracto se neutraliza después, diluyéndolo en un tampón. El análisis de ATP se basa en la medición cuantitativa de una cantidad estable de luz producida a consecuencia de una reacción enzimática catalizada por la luciferasa de la luciérnaga.

$$\text{ATP} + \text{luciferina} + O_2 \xrightarrow{\text{luciferasa}} \text{oxiluciferina} + \text{AMP} + \text{PPi} + CO_2 + \text{luz}$$

La cantidad de ATP se calcula por referencia a la emisión de luz procedente de concentraciones conocidas de ATP y el número de bacterias se calcula mediante un gráfico de calibración construido previamente.

Aislamiento de cultivos bacterianos puros

Los cultivos bacterianos mixtos procedentes de muestras clínicas o de otros materiales biológicos se aislan primero en un medio sólido para obtener colonias aisladas y, a continuación, se procede a aplicar los procedimientos de identificación a las colonias puras. Las técnicas utilizadas para el aislamiento dependen de la proporción de las especies de interés en comparación con la contaminación de fondo. La inoculación directa sólo puede utilizarse cuando se encuentra un microorganismo en cultivo puro en la naturaleza. Entre los posibles ejemplos pueden citarse las infecciones bacterianas de líquidos normalmente estériles como la sangre o el líquido cefalorraquídeo.

El método más utilizado es el de las estrías y cuando las proporciones de las bacterias en el cultivo mixto son aproximadamente iguales, la siembra en estrías en un medio habitual debe proporcionar colonias únicas de todos los tipos microbianos. Lo más frecuente es que el microorganismo de interés sólo constituya una pequeña fracción de la población microbiana total, lo que obliga a recurrir a medios selectivos.

Inicialmente se inocula la población mixta en un medio líquido de enriquecimiento selectivo que inhibe el crecimiento de la mayoría de la población de fondo, al tiempo que facilita el crecimiento del microorganismo de interés. Tras la incubación en estos medios, se hace una siembra por estrías en medios selectivos sólidos que a menudo contienen indicadores que permiten diferenciar más aún las especies según los patrones de fermentación de los distintos azúcares.

Clasificación e identificación

La taxonomía es la ordenación de los organismos vivos en grupos según sus similitudes. Permite construir una jerarquía de interrelaciones, mediante la cual las especies de características similares se agrupan en el mismo género, los géneros similares se agrupan en la misma familia, las familias se agrupan en órdenes, los órdenes en clases y las clases, en divisiones. La clasificación de las bacterias plantea problemas porque una especie se define como un grupo de microorganismos estrechamente relacionados que se reproducen sexualmente para dar lugar a una progenie fértil. Como es obvio, las bacterias no se reproducen sexualmente, por lo que las especies bacterianas se definen simplemente como poblaciones de células de características similares.

Nomenclatura. En el *Bergey Manual of Determinative Bacteriology* se enumeran 562 géneros de bacterias, cada uno de ellos con muchas especies. Por tanto, es de la máxima importancia comprobar que no se producen confusiones cuando se describe una especie bacteriana determinada. Aunque estamos familiarizados con el uso de los nombres vulgares en ornitología y botánica (sabemos qué queremos decir cuando hablamos de un gorrión o de un narciso), este sistema puede tener consecuencias desastrosas en microbiología clínica. Por ello, se utiliza el sistema binomial de nomenclatura desarrollado por Carolus Linneo en el siglo XVIII. En dicho sistema, cada bacteria recibe dos nombres, el primero corresponde al nombre del género y el segundo, al de la especie. Por convención, este nombre se escribe en cursiva o subrayado y el nombre del género siempre empieza con mayúscula, mientras que el de la especie lo hace con minúscula.

Identificación. La organización de las bacterias en grupos de microorganismos relacionados depende de la similitud de su ADN cromosómico que, aunque es un indicador muy exacto de la relación genética, es una herramienta demasiado engorrosa para la identificación habitual de las bacterias desconocidas aisladas en una muestra. En estos casos se necesita una serie de pruebas rápidas y sencillas que demuestren las características fenotípicas del microorganismo. Estas pruebas se llevan a cabo en una serie lógica de pasos cuyos resultados proporcionan información sobre el paso siguiente de la investigación. A continuación se expone un ejemplo de este procedimiento:

Morfología:	estudio microscópico utilizando una preparación húmeda para determinar la forma y el tamaño de la célula y la formación de esporas, agregación, motilidad, etc.
Reacciones tintoriales:	tinción de Gram, tinción ácido-alcohol resistente, tinción de las esporas.

Reacciones en cultivo:	aspecto en los medios sólidos (formación de colonias, forma, tamaño, color, textura, olor, pigmento, etc.), crecimiento aerobio/anaerobio; necesidades de temperatura, pH.
Reacciones bioquímicas:	actividades enzimáticas que permiten distinguir entre bacterias estrechamente relacionadas. Pueden hacerse de modo tradicional o recurriendo a equipos comerciales.

Pruebas bioquímicas. Su finalidad es examinar las capacidades enzimáticas del microorganismo. Como existe un gran número de ellas, los pasos preliminares ayudan a limitar la gama de las que serán más discriminatorias. A continuación se indican algunos ejemplos de las pruebas bioquímicas más utilizadas.

La fermentación de los azúcares se utiliza con gran frecuencia y permite estudiar la capacidad del microorganismo para fermentar distintos azúcares. Se preparan varios tubos con agua de peptona, cada uno de los cuales tiene un azúcar distinto. Se incorpora un indicador acidobásico al medio, que también contiene un tubo Durham (un tubo pequeño invertido que se llena con el medio) capaz de recoger cualquier gas que se produzca durante la fermentación. Tras la inoculación y la incubación, se examinan la producción de ácido en los tubos, indicada por el cambio de color del indicador, y la producción de gas, que aparecerá como una burbuja recogida por el tubo Durham.

Diversas bacterias, tales como las especies de *Bacillus* y *Pseudomonas*, producen proteasas que pueden degradar las proteínas a unidades más pequeñas. La gelatina es una proteína que puede añadirse a los medios líquidos para producir un gel rígido similar al agar. Sin embargo, a diferencia de éste, que no puede ser utilizado por las bacterias, los microorganismos productores de proteasas destruyen la estructura de gel y licúan el medio al que se ha añadido gelatina. Se introduce un medio de cultivo líquido solidificado con gelatina en tubos de ebullición o pequeños frascos y se inocula con un asa de alambre. Tras la incubación, es importante enfriar la gelatina antes del examen, ya que de lo contrario podrían producirse resultados positivos falsos. Las proteasas pueden detectarse también con agar leche, que es opaco. Los productores de proteasas forman colonias con halos claros a su alrededor debidos a la difusión de las enzimas hacia el medio y la consiguiente digestión de la caseína.

Neisseria y *Pseudomonas* producen oxidasa, que puede detectarse usando tetrametilparafenileno diamina al 1%. La enzima cataliza el transporte de electrones entre los donantes de electrones de las bacterias y el colorante redox. La aparición de un color violeta oscuro en el colorante reducido indica que la reacción es positiva. La prueba se efectúa colocando el reactivo directamente en una colonia aislada sobre una superficie de agar. Otra posibilidad consiste en humedecer con agua una tira de papel de filtro impregnada del colorante y, con un asa de platino, extender una colonia de bacterias sobre su superficie. Si la reacción es positiva, aparecerá una coloración violeta en 10 segundos. Conviene recordar que las asas de hierro pueden producir reacciones positivas falsas.

La prueba del indol permite distinguir las bacterias capaces de descomponer el aminoácido triptófano a indol. Cualquier indol producido puede detectarse mediante una reacción colorimétrica con *p*-dimetilaminobenzaldehído. Tras la incubación en 0,5 ml de agua de peptona, se coloca el reactivo Kovacs sobre la superficie del cultivo, se agita y la aparición de un color rojo indica una reacción positiva. Los microorganismos que dan reacciones positivas para el indol son *E. coli* y *Proteus vulgaris*.

La catalasa es la responsable de la degradación del peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua. La prueba puede hacerse añadiendo 1 ml de peróxido de hidrógeno de 10 volúmenes directamente sobre la superficie de las colonias en crecimiento en una pendiente de agar. La aparición de abundante espuma sobre la superficie líquida indica la presencia de catalasa. *Staphylococcus* y *Micrococcus* son catalasa positivos, mientras que *Streptococcus* es catalasa negativo.

La producción de ureasa permite a ciertas bacterias degradar la urea a amoníaco y anhídrido carbónico:

$$NH_2 - CO - NH_2 + H_2O \xrightarrow{\text{ureasa}} 2NH_3 + CO_2$$

Esta prueba se efectúa cultivando a las bacterias en un medio que contiene urea y un indicador acidobásico. Tras la incubación, una reacción alcalina del indicador demostrará la producción de amoníaco. Entre las bacterias ureasa negativas se encuentran *E. coli* y *Enterococcus faecalis*.

El agar citrato de Simmons se desarrolló para demostrar la presencia de microorganismos que pueden utilizar el citrato como única fuente de carbono y energía y el amoníaco como fuente principal de nitrógeno y se emplea para diferenciar a los distintos miembros de las Enterobacteriaceae. Sobre la superficie del medio, que contiene como indicador azul de bromotimol, se inoculan las bacterias en pendientes y la utilización del citrato se demuestra por la reacción alcalina y el cambio de coloración del indicador, que pasa de verde oscuro a azul claro. *E. coli*, *Shigella*, *Edwardsiella* y *Yersinia* no utilizan el citrato, mientras que *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Proteus* dan resultados positivos.

La prueba del rojo de metilo se utiliza para distinguir entre los microorganismos que producen y mantienen concentraciones elevadas de acidez y los que producen ácido inicialmente pero que al continuar su metabolismo recuperan las condiciones de neutralidad. El microorganismo se cultiva en un medio con fosfato de

glucosa y, tras la incubación, se añaden algunas gotas de rojo de metilo, registrándose inmediatamente el color. Un color rojo indicará la producción de ácido (positivo) y un color amarillo, la presencia de álcalis (negativo).

Algunos microorganismos pueden convertir los carbohidratos en acetil metil carbinol (CH_3–CO–CHOH–CH_3) que puede oxidarse a diacetilo (CH_3–CO–CO–CH_3); éste, en condiciones de alcalinidad, reacciona con los residuos de guanina del medio y produce color. Ésta es la base de la prueba de Voges Proskauer, que suele efectuarse al mismo tiempo que la del rojo de metilo. El microorganismo se cultiva en un medio con fosfato de glucosa y, tras la incubación, se añaden KOH al 40% y α-naftol al 5% en etanol. Tras mezclar, la aparición de un color rosa en 2 a 5 minutos que gradualmente se convierte en rojo oscuro en unos 30 minutos indica una reacción positiva. Los microorganismos que producen reacciones positivas con la prueba de Voges Proskauer suelen dar resultados negativos con la del rojo de metilo, ya que la producción de acetilmetil carbinol va acompañada de una baja producción de ácido. Es típico que las especies de *Klebsiella* obtengan resultados positivos en la prueba de Voges Proskauer.

Sistemas de identificación rápida. La creciente necesidad de obtener una identificación rápida y exacta de las bacterias ha traído consigo el desarrollo de varios micrométodos en los que se combinan varias pruebas bioquímicas seleccionadas por su rapidez de lectura y elevada capacidad de discriminación. Un ejemplo de estos micrométodos es la identificación bacteriana API, compuesta por una bandeja de plástico que contiene sustratos deshidratados en varios pocillos. El cultivo se añade a los pocillos y ello disuelve el sustrato, lo que permite demostrar la fermentación de carbohidratos o la presencia de enzimas según se ha descrito. En algunos casos, bastan tiempos de incubación de 2 horas para lograr una identificación exacta. Existen equipos comerciales con distintos reactivos que facilitan la identificación de Enterobacteriaceae, Streptococcaceae, estafilococos, anaerobios, levaduras y hongos. La comparación con una tabla de resultados permite hacer una identificación exacta.

Las pruebas descritas hasta ahora hacen posible la identificación de una bacteria desconocida hasta el nivel de especie. Sin embargo, es evidente que no todos los cultivos de la misma especie se comportan de forma idéntica. Por ejemplo, *E. coli* aislado a partir del intestino de una persona sana es relativamente inocuo en comparación con el bien conocido *E. coli* O157.H7, que produce una intensa intoxicación alimenticia y un síndrome hemolítico-urémico. Por tanto, a veces se desea una distinción más profunda entre diferentes microorganismos de la misma especie, lo que puede hacerse usando, entre otros medios, técnicas serológicas y tipificación con fagos.

Pruebas serológicas. Las bacterias poseen antígenos asociados a sus envolturas celulares (antígeno O), a sus flagelos (antígenos H) y a sus cápsulas (antígenos K). Cuando se inyectan en un animal, éste produce anticuerpos dirigidos específicamente contra dichos antígenos, con los que aquellos reaccionan. Gracias a este fenómeno, pueden prepararse antisueros mediante inmunización de los animales con suspensiones de bacterias muertas o atenuadas y posterior extracción de muestras de sangre. A continuación, se separa el suero que contiene los anticuerpos y, si se coloca en un portaobjetos de vidrio una suspensión de bacterias y se mezcla con una pequeña cantidad de antisuero específico, podrá observarse con el microscopio cómo las bacterias se aglutinan. La prueba puede hacerse de una manera más cuantitativa utilizando una técnica de dilución, en la que una cantidad determinada de antígeno se mezcla con una serie de diluciones del antisuero específico. La dilución más alta a la que se produce la aglutinación se denomina título de aglutinación.

Tipificación con fagos. Muchas bacterias son sensibles a los bacteriófagos líticos, cuya acción es muy específica. La susceptibilidad de un cultivo a un conjunto de estos bacteriófagos líticos específicos permite identificar a las bacterias. Con este método puede hacerse una identificación muy detallada de los microorganismos, por ejemplo esta técnica permitió subdividir un serotipo de *Salmonella typhi* en 80 fagotipos.

HONGOS

Hongo es el término general utilizado para referirse a las levaduras y mohos, mientras que moho es un hongo filamentoso que crece formando micelios. La ciencia del estudio de los hongos es la micología. Las levaduras y los mohos son microorganismos eucariotes que poseen un núcleo organizado demostrable rodeado por una membrana externa, un nucléolo y cintas de cromatina que durante la división celular se organizan en cromosomas. Las paredes celulares de los hongos están formadas sobre todo por polisacáridos, en la mayoría de los casos con quitina mezclada con celulosa, glucano y manano. También existen glucoproteínas y proteínas, pero no peptidoglucanos. Los polímeros de polisacáridos forman enlaces cruzados que proporcionan una estructura de fuerza considerable, responsable de la estabilidad osmótica. La membrana de los hongos contiene esteroles del tipo del ergosterol y el zimosterol, que no se encuentran en las células de los mamíferos, por lo que constituyen un objetivo útil para los antibióticos antimicóticos. En la naturaleza, los hongos actúan sobre todo como carroñeros y son vitales para la descomposición y reciclado de los materiales orgánicos. De las más de 100.000 especies de hongos conocidas, menos de 100 son patógenas para el ser humano y la mayoría de éstas son parásitos facultativos y no obligados.

Morfología de los hongos

Los hongos pueden dividirse en cinco grandes grupos según su morfología.

Levaduras

Son cuerpos unicelulares esféricos u ovales de 2 a 4 μm de diámetro que se reproducen típicamente por gemación. En los cultivos en medio líquido y en agar, se comportan de forma muy similar a las bacterias. Entre ellos se encuentran *Saccharomyces cerevisiae*, del cual se utilizan algunas cepas como levaduras para panadería y en la producción de cervezas y vinos. *Cryptococcus neoformans* es el único patógeno importante de este grupo y causa la enfermedad respiratoria llamada criptococosis, que en la mayoría de los casos es relativamente leve. Sin embargo, este microorganismo puede diseminarse y provocar una enfermedad multiorgánica con meningitis. La criptococosis es especialmente importante en los pacientes inmunodeprimidos. Sin tratamiento, el 80% de los pacientes con criptococosis diseminada muere en el plazo de 1 año.

Hongos de tipo levadura

Estos microorganismos suelen comportarse como una levadura típica que se reproduce por gemación pero, en determinadas circunstancias, las yemas no se separan y el hongo aumenta de longitud. La estructura resultante parece un filamento y recibe el nombre de seudomicelio. Difiere de un micelio verdadero en que no tiene poros que conecten entre sí los compartimientos celulares formados por las hifas.

El miembro más importante de este grupo es *Candida albicans*, un residente habitual de la boca, el intestino y la vagina. En condiciones normales, *Candida* no produce alteraciones, pero cuando el equilibrio ambiental se altera, puede causar enfermedades, como la candidiasis vaginal y el muguet oral. El crecimiento excesivo de *Candida albicans* en el aparato digestivo puede producir síntomas de fatiga y mal estado inexplicables y es difícil de diagnosticar. Los factores predisponentes son las dietas insuficientes, la diabetes, el alcoholismo y el tratamiento prolongado con esteroides.

Hongos dimórficos

Dependiendo de las condiciones del cultivo, estos hongos crecen en forma de levaduras o filamentos. A 22 °C forman micelios filamentosos y esporas reproductivas, tanto en el suelo como en los medios de cultivo, mientras que en el organismo, a 37 °C, adoptan un aspecto similar a las levaduras. *Histoplasma capsulatum* es un patógeno importante, causante de enfermedades respiratorias. La forma infecciosa es la espora, que viaja en el aire y se inhala con éste. Se dice que una sola espora puede producir la infección. Cuando penetran en el organismo, las esporas germinan y generan formas en levadura. Las infecciones primarias suelen ser leves, pero la histoplasmosis diseminada progresiva es una enfermedad muy grave que puede afectar a muchos órganos.

Hongos filamentosos

Este grupo está formado por los mohos multicelulares, que crecen en forma de filamentos largos y delgados, de 2 a 10 μm de diámetro, llamados hifas. Las hifas ramificadas, que constituyen la estructura vegetativa o somática del moho, se entretejen y se extienden gradualmente sobre toda la superficie de sustrato disponible, del que extraen los nutrientes para formar una densa alfombra o micelio. Las hifas pueden ser tabicadas o no tabicadas (coenocíticas) pero, en cualquier caso, los elementos nutritivos y los componentes celulares difunden libremente por toda la longitud del filamento, fenómeno facilitado por la existencia de poros en los tabiques.

Setas y hongos venenosos

Este grupo se caracteriza por la producción de grandes cuerpos reproductivos de estructura compleja. También poseen un elaborado mecanismo de propagación. Algunos de estos hongos son comestibles y se utilizan en la cocina, pero otros producen potentes micotoxinas que pueden provocar la muerte cuando se ingieren, como es el caso de *Amanita phalloides* (ángel de la muerte).

Reproducción de los hongos

En la porción somática de la mayoría de los hongos, los núcleos son muy pequeños y no se conoce con seguridad su mecanismo de división nuclear. En las condiciones ambientales adecuadas, los microorganismos pasan de la fase de crecimiento somática o vegetativa a una forma reproductiva, con objeto de propagar la especie mediante la formación de micelios en los sustratos alimenticios nuevos. Presentan dos tipos de reproducción, asexual y sexual.

Reproducción asexual

La reproducción asexual es, en general, más importante para la propagación de las especies y sus mecanismos son la fisión binaria, la gemación, la fragmentación de las hifas y la formación de esporas. Cada descendiente es una réplica exacta de su progenitor y con estos mecanismos no se producen variaciones en la especie.

Algunas levaduras (p. ej., *Schizosaccharomyces rouxii*) se reproducen por fisión binaria, idéntica a la de las bacterias. La célula progenitora aumenta de tamaño, su núcleo se divide y, cuando se produce un tabique transversal en la célula, aparecen las dos células hijas idénticas.

La mayoría de las levaduras se reproduce por gemación, que consiste en la producción de pequeñas evaginaciones o yemas a partir de la célula progenitora. Cuando la yema aumenta de tamaño, el núcleo se divide y uno de los componentes del par emigra hacia la yema.

Ésta acaba desprendiéndose de la células original para formar un nuevo individuo. En la célula progenitora queda una cicatriz y cada una de estas células puede producir hasta 24 yemas.

Los hongos filamentosos pueden utilizar la fragmentación de las hifas como sistema de propagación asexual. Los extremos de las hifas se rompen en segmentos (llamados artroconidios o artrosporas), cada uno de los cuales pueden dispersarse con el viento hacia otros ambientes y sustratos alimenticios nuevos.

El método más frecuente de reproducción asexual es la formación de estructuras especializadas que contienen esporas reproductivas (Figura 39.9). Las esporas pueden encontrarse en un esporangio apoyado sobre un esporangioforo. El esporangio está rodeado por una membrana y las esporas que contiene se llaman esporangiosporas. Cuando el esporangio se rompe, las esporas se liberan. Este tipo de reproducción es el utilizado por los hongos inferiores que poseen hifas no tabicadas (p. ej., *Mucor* y *Rhizopus*). Las esporas aisladas formadas en los extremos de conidioforos especializados se llaman conidiosporas y en la naturaleza puede encontrarse una amplia gama de estas estructuras. La Figura 39.9 ilustra algunos de los distintos tipos de esporas asexuales utilizadas por los hongos.

Reproducción sexual

La reproducción sexual implica la unión de dos núcleos compatibles y permite la variación de las especies. La micología se ha complicado mucho porque cada hongo individual recibe un nombre distinto, dependiendo de que se encuentre en fase sexual o asexual. No todos los hongos llevan a cabo la reproducción sexual. Algunas especies producen órganos sexuales masculinos y femeninos distinguibles en el mismo micelio; por tanto, son hermafroditas y una sola colonia puede reproducirse sexualmente a sí misma. Otros producen micelios que son masculinos o femeninos (los llamados dioecios) y sólo pueden reproducirse cuando dos organismos similares se encuentran.

Clasificación de los hongos

Los hongos de importancia farmacéutica pueden pertenecer a una de cuatro clases taxonómicas principales.

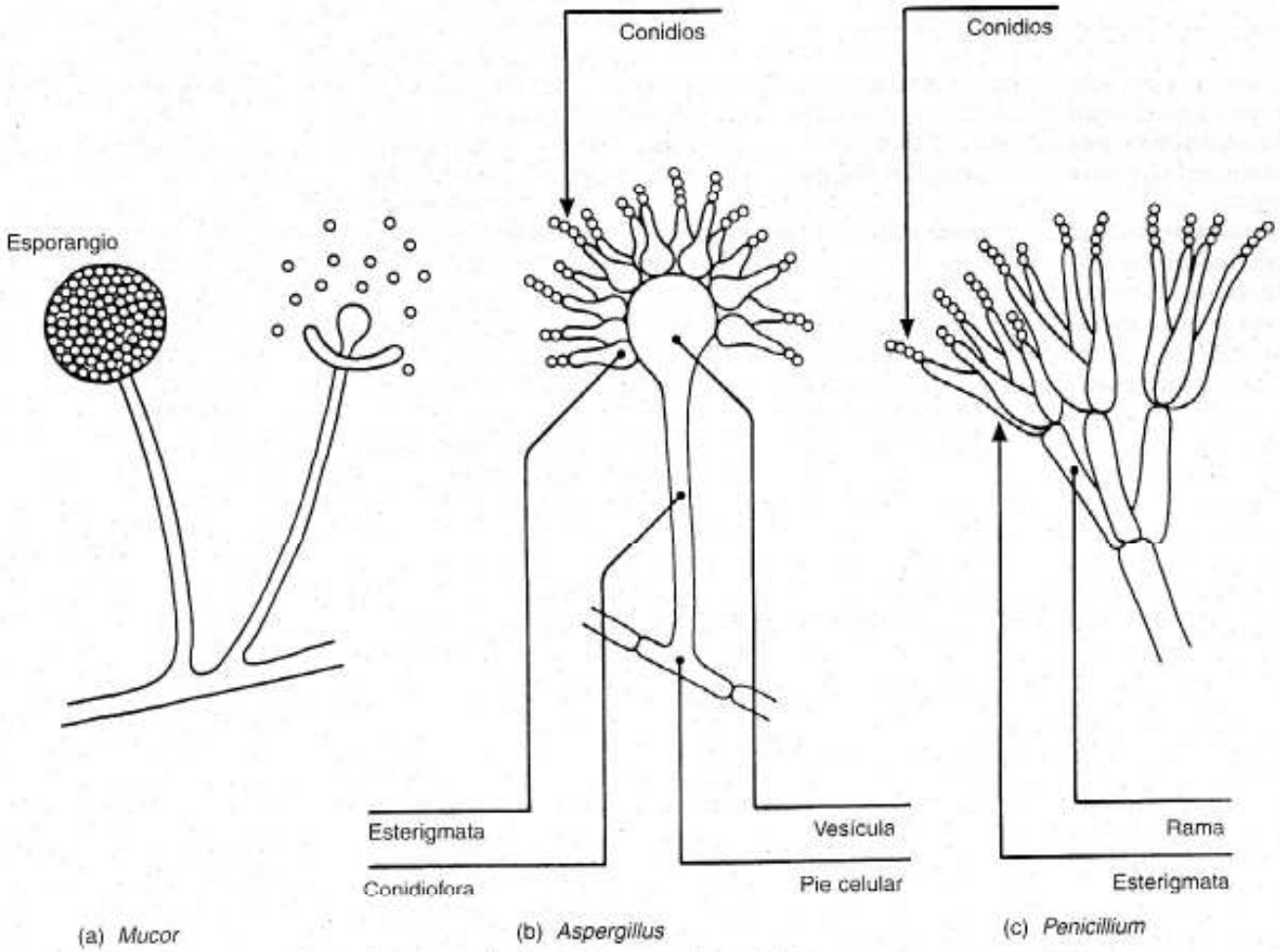


Figura 39.9 Estructuras portadoras de esporas de algunos hongos seleccionados.

Zigomicetos

Son saprofitos terrestres que poseen hifas no tabicadas y que a veces se conocen como hongos inferiores. Además de por las hifas, pueden distinguirse de otros hongos filamentosos por la presencia de esporangios. Entre ellos se encuentran *Mucor* y *Rhizopus*, ambos importantes para la fabricación de ácidos orgánicos y para la biotransformación de los esteroides. También son microorganismos frecuentes en los desechos.

Ascomicetos

Los ascomicetos poseen hifas tabicadas y el estadio sexual o perfecto se caracteriza por la presencia de una estructura reproductiva en forma de saco llamada ascus que contiene ocho ascosporas. La reproducción en el estadio asexual o imperfecto se hace por conidiosporas. Un ejemplo de este grupo es *Claviceps purpurea*, un parásito del centeno importante como fuente de alcaloides del cornezuelo del centeno, utilizados para controlar las hemorragias y para tratar la jaqueca. Una subclase de ascomicetos es hemiascomicetos, a la que pertenecen levaduras tales como *Saccharomyces* y *Cryptococcus*, junto con *Torulopsis* y *Candida*.

Deuteromicetos

Llamados a veces hongos imperfectos, este grupo abarca a los hongos en los que no se ha observado estadio sexual de reproducción. *Penicillium* y *Aspergillus* son ascomicetos, pero se clasifican entre los deuteromicetos porque, aparentemente, carecen de estadio perfecto. *Penicillium chrysogenum* es importante para la producción del antibiótico penicilina, mientras que las especies de *Aspergillus* gozan de un amplio uso industrial debido a sus amplias capacidades enzimáticas. Algunas especies de *Aspergillus* pueden producir también micotoxinas y causar infecciones graves en el ser humano. La mayoría de los hongos patógenos para el hombre son deuteromicetos, como sucede con *Blastomyces, Coccidioides* y algunos dermatofitos.

Basidiomicetos

Es el grupo más avanzado y está formado por las setas y hongos venenosos. La reproducción sexual se efectúa por basidiosporas. En el grupo se incluyen también las royas (parásitos de los cereales) y los llamados carbones o tizones, también parásitos vegetales.

BIBLIOGRAFÍA

Bannister, B.A., Begg, N.T. and Gillespie, S.H. (1996) *Infectious Disease*. Blackwell Science Ltd, Oxford.

Collins, C.H., Lyne, P.M. and Grange, J.M. (1995) *Microbiological Methods*, 7th edn. Butterworth Heinemann, Oxford.

Davies, B.D., Dulbecco, R., Eisen H.N. and Ginsberg H.S. (eds) (1990) *Microbiology* 4th edn. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.

Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., J. Stanley, T. and Williams, S.T. (eds) (1994) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* 9th edn. Williams and Wilkins, Baltimore.

Hugo, W.B. and Russell, A.D. (1998) *Pharmaceutical Microbiology*, 6th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin D. and R. Williams (eds) (1998) *Medical Microbiology* 2th edn. Mosby International Ltd., London.

Neidhardt, F., Ingraham, J.L. and Schaechter, M. (1990) *Physiology of the Bacterial Cell: A Molecular Approach*. Sinauer Associates, Massachusetts.

Russell, A.D. and Chopra, I. (1990) *Understanding Antibacterial Action and Resistance*. Ellis Horwood, Chichester.

Stryer, L. (1995) *Biochemistry*, 4th edn. Freeman and Co.

40

Aplicaciones farmacéuticas de las técnicas microbiológicas

Norman Hodges

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Medición de la actividad antimicrobiana 624
Factores que interesa controlar en la medición de la actividad antimicrobiana 624
Origen del organismo estudiado 624
Composición y pH del medio de cultivo 624
Condiciones de exposición e incubación 625
Concentración y estado fisiológico del inóculo 625
Análisis de antibióticos 626
Análisis de difusión en agar 627
Aspectos prácticos de la realización de los análisis de difusión en agar 628
Análisis turbidimétricos 629
Aspectos prácticos de la realización de los análisis turbidimétricos 629
Determinaciones de la concentración inhibitoria mínima (CIM) 630
Métodos de análisis de la CIM 630
Análisis de eficacia de los conservantes (pruebas de provocación) 631
Elección de los microorganismos estudiados y de la concentración del inóculo 631
Inactivación del conservante 632
Interpretación de los resultados 632
Valoración de los desinfectantes 632
Calidad microbiológica de los materiales farmacéuticos 634
Productos no estériles 634
Control ambiental 634
Recuento de microorganismos en los productos farmacéuticos 636
Concentraciones muy bajas de microorganismos en las soluciones acuosas 636
Sólidos insolubles 636
Aceites y pomadas hidrófobas 636
Cremas y lociones 637
Detección de microorganismos peligrosos específicos 637
Análisis microbiológicos de las vitaminas del grupo B 637
Productos estériles 638
Control de la esterilización 639
Análisis de esterilidad 639
Análisis de endotoxinas y pirógenos 641
Referencias 641
Bibliografía 642

El objetivo de este capítulo es estudiar de manera conjunta los métodos y procedimientos microbiológicos importantes en el diseño y la producción de medicamentos y dispositivos médicos. Estos métodos se utilizan a) para determinar la potencia o la actividad de las sustancias químicas antimicrobianas, es decir, los antibióticos, los conservantes y los desinfectantes; y b) como parte del control de calidad microbiológico de los productos fabricados, tanto estériles como no estériles.

Existen varias áreas de la biotecnología en las que se utilizan microorganismos o sus enzimas para la producción de medicamentos, tales como la biosíntesis y «fermentación» de antibióticos, la producción de dextrano, asparaginasa, estreptocinasa y otros metabolitos microbianos con aplicaciones médicas, la interconversión de las moléculas de esteroides, la detección del potencial mutágeno mediante la prueba de Ames y la detección de toxicidad en los materiales farmacéuticos usando cultivos de células de mamíferos. También se insertan genes humanos en microorganismos, con el fin de producir sustancias como insulina, hormona de crecimiento e interferones. Sin embargo, todos estos aspectos biotecnológicos de la microbiología escapan al ámbito de este libro, si bien se incluyen en la bibliografía.

En este capítulo se describirán los procedimientos experimentales peculiares del campo de la farmacia o que tienen una especial importancia en el mismo, más que los que son comunes a la microbiología en su conjunto. Por ejemplo, en esta última categoría se encuen-

tran los procedimientos utilizados para identificar y enumerar los microorganismos y dichos métodos, junto con las técnicas y tinciones microbiológicas, se describen en el Capítulo 39.

Varios de los métodos y análisis expuestos en este capítulo son objeto de monografías o apéndices en la Farmacopea Británica o se describen en los *British Standards* o en otros trabajos de referencia. No se intenta aquí reproducir con detalle estos procedimientos analíticos oficiales, sino más bien explicar sus fundamentos básicos, llamar la atención sobre aspectos difíciles o importantes e indicar las ventajas, problemas e inconvenientes de los distintos métodos.

MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

En la mayoría de los métodos utilizados para valorar la actividad de los productos químicos antimicrobianos se añade un inóculo del organismo en cuestión a una solución del producto químico estudiado para después extraer muestras a lo largo de un periodo de tiempo, inactivar el producto químico y determinar la proporción de células que sobreviven. Otra posibilidad consiste en utilizar un medio de cultivo con el producto a estudiar y medir el grado de inhibición del crecimiento del microorganismo en cuestión. En todo caso, es necesario normalizar y controlar factores como la concentración del microorganismo, su origen, es decir, la especie y la cepa utilizadas, el medio de cultivo en el que creció, la fase de crecimiento en la que se obtuvieron las células y la temperatura y el tiempo de incubación de las células tras la exposición al fármaco. Como estas consideraciones son comunes a varios de los procedimientos aquí descritos, por ejemplo los análisis de los antibióticos, los de eficacia de los conservantes y las determinaciones de la concentración inhibitoria mínima (CIM), se considerarán en primer lugar, tanto para subrayar su importancia como para evitar repeticiones.

Factores que interesa controlar en la medición de la actividad antimicrobiana

Origen del organismo estudiado

Aunque dos cultivos pueden ser designados con el mismo nombre genérico y específico, es decir, a ambos se les puede llamar de *Escherichia coli*, esto no significa que sean idénticos. Es cierto que serán similares en muchos aspectos, por ejemplo en cuanto a la morfología (aspecto), necesidades de cultivo y características bioquímicas, pero habrá ciertas variaciones en algunas de estas propiedades. Estas variantes se describen como cepas de *E. coli* y resulta deseable desarrollar un trabajo experimental para designar o describir la cepa utilizada. En condiciones normales, es posible obtener diversas cepas de una sola especie a partir de colecciones de cultivos, como la *National Collection of Industrial and Marine Bacteria* o la *National Collection of Type Cultures.* También en los laboratorios de los hospitales pueden encontrarse cepas diferentes procedentes de muestras tomadas de pacientes infectados o de alimentos contaminados, productos cosméticos o farmacéuticos u otras muchas fuentes. Es probable que las cepas obtenidas de esta forma muestren variaciones en cuanto a sus resistencias a los agentes químicos antimicrobianos. Las cepas obtenidas de infecciones humanas o animales suelen ser más resistentes a los antimicrobianos, en especial a los antibióticos, que las procedentes de otras fuentes. De la misma forma, las cepas obtenidas a partir de medicamentos contaminados pueden ser más resistentes a los agentes químicos conservantes que las procedentes de colecciones de cultivos. Por tanto, para conseguir resultados que puedan ser reproducidos en distintos laboratorios, es necesario especificar la cepa del microorganismo utilizado para efectuar las determinaciones.

Además, cuando se trata de métodos analíticos oficiales cada vez es más frecuente limitar el número de veces que puede repetirse el crecimiento en un medio reciente (número de subcultivos o pasos) al que puede someterse a una muestra de una colección de cultivos antes de sustituirla. Ello se debe a que las características del microorganismo (entre ellas la resistencia a los antimicrobianos químicos) puede cambiar de manera progresiva tanto por mutaciones como por la selección natural que pueden sufrir las muchas generaciones producidas a lo largo de los meses o años de cultivo en el laboratorio.

Composición y pH del medio de cultivo

Existen varios métodos para valorar la actividad antimicrobiana, pero en todos se mide la inhibición del crecimiento del microorganismo estudiado cuando se añade el antimicrobiano químico al medio de cultivo. En estos casos, la composición y el pH del medio pueden influir en los resultados. El medio puede contener sustancias que se opongan a la acción del compuesto en estudio; por ejemplo, la timidina o el ácido para-aminobenzoico en concentraciones elevadas interfieren con la actividad de las sulfamidas.

La actividad antimicrobiana de varios grupos de agentes químicos guarda relación con la facilidad con que atraviesan la membrana celular e interfieren con el metabolismo de la célula. A su vez, esto depende de la liposolubilidad en los lípidos del agente en cuestión, ya que la membrana contiene una elevada proporción de lípidos y tiende a permitir el paso de las sustancias liposolubles. Muchos antimicrobianos químicos son ácidos o bases débiles y su solubilidad en los lípidos aumenta cuando se encuentran en forma ionizada. El pH influye

sobre el grado de ionización y, por tanto, en su solubilidad en los lípidos y, en último término, en su efecto antimicrobiano. Por ejemplo, el ácido benzoico es un conservante utilizado en varias mezclas orales cuya actividad es mucho mayor en los líquidos tamponados a pH ácido que en los neutros o alcalinos. Por el contrario, las bases débiles como los antibióticos aminoglucósidos, por ejemplo estreptomicina, neomicina o gentamicina, son más activos a pH ligeramente alcalinos. La presencia de materia orgánica como sangre, pus o suero puede producir un efecto muy protector sobre el microorganismo estudiado, haciendo que los antimicrobianos químicos parezcan menos eficaces en su presencia.

La actividad de varios antibióticos, en especial las tetraciclinas y los aminoglucósidos, disminuye en presencia de concentraciones elevadas de cationes di o trivalentes en el medio.

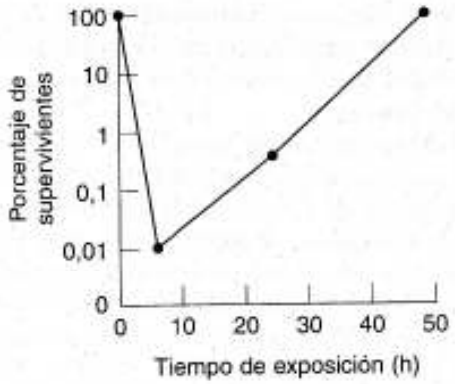


Figura 40.1 Supervivencia y recuperación de *Pseudomonas aeruginosa* expuesta a cloruro de benzetonio durante un análisis de eficacia del conservante.

Condiciones de exposición e incubación

La temperatura, duración y condiciones redox de la exposición al antimicrobiano químico (o la incubación de los supervivientes tras la exposición) pueden tener efectos importantes sobre la actividad medida. El aumento de la temperatura de exposición del microorganismo estudiado al agente químico multiplica su actividad antimicrobiana por un factor que puede cuantificarse mediante el coeficiente de temperatura (valor Q_{10}: número de veces que aumenta la actividad para una elevación de la temperatura de 10 °C). Por ejemplo, los alcoholes pueden mostrar valores de Q_{10} de 3 a 5 y los fenoles >10, por lo que una variación de 5 °C en la temperatura de exposición (variación permitida en los análisis de eficacia de conservantes de las farmacopeas) puede introducir diferencias notables en la velocidad de eliminación del microorganismo en cuestión.

La duración de la exposición del microorganismo al antimicrobiano químico puede influir en los resultados, porque es posible que aquél se adapte y se haga resistente a la presencia del agente. En los análisis de eficacia de los conservantes, el período de exposición normal es de 28 días, intervalo suficiente para que todas las células que no hayan muerto durante las primeras 24 a 48 horas se recuperen y comiencen a reproducirse, por lo que la concentración bacteriana final puede ser mucho más alta que la que existía al iniciar el análisis. Así se ilustra en la Figura 40.1, que muestra el efecto del bromuro de benzetonio, un conservante de amonio cuaternario, sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

En las 6 primeras horas, la concentración de bacterias se reduce a aproximadamente, 0,01% del valor inicial, pero las bacterias que sobreviven a este periodo inicial recuperan la concentración original en 2 días. Esta posibilidad puede aparecer también en otras situaciones, por ejemplo en las determinaciones de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los agentes bacteriostáticos (aquellos que no matan a los microorganismos, sino que sólo inhiben su crecimiento), aunque no es frecuente en la CIM porque el tiempo de exposición (incubación) es mucho menor que en los análisis de los conservantes.

Las condiciones redox durante el período de contacto con el microorganismo estudiado pueden influir sobre el efecto de algunos antibióticos. Por ejemplo, los aminoglucósidos son mucho menos activos y el metronidazol, mucho más activo en condiciones de escasa disponibilidad de oxígeno. Estos efectos pueden observarse incluso en los análisis de antibióticos por difusión en agar, en los que el antibiótico difunde desde un pocillo hacia un gel de agar en el que se ha inoculado el microorganismo estudiado; así, el diámetro de la zona de inhibición del crecimiento que rodea al pocillo lleno con una disolución de neomicina puede ser significativamente mayor en la superficie del agar donde hay oxígeno abundante que en su base, donde la concentración de oxígeno es menor a causa de su escasa difusión a través del gel.

Concentración y estado fisiológico del inóculo

No debe resultar sorprendente que la concentración del inóculo tenga una notable influencia en la acción antimicrobiana, de forma que inóculos grandes tienden a reducir la actividad del agente que se analiza. Existen dos razones principales para ello. La primera es el fenómeno de la adsorción del fármaco sobre la superficie celular o la absorción hacia el interior de la célula. Si el número de moléculas de fármaco existentes en el tubo de ensayo es fijo pero el número de células aumenta, es evidente que habrá menos moléculas disponibles por célula y, por tanto, existirá la posibilidad de que el efecto disminuya. La segunda razón, más específica, está relacionada con los antibióticos y es la observación frecuente de que algunas especies de bacterias pueden sintetizar enzimas que inactivan a los antibióticos, de las que las más frecuentes son distintos tipos de β-lactamasas (que destruyen la penicilina, las cefalosporinas

y otros antibióticos relacionados). En este caso, un inóculo elevado implica una mayor cantidad de enzimas en las células que lo forman, o al menos una mayor capacidad de síntesis.

Quizá menos previsible que el efecto de la concentración del inóculo sea la posibilidad de que sus antecedentes influyan en los resultados. Existen abundantes pruebas que demuestran que la forma en que creció y se preparó el inóculo del microorganismo estudiado puede ejercer una influencia significativa sobre su susceptibilidad a los agentes químicos tóxicos. Características como la naturaleza del medio de cultivo, por ejemplo nutrientes líquidos o un medio definido por glucosa y sales, la composición de los iones metálicos del medio y, por tanto, de las propias células y su estado fisiológico, es decir, si son células «jóvenes» de crecimiento activo procedentes de la fase exponencial o células «viejas» que no se están dividiendo procedentes de la fase estacionaria, son factores que pueden influir en los valores experimentales obtenidos.

Análisis de antibióticos

Los métodos para analizar los antibióticos pueden dividirse en tres grupos:

- Análisis químicos convencionales, por ejemplo volumétricos, espectrométricos o con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- Análisis enzimáticos e inmunoanálisis, en los que los antibióticos actúan como sustratos para una enzima específica o son el antígeno con el que se combina un anticuerpo.
- Análisis biológicos en los que se compara la actividad biológica (en este caso, la inhibición del crecimiento bacteriano) de la solución «problema» con la de una referencia estándar.

Los métodos biológicos tienen la ventaja de que el parámetro a medir en el análisis (inhibición del crecimiento) es la propiedad deseada del fármaco, por lo que las impurezas inactivas o los productos de degradación no interfieren ni conducen a resultados inexactos. Tienen además otras ventajas (Tabla 40.1), pero también tienen varios inconvenientes notorios, por lo que en la actualidad suelen preferirse los métodos no biológicos.

Los análisis enzimáticos y los inmunoanálisis ya preparados se utilizan en hospitales, sobre todo para el control terapéutico de los antibióticos tóxicos (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina), mientras que la industria farmacéutica suele preferir la HPLC, en especial para las aplicaciones de garantía de calidad. Los análisis biológicos se utilizan más cuando las alternativas no son adecuadas, sobre todo cuando no es fácil separar un antibiótico activo de las impurezas inactivas, de los productos de la degradación o de otras sustancias que pueden interferir, o cuando no es fácil analizarlos con HPLC sin derivación para potenciar la absorción ultravioleta, como sucede con los aminoglucósidos. Estas situaciones pueden encontrarse:

1. Cuando el antibiótico se encuentra en una solución que contiene una amplia variedad de sustancias complejas que podrían interferir con el análisis químico, por ejemplo medio líquido fermentado, suero u orina.
2. Cuando junto al antibiótico hay concentraciones significativas de sus productos de degradación, por ejemplo en los estudios de estabilidad durante el desarrollo de un producto.
3. Cuando se ha extraído de un medicamento específico, por ejemplo una crema o un jarabe, en el que los excipientes podrían producir interferencias.

Tabla 40.1 Ventajas relativas de los métodos alternativos de análisis de antibióticos

Método de análisis	Ventajas	Inconvenientes
Métodos biológicos	Las impurezas inactivas o los productos de degradación no interfieren	Lentos, en general necesitan incubación durante una noche
	Es fácil obtener escalas con muestras múltiples	Relativamente engorrosos
	No necesitan equipos caros	Relativamente imprecisos e inexactos, sobre todo cuando el operador es inexperto
Métodos no biológicos	Generalmente rápidos, exactos y precisos	Pueden precisar equipos costosos (p. ej., HPLC) o reactivos caros o equipos comerciales de análisis (métodos de enzimas e inmunitarios)
	Pueden ser más sensibles que los métodos biológicos	
	Los métodos enzimáticos e inmunitarios suelen consistir en equipos comerciales que proporcionan resultados fiables en manos de operadores inexpertos	Con HPLC sólo pueden analizarse muestras sucesivas, por lo que cuando hay muchas muestras grandes puede plantear problemas

4. Cuando el preparado comercial es una mezcla de isómeros con distintas propiedades antimicrobianas que no pueden distinguirse químicamente con facilidad y que pueden diferir en sus proporciones de unos lotes a otros (p. ej., neomicina y gentamicina).

Los análisis biológicos de los antibióticos, o bioanálisis, como a menudo se los conoce, son de dos tipos principales, de difusión en agar y turbidimétricos. La Farmacopea Europea (1997) describe en su sección 2.7.2 los detalles experimentales de ambos métodos, es decir, los microorganismos a estudiar, los disolventes, los tampones, los medios de cultivo y las condiciones de incubación. En cada caso debe disponerse de un material de referencia de actividad conocida. Cuando los antibióticos estaban en sus comienzos eran pocos los que podían producirse en estado puro y eran muy raros los análisis químicos específicos de los que se disponía. Por tanto, la potencia o actividad de los patrones de referencia se expresaban en términos de unidades (internacionales) de actividad. Hoy son pocos los antibióticos que se siguen expresando normalmente en unidades; dos ejemplos son la nistatina y la polimixina. Lo más común es que la potencia se exprese en término de μg/ml de solución o en μg de antibiótico por ml de sal, y las dosis en mg. Los resultados de los análisis de antibióticos suelen darse en forma de cociente de potencia de la actividad de la solución desconocida o estudiada dividida por la de referencia.

Análisis de difusión en agar

Esta técnica consiste en inocular el organismo estudiado en el medio de agar colocado en una placa de Petri o en una placa analítica de mayor tamaño; se hacen pocillos extrayendo tapones circulares de agar y se llenan con una solución del producto químico a estudiar (Figura 40.2).

El fármaco difunde a través del gel desde A hasta B, de forma que su concentración disminuye progresivamente en esa dirección. La concentración en la región comprendida entre A y X es suficiente para impedir el crecimiento, es decir, es una concentración inhibitoria. Entre X y B, la concentración es subinhibitoria y el microorganismo crece. La concentración en X en el momento en que se forma el borde de la zona se conoce como concentración inhibitoria crítica (CIC). Tras la incubación, la zona del gel entre A y X permanece clara y entre X y B es opaca, debido al crecimiento microbiano que, en el caso de los microorganismos habituales, suele ser profuso. Por tanto, aparecerá una zona de inhibición cuyo diámetro aumentará a medida que lo haga la concentración del agente químico utilizado.

Puede construirse un gráfico en el que se relacione el diámetro de la zona de inhibición con el logaritmo de la

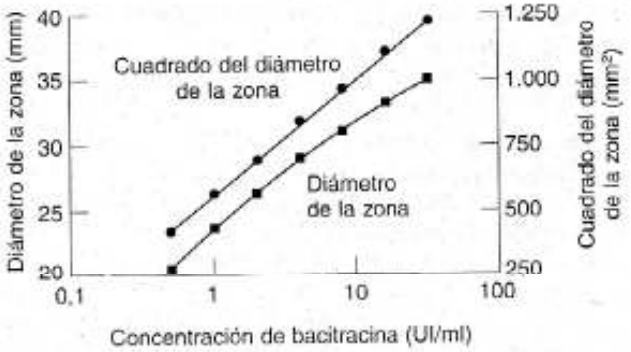


Figura 40.3 Gráficos de calibración para análisis de difusión en agar.

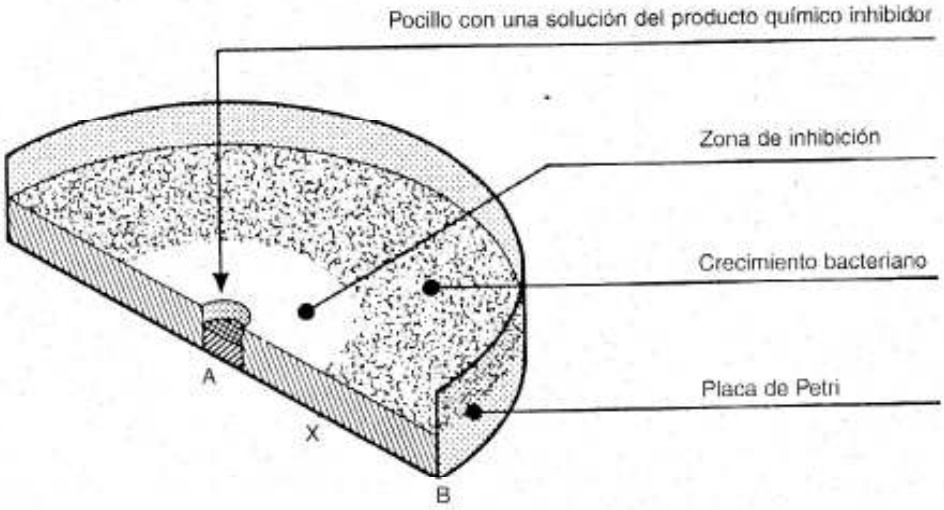


Figura 40.2 Valoración de la actividad antimicrobiana mediante difusión en agar.

concentración de la solución en el pocillo (Figura 40.3). Lo habitual es que esta relación sea lineal a lo largo de un intervalo de concentración pequeño, pero para que la linealidad se mantenga en un intervalo más amplio es necesario recurrir al cuadrado del diámetro. Un gráfico similar al representado en la Figura 40.3 puede utilizarse, de manera muy correcta, para calcular la concentración de una disolución de antibiótico analizada. Sin embargo, en la práctica, se considera más útil obtener diámetros medios fiables de la zona a partir de la referencia en tan sólo 2 ó 3 concentraciones, en lugar de recurrir a los valores menos fiables derivados de 6 ó 7 concentraciones. No existe ninguna razón para que un análisis no pueda hacerse a partir de la línea trazada entre dos o tres puntos, siempre que éstos sean fidedignos y que los experimentos preliminares hayan demostrado que la relación representada a lo largo del intervalo de concentraciones en cuestión es lineal.

No es habitual hacer análisis de antibióticos en placas de Petri porque el número de zonas que pueden acomodarse en una placa de tamaño convencional es demasiado pequeño y no permite la replicación necesaria para obtener la exactitud y la precisión exigidas. Cuando los análisis de antibióticos se hacen a gran escala, casi siempre se efectúan en grandes placas analíticas cuadradas de 300 mm o mayores. Los pocillos se diseñan siguiendo un trazado cuadrado y su número depende de los diámetros de zona previstos: lo más frecuente son 36 ó 64 pocillos (6 × 6 u 8 × 8). El antibiótico de referencia puede usarse en solución en tres concentraciones conocidas (a las que a menudo se llama «dosis») y la solución del antibiótico de concentración desconocida se trata de la misma forma; otra posibilidad consiste en usar concentraciones similares de ambos. Para asegurar que la distribución de las disoluciones sobre la placa será adecuada, se utiliza un patrón de distribución aleatoria conocido como cuadrado romano, con el que se minimizan los errores debidos a irregularidades del grosor del agar.

En los casos de análisis basados en soluciones estándar utilizadas a dos concentraciones, la relación de potencial puede calcularse de manera directa a partir de un gráfico (como el mostrado en la Figura 40.4) o usando la fórmula siguiente:

$$\log X = LDR \times \frac{(UH + UL) - (SH + SL)}{(SH - SL) + (UH - UL)}$$

donde X es la relación de potencia, LDR el logaritmo de la relación entre dosis (es decir, la relación de concentraciones de las soluciones estándar) y UH, UL, SH y SL, los diámetros medios de las zonas de las dosis mayores y menores del «problema» y de la referencia. Wardlaw (1999), que trabaja mucho en el tema de los análisis de antibióticos, describió la derivación de esta fórmula. Los análisis con límites de paralelismo aceptables entre la línea que une los puntos de la referencia y del producto problema, junto con los límites de confianza aplicables a las relaciones de potencial calculadas, se describen en la Farmacopea Europea (PhEr) actual.

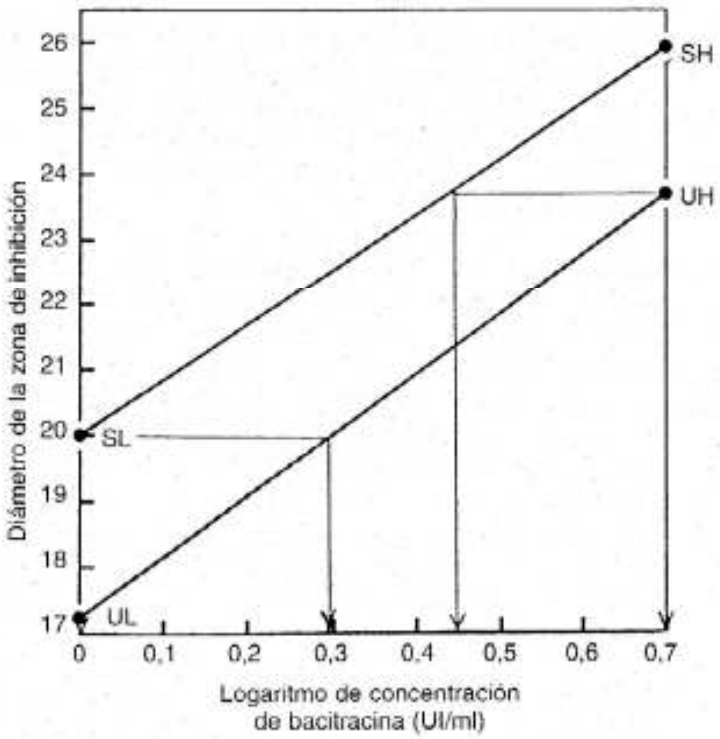


Figura 40.4 Análisis de difusión en agar de bacitracina de cuatro puntos.

Para calcular directamente la relación de potencia a partir de la Figura 40.4, se representan los diámetros de las zonas de las concentraciones mayores de la referencia y del problema en los mismos valores de la abscisa y se hace lo mismo con los valores de las concentraciones más bajas. Se consideran los dos diámetros de zona que están lo más separados posible en la ordenada pero que siguen estando situados entre las líneas de la referencia y del problema. La relación de concentraciones necesaria para lograr el diámetro seleccionado es, por tanto, un cálculo de la relación de potencia. La media de dos cálculos tomados en los extremos del intervalo de los diámetros de la zona común debe ser idéntica al valor obtenido por el cálculo efectuado con la fórmula. Así, en la Figura 40.4, con un diámetro de zona de 23,75 mm el primer cálculo de potencia es de 0,557 (antilogaritmo de 0,445 dividido por el antilogaritmo de 0,699); el segundo es de 0,507 (antilogaritmo de cero dividido por el antilogaritmo de 0,295). El valor medido de 0,53 indica que la actividad de la solución desconocida es la mitad que la de la solución de referencia.

Aspectos prácticos de la realización de los análisis de difusión en agar. El agar puede inocularse en la superficie o en su totalidad cuando se encuentra fundido antes de verterlo en la placa. En este último caso, pueden formarse zonas de distinto diámetro en la superficie y en la base de la placa de Petri, lo que complica al registro de los diámetros de las zonas. Las zonas que no son perfectamente circulares pueden ser rechazadas, aunque tam-

bién puede ser correcto registrar la media de sus ejes mayor y menor. Estas zonas pueden deberse a que los pocillos no sean circulares, a un llenado defectuoso o a un secado desigual del gel de agar debido a que la tapa de la placa no se adaptó bien. Las zonas pueden leerse directamente con calibradores o, lo que es más conveniente, tras aumentarlas proyectándolas en una pantalla. Existen lectores automáticos de zona que incorporan una serie de células fotoeléctricas para detectar los cambios de opacidad del borde de la zona que pueden conectarse a una computadora a fin de calcular fácilmente el resultado y efectuar el análisis estadístico adecuado. El tamaño de la zona depende de las velocidades relativas de difusión de las moléculas del fármaco y del crecimiento del microorganismo estudiado. Si las placas analíticas se dejan a temperatura ambiente durante 1 a 4 horas antes de proceder a la incubación, el crecimiento se retrasará pero la difusión continuará y ello puede hacer que las zonas sean mayores, con el consiguiente aumento de la precisión.

Casi todos los factores que influyen en la actividad antimicrobiana antes comentados también lo hacen en el diámetro de la zona sobre el que actúan, además, la fuerza del gel y la presencia de otros solutos en la solución del antibiótico, por ejemplo tampones salinos. Si el antibiótico procede de un medicamento específico, por ejemplo una crema, una loción o una mezcla, los excipientes pueden haberse extraído al mismo tiempo e influir en la difusión del antibiótico en el gel; se sabe que los azúcares tienen este efecto. Como los análisis de antibióticos consisten en una comparación de dos soluciones que se ven sometidas a los mismos efectos cuando cambian las condiciones experimentales, las variaciones cotidianas como, por ejemplo, la concentración del inóculo, no tienen gran efecto sobre la exactitud de la relación de potencia obtenida, pero sí pueden afectar a la precisión. El volumen del líquido introducido en el pocillo tiene poca importancia; suele ser del orden de 0,1 ml y se coloca con una pipeta semiautomática. Como alternativa a los pocillos, el antibiótico puede introducirse en el agar con discos de papel absorbente, cilindros metálicos o perlas en «espina de pescado» (bolitas que tienen un agujero que se llena con el líquido).

Para muchos antibióticos, el microorganismo de estudio es una especie de *Bacillus* y el inóculo se encuentra en forma de suspensión de esporas, que es fácil de preparar, normalizar y conservar. Otra posibilidad consiste en utilizar inóculos congelados en nitrógeno líquido, con lo que se mejora la reproducibilidad.

Es esencial que los patrones de referencia sean preparados y conservados con cuidado. Los antibióticos de referencia suelen conservarse a bajas temperaturas y liofilizados.

Análisis turbidimétricos

En este caso, diversas concentraciones del antibiótico de referencia se incorporan a medios líquidos y la magnitud de la inhibición del crecimiento del microorganismo estudiado se mide con turbidimetría, usando un nefelómetro o un espectrofotómetro. El análisis del antibiótico a estudiar o problema se hace al mismo tiempo, también con distintas concentraciones, y se comparan los grados de inhibición del crecimiento. Estos métodos se utilizan menos que los de difusión en agar porque su precisión es menor, aunque ofrecen la ventaja de su rapidez, ya que puede disponerse de resultados después de un período de incubación de tan sólo 3 ó 4 horas. También son más sensibles que los de difusión y, por tanto, pueden aplicarse a preparados de baja actividad.

La forma y la pendiente del gráfico dosis-respuesta en un análisis turbidimétrico tienden a ser más variables que en los de difusión en agar, y son frecuentes los gráficos no lineales. En el texto de Hewitt y Vincent (1989) se muestran gráficos dosis-respuesta típicos. Los puntos representados suelen ser los valores medios de turbidez obtenidos a partir de tubos duplicados y el análisis puede llevarse a cabo en una organización de los tubos en cuadrado romano e incubados en un agitador, lo que es necesario para garantizar una aireación adecuada y un crecimiento uniforme en todo el tubo.

Aspectos prácticos de la realización de los análisis turbidimétricos. El tiempo de incubación es esencial en dos aspectos. En primer lugar, es necesario asegurar que el cultivo de cada uno de los muchos tubos que se introducen en la incubadora será sometido exactamente al mismo período de incubación, porque los errores de pocos minutos se convierten en significativos en un total de sólo 3 a 4 horas se incubación. Por tanto, hay que tener cuidado de que la inoculación de los tubos se haga en un orden preciso y que el crecimiento se detenga en ese mismo orden mediante la adición de formol, por calentamiento o por otros medios.

El período de incubación debe ser adecuado para la magnitud del inóculo, de forma que los cultivos no alcancen su crecimiento máximo. En las concentraciones utilizadas para estos análisis, los antibióticos suelen reducir la velocidad del crecimiento, pero no limitan el crecimiento total. Por tanto, si el período de incubación se prolonga lo suficiente, todos los cultivos podrán alcanzar la misma densidad celular, con independencia de la concentración de antibióticos empleada.

El uso de los análisis turbidimétricos tiene otras limitaciones. Como lo que se mide es la «turbidez» del cultivo, lo ideal es que las disoluciones de referencia y problema en las que se suspenden los microorganismos sean claras antes de la inoculación. La soluciones turbias o brumosas que pueden producirse, por ejemplo, al extraer un antibiótico de una crema, sólo pueden estudiarse con una compensación similar de la referencia o haciendo desaparecer el error de otra forma. No deben utilizarse microorganismos que produzcan pigmentos durante el período de incubación ni los que normalmente forman grupos cuando están en suspensión.

La velocidad de crecimiento del microorganismo puede variar de manera significativa de unos lotes de

medio a otros. Por tanto, es importante comprobar que todos los tubos del análisis contienen medio procedente del mismo lote y que todos se preparan y esterilizan al mismo tiempo. Muchos medios líquidos adquieren un tono pardo más oscuro con el calentamiento prolongado, por lo que las muestras del mismo lote pueden tener un color distinto cuando no se controla estrictamente el tiempo de esterilización.

Determinaciones de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

La CIM es la concentración más baja del antimicrobiano químico que inhibe el crecimiento de un microorganismo concreto. Por tanto, es una medida fundamental de la actividad antimicrobiana intrínseca (potencia) de un agente químico, que puede ser tanto un antiséptico como un desinfectante, un conservante o un antibiótico. Las determinaciones de la CIM se aplican a los agentes químicos en estado puro y, por tanto, son especialmente importantes en los materiales en bruto, más que en los medicamentos presentados en su formulación final; estos últimos suelen someterse a análisis de eficacia del conservante para valorar su actividad antimicrobiana. Los valores de la CIM suelen expresarse en μm/ml o, con menos frecuencia, en unidades/ml, como sucede con algunos antibióticos. Es importante señalar que la CIM no debe matar necesariamente al microorganismo estudiado. El que las células mueran o sólo dejen de crecer dependerá del modo de acción del agente antimicrobiano.

La CIM es un valor absoluto, que no se obtiene a partir de una comparación con un preparado patrón o de referencia, como sucede con los análisis de los antibióticos y de determinados desinfectantes. Por esta razón, es especialmente probable que un control inadecuado de las condiciones experimentales produzca efectos adversos sobre los resultados. Las discrepancias en los valores de la CIM medidos en distintos laboratorios suelen ser atribuibles a ligeras variaciones de dichas condiciones, por lo es necesario normalizar todos los factores antes mencionados que influyen en el resultado. También es importante describir los detalles experimentales relativos a la determinación de una CIM. Frases como «la CIM del fenol contra *E. coli* es 0,1% p/v» no son muy útiles por sí solas y tienen mucho más valor cuando se especifican también la cepa de *E. coli*, la concentración del inóculo y el medio de cultivo utilizados.

Métodos de análisis de la CIM

La manera más frecuente de realizar determinaciones de la CIM consiste en incorporar distintas concentraciones del antimicrobiano químico al medio líquido, inocular a continuación los envases, incubarlos y examinar el crecimiento.

Para ello pueden utilizarse tubos de ensayo, aunque lo habitual es recurrir a las placas de microtitulación (pequeñas bandejas rectangulares de plástico que suelen tener 96 pocillos, cada uno de ellos de alrededor de 0,2 ml) o a otros sistemas miniaturizados. El agente químico puede incorporarse también al agar fundido, para después verterlo en las placas de Petri y dejarlo secar. Dos ventajas del uso de series de placas de agar son que pueden estudiarse varios microorganismos al mismo tiempo usando un inoculador de puntos múltiples y que las probabilidades de detectar microorganismos contaminantes (en forma de colonias no características) son mayores en la superficie del agar que en los medios líquidos. Además, la presencia o ausencia de crecimiento suele ser más fácil de percibir sobre la superficie del agar que en un medio líquido. En los tubos en los que la turbidez es escasa es difícil decidir si se ha producido crecimiento o no. Sea cual sea el método utilizado, el principio básico es el mismo y la CIM es la concentración más baja capaz de inhibir el crecimiento.

Además de otros detalles experimentales que deben describirse para que los resultados medidos sean más significativos, es necesario especificar el incremento con el que la concentración del agente químico en cuestión cambia de un envase al siguiente. Por ejemplo, el operador puede cambiar la concentración 10 veces de un tubo al siguiente en los raros casos en que no se conoce ni siquiera el orden de magnitud probable de la CIM. No obstante, lo más frecuente es que la concentración cambie por un factor de 2, lo que sucede de forma casi invariable cuando se determinan los valores de CIM de los antibióticos; por tanto, la referencia que se hace en el caso de los antibióticos es de «diluciones al doble». Por ejemplo, si se va a medir una CIM utilizando tubos de ensayo, normalmente se mezclará una solución acuosa del agente químico con un volumen igual del medio de crecimiento de potencia ***doble*** en el primer tubo de la serie, la mitad del contenido del primer tubo se añadirá a un volumen igual de un medio de potencia ***sencilla*** en el segundo tubo y así sucesivamente. En este caso, la mitad del contenido del último tubo de la serie deberá eliminarse antes de la inoculación para que todos los tubos tengan el mismo volumen. Pueden incluirse tubos de control para demostrar a) que el cultivo del inóculo era viable y que el medio era adecuado para su crecimiento (tubo con el inóculo y el medio pero sin el producto químico en estudio) y b) que el operador no contamina los tubos con otros microorganismos durante la preparación (tubo sin agente químico ni inóculo). Es posible utilizar una serie aritmética de concentraciones del agente en estudio, por ejemplo 0,1, 0,2, 0,3, 0,4... en lugar de 0,1, 0,2, 0,4, 0,8... μg/ml. El problema que puede plantear este sistema es que puede producirse sólo una gradación en la inhibición del crecimiento, sin que se establezca un punto neto de delimitación, de forma que exista crecimiento evidente en un tubo de una serie y ausencia de crecimiento en el siguiente.

Todas las soluciones utilizadas deben ser esterilizadas y no debe admitirse que el agente químico sea, por sí mismo, esterilizante. La mayoría de los desinfectantes,

antisépticos y conservantes químicos son bactericidas, pero es poco probable que maten a las esporas bacterianas. Además, varios antibióticos actúan inhibiendo el crecimiento, por lo que no necesariamente matan a las células vegetativas con que pueden estar contaminados. Si el experimento se lleva a cabo en tubos de ensayo, todos los contenidos de los mismos deberán mezclarse antes de la inoculación y de nuevo después de ésta ya que, de lo contrario, existe la posibilidad de que las células del inóculo mueran a causa de una concentración artificialmente alta del agente químico en las proximidades de la parte superior del tubo. Si existe algún riesgo de precipitación del agente químico o de los componentes del medio durante la incubación, deberá disponerse de una comparación de la turbidez para cada concentración (tubo con los mismos contenidos, pero sin inóculo); en el caso de productos químicos bactericidas, el líquido de todos los tubos puede subcultivarse en medio puro para ver si el inóculo ha sobrevivido. Si se considera deseable, cada uno de los tubos de la serie puede prepararse por duplicado o triplicado, como sucede cuando los incrementos de la concentración son pequeños.

Análisis de eficacia de los conservantes (pruebas de provocación)

Estos análisis se aplican a medicamentos preparados ya introducidos en su envase definitivo, para determinar si se encuentran adecuadamente protegidos frente a la degradación microbiana. En estos casos se utilizan los análisis de eficacia de los conservantes (en lugar de los análisis químicos de los conservantes) porque normalmente no es posible predecir la forma en que los ingredientes activos, los excipientes y el propio envase influirán sobre la actividad de los conservantes químicos.

Algunos productos pueden estar exentos de conservantes añadidos, bien porque los ingredientes activos tienen ya una actividad antimicrobiana suficiente por sí mismos, bien porque contienen concentraciones elevadas de azúcar o de sales que limitan el crecimiento de los microorganismos. Sin embargo, estos casos son raros y las inyecciones multidosis, los colirios, la mayor parte de las mezclas orales, los jarabes y otras preparaciones similares, además de las cremas y lociones, contienen conservantes. Éstos no suelen ser necesarios en los productos anhidros, como pomadas o inyecciones monodosis.

Tampoco en este caso debe admitirse que los productos que contienen agentes antimicrobianos como ingrediente activo se esterilicen a sí mismos. Es muy posible que, por ejemplo, una crema antibiótica sea activa frente a algunas bacterias, pero no limite el crecimiento de las levaduras u hongos que la contaminen.

El principio fundamental del análisis de los conservantes consiste en inocular envases separados del producto con concentraciones conocidas de distintos microorganismos, a continuación obtener muestras de cada envase en intervalos preestablecidos de tiempo y determinar la proporción del inóculo que sobrevive. Cuando se introdujeron por primera vez en las farmacopeas nacionales, los análisis de eficacia de los conservantes diferían en ciertos aspectos relativos a los detalles experimentales y de forma notable en cuando a los criterios de rendimiento exigidos para autorizar el uso de los conservantes en productos de distintas categorías. A finales de 1990 se llevó a cabo una armonización internacional de los procedimientos de análisis de los conservantes entre las farmacopeas de Europa, Estados Unidos y Japón (PhEr, USP y JP) y se eliminaron muchas (aunque no todas) de las discrepancias relacionadas con los detalles experimentales. Sin embargo, persisten las diferencias en cuanto a los criterios de rendimiento y la Ph Eur suele requerir un mayor grado de inactivación microbiana para considerar satisfactorios los conservantes en comparación con la USP y la JP que, a este respecto, son muy similares.

La PhEr (2000) recomienda el uso sistemático de cuatro microorganismos, cada uno de ellos en una concentración final de 10^5-10^6 células por ml o g del producto. Los recuentos se hacen en muestras obtenidas a las 0, 6, 24 y 48 horas y a los 7, 14 y 28 días. A continuación se expondrán con más detalle varios aspectos de estos análisis.

Elección de los microorganismos estudiados y de la concentración del inóculo

Los microorganismos estudiados son las bacterias *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* (que son las utilizadas para analizar todos los tipos de productos en el análisis de la USP, pero sólo para los productos orales en el análisis de la PhEr), junto a los hongos *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (más el osmófilo *Zygosaccharomyces rouxii* en el análisis de los jarabes orales de la PhEr). La PhEr recomienda en la actualidad suplementar, en los casos adecuados, los microorganismos designados con otras cepas o especies que tengan probabilidades de contaminar al preparado. En las anteriores versiones de la USP para el análisis de conservantes se hacían recomendaciones similares, eliminadas en la versión actual (USP 2000). Un problema asociado a la adición de otros microorganismos (como los aislados en el entorno donde se fabrica el producto) es su falta de disponibilidad general, por lo que un producto determinado puede ser analizado en distintos puntos de fabricación de la misma compañía y obtener el pase en uno de ellos pero no en otro simplemente porque los microorganismos utilizados en cada sitio no eran los mismos. Se ha defendido la posibilidad de usar cepas resistentes aisladas a partir de lotes previos del producto desechado, pero ello también resulta muy problemático ya que los microorganismos pueden perder rápidamente su resistencia al conservante, a menos que se cultiven de manera sistemática en medios a los que se añada el producto en cuestión.

Las versiones anteriores de la prueba de la Farmacopea Británica (BP) recomendaban considerar la posibilidad de ampliar el periodo de muestreo más allá de los 28 días y reinocular el producto una vez terminado el primer período de 28 días. Sin embargo, estas dos prácticas se oponen al desarrollo de un análisis normalizado internacional capaz de proporcionar resultados reproducibles en distintos laboratorios; por tanto, los dos han dejado de formar parte de los actuales análisis de la PhEr y la USP.

La concentración del inóculo en 10^5-10^6 microorganismos por ml o g del preparado ha sido objeto de críticas por su falta de realismo, pues es mucho más alto de lo que sería aceptable en un producto recién fabricado. Sin embargo, se adoptó con el fin de que fuera fácil medir la disminución de 1.000 veces de la concentración de los microorganismos requerida en los conservantes de los preparados parenterales y oftalmológicos. Los microorganismos se añaden por separado a distintos envases en lugar de formar con ellos un inóculo mixto.

Inactivación del conservante

Es muy posible que la cantidad de conservante que contiene la muestra y que lleva consigo cuando se extrae del envase sea suficiente para impedir o retrasar el crecimiento de las colonias en las placas de Petri. Si la concentración del inóculo del microorganismo es inicialmente de alrededor de 10^6 células por ml o g del producto, pueden no plantearse problemas de arrastre, pues para conseguir un número de colonias que pueda contarse en una placa sería necesario un factor de dilución de 10^3 o 10^4; con esta dilución, la mayoría de los conservantes pierden su actividad. Sin embargo, cuando la proporción de células muertas en el producto es elevada, no hace falta diluirdo o la dilución ha de ser muy pequeña, por lo que el arrastre de conservante es un problema real que puede reducir aún más el recuento artificialmente. Para resolver este problema se utilizan inhibidores o antagonistas del conservante, de los que existen varios, como la glicina para los aldehídos, el tioglicolato o la cisteína para los metales pesados y las mezclas de lecitina y polisorbato 80 con o sin Lubrol W para los compuestos de amonio cuaternario, la clorhexidina y los parabenos. Russell (1981) revisó el uso de estos y otros inactivadores.

Otro método para eliminar los restos de conservante consiste en pasar la muestra del producto inoculado por una membrana a prueba de bacterias, de forma que los microorganismos supervivientes resulten retenidos y lavados sobre la superficie de la membrana y, por tanto, separados físicamente del conservante. Tras el lavado, la membrana se coloca en la superficie de un medio de agar adecuado en el que las colonias de microorganismos se desarrollan de manera habitual. Es necesario incorporar controles (validar el método) para demostrar tanto que el inactivador funciona realmente como que no es tóxico por sí mismo. Lo primero suele hacerse mezclando el inactivador con las concentraciones de conservante que es probable se arrastren, para proceder después a la inoculación a fin de demostrar que no se pierde viabilidad. Los detalles de estos métodos de validación y otros aspectos del análisis se describen con mayor detalle en otros textos (Hodges, 1999).

Otro control es el recuento viable del inóculo, que se lleva a cabo mediante dilución en agua peptonada para comprobar el número real de células introducidas en el producto. Esto es necesario porque incluso la «muestra de tiempo cero» del producto contiene células que han sido expuestas al conservante durante un corto periodo, pues en la mezcla del inóculo con el producto y la extracción posterior de la muestra se invierten unos 15 a 45 segundos. En este corto intervalo pueden morir algunas células y el recuento viable del cultivo del inóculo lo revela.

Interpretación de los resultados

La magnitud de la eliminación microbiana requerida en diversos intervalos de muestro para considerar que un conservante es aceptable para su uso en productos parenterales y oftalmológicos es mayor que la exigida para los conservantes utilizados en productos tópicos y ésta es, a su vez, mayor que la de los conservantes de los productos orales (Tabla 40.2).

En el caso de las dos primeras categorías de productos, la PhEr establece dos criterios de rendimiento alternativos designados como A y B. El criterio A expresa la eficacia recomendada que debe alcanzarse, mientras que el criterio B ha de cumplirse en casos justificados en los que no puede lograrse el criterio A debido, por ejemplo, a un mayor riesgo de reacciones adversas. La base utilizada como punto de referencia para valorar la magnitud de la muerte bacteriana es la concentración de microorganismos que se espera aparezca en el producto tras la adición y mezcla del inóculo, ***calculada a partir del recuento viable realizado en una suspensión concentrada del inóculo antes de que sea añadido al producto.*** El recuento viable en la muestra de tiempo cero extraída del producto inoculado no es el valor basal.

Valoración de los desinfectantes

A lo largo de muchos años se han descrito varios análisis para valorar la actividad de los desinfectantes. Los desarrollados durante la primera parte del siglo XX, por ejemplo las pruebas Rideal-Walker y Chick-Martin, tenían como objeto analizar los desinfectantes fenólicos utilizados contra patógenos como *Salmonella typhi*. Estas pruebas de coeficiente de fenol están pasadas de moda porque *S. typhi* no es ya endémica en Gran Bretaña y los productos fenólicos han perdido su importancia; en una revisión reciente, los fenólicos sólo constituían el 26% del total de biocidas utilizados para la desinfección del suelo

Tabla 40.2 Reducciones logarítmicas requeridas para los recuentos viables de microorganismos utilizados en los análisis de eficacia de conservantes de la Farmacopea Europea (PhEr) (2000)

Tipo de producto	Microorganismo	Criterio	6 horas	24 horas	48 horas	7 días	14 días	28 días
Parenterales y oftalmológicos	Bacterias	A	2	3				NR
	Pseudomonas aeruginosa *Staphylococcus aureus* *Escherichia coli**	B		1		3		NA
	Hongos	A				2		NA
	Aspergillus niger *Candida albicans*	B					1	NA
Tópicos	Bacterias	A			2	3		NA
		B					3	NA
	Hongos	A					2	NA
		B					1	NA
Orales	Bacterias						3	NA
	Hongos						1	NA
Preparados óticos	Bacterias		2	3				NR
Sólo en Farmacopea Británica (BP) (1998)	Hongos					2		NA

* Sólo en preparados orales.
NR, no recuperación.
NA, no aumento (véase el texto).

en las áreas de dispensación asépticas de las farmacias hospitalarias británicas (Murtough y cols., 2000).

En la segunda mitad del siglo XX se describieron otros diversos análisis que se utilizaron en Gran Bretaña y que permitian reducir el muestreo y otros problemas asociados a los primeros análisis de coeficiente de fenol; entre ellos estaban el método de Berry y Bean, el análisis British Standard 3286 para los compuestos de amonio cuaternario y el análisis de Kelsey-Sykes. Otros paises adoptaron procedimientos cuyo concepto básico era similar, pero que diferían en los detalles experimentales; por ejemplo la *American Association of Official Analytical Chemists* (1990) describió un conjunto de métodos aplicables a distintas situaciones. Reybronck (1999) ha descrito estas pruebas y otras empleadas en Reino Unido, Europa y EE.UU. En la actualidad no hay un procedimiento de análisis de los desinfectantes aplicable internacionalmente y que haya recibido una recomendación oficial, aunque en Europa se introdujo una medición de uniformidad con el establecimiento del Comité Técnico (CT) 216 del Comité Europeo de Normalización en 1990, que es el responsable de los desinfectantes y antisépticos químicos. El primer resultado del trabajo del CT 216 fue la Norma Europea BS EN 1276 (1997), dedicada a la valoración de la actividad bactericida de los desinfectantes sobre las bacterias en suspensión acuosa. En la actualidad, el CT 216 está desarrollando otros procedimientos aplicables a situaciones más específicas, por ejemplo la desinfección de superficies sólidas.

En la actualidad se usa una confusa variedad de métodos para describir y clasificar los procedimientos analíticos. En algunos casos, los análisis se clasifican según los microorganismos erradicados (bactericidas, fungicidas, virucidas, etc.), pero la más frecuente es la clasificación según el diseño del análisis, por ejemplo pruebas de suspensión, pruebas de capacidad con medición de la magnitud que el desinfectante puede soportar adiciones repetidas del microorganismo estudiado, pruebas de portador en las que el microorganismo se carga o se seca sobre un portador y pruebas de uso, cuyo objetivo consiste en simular lo mejor posible las condiciones reales de uso.

Aunque la mayoría de los análisis de suspensión de los desinfectantes tiene en común la adición de una concentración definida del microorganismo estudiado a una solución del desinfectante a una temperatura dada, a lo que sigue la valoración de la viabilidad en muestras obtenidas tras intervalos temporales adecuados, existen cuatro aspectos de los análisis de desinfectantes que merecen una mención especial:

1. Como los desinfectantes se utilizan normalmente cuando existe una cantidad importante de «suciedad» orgánica, los análisis actuales intentan siempre tener en cuenta este aspecto. Por tanto, se añaden levaduras, albúmina u otros materiales en concentraciones conocidas a la mezcla de desinfectante/microorganismo.

2. Con independencia del método usado para valorar la actividad antimicrobiana (véase más adelante), en los análisis de los desinfectantes, igual que en los de la eficacia de los conservantes, existe un principio fundamental, que es la detención de la actividad microbiana (también llamada neutralización, inactivación o cese) en la muestra cuando se retira de la mezcla desinfectante/microorganismo. Evidentemente, es imposible obtener resultados significativos cuando no se puede distinguir entre la fracción de la eliminación microbiana que sucede durante el tiempo de exposición al desinfectante y la que se debe al arrastre de desinfectante que puede actuar durante la incubación que sigue a la exposición. La verificación de que el método de inactivación del desinfectante es efectivo y de que los productos químicos neutralizadores utilizados no son tóxicos por sí mismos para el microorganismo estudiado es una parte fundamental del análisis.
3. La diferencia fundamental entre los métodos utilizados en los análisis de desarrollo reciente (como la BS EN 1276) y muchos de los anteriores a 1980 es la valoración de la viabilidad. El método más simple para ello, que era el que se utilizaba por ejemplo en los análisis Rideal-Walker y Kelsey-Sykes, consiste en transferir la muestra desde la mezcla de desinfectante/microorganismo a un volumen conocido del medio líquido neutralizante, incubar y examinar el crecimiento (midiendo la turbidez). Este procedimiento tiene el defecto intrínseco de que el crecimiento en el medio líquido puede deberse a la presencia de pocas o muchas células supervivientes. Así pues, es posible que el desinfectante mate a una elevada proporción del inóculo en un corto período de tiempo, pero permita vivir a una pequeña fracción de células, posiblemente mutantes, que tienen una resistencia atípica. En este caso, se correrá el riesgo de rechazar al desinfectante por actividad insuficiente, aunque haya provocado una muerte inicial de microorganismos rápida y amplia. Por ello, en los análisis de desinfectantes y de eficacia de los conservantes se ha generalizado un diseño muy similar, que en ambos casos utiliza métodos de recuento para valorar la supervivencia del microorganismo, aunque en el caso de los desinfectantes el período de muestreo es de minutos u horas y en el de la eficacia de los conservantes, de 28 días.
4. Cuando se utiliza el recuento viable para valorar la supervivencia de los microorganismos estudiados, la estrategia lógica es la adopción de criterios de rendimiento de los desinfectantes basados en la reducción exigida del número de microorganismos supervivientes, igual que en los análisis de los conservantes. Esto ha hecho que se popularice el llamado principio analítico 5-5-5, en el que se exponen por separado cinco microorganismos al desinfectante durante 5 minutos y se considera que el resultado es satisfactorio cuando se observa una reducción de logaritmo 5 del número de viables (caída de 10^5 del número de células viables/ml) en cada caso. Éste es el principio adoptado por la BS EN 1276, si bien el número de cepas bacterianas recomendado para los estudios habituales es de 4, aunque con la opción de suplementar los microorganismos habituales con otros más pertinentes en relación con el uso previsto del desinfectante en cuestión.

CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE LOS MATERIALES FARMACÉUTICOS

Productos no estériles

Los productos farmacéuticos no estériles difieren de los estériles en que se permite que contengan algunos microorganismos, pero la Farmacopea Europea (1997) especifica en su sección 5.1.4 las concentraciones máximas aceptables en los distintos tipos de productos y las especies de microorganismos que no están permitidas en absoluto (Tabla 40.3). La farmacopea estadounidense, entre otras, también establece especificaciones similares.

La calidad microbiológica exigida en un medicamento no puede lograrse aplicando un proceso antimicrobiano (calentamiento, radiación, etc.) en el paso final de la producción por dos razones: la primera es que las autoridades que han de otorgar la licencia no aceptan un sistema en el que se utilicen materiales iniciales de mala calidad para fabricar los productos y que al final de la producción se intente «limpiarlos» y la segunda, que algunos productos no soportarían estos tratamientos antimicrobianos: así, el calentamiento de una emulsión puede hacer que se disocie o que forme una crema. Por tanto, el método más fiable para asegurar que los medicamentos fabricados cumplen las especificaciones de la farmacopea consiste en garantizar que los materiales iniciales son de buena calidad y que los procedimientos de fabricación se ajustan a las normas establecidas en las *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (1997)*.

En estas normas está implícito el principio de que la magnitud de la contaminación de un producto originada a partir del entorno de fabricación y el personal de producción debe ser sometida a monitorizaciones y controles regulares.

Control ambiental

El control ambiental suele hacerse mediante una vigilancia regular de los niveles de contaminación microbiana de la atmósfera, de las partículas sólidas y, con menos frecuencia, del personal de las áreas de produc-

Tabla 40.3 Especificaciones de la Farmacopea Europea (2000) para la calidad microbiológica de los productos farmacéuticos*

Categoría de producto	Especificación cuantitativa	Microorganismos de ausencia obligada
Preparados tópicos y respiratorios no estériles	• No más de 10^2 bacterias y hongos aerobios por g o ml • No más de 10^1 enterobacterias y algunas otras bacterias gramnegativas por g o ml	• *Pseudomonas aeruginosa* • *Staphylococcus aureus*
Preparados orales y rectales	• No más de 10^3 bacterias aerobias por g o ml • No más de 10^2 hongos por g o ml	• *Escherichia coli*
Preparados orales que contienen materias brutas de origen natural en las que no es posible un tratamiento antimicrobiano previo	• No más de 10^4 bacterias aerobias y no más de 10^2 hongos por g o ml • No más de 10^2 enterobacterias y algunas otras bacterias gramnegativas por g o ml	• *Salmonella* • *Escherichia coli* • *Staphylococcus aureus*
Infusiones medicinales preparadas con agua hervida	• No más de 10^7 bacterias aerobias y no más de 10^5 hongos por g o ml • No más de 10^2 *Escherichia coli* por g o ml	
Otros productos medicinales de origen vegetal	• No más de 10^5 bacterias aerobias y no más de 10^4 hongos por g o ml • No más de 10^3 enterobacterias y algunas otras bacterias gramnegativas por g o ml	• *Escherichia coli* • *Salmonella*

* Excluyendo los parches transdérmicos.

ción. El agua utilizada para la limpieza de los suelos, los bancos y el equipo (distinta del agua que se incorpora al producto) puede considerarse como parte de la vigilancia ambiental, aunque aquí no se tendrá en cuenta, ya que los procedimientos para el recuento de microorganismos en el agua se describirán más adelante.

El control atmosférico se hace, en la mayoría de los casos, mediante placas fijas que son simplemente placas de Petri que contienen un medio adecuado para el crecimiento de bacterias, hongos o ambos, por ejemplo agar soja triptona, que se exponen a la atmósfera durante periodos que suelen oscilar entre 1 y 4 horas. Los microorganismos del aire pueden encontrarse en forma de células aisladas, por ejemplo las esporas de los mohos, pero lo más frecuente es que estén unidos a partículas de polvo, por lo que estos microorganismos (cuando el medio de cultivo es adecuado) crecerán formando colonias visibles durante la incubación, cuando las partículas de polvo se hayan asentado en la superficie del agar. Como es lógico, el recuento de colonias de las placas dependerá de:

- La duración de la exposición.
- El grado de turbulencia del aire, que determina el volumen de aire que pasa sobre las placas.
- El nivel intrínseco de contaminación atmosférica (microorganismos por litro de aire) que, a su vez, suele reflejar el número y actividad del personal, ya que las escamas cutáneas que se desprenden de los trabajadores suelen ser la fuente más importante de contaminantes atmosféricos.

El inconveniente de las placas fijas es que no es posible establecer una relación directa entre el recuento de colonias y el volumen de aire. Esta limitación se evita con los métodos de muestreo activo, en los que se dirige o se hace impactar un volumen conocido de aire sobre la superficie del agar. Estos métodos y los equipos disponibles para el muestreo activo fueron revisados recientemente por Baird (2000).

El muestreo de las superficies y equipos se hace en la mayoría de las ocasiones con torundas o usando placas de recuento (también conocidas como placas RODAC, *replicate organism detection and counting*. El roce de un área conocida de un banco, suelo o equipo con una torunda empapada de medio de cultivo es el método más adecuado para las superficies irregulares. Los microorganismos recogidos con la torunda pueden contarse una vez dispersados, mediante agitación, en un volumen conocido de medio de suspensión, aunque no es fácil cuantificar la proporción de microorganismos totales extraídos de la superficie barrida o la proporción que se dispersa en el disolvente. Esta segunda limitación se soslaya usando placas de contacto, que son placas de Petri de diseño especial que se llenan con cierto exceso de agar fundido que, al asentarse, forma una superficie convexa que sobresale por encima de la placa. Cuando ésta se invierte sobre la superficie a estudiar, los microorganismos pasan directamente al agar.

El muestreo del personal que interviene en la fabricación suele hacerse tomando muestras de la ropa, las mascarillas faciales o, lo que es más frecuente, de los

guantes. La frase usada para describir el proceso por el que un trabajador gira la superficie de cada dedo cubierta por el guante sobre un medio sólido adecuado en una forma similar a la que se utiliza para tomar las huellas dactilares es «toques de dedo». La toma de muestras en los trabajadores con métodos distintos al toque de dedo es rara, sobre todo fuera de las áreas de fabricación asépticas.

Recuento de microorganismos en los productos farmacéuticos

La mayoría de los materiales farmacéuticos no elaborados están contaminados por microorganismos. Los niveles de contaminación suelen depender de la procedencia de estos materiales y así, los productos «naturales» derivados de animales, vegetales o minerales de minas como el caolín o el talco, sufren una contaminación más fuerte que los materiales sintéticos cuya carga microbiana se ha reducido a causa del calor, los pH extremos o los disolventes orgánicos usados durante su fabricación. A menudo, la determinación de la carga biológica de estos materiales es fácil y se utilizan para ello los recuentos viables descritos en el Capítulo 41, sin modificaciones. A veces, la naturaleza física de los materiales originales hacen que ello sea imposible o muy difícil y así sucede a menudo con los productos fabricados terminados como los medicamentos, en los que se plantean problemas de dispersión, sedimentación o viscosidad. Por tanto, para reducir los errores es necesario recurrir a modificaciones de los procedimientos habituales de recuento viable. A continuación se describirán algunas de estas modificaciones y las circunstancias que las hacen necesarias.

Concentraciones muy bajas de microorganismos en las soluciones acuosas. La fiabilidad del cálculo de la concentración de células viables disminuye mucho cuando se basa en el recuento de colonias que se encuentran en número muy inferior a 10-15 por placa de Petri. Cuando se utiliza un método de propagación en superficie, rara vez es posible colocar más de unos 0,5 ml de líquido en la superficie del agar que contiene una placa de Petri convencional, ya que este material no empapa con facilidad. Con el método de vertido en placa pueden utilizarse 1 ml o más, pero llega un momento en el que el volumen de la muestra diluye de forma significativa el agar y los elementos nutritivos. Por tanto, cuando se utiliza una técnica de placas convencional, la concentración más baja que puede detectarse sin dificultad es del orden de 10-50 células/ml. Si la concentración celular es menor, habrá que pasar una cantidad conocida de líquido (10-100 ml o más) a través de una membrana de filtración con poros de un tamaño suficientemente pequeño como para que las bacterias queden retenidas en ellos. A continuación, la membrana se coloca sobre la superficie de agar de una placa de Petri con la parte que contiene a los microorganismos hacia arriba y se incuba sin invertirla. Gracias a la difusión de los nutrientes a través de la membrana, las colonias crecen sobre su superficie de la manera habitual. La inclusión de una almohadilla empapada de medio entre la membrana y el agar facilita la difusión. Es importante asegurarse que toda la membrana está en contacto con la almohadilla o el agar ya que, de lo contrario, las zonas sobreelevadas se secarían y en ellas no crecerían colonias.

Sólidos insolubles. Los sólidos insolubles deben suspenderse en un medio que permita una dispersión uniforme y una humidificación adecuada del material suspendido. A menudo se utilizan un medio líquido nutritivo, agua peptonada o una solución salina tamponada, a los que se incorpora un agente tensioactivo en concentración baja para facilitar la humidificación (p. ej., polisorbato 80 [0,01% a 0,05%]). La suspensión en agua destilada conlleva el riesgo de producir una alteración osmótica de las células sensibles y reducir el recuento, por lo que conviene evitarla. Una vez obtenida la suspensión, existen dos opciones que dependen de la naturaleza y la concentración del material suspendido.

La primera consiste en extraer una muestra de la suspensión mezclada, diluirla si es necesario y sembrarla en un medio adecuado usando un método de vertido o propagación en placa. Si la concentración del material suspendido es baja, quizá se vean con claridad las colonias en desarrollo, pero las concentraciones elevadas pueden enmascarar las colonias y hacer imposible el recuento. La alternativa consiste en desalojar a las células microbianas del sólido al que están fijadas, dejando que éste sedimente y después tomar una muestra del sobrenadante. Los métodos de extracción consisten en una agitación manual enérgica o el uso de un agitador mecánico o de un instrumento diseñado con este fin, por ejemplo el aparato de Colworth, en el que la suspensión acuosa se introduce en una bolsa estéril sellada que se somete a agitación repetida por medio de palas recíprocas. El uso de ultrasonidos para desalojar a las células puede dañarlas o lisarlas.

Cuando se considera que el material suspendido no posee actividad antimicrobiana, es probable que el método más fiable y fácil sea la siembra en la placa de la «suspensión total». La estrategia alternativa de obtener las muestras del sobrenadante implica que se admite que todas las células se han separado del sólido, pero este aspecto debe confirmarse con estudios de control (validación) en los que se deseque artificialmente sobre muestras estériles del material una cantidad conocida de microorganismos similares. El segundo método también se basa en una sedimentación del sólido suficientemente rápida como para que las bacterias se separen y permanezcan en la solución acuosa superior. Si el tamaño de las partículas de toda o parte de la muestra es similar al de las bacterias, las levaduras o los mohos, es decir, alrededor de 1-5 μm, no será fácil lograr la separación.

Aceites y pomadas hidrófobas. Estos materiales no suelen sufrir una fuerte contaminación debido a su natura-

leza anhidra, ya que los microorganismos no se multiplican sin agua. Por tanto, los microorganismos que puedan contener los productos grasos suelen proceder de la contaminación atmosférica, del equipo utilizado para su fabricación y de los envases de almacenamiento. Para hacer recuentos viables de una muestra de aceite hay que obtener una emulsión o solución, sin ayuda de un calor excesivo ni de ningún agente que pueda matar a las células.

Las emulsiones de aceite en agua pueden hacerse usando un agente tensioactivo adecuado; en general, la actividad antimicrobiana de los emulsificadores no iónicos es escasa. La proporción de agente tensioactivo se determina de forma experimental, haciendo además análisis de validación para confirmar que el agente tensioactivo no es, por sí mismo, tóxico para las especies que habitualmente contaminan la muestra en cuestión; Millar (2000) describió el uso de hasta 5 g de polisorbato 80 añadido a una muestra de 10 g. Si es necesario, esta emulsión puede diluirse en agua o una disolución de sales tamponadas y partes alícuotas de ella se colocan en un medio de agar de la forma habitual. También es posible disolver el aceite en un disolvente estéril no tóxico y hacerlo pasar por un filtro de membrana. Por ejemplo, los procedimientos analíticos de las farmacopeas recomiendan el isopropil miristato como disolvente de materiales anhidros, aunque este producto puede matar una fracción significativa de células de algunas especies sensibles, incluso aunque la exposición sea de sólo unos pocos minutos.

Cremas y lociones. La emulsiones de aceite en agua no suelen plantear problemas, ya que son miscibles en agua y, por tanto, fáciles de diluir. Sin embargo, las cremas de agua en aceite no son miscibles y no son susceptibles de siembra directa, porque las bacterias pueden quedar atrapadas en las gotitas de agua suspendidas en una capa de aceite sobre la superficie del agar. Estas bacterias tienen pocas probabilidades de formar colonias porque la difusión de los elementos nutritivos a través del aceite puede no ser suficiente. En estos casos, lo mejor es diluir la crema y dispersarla en un medio acuoso y filtrarla por una membrana o convertirla en un preparado de aceite en agua y proceder al recuento mediante los métodos de siembra habituales.

Es probable que el mejor procedimiento consista en diluir y emulsionar la crema en un medio líquido que contenga Lubrol W, polisorbato 80 o Triton X 100, aunque puede bastar con añadir alrededor de 0,1 g de la muestra de la emulsión de agua en aceite a 25 g de isopropil miristato y proceder a su filtrado en membrana.

Detección de microorganismos peligrosos específicos

Además de establecer límites para la concentración máxima aceptable de microorganismos en distintos materiales, las farmacopeas suelen especificar aquellos microorganismos que no deben existir en absoluto. En la práctica, esto significa que los métodos de detección descritos en las farmacopeas deben aplicarse a un peso conocido de material (en general, 1-50 g) y que la muestra cumplirá la especificación si en las placas de cultivo no aparecen microorganismos que se adaptan a las descripciones de los textos de referencia sobre los gérmenes excluidos. Los métodos típicos de las farmacopeas consisten en fases preliminares en las que se utilizan medios de cultivo líquidos selectivos diseñados para aumentar la concentración del microorganismo en cuestión (microorganismo «diana») a fin de facilitar su detección. También existen análisis bioquímicos suplementarios que se utilizan para ***confirmar*** la identidad de cualquier microorganismo aislado que tenga el aspecto típico de los microorganismos diana.

Tanto en la PhEr (2000) como en la USP (2000) se describen análisis para la detección de *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* y salmonelas; además, la PhEr recoge un análisis para clostridios, aunque rara vez se aplica a materiales distintos de los minerales extraídos de minas, por ejemplo talco y bentonita. El objetivo de estos análisis son los cuatro microorganismos comunes a las dos farmacopeas a causa de su potencial para provocar infecciones, aunque también pueden ser contaminantes comunes de los productos objeto de los análisis, o su presencia puede indicar la calidad del material original o del preparado terminado. Por ejemplo, *E. coli* es un residente natural del intestino de los mamíferos, por lo que su presencia en materiales como la gelatina (procedente de los mataderos) indicaría una calidad inaceptable. La fuente más probable de *Staphylococcus aureus* en un medicamento manufacturado es el personal de producción, por lo que la confirmación de este origen sería una indicación de la necesidad de mejorar las normas de fabricación. En general, los análisis se aplican a los materiales farmacéuticos no elaborados de origen «natural», por ejemplo carbohidratos, derivados celulares, gomas y productos vegetales. Además, es necesario que los productos tópicos estén libres tanto de *Pseudomonas aeruginosa* como de *Staphylococcus aureus*. En la Tabla 40.4 se resumen los esquemas analíticos de la PhEr (2000) para los cuatro microorganismos de interés principales. Estos esquemas se describen con mayor detalle en otro texto, acompañados de imágenes fotográficas del aspecto típico de los microorganismos en cuestión (Hodges, 2000).

Análisis microbiológicos de las vitaminas del grupo B

Los análisis microbiológicos de las vitaminas del grupo B se llevan a cabo con técnicas similares a los análisis de turbidimetría de los antibióticos (véase antes). A este fin, se utiliza un medio de cultivo adecuado para el microorganismo estudiado, salvo por el hecho de que se omite la vitamina en cuestión. La

Tabla 40.4 Procedimientos recomendados por la PhEr (2000) en los análisis de los microorganismos especificados

	Microorganismo				
Medio	*Escherichia coli*	*Salmonellae*		*Pseudomonas aeruginosa*	*Staphylococcus aureus*
Líquido enriquecido	Caldo de MacConkey	Tetratiolato bilis Caldo verde brillante		Caldo digerido de caseína soja (caldo soja triptona)	Caldo digerido de caseína soja (caldo soja triptona)
			Aspecto		
Medios de agar (prueba principal)	Agar de MacConkey (aspecto: colonias sonrosadas con precipitación de bilis por producción de ácido)	Agar desoxicolato citrato	Colonias amarillas con centro gris o negro	Crecimiento en agar cetrimida	Agar de Baird-Parker (colonias negras con un estrecho halo opaco y por fuera áreas aclaradas)
		Agar xilosa lisina desoxicolato (XLD) y	Colonias sonrosadas de centro negro		
		Agar verde brillante	Colonias sonrosadas		
Resultado(s) de las pruebas secundarias que confirman la presencia del microorganismo en cuestión	Producción de indol a 44 °C	Reacciones características de *Salmonella* en agar triple, azúcar, hierro y otros estudios bioquímicos o serológicos	Precipitado negro de sulfuro de hierro Fondo (bajo la superficie) amarillo (ácido) con pendiente (superficie) sonrosada (alcalina)	Ausencia de crecimiento a 41-43 °C	Pruebas de coagulasa o desoxirribonucleasa positivas

magnitud del crecimiento bacteriano en el medio es directamente proporcional a la cantidad de patrón de referencia o de vitamina en estudio añadida. Es importante seleccionar un microorganismo que tenga una necesitad absoluta de la sustancia problema y que no pueda obtenerla mediante el metabolismo de otros componentes del medio; en consecuencia, suelen utilizarse especies de *Lactobacillus*. Debe evitarse que haya «arrastre» de vitamina en el medio de cultivo, pues ello produciría cierto crecimiento, incluso sin adición del producto investigado. El crecimiento puede medirse con métodos turbidimétricos o comprobando la producción de ácido a partir de los azúcares.

Igual que la HPLC se ha convertido en el método favorito para los análisis de los antibióticos, también es el método de elección para el análisis de las vitaminas del grupo B. No obstante, todavía se siguen utilizando los métodos turbidimétricos, por ejemplo cuando surgen problemas insolubles sobre la resolución de los muchos picos que pueden aparecer en una cromatografía de HPLC efectuada con un producto multivitamínico (que puede contener hasta 10 o más ingredientes activos más los excipientes, todos los cuales pueden producir interferencias en el análisis). En Hewitt y Vincent (1989) pueden encontrarse más detalles sobre los análisis de las vitaminas.

Productos estériles

Por definición, los productos estériles no deben contener microorganismos y es importante saber que se trata de un requisito absoluto. Por tanto, la presencia de una sola célula microbiana superviviente basta para hacer que el producto no sea estéril; no existe un nivel de supervivientes que sea tan pequeño como para ser considerado despreciable y, por tanto, aceptable.

El componente más importante de la garantía de calidad microbiológica aplicada tradicionalmente a los productos estériles es, claro está, el análisis de esterilidad propiamente dicho. En esencia, es muy sencillo: se añade una muestra del material a analizar a un medio de cultivo, se incuba y se comprueba la existencia de signos de crecimiento. Si existe crecimiento, se supondrá que la contaminación procede de la muestra que, por tanto, no pasará la prueba. Sin embargo, las limitaciones de este enfoque tan simplista se fueron haciendo cada vez más evidentes a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, lo que llevó a una creciente conciencia de que ciertos productos contaminados podrían pasar el análisis y que otros, estériles, podían no pasarlo (debido a la contaminación introducida durante el propio proceso analítico). Por todo ello, resulta imposible confiar sólo en este análisis como garantía de esterilidad y en la

actualidad esta garantía se obtiene mediante un seguimiento estricto de normas de alta calidad a lo largo de todo el proceso de fabricación. Ello significa:

1. Adopción de las especificaciones más altas posibles de calidad microbiológica de los materiales no procesados. La razón es que los procesos de esterilización suelen ser tanto más eficaces cuanto menores son las concentraciones de los microorganismos a matar o a eliminar (biocarga). Los procedimientos utilizados para determinar la biocarga se describen en el Capítulo 39 y en secciones anteriores de este capítulo.
2. Aplicación rigurosa de los procedimientos de control ambiental (descritos antes) a lo largo de la fabricación, con límites más estrictos para las cantidades aceptables de microorganismos que los aplicados durante la fabricación de productos no estériles.
3. Procedimientos de validación completos cuando se diseñan los procesos de esterilización, junto con un control regular durante todas las fases del proceso de fabricación del producto. La validación inicial pretende demostrar que se han logrado unas condiciones de esterilización adecuadas durante la carga y comprenden amplios análisis con termoacopladores, dosímetros de radiación e indicadores biológicos (véase más adelante).

Las farmacopeas y las autoridades reguladoras exigen que el nivel de garantía de esterilidad para los productos esterilizados acabados sea de 10^{-6} o superior. Esto significa que la probabilidad de que un producto seleccionado al azar a partir de un lote no sea estéril debe ser inferior a 1 en 1 millón. En el caso de algunos productos esterilizados en su terminación, el nivel de garantía de esterilidad (NGE) puede demostrarse sencillamente en relación con los datos obtenidos de las biocargas, el control ambiental y la vigilancia de los procedimientos de esterilización durante la fabricación. En estos casos no es necesario proceder a análisis de esterilidad, por lo que se omite; para describir la aprobación de los preparados con destino al mercado o el uso en estas circunstancias se utiliza el término «liberación paramétrica».

Control de la esterilización

El control de la esterilización puede hacerse con métodos físicos, químicos o biológicos. El paradigma de los métodos físicos es el termoacoplamiento, que se efectúa de manera sistemática en distintas localizaciones en el interior de una carga de autoclave. Los indicadores químicos actúan mediante el cambio de color tras una exposición a un proceso de esterilización por calor. Los indicadores biológicos consisten en preparaciones de esporas de especies de *Bacillus* que muestran el mayor grado de resistencia al agente esterilizante en cuestión. El fundamento básico de su uso es que si estas esporas se exponen al proceso de esterilización y no sobreviven, podrá admitirse que todos los demás microorganismos habituales también han perecido y que el proceso es seguro. Para controlar los procesos de esterilización con autoclave, peróxido de hidrógeno gaseoso o ácido peracético se utilizan esporas de *Bacillus stearothermophilus*, mientras que en los métodos de calor seco, óxido de etileno y formaldehído en chorro a baja temperatura se utiliza *Bacillus subtilis* var. *niger* y en los procesos de esterilización con radiación, *Bacillus pumilus*.

Estos indicadores biológicos se emplean de manera regular para validar un proceso de esterilización que se está desarrollando para un nuevo producto o cuando se prueba un nuevo autoclave, pero son menos frecuentes en la vigilancia habitual durante la fabricación de los productos. Las esporas tienen la ventaja de que son fáciles de producir, purificar y desecar sobre un portador inerte, que a menudo es una tira o disco de papel absorbente o un soporte de plástico o metal. La resistencia de las esporas a los agentes esterilizantes debe ser controlada con cuidado, por lo que son esenciales unos procesos rigurosos de normalización de la producción seguidos del cumplimiento de las condiciones de conservación correctas y de las fechas de caducidad.

Análisis de esterilidad

Baste aquí con repetir que el análisis es en realidad el de ausencia de contaminación grosera por microorganismos fáciles de cultivar y que no permite proporcionar una garantía de esterilidad a todas las muestras que lo pasan.

Los detalles experimentales de estos procesos se describen en la PhEr (2000), por lo que en esta sección sólo se tratarán las características principales del análisis, con consideraciones más detalladas sobre los aspectos prácticos más importantes o problemáticos.

Como es obvio, es importante que los materiales en los que se va a analizar la esterilidad no sufran contaminaciones procedentes de los operadores o del ambiente durante la realización del análisis. Por ello, estas pruebas deben llevarse a cabo en laboratorios adecuados y por personal competente y experto. Las consecuencias de registrar un resultado incorrecto relacionado con la esterilidad pueden ser muy graves. Si un material que era *realmente* estéril no pasa el control, tendrá que ser reesterilizado o, lo que es más probable, desechado, con las consiguientes implicaciones de costes. Por otra parte, si un lote contaminado pasa el análisis de esterilidad y llega a ser usado, constituirá, obviamente, un importante peligro para la salud. Por estas razones, los procedimientos de análisis de la esterilidad han mejorado mucho en los últimos años y las autoridades sanitarias contemplan muy seriamente los posibles fallos. Si un producto no pasa el control, significa que estaba *realmente* contaminado, en cuyo caso los procedimientos de fabricación son claramente inadecuados o que el producto era realmente estéril y que lo que ha fallado es el

procedimiento analítico. En todo caso, no es posible tomar a la ligera un fracaso.

Los análisis de esterilidad pueden llevarse a cabo en salas limpias o en cabinas de flujo laminar que proporcionan una atmósfera de grado A según la definición de las *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors* (1997). Sin embargo, cada vez es más frecuente hacer estos análisis en una cámara aislante que separa físicamente al operador de los materiales a analizar y reduce la incidencia de resultados positivos falsos debidos a contaminaciones extrañas introducidas durante la realización del propio análisis. Estas cámaras son similares a una caja de guantes y consisten en una cabina (sostenida por unas patas o un armazón) de amplitud suficiente para que el operador, que está cubierto por un capuchón transparente de plástico flexible moldeado que forma la base de la cabina, trabaje en ella sentado o de pie.

Los análisis de esterilidad pueden hacerse de dos formas. El método de inoculación directa implica la extracción de una muestra del producto a analizar y su paso por distintos medios de cultivo en los que es previsible crezcan los posibles microorganismos contaminantes. Tras la incubación, se examina el medio para comprobar la presencia de crecimiento y, en el caso de que así sea, se considera que el producto puede no ser estéril. No es seguro que el producto esté contaminado porque el microorganismo que crece puede proceder del operador o encontrarse ya presente en el medio en el que se sembró la muestra, es decir, que el medio utilizado para el análisis no fuera realmente estéril. Por tanto, al hacer un análisis de esterilidad es necesario incluir controles que indiquen la probabilidad de que la contaminación proceda de estas fuentes. El tamaño y el número de muestras a estudiar se describen en la PhEr (2000).

Una vez más, es necesario inactivar cualquier sustancia antimicrobiana que pueda contener la muestra y que puede consistir en el propio fármaco activo, por ejemplo un antibiótico, o en el conservante de un colirio o de una inyección multidosis. Para neutralizar las sustancias antimicrobianas pueden añadirse al medio líquido activadores adecuados, pero a veces no se dispone de ellos, sobre todo en el caso de los antibióticos, con excepción de las β-lactamasas que hidrolizan las penicilinas y las cefalosporinas. Este problema puede solucionarse usando una técnica de filtración con membrana, método que sólo puede aplicarse a la soluciones acuosas u oleosas que atraviesan una membrana de poros lo bastante pequeños como para retener a las bacterias. La membrana y las bacterias en ella retenida se lavan con una solución salina isotónica que debe eliminar todos los vestigios de sustancias antimicrobianas y después cultivarse en el medio de cultivo líquido adecuado. Sin duda, este método es preferible a la inoculación directa, pues permite neutralizar con mayor eficacia las sustancias antimicrobianas.

Los sólidos pueden disolverse en un disolvente adecuado; casi siempre se utiliza agua, ya que la mayoría de los demás disolventes habituales tienen actividad antimicrobiana. Si no se dispone de un disolvente adecuado, la única alternativa será utilizar un método de dilución en medio líquido. Si no existe un inactivador específico de las sustancias antimicrobianas que pueda contener el sólido, la única posibilidad factible será su dilución hasta que la concentración de dicha sustancia sea ineficaz, usando un gran volumen de medio.

Los controles de los análisis de esterilidad son especialmente importantes, ya que un control incompleto puede dar lugar a resultados erróneos. Si no se neutraliza por completo un conservante, los contaminantes de un lote podrán pasar inadvertidos y, más tarde, provocar infecciones cuando el producto se introduzca en el organismo.

La PhEr (2000) recomienda establecer cuatro controles. El llamado análisis de promoción del crecimiento consiste, simplemente, en añadir un inóculo pequeño (10-100 células o esporas por envase) de un microorganismo adecuado en el medio utilizado para el análisis para demostrar que éste puede sostener el crecimiento de los contaminantes habituales para los que está diseñado. Las tres bacterias aerobias utilizadas son *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, la bacteria anaerobia es *Clostridium sporogenes* y los hongos, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. No se incluyen microorganismos que necesiten nutrientes especiales, como sangre, leche o suero; por tanto, además de las omisiones más obvias como los virus, estos microorganismos no se detectan en los análisis de esterilidad sistemáticos, pues las condiciones de cultivo no son las adecuadas. Por otra parte, es imposible diseñar un medio universal, pero se considera muy probable que los procedimientos de esterilización capaces de destruir a las bacterias formadoras de esporas y a otros contaminantes habituales también erradiquen a otros patógenos más delicados, como los estreptococos y las especies de *Haemophilus*, que serían detectados con mayor fiabilidad en medios con sangre. Sin embargo, este argumento no abarca la posibilidad de que estos patógenos penetren en el producto, quizá por un defecto de sellado o de envasado, una vez que el proceso de esterilización se haya llevado a cabo, por lo que no son detectados en el análisis de esterilización.

El segundo control (análisis de validación) tiene por objeto demostrar que todos los conservantes y sustancias antimicrobianas han sido neutralizados eficazmente. Para ello se requiere la adición, como antes, de microorganismos a los envases de los distintos medios, pero además también hay que añadir muestras del material a analizar para que la concentración sea la misma que en el análisis propiamente dicho. Para que un análisis de esterilidad sea válido en su conjunto, todos los envases de estos controles deben demostrar el crecimiento del microorganismo.

También hay que incubar varios tubos de los diversos medios en el momento en el que son recibidos por el operador. Si los tubos no se han abierto pero muestran

signos de crecimiento tras la incubación, estará claro que la contaminación procede del propio medio. Esto es muy raro, pero teniendo en cuenta el pequeño aumento de costes y de trabajo que supone, merece la pena incluir este tipo de control.

En el programa de vigilancia regular de los laboratorios donde se hace el análisis puede incluirse un control para comprobar la probabilidad de que la contaminación del análisis proceda de ese lugar. La PhEr 2000 recomienda el uso de «preparados conocidos como estériles», que pueden utilizarse para comprobar si el estado del laboratorio y la técnica del operador son correctos. Estos productos, idénticos a los de la muestra a analizar, se manipulan igual que las muestras. Si, tras la incubación, se observan signos de crecimiento microbiano en los medios que contienen estos «estériles conocidos», la conclusión será que la contaminación se produce durante el propio proceso analítico.

Algunos productos plantean dificultades especiales en los análisis de esterilidad debido a su tamaño o forma como, por ejemplo, los apósitos quirúrgicos y los dispositivos médicos. La mejor forma de superar estos problemas consiste en analizar la muestra completa en lugar de intentar extraer una porción de ella. Por ejemplo, las grandes bolsas de plástico transparente que se esterilizan con radiación y que pueden utilizarse para cubrir todo el aparato médico o un rollo o paquete completo de apósitos pueden introducirse por completo en el medio de cultivo. Este método sólo es válido cuando el medio de cultivo abarca a la totalidad de la muestra ya que, de lo contrario, existe la posibilidad de que las esporas de bacterias aerobias atrapadas en ella no crezcan porque no disponen del oxígeno suficiente. Este método tiene la ventaja de que supone una técnica más rigurosa, debido a la gran cantidad de muestra utilizada. En cuanto a los apósitos, también permite reducir el riesgo de contaminación introducida por el operador en comparación con el método alternativo, que requeriría la extracción de muestras representativas de distintas zonas del rollo o paquete.

El último aspecto del análisis que merece un comentario es la interpretación de los resultados. Si existen indicios de que alguna de las muestras analizadas está contaminada, el lote completo no pasará el análisis. Sin embargo, si existen pruebas convincentes de que el análisis resultó inválido porque el laboratorio, el procedimiento o los medios de cultivos no eran adecuados, se permite una sola repetición del análisis, lo que contrasta con los protocolos previos de las farmacopeas que, en determinados casos, permitían dos repeticiones.

Análisis de endotoxinas y pirógenos

Se trata de un aspecto de la contaminación microbiana de los medicamentos que normalmente no se considera como parte de la microbiología, pero que se estudiará aquí porque los pirógenos son casi siempre productos del crecimiento microbiano. Un pirógeno es una sustancia que produce una elevación de la temperatura (pirexia) cuando se inyecta a un paciente. Los lipopolisacáridos que forman parte de la pared celular de las bacterias gramnegativas se llaman endotoxinas y son los pirógenos más frecuentes (si bien cualquier otra sustancia que produzca un aumento de la temperatura corporal puede clasificarse en este mismo grupo). Las células bacterianas pueden ser pirógenas incluso después de muertas y fragmentadas, por lo que una solución o un material que pasa el análisis de esterilidad no necesariamente pasará también el de pirógenos. La consecuencia es que cuanto más contaminada con bacterias esté una inyección acuosa durante su fabricación, mayor será la probabilidad de que contenga pirógenos al final del proceso.

Para detectar los pirógenos se utilizan dos procedimientos principales. El método tradicional requiere la administración de una muestra a conejos de laboratorio cuya temperatura corporal se controla durante un período posterior. El otro procedimiento, que es con mucho más utilizado, consiste en usar el análisis *Limulus Amoebocyte Lysate Test* (LAL), en el que las muestras que contienen pirógenos inducen la formación de un gel en el producto de la lisis de los amebocitos del cangrejo herradura gigante *Limulus polyphemus*. La descripción detallada del análisis de endotoxinas escapa al ámbito de este capítulo pero puede revisarse en Weary (1996), donde se describen tanto el LAL como la prueba con conejos.

REFERENCIAS

AOAC (Association of Official Analytical Chemists) (1990) Disinfectants. In: *Official Methods of Analysis*. AOAC Inc. Arlington. Ch 6, 133–146.

Baird, R.M. (2000) Sampling. In: Baird R M, Hodges N A, Denyer S.P. *Handbook of Microbiological Quality Assurance*. Taylor & Francis, London, 22–37.

BS EN 1276 (1997) Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic and institutional areas. British Standards Institute, London.

European Pharmacopoeia (2000) 3rd edn. Council of Europe, Strasbourg, pp. 259–260.

Hewitt, W., Vincent, S. (1989) *Theory and Application of Microbiological Assay*, Academic Press, London.

Hodges, N.A. (2000) Pharmacopoeial methods for the detection of specified microorganisms In: Baird, R.M., Hodges, N.A., Denyer, S.P. *Handbook of Microbiological Quality Assurance*. Taylor & Francis, London, 86–106.

Hodges, N.A. (1999) Assessment of preservative activity during stability studies. In: Mazzo D J (ed) *International Stability Testing*. Interpharm Press, Buffalo Grove, US 161–192.

Millar, R. (2000) Enumeration In: Baird, R.M., Hodges, N.A., Denyer, S.P. *Handbook of Microbiological Quality Assurance*. Taylor & Francis, London, 54–68.

Murtough, S.M., Hiom, S.J., Palmer, M., Russell, A.D. (2000) A survey of disinfectant use in hospital pharmacy aseptic preparation areas. *Pharm. J.* **264**, 446–448.

Reybrouck, G. (1999) Evaluation of the antibacterial and antifungal activity of disinfectants. In: Russell, A.D., Hugo, W.B. and Ayliffe, G.A.J. (eds) *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*, 3rd edn. Blackwell Science, Oxford, 124–144.

Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (1997) HMSO, London.

Russell, A.D. (1981) Neutralization procedures in the evaluation of bacterial activity. In: Collins, C.H., Allwood, M.C., Bloomfield, S.F., Fox, A. (eds) *Disinfectants: their use and Evaluation of Effectiveness*. Society for Applied Bacteriology, Technical Series No. 16, Academic Press, London.

United States Pharmacopoeia (2000) 24th edn. US Pharmacopoeial Convention Inc. 2000 Rockville, US 1809–1811.

Wardlaw, A.C. (1999) *Practical Statistics for Experimental Biologists*, 2nd edn. Wiley, Chichester.

Weary (1996) Pyrogens and pyrogen testing In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol 13. Marcel Dekker, New York, 179–206.

BIBLIOGRAFÍA

Freshney, R.I. (1994) *Culture of Animal Cells: a Manual of Basic Technique*. Wiley-Liss, New York.

Glazer, A.N., Nikaido, H. (1995) *Microbial Biotechnology*. Freeman, New York.

41

La acción de los agentes físicos y químicos sobre los microorganismos

Geoff Hanlon y Norman Hodges

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Cinética de la inactivación celular 644
Valor *D* o tiempo de reducción decimal 644
Valores *Z*, 645
Gráficos de supervivencia alternativos 645

Efectos antimicrobianos del calor húmedo y seco 646
Resistencia de los microorganismos al calor húmedo y seco 646
Factores que influyen sobre la resistencia al calor y sus mediciones 648
Diferencias entre especies y cepas 648
Forma celular 648
Condiciones del cultivo 648
pH y composición del disolvente 649
Recuperación de las células tratadas con calor 649

Radiaciones ionizantes 649
Radiación de partículas 649
Radiación electromagnética 650
Unidades de radiactividad 650
Efectos de las radiaciones ionizantes sobre las sustancias 650
Factores que influyen en la resistencia de los microorganismos a la radiación 651

Radiación ultravioleta 651
Factores que influyen en la resistencia a la luz UV 652

Gases 652
Óxido de etileno 652
Factores que influyen en la actividad del óxido de etileno 652
Formaldehído 653
β-propiolactona 653
Óxido de propileno 653
Bromuro de metilo 653
Plasmas gaseosos 653

Efectos antimicrobianos de los agentes químicos 654
Factores principales que influyen sobre la actividad 654
Gama de agentes químicos 654
Fenólicos 655
Alcoholes, aldehídos, ácidos y ésteres 656
Compuestos de amonio cuaternario 656
Biguanidas y amidinas 657
Los halógenos y sus compuestos 657
Metales 657
Las acridinas 657

Referencias 658

Bibliografía 658

El tema de este capitulo es importante para los científicos farmacéuticos porque son los responsables de:

1. La producción de medicamentos cuya función primordial es la destrucción de microorganismos, por ejemplo antisépticos líquidos o formulaciones de antibióticos.
2. La producción de medicamentos estériles sin microorganismos vivos, por ejemplo inyecciones y colirios.
3. La producción de una amplia gama de medicamentos que deben estar protegidos eficazmente contra la contaminación microbiana.

Por tanto, el principal interés farmacéutico en relación con los microorganismos es el de eliminarlos o, al menos, evitar su crecimiento. Para ello es necesario conocer los procesos físicos, por ejemplo el calor y la radiación, que se utilizan para destruirlos y los más diversos aspectos de los antimicrobianos químicos.

Este conocimiento fundamental debe incluir, en consecuencia, el de la cinética de la inactivación celular, el del cálculo de los parámetros con los que se miden la destrucción o la inhibición del crecimiento de los microbios y el de los factores que influyen sobre la eficacia de los procesos físicos y químicos utilizados. Estos aspectos, junto con un resumen de los principales grupos de agentes químicos antimicrobianos, serán el objeto de este capítulo.

CINÉTICA DE LA INACTIVACIÓN CELULAR

La muerte de una población de células expuesta al calor o a la radiación suele seguir una cinética de primer orden o casi de primer orden. En este sentido, es similar al crecimiento bacteriano durante la fase logarítmica del ciclo, de manera que los gráficos que representan a ambos procesos son similares aunque con pendientes opuestas. Admitiendo una cinética de primer orden (cuyas excepciones se considerarán más adelante), una población inicial de N_o células por ml quedará reducida a N_t células por ml tras un período de t minutos, según las siguientes ecuaciones, en las que k es la constante de la velocidad de inactivación:

$$N_t = N_o e^{-kt} \qquad (41.1)$$

$$\ln N_t = \ln N_o - kt \qquad (41.2)$$

$$\log_{10} N_t = \log_{10} N_o \frac{-kt}{2{,}303} \qquad (41.3)$$

Así pues, los datos de la Tabla 41.1 pueden usarse para generar un gráfico del logaritmo de la concentración celular frente al tiempo de exposición (Figura 41.1) en la que la pendiente será $-k/2{,}303$ y el cruce es $\log N_o$. Se puede representar con el logaritmo del porcentaje de supervivientes en las ordenadas; por tanto, el valor numérico más alto de este eje es 2. Una característica

Tabla 41.1 Muerte de las esporas de *B. megaterium* en un tampón a pH 7 y una temperatura de 95 °C

Tiempo (min)	Concentración de células viables/ml	Porcentaje de supervivientes	Log_{10}% supervivientes
0	$2{,}50 \times 10^5$	100	2,000
5	$5{,}20 \times 10^5$	20,8	1,318
10	$1{,}23 \times 10^5$	4,92	0,692
15	$1{,}95 \times 10^4$	0,78	–0,108
20	$4{,}60 \times 10^3$	0,18	–0,745
25	$1{,}21 \times 10^3$	0,048	–1,319
30	$1{,}68 \times 10^2$	0,0067	–2,174

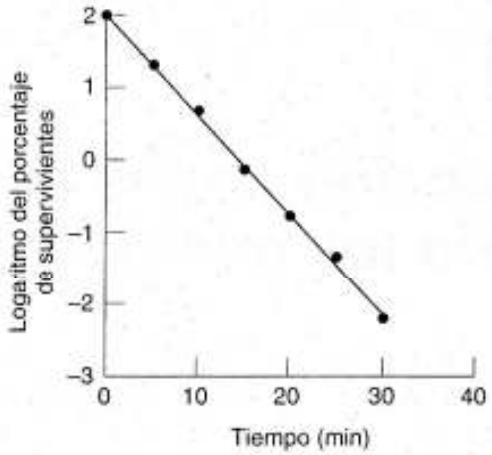


Figura 41.1 Inactivación de las esporas de *B. megaterium* por calor a 95 °C.

importante de la Figura 41.1 es que no existe un punto final inferior en la escala de las ordenadas, pues se prolonga de manera indefinida. Si la preparación inicial tenía 1.000 células por ml, el valor logarítmico será 3; con 100 células por ml, el valor será 2; con 10 células/ml tendremos 1 y con 1 célula/ml, habrá un valor de cero. El siguiente punto de incremento de la escala logarítmica sería –1, lo que correspondería a 0,1 células/ml. Evidentente, sería absurdo hablar de fracciones de una célula viable por ml, pero este valor corresponde a una célula completa en 10 ml de líquido, el siguiente punto (2) será una célula por 100 ml y así sucesivamente. La esterilidad es la ausencia completa de vida y por tanto es igual a cero células/ml, cuyo valor logarítmico es $-\infty$. En consecuencia, ***garantizar*** la esterilidad requeriría un tiempo de exposición infinito.

Valor *D* o tiempo de reducción decimal

Una característica de la cinética de primer orden es que el porcentaje de cambio que se produce es siempre el mismo en intervalos temporales sucesivos. Así, en la Figura 41.1 puede verse que la población viable cae al 10% de su valor inicial después de 7,5 minutos; en los siguientes 7,5 minutos, la población vuelve a caer al 10% de su valor al inicio de este nuevo período. Este período de tiempo necesario para la reducción del 90% del recuento depende de la pendiente de la línea y es uno de los parámetros más útiles para determinar el valor de la velocidad de muerte de las células. Se conoce como tiempo de reducción decimal o valor D y suele ir acompañado de un subíndice que muestra la temperatura a la que se mide, por ejemplo D_{121} o D_{134}. Es muy posible indicar la velocidad de destrucción por la constante de la velocidad de inactivación calculada a partir de la pendiente de la línea, pero el significado de este valor puede no ser tan fácil de apreciar durante la conversación como el del valor D, por lo que rara vez se utiliza.

Valores *Z*

Cuando se diseñan procesos de esterilización con vapor, es necesario conocer tanto el valor *D*, que es una medida de la efectividad del calor a una temperatura determinada, como el grado en que un incremento específico de la temperatura reducirá el valor *D*. Ello quiere decir que es necesario tener una medida del efecto ejercido por el cambio de temperatura sobre la velocidad de la muerte celular. Una de estas medidas es el valor *Z*, definido como el número de grados que debe cambiar la temperatura para lograr un cambio de 10 veces del valor *D*; por ejemplo, si el valor *D* para las esporas de *Bacillus stearothermophilus* a 110 °C es de 20 minutos y el valor *Z* es de 9 °C, de ello se deduce que el valor *D* sería de 2 minutos a 119 °C, y que sería de 0,20 minutos a 128 °C. La relación entre los valores *D* y *Z* se muestra en la Figura 41.2. El valor *Z* es uno de los parámetros que relacionan el cambio de la temperatura con el cambio de la velocidad de muerte celular y quizá sea el más utilizado y fácil de comprender. La energía de activación obtenida de un gráfico Arrhenius (véase Capítulo 7) o de un coeficiente de temperatura, un valor Q_{10} (cambio en la velocidad debido a un cambio de 10 °C en la temperatura), significan lo mismo, pero se utilizan menos.

Gráficos de supervivencia alternativos

Antes se dijo que la muerte bacteriana suele seguir una cinética de primer orden, aunque existen excepciones. Algunas de las más comunes se muestran en la Figura 41.3. El gráfico A es el que sigue una cinética de primer orden como la ya descrita. No es raro que la curva presente jorobas, como sucede en B, y para explicarlo se han propuesto varias hipótesis como la agregación o acumulación celular que obligaría a aplicar el calor suficiente para matar a todas las células del grupo y no sólo a las más sensibles, antes de que se manifestara la caída del número de colonias que aparecen en el agar. En condiciones normales, una colonia puede formarse a partir de una sola célula o, por ejemplo, de 100 células que constituyan un agregado. En este último caso, si se aplica calor suficiente para matar sólo a 99 células sensibles del grupo, el recuento de colonias no se alterará. El agrupamiento no es la única explicación, pues cuando se utilizan suspensiones en las que la inmensa mayoría de las células se encuentran separadas se aprecia asimismo una importante producción de jorobas.

La formación de una cola en la curva de supervivencia, como sucede en C, se observa a menudo cuando la concentración inicial de células es elevada y se atribuye a la presencia de mutantes excepcionalmente resistentes al agente letal. Si la proporción de mutantes es de uno por cada 10^6 células y la concentración inicial es de sólo 10^5 células/ml, sería posible que el microorganismo mutante pasara inadvertido, pero si la población inicial fuera de 10^9 células/ml la detección sería fácil si se continuara el gráfico de inactivación hasta niveles de supervivencia bajos. También en este caso existen otras explicaciones alternativas y una de las más frecuentes es que las células que mueren en el período inicial de exposición liberan productos químicos que ayudan a proteger a las que todavía resisten.

Una variación brusca de la línea, como sucede en D, suele indicar que existen dos poblaciones distintas de células con resistencias notablemente diferentes. La contaminación de una suspensión o de un cultivo celular es una explicación posible, pero también puede suceder que haya surgido un mutante natural y que las

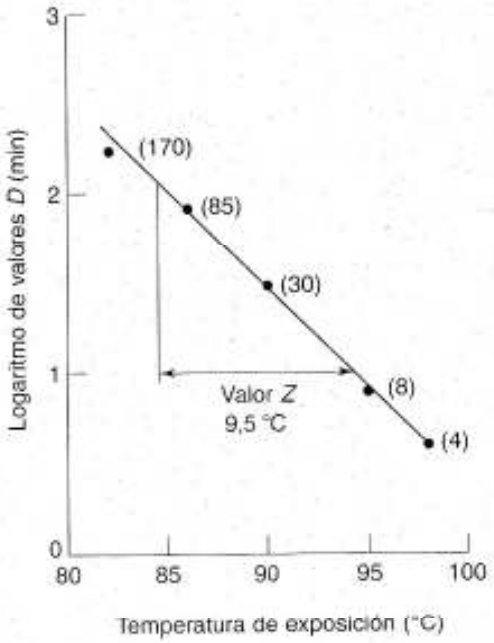


Figura 41.2 Relación ente el logaritmo del valor *D* y la temperatura de exposición en las esporas de *B. megaterium* expuestas al calor. Entre paréntesis se muestran los valores individuales de *D* (min).

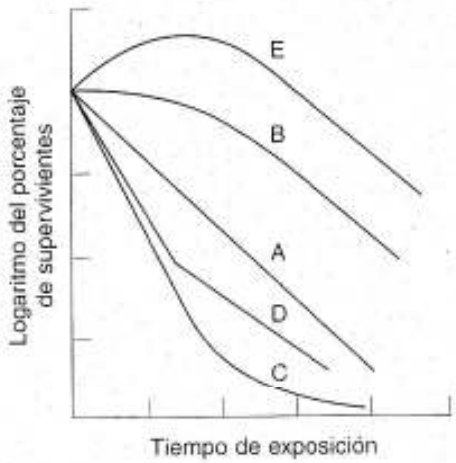


Figura 41.3 Gráficos alternativos de supervivencia de células expuestas a agentes letales.

condiciones del cultivo sean tales que proporcionen a este mutante una ventaja selectiva, por lo que su número crece hasta alcanzar una proporción sustancial en la población.

El gráfico E es raro y sólo suele verse asociado a la «activación por el calor» de esporas bacterianas. Se trata de una situación en la que una proporción significativa de una población de esporas (habitualmente termófilas) permanece en reposo y no germina ni produce colonias en condiciones «normales». Cuando la suspensión recibe un estímulo o shock calórico suficiente para matar a las esporas, algunas o todas de las que de otro modo permanecerían en reposo se activan, germinan y dan lugar a un aumento del recuento de colonias.

La cinética de primer orden es menos frecuente en la eliminación de los microorganismos con productos químicos que cuando se utilizan el calor o la radiación, lo que se debe a que el agente químico debe establecer una interacción con una molécula diana del interior de la célula y tanto la concentración del agente químico como la de la diana intracelular pueden influir en la velocidad de muerte celular, dando lugar a una cinética de segundo orden. No obstante, en la práctica, los antimicrobianos químicos suelen encontrarse en concentraciones tan altas que la proporción del «utilizado» para la interacción con la célula es despreciable; esto significa que si la concentración eficaz se mantiene constante, el resultado será una cinética de seudoprimer orden.

EFECTOS ANTIMICROBIANOS DEL CALOR HÚMEDO Y SECO

Tanto el calor húmedo (vapor) como el calor seco (aire caliente) pueden matar a los microorganismos, pero su eficiencia y sus mecanismos de acción son diferentes. En los autoclaves, el vapor saturado seco, es decir, el vapor del agua a 100% sin agua líquida, se encuentra a temperaturas de entre 121 y 135 °C que producen una muerte rápida de los microorganismos. Una ventaja del vapor es que posee calor de evaporación latente, que se transmite a cualquier objeto sobre el que se condense (véase Capítulo 38). Para que la eficiencia del autoclave sea máxima, es esencial utilizar un vapor saturado seco. Si el vapor es húmedo, es decir, contiene agua líquida, la penetración de la fase de vapor en los tejidos podría retrasarse. Si el vapor está sobrecalentado, es decir, se ha elevado la temperatura mientras la presión permanece constante o la presión cae mientras que la temperatura permanece constante, su contenido de humedad y calor latente será menor que el del vapor saturado seco a la misma temperatura. En este caso, el efecto es similar al que se consigue usando una mezcla de vapor y aire a dicha temperatura. El proceso por el que el vapor mata a las células es la hidrólisis de proteínas esenciales (enzimas) y de ácidos nucleicos. Por el contrario, el calor seco mata a las células a través de procesos oxidativos, aunque también en este caso las dianas más vulnerables son las proteínas y los ácidos nucleicos. La efectividad del calor seco en la eliminación de microorganismos es mucho menor que la del vapor a la misma temperatura. En la BP se recomiendan exposiciones a 160 °C de duración no inferior a 2 horas (o combinaciones temperatura/tiempo equivalentes) para la esterilización con métodos de calor seco. El estado de hidratación de la célula es un factor importante de su resistencia al calor.

Resistencia de los microorganismos al calor húmedo y seco

Son numerosos los factores que influyen en la resistencia de las células microbianas al calor, lo que dificulta las comparaciones entre poblaciones a menos que se controlen dichos factores. No es sorprendente que existan notables diferencias de resistencia entre distintos géneros, especies y cepas y entre las formas vegetativas y las esporas de un mismo microorganismo. En la resistencia influyen, en ocasiones en gran medida, la edad de las células, es decir, si se encuentran en fase de demora, exponencial o estacionaria, su composición química, que a su vez depende del medio en el que hayan crecido, y la composición y el pH del líquido en el que las células reciben el calor. Es difícil obtener datos estrictamente comparables sobre la resistencia al calor a partir de microorganismos que son claramente distintos, pero los valores registrados en la Tabla 41.2 indican el orden relativo de resistencia al calor de varios grupos microbianos. Quizá la forma más conveniente de comparar la resistencia sea la tabulación de los valores *D* a cada temperatura dada, pero esto sólo puede hacerse cuando la cinética es de primer orden. Otros métodos de comparación son el tiempo necesario para lograr un determinado porcentaje de mortalidad o el necesario para que no haya supervivientes; como es lógico, este último depende de la magnitud de la población inicial.

Los agentes infecciosos más resistentes al calor (distintos de las células microbianas) son los priones, que están formados por proteínas, no son células vivientes y producen encefalopatías espongiformes, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, o «enfermedad de las vacas locas»). Los priones son proteínas tan resistentes a la inactivación por calor que para la descontaminación de los materiales que los contienen se recomienda un ciclo de 134-138 en autoclave y, aún así, se duda de la eficacia de este extremo tratamiento con calor.

Las endosporas bacterianas son siempre el tipo ***celular*** más resistente al calor y las de algunas especies sobreviven en agua hirviendo durante muchas horas. (El término endospora se refiere a las esporas producida por especies de *Bacillus* y *Clostridium* y no deben confundirse con las esporas de otras bacterias como los actinomicetos, que no se desarrollan en la célula vegetativa.) La mayoría de las especies de *Bacillus* y *Clostridium* forman esporas que sobreviven en el agua a 80 °C durante

Tabla 41.2 «Clasificación liguera» de las resistencias al calor de distintos microorganismos y agentes infecciosos

Microorganismo o agente	Resistencia al calor (valores expresados para microorganismos bien hidratados, salvo que se indique lo contrario)
Priones	Son los agentes infecciosos que mejor resisten el calor. Muchos sobreviven a la esterilización con vapor a 134-138 °C
Esporas bacterianas (endosporas)	Inactivación escasa o nula con temperaturas <80 °C. Algunas especies sobreviven a la ebullición durante varias horas
Esporas micóticas	Las ascosporas de la especie de *Byssochlamys* pueden sobrevivir a 88 °C durante 60 min, pero la mayoría de las esporas micóticas son menos resistentes
Esporas de actinomicetos	Se afirma que las esporas de *Nocardia sebivorans* sobreviven durante 10 min a 90 °C, pero la mayoría de las especies son menos resistentes
Mycobacterium tuberculosis	Puede sobrevivir durante 30 min a 100 °C en estado seco, pero cuando está hidratado muere con la pasteurización (63 °C durante 30 min o 72 °C durante 15 s)
Levaduras	Las resistencias de ascosporas y formas vegetativas son parecidas. Es habitual que sobrevivan durante 20 min a 60 °C
Casi todas las bacterias no esporulantes de interés médico o farmacéutico	Las D_{60} de 1-5 min son típicas de estafilococos y muchos microorganismos entéricos gramnegativos. Los enterococos podrían ser más resistentes y los neumococos sobreviven durante 30 min a 110 °C en estado seco
Hongos y actinomicetos	Los micelios vegetativos muestran una resistencia similar a la de las bacterias no esporulantes arriba expuestas
Virus	Rara vez sobreviven durante >30 min a 55-60 °C excepto, quizá, en la sangre o los tejidos, pero los virus papova y los de la hepatitis son más resistentes
Protozoos y algas	Muchos no son más resistentes que las células de los mamíferos y sólo sobreviven durante algunas horas a 40-45 °C, pero los quistes de *Acanthamoeba* son más resistentes

15-30 minutos sin sufrir alteraciones significativas ni pérdida de la viabilidad. Esta mayor resistencia de las endosporas en comparación con otras células ha hecho que en los últimos 50 años se les prestase considerable atención en la industria alimentaria y farmacéutica; gran parte de estos trabajos fueron revisados por Russell (1999).

Las esporas de los mohos y de las levaduras y actinomicetos suelen mostrar un grado de resistencia al calor húmedo intermedio entre el de las endosporas y el de las formas vegetativas, por lo que su comportamiento típico consiste en sobrevivir durante varias horas a 60 °C, pero morir a 80 °C o temperaturas superiores. La resistencia al calor de las bacterias y las células vegetativas de las levaduras y los micelios de los mohos es muy variable y son las micobacterias, que poseen una elevada proporción de lípidos en sus paredes celulares, las que tienden a ser más resistentes. Los protozoos y algas son comparativamente más sensibles al calor y, cuando se encuentran en estado vegetativo (no enquistados), mueren con rapidez a temperaturas muy superiores a 40 °C, como sucede con las células de los mamíferos. La información sobre la resistencia al calor de los virus es limitada, pero los datos disponibles indican que podría ser muy variable de unos tipos a otros. La mayoría de los virus no son más resistentes al calor que las bacterias vegetativas, pero se ha descrito que los virus de la hepatitis son menos sensibles que otros.

La resistencia al calor seco de los distintos grupos de agentes infecciosos y microorganismos suele seguir un patrón similar al de la resistencia en ambientes acuosos. También en este caso son los priones los que «encabezan la clasificación», mostrando una resistencia extrema al calor, y las endosporas son claramente más resistentes que los demás tipos celulares, sobre todo las de *B. stearothermophilus y B. subtilis*. La Farmacopea Europea (1997) exige una exposición de 2 horas a 160 °C para lograr una esterilidad aceptable garantizada en los materiales esterilizados con calor seco.

Se ha descrito que las células neumocócicas sobreviven durante 30 minutos al calor seco a 110 °C, pero ello supone una resistencia excepcional para una célula vegetativa, dado que casi todas mueren tras algunos minutos a 100 °C o menos.

Las comparaciones válidas de la resistencia al calor entre distintos microorganismos son incluso más raras que las que pueden establecerse en ambientes acuosos, a causa de la existencia de problemas adicionales para distinguir entre los efectos de la desecación y los debidos al calor. En muchas células, la desecación es ya por sí sola un proceso potencialmente letal incluso a temperatura ambiente, por lo que los experimentos en los que no se controla el contenido de agua de las células pueden producir resultados erróneos o difíciles de interpretar, sobre todo cuando las células se calientan en condi-

ciones en las que su contenido de humedad cambia y se desecan de forma progresiva a lo largo del ensayo.

Factores que influyen sobre la resistencia al calor y sus mediciones

Los factores que influyen en mayor medida sobre la resistencia al calor se enumeraron en la sección precedente, pero se considerarán aquí con cierto detalle. Este tema ha sido objeto de amplios estudios y muchos de los datos experimentales y, por tanto, muchos de los ejemplos que se refieren en esta sección, proceden del campo de la investigación sobre esporas.

La medición de la resistencia al calor de las células totalmente hidratadas, es decir, suspendidas en disoluciones acuosas o expuestas a vapor saturado seco, no suelen constituir un problema cuando se tratan con temperaturas inferiores a 100 °C, pero a veces pueden producirse errores cuando la resistencia al calor de las esporas se mide a temperaturas superiores. En estos casos, es necesario calentar las suspensiones en ampollas de vidrio selladas sumergidas en glicerina o baños de aceite o exponer las esporas al vapor en un autoclave modificado. El control y la vigilancia de los tiempos de calentamiento y enfriamiento es importante y cuando no se presta la atención adecuada a estos aspectos, pueden encontrarse diferencias aparentes de la resistencia que se deben, sencillamente, a factores tales como las variaciones del grosor del vidrio entre dos lotes de ampollas.

Diferencias entre especies y cepas

Las diferencias en la resistencia al calor entre especies de un mismo género son muy frecuentes, aunque a partir de los estudios publicados resulta difícil identificar las especies que quizá precisen medios de crecimiento y condiciones de incubación que, junto a los demás factores, puedan influir en los resultados. Por ejemplo, Murrell y Warth (1965) describieron una variación de 700 veces en la resistencia al calor de esporas de 13 especies de *Bacillus*, pero para obtener la cosecha de esporas para el estudio tuvieron que usar necesariamente 8 medios de cultivo, 3 temperaturas de incubación y 6 procedimientos de limpieza de las esporas. Las diferencias entre las cepas de una sola especie son, como es lógico, más limitadas, pero, aún así, en cinco cepas de esporas de *Clostridium perfringens* se han descrito valores de D_{90} que oscilan entre 4,5 y 120 minutos.

Forma celular

El hecho de que las células calentadas existan en forma vegetativa o de espora puede depender, en algunos casos, de la edad del cultivo o de la población celular que se calienta. En los cultivos de especies de *Bacillus* y de *Clostridium*, la proporción de esporas suele crecer a medida que se prolongan el tiempo de incubación y la edad de los cultivos. Este fenómeno puede deberse al aumento de la proporción de células vegetativas productoras de esporas, con el consiguiente incremento del recuento de éstas. También es posible que el recuento de esporas permanezca igual y que sean las formas vegetativas las que disminuyan, debido a la acción de las enzimas líticas producidas por las propias células. Entre las especies mesofílicas habituales de *Bacillus*, la formación de esporas se completa en gran medida entre 6 y 10 horas a partir del final del período de crecimiento exponencial, siempre que las condiciones del cultivo sean óptimas. El grado de resistencia al calor y la concentración de esporas no debería elevarse mucho después de ese momento. No es conveniente realizar estudios de resistencia al calor en mezclas de esporas y células vegetativas, ya que es probable que el resultado sea una rápida caída inicial del recuento debido a la destrucción de las segundas, con una velocidad posterior más lenta debida a la muerte de las primeras. En caso necesario, las formas vegetativas pueden eliminarse añadiendo enzimas, como la lisozima y la tripsina.

El grado de resistencia al calor que muestran las células vegetativas pueden depender también de la fase de crecimiento en que se encuentran cuando se toman las muestras para estudio. En general, se observa que las células procedentes de una fase estacionaria resisten mejor el calor que las procedentes de la fase logarítmica, aunque también se han descrito varias excepciones.

Condiciones del cultivo

Las condiciones en que crecen las células son otro factor que puede influir de manera notable sobre su resistencia al calor. Durante las investigaciones realizadas en la primera mitad del siglo XX se prestó escasa atención a esta posible fuente de variaciones y esta misma crítica podría aplicarse a algunos de los trabajos publicados en fechas más recientes. No es infrecuente que los detalles sobre los procedimientos de cultivo que se describen en las publicaciones científicas sean insuficientes, o bien que en los medios se usen materiales de composición variable como el agua corriente o los extractos de suelo, sin tener en cuenta las posibles diferencias que puedan introducir entre lotes sucesivos de poblaciones celulares.

Factores como la temperatura del crecimiento, el pH del medio y la capacidad de tamponamiento, la disponibilidad de oxígeno o las concentraciones de los componentes del medio de cultivo pueden afectar a la resistencia al calor.

Los microorganismos termofílicos suelen ser más resistentes al calor que los mesofílicos, que a su vez tienden a resistir mejor que los psicrofílicos. En una «clasificación» de la resistencia de las esporas al calor, es probable que *B. stearothermophilus*, *B. coagulans* y *Cl. thermosaccharolyticum* encabezaran la lista; la temperatura de crecimiento óptima de los tres es de 50-60 °C. Cuando las especies se cultivan a temperaturas diferen-

tes, los resultados son variables. *Escherichia coli* y *Streptococcus faecalis* han sido objeto de informes contradictorios en relación con la influencia de la temperatura de crecimiento sobre la resistencia al calor, mientras que las esporas de *B. cereus* producidas a temperaturas de entre 20 °C y 41 °C muestran una resistencia máxima a 30 °C.

Los efectos del pH del medio, de su capacidad de tamponamiento, de la disponibilidad de oxígeno y de las concentraciones de los componentes del medio suelen ser complejos e interrelacionados. Un pH o un tampón inadecuados o una aireación insuficiente pueden limitar la magnitud del crecimiento, con la consecuencia de que las células que crecen tienen a su disposición concentraciones de elementos nutritivos mayores que las que tendrían si la densidad celular fuera mayor. Por tanto, las concentraciones de materiales almacenados en el interior de las células pueden diferir y ello influye en su resistencia al calor y a otros agentes letales. Las células que se encuentran en su ambiente «natural» o que se han aislado recientemente de él, por ejemplo del agua, suelo, polvo o materiales farmacéuticos no elaborados, suelen ofrecer mayor resistencia al calor que su progenie sometida a repetidos subcultivos en el laboratorio y estudiada en las mismas condiciones.

pH y composición del disolvente

A menudo se observa que las células sobreviven mejor al calor en condiciones de neutralidad (o al pH óptimo para su crecimiento, si éste difiere de la neutralidad). La combinación de calor y un pH desfavorable puede producir efectos letales aditivos o incluso sinérgicos; así, las esporas de *B. stearothermophilus* sobreviven mejor a 110 °C en un tampón de fosfato diluido a pH 7 que a 85 °C en un tampón de acetato a pH 4. Las diferencias de la resistencia al calor también pueden deberse a la mera presencia del tampón, sea cual sea el pH que produzca. En general, se observa un aumento aparente de la resistencia cuando las células se calientan en tampón en lugar de en agua sola. También suele encontrarse un aumento similar cuando se añaden otros sólidos disueltos o suspendidos, en especial los de naturaleza coloidal o proteínácea, por ejemplo leche, medio líquido nutritivo o suero. Como los sólidos disueltos pueden tener un efecto importante sobre la resistencia al calor, es necesario tener cuidado e intentar utilizar datos experimentales obtenidos con soluciones simples para poder predecir con mayor exactitud el tratamiento probable necesario para matar a la misma célula en un medicamento de fórmula compleja o en los materiales alimenticios. Un caso extremo de protección de las células frente a los agentes letales es su oclusión con cristales. Así, al ocluir esporas de *B. subtilis* var. *niger* en el interior de cristales de carbonato cálcico, su resistencia a la inactivación fue alrededor de 900 veces la de las esporas no ocluidas sometidas al vapor y 9 veces mayor cuando se aplicó calor seco; para eliminar a las supervivientes del interior de los cristales fue necesaria una exposición de 2,5 horas a 121 °C (calor húmedo). Para minimizar el riesgo de que surjan estas situaciones, las *Guide to Good Manufacturing Practic* exigen la preparación de los medicamentos en condiciones de limpieza.

Las concentraciones de solutos presentes habitualmente en las soluciones tampón diluidas utilizadas como medios de suspensión en los experimentos de resistencia al calor no producen una reducción significativa de la presión de vapor de la solución en relación con la del agua pura, es decir, no reducen la actividad agua, A_w, de la solución (que tiene un valor de 1 para el agua). Cuando se utilizan concentraciones elevadas de solutos o las células se calientan en estado «semi-seco», la A_w desciende de forma significativa y la resistencia aumenta; así, se ha descrito un aumento de 1.000 veces del valor D de las esporas de *B. megaterium* cuando la actividad agua diminuye de 1 a un valor situado entre 0,2 y 0,4.

Recuperación de las células tratadas con calor

Las condiciones de recuperación de las células tras la exposición al calor pueden influir en la proporción de ellas que producen colonias. Una célula dañada por el calor puede precisar un tiempo de incubación mayor del normal para llegar a producir una colonia de un tamaño determinado y la temperatura óptima de incubación puede ser varios grados inferior. La composición del medio también puede influir sobre el recuento de colonias, de forma que el porcentaje de supervivencia es mayor en los medios ricos en elementos nutritivos que en los medios «estándar», mientras que la diferencia entre ambos, cuando se usan células no calentadas, puede ser escasa o nula. Se ha observado que los adsorbentes, como el carbón o el almidón, tienen efectos beneficiosos en este contexto.

RADIACIONES IONIZANTES

Las radiaciones ionizantes pueden dividirse en electromagnéticas y de partículas (corpusculares). Las primeras son los rayos γ y los X, mientras que las corpusculares son las de partículas α o β, de positrones y de neutrones.

Radiación de partículas

La desintegración nuclear de los elementos radiactivos da lugar a la producción de partículas con carga. Las partículas α son pesadas, tienen carga positiva y equivalen a núcleos de átomos de helio. En el aire viajan a una velocidad relativamente lenta y aunque a su paso producen una gran cantidad de ionización, su poder de penetración es escaso, de pocos centímetros en el aire. Las partículas α no tienen aplicación alguna en este

aspecto de la farmacia, por lo que no serán objeto de mayor consideración. Las partículas β tienen carga negativa y una masa igual a la de los electrones. En el aire, su poder de penetración es de algunos metros, pero una fina protección de aluminio las detiene. Las partículas β proceden del agotamiento radiactivo y su penetración es demasiado escasa para ser utilizadas en los procesos de esterilización, si bien la producción de electrones acelerados con máquinas (rayos catódicos) genera partículas con mayor energía y poder de penetración.

Radiación electromagnética

La radiación γ se produce cuando el núcleo tiene aún demasiada energía, incluso tras la emisión de partículas α o β. Esta energía se disipa en forma de radiación de longitud de onda muy corta que, como no tiene masa ni carga, viaja a la velocidad de la luz y atraviesa las protecciones, incluso de plomo. Aunque viaja en forma de onda, la radiación γ se comporta como si estuviera formada por paquetes separados de energía llamados cuantos (fotones). Una fuente de ^{60}Co emite rayos γ con fotones de 1,17 y 1,33 MeV y la semivida de la fuente es de 5,2 años. Los rayos X se generan cuando se bombardea un metal pesado con electrones rápidos y sus propiedades son similares a las de los rayos γ, pese a que se originan de una desviación en la energía del electrón y no en el núcleo.

Unidades de radiactividad

La unidad de radiactividad es el becquerel (Bq), igual a una transformación nuclear por segundo. Esta medida sustituye al curie (Ci) y $3,7 \times 10^{10}$ becquereles = 1 curie. En el sistema SI, la unidad de dosis absorbida es el gray (Gy), igual a un julio por kilogramo. Sin embargo, aún se sigue utilizando ampliamente el rad, que equivale a 100 ergios por gramo de material irradiado.

1 gray = 100 rads

La energía de la radiación se mide en electrón voltios (eV) o millones de electrón voltios (MeV). Un electrón voltio es la energía que adquiere un electrón que experimenta una caída de diferencia de potencial de 1 voltio.

Efectos de las radiaciones ionizantes sobre las sustancias

Los materiales absorben las radiaciones ionizantes de diversas maneras, que dependen de la energía de los fotones incidentes.

1. *Efecto fotoeléctrico:* radiación de baja energía (<0,1 MeV) absorbida por el átomo del material que da lugar a la emisión o excitación de un electrón.
2. *Efecto Compton:* fotones incidentes de energía del medio «colisionan» con átomos que absorben una parte de la energía, con expulsión de un electrón. La energía restante lleva al impacto con otros átomos y a la emisión de nuevos electrones, hasta que la totalidad de la energía se dispersa.
3. *Producción de pares:* el impacto convierte las radiaciones de muy alta energía en electrones de carga negativa y partículas de carga positiva llamadas positrones. La vida del positrón es extraordinariamente corta y se aniquila a sí mismo rápidamente, colisionando con un electrón orbital.

La ionización causada por la radiación primaria induce la formación de radicales libres, átomos excitados, etc., siguiendo un trayecto concreto en el material. Sin embargo, cuando los electrones secundarios contienen la energía suficiente, pueden excitar e ionizar a átomos adyacentes, provocando así una ampliación eficaz del trayecto. (Los electrones acelerados utilizados en los esterilizadores de bomba de electrones son equivalentes, en esencia, a los electrones secundarios derivados de la radiación γ y producen la ionización directa de las moléculas de los materiales.) La elevación de la temperatura que ocurre durante la radiación es muy pequeña e incluso la radiación de alta energía que da lugar a la producción de pares sólo causa un aumento de alrededor de 2 °C; no obstante, las modificaciones químicas que se producen en los materiales radiados son muy amplias. De especial interés para esta exposición son los efectos nocivos que pueden producirse en los materiales de envasado con dosis de radiación normales. Estos efectos pueden consistir en modificaciones de la fuerza de tensión, el color, el olor y la formación de gas. Los polímeros más afectados son acetal, FEP, PTFE y PVA. La energía total absorbida determina la magnitud de las reacciones físicas y químicas que tienen lugar, por lo que el daño es acumulativo. En la esterilización, los tiempos de exposición pueden ser largos, pero el proceso es previsible y produce un grado de letalidad reproducible.

El efecto letal de la radiación sobre un microorganismo puede producirse por dos mecanismos:

1. *Efecto directo.* En este caso, la radiación ionizante es la responsable directa de la lesión, pues provoca una alteración directa de una molécula diana sensible. En general, se acepta que el ADN celular es la diana más importante para la inactivación y la capacidad de supervivencia a la radiación se atribuye más a las posibilidades que tenga el organismo de reparar el ADN alterado que a la resistencia intrínseca de esta estructura. Los radicales libres formados en el interior de la célula pueden provocar otros daños, aunque no estén asociados directamente al ADN. Estos radicales pueden difundir hasta un lugar sensible y reaccionar con él, provocando lesiones.

2. *Efecto indirecto.* El paso de la radiación ionizante por el agua produce ionización a lo largo del trayecto y en su vecindad inmediata, con formación de radicales libres y peróxidos, ambos muy reactivos y destructivos, que pueden tanto matar a la molécula como modificar las propiedades de los polimeros.
   Algunas de las reacciones posibles son:

Radiación

$$H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

$$H_2O^+ \rightarrow \cdot OH + H^+$$

$$e^- + H_2O \rightarrow OH^- + H\cdot$$

$$2H\cdot \rightarrow H_2$$

$$2\cdot OH \rightarrow H_2O_2$$

La presencia de oxigeno tiene un efecto importante en relación con las propiedades destructivas de la radiación ionizante, a causa de la formación de radicales hidroperoxilo:

$$H\cdot + O_2 \rightarrow \cdot HO_2$$

Según las condiciones, los peróxidos y radicales libres pueden actuar como agentes tanto oxidantes como reductores.

Factores que influyen en la resistencia de los microorganismos a la radiación

Los microorganismos más resistentes a los efectos de la radiación son los virus, seguidos de las endosporas bacterianas, las células grampositivas y, en último lugar, las gramnegativas. La resistencia a la radiación es una característica genética y una bacteria especialmente resistente, llamada *Deinococcus radiodurans*, puede soportar una dosis de radiación de hasta tres veces la que mataria a una bacteria normal. Por fortuna, la importancia clínica de este microorganismo es nula. Merece la pena señalar que, en dosis normales, la radiación ionizante no inactiva a los productos microbianos, como las endotoxinas, lo que es importante para comprobar que la biocarga inicial era baja.

Ya se dijo que el oxígeno tiene un efecto importante sobre la resistencia a la radiación, pues las concentraciones elevadas de radicales hidroperoxilo provocan un notable incremento de la sensibilidad. Las células vegetativas, como *E. coli* o *Pseudomonas aeruginosa*, son 3 a 4 veces más sensibles en presencia de oxígeno que en su ausencia.

La presencia de humedad también influye en la sensibilidad y la deshidratación aumenta la resistencia gracias a un efecto indirecto sobre la formación y la movilidad de los radicales libres. La congelación también aumenta la resistencia a la radiación por reducción de la movilidad de los radicales libres en el medio, que evita que difundan hacia sus lugares de acción en la membrana celular. Por encima del punto de congelación, el efecto de la temperatura es muy escaso.

Distintos materiales orgánicos proporcionan un ambiente protector a los microorganismos y la comparación de las resistencias a la radiación es muy complicada como consecuencia de distintas composiciones de los medios utilizados. Los grupos sulfhidrilo, como los que se encuentran en aminoácidos y proteínas, ejercen efectos protectores para los microorganismos debido a su interacción con los radicales libres. Por el contrario, las sustancias que se combinan con los grupos –SH tales como, por ejemplo, los acetatos halogenados, tienden a aumentar la sensibilidad. Algunos materiales naturales, sobre todo los alimentos, pueden tener un importante efecto protector para las bacterias que los contaminan, lo que supone un motivo de preocupación en la industria alimentaria.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Aunque la longitud de onda de la radiación UV está comprendida entre 15 y 330 nm, el intervalo de máxima actividad bactericida es mucho más estrecho (220-280 nm), con una región óptima en torno a 265 nm. Así como la radiación ionizante hace que los electrones salgan de los átomos a su paso, la radiación UV no posee la energía suficiente para ello y sólo hace que los electrones se exciten. Su poder de penetración es muy inferior al de la radiación ionizante, por lo que se tiende a utilizarla para destruir a los microorganismos que se encuentran en el aire o sobre las superficies.

El efecto bactericida de la luz UV se debe a la formación en enlaces entre bases adyacentes de pirimidina en la molécula de ADN, con la consiguiente producción de dímeros que suelen ser de timina, aunque también se han identificado otros tipos. La presencia de dímeros de timina altera la integridad estructural de la cadena de ADN, impidiendo la replicación del cromosoma. Algunas células pueden reparar el ADN dañado mediante distintos mecanismos, lo que potencia su resistencia a la radiación.

La exposición de las células dañadas por la luz UV a la luz visible (fotorreactivación) permite que una enzima fotorreactiva dependiente de la luz separe los dímeros de tiamina en monómeros. Un segundo mecanismo no dependiente de la luz recibe el nombre de recuperación en la oscuridad. En este caso, una enzima endonucleasa específica marca la cadena de ADN dañado a cada lado del dímero y elimina los dímeros de timina. A continuación la ADN polimerasa sustituye los

nucleótidos perdidos y la enzima ligasa vuelve a unir los extremos de la molécula.

Factores que influyen en la resistencia a la luz UV

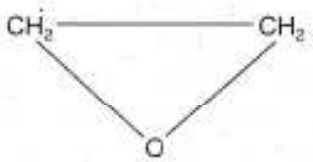
Con ya se dijo, el poder de penetración de la luz UV es muy escaso y cualquier factor que actúe como escudo alrededor de las células les proporcionará cierto grado de protección. La formación de agregados celulares hace que las células del centro sobrevivan a dosis de radiación que, de otra forma, serían letales. De igual forma, los microorganismos suspendidos en agua resisten dosis de radiación considerablemente mayores que cuando se encuentran en estado seco, a causa de esta falta de penetración de la radiación. La suspensión de bacterias en un medio líquido que contenga materia orgánica, por ejemplo proteínas, aumentará la resistencia aún más. La fase del crecimiento del cultivo también influye en la sensibilidad de las células, que es máxima durante la fase logarítmica.

Otros factores que también intervienen en la resistencia a la radiación son el pH, la temperatura y la humedad, si bien el efecto de esta última sigue siendo algo confuso.

GASES

El uso de gases como agentes antimicrobianos se conoce desde hace siglos, aunque sólo en fechas recientes se logró descubrir sus mecanismos de acción y los factores que influyen en su actividad. La variedad de gases que se han utilizado por sus propiedades antimicrobianas es amplia, pero, por límites de espacio, sólo se tratarán aquí algunos de los más importantes.

Óxido de etileno



El óxido de etileno es gaseoso a temperatura ambiente (con un punto de ebullición de 10,7 °C) y permea con facilidad una amplia variedad de materiales (plástico, cartón, tejidos, etc.), pero no los cristales. Su olor se describe como muy agradable, aunque las cocentraciones a que se detecta en la atmósfera (700 ppm) superan con mucho el límite máximo de seguridad para el ser humano, que es de 5 ppm. Los problemas de toxicidad consisten en quemaduras y formación de ampollas cuando entra en contacto con la piel, mientras que la inhalación produce lagrimeo, cefalea, mareos y vómitos. Hay que tener mucho cuidado para asegurar su eliminación de los productos tratados (p. ej., guantes de goma), con objeto de prevenir las reacciones cutáneas. Cuando el óxido de etileno se combina con el aire en una concentración superior al 3%, se producen mezclas explosivas, especialmente peligrosas cuando la mezcla se encuentra en un lugar cerrado. La adición de anhídrido carbónico o de hidrocarburos fluorados elimina el riesgo, por lo que para la esterilización se utilizan mezclas de gases con 10% de óxido de etileno y 90% de anhídrido carbónico.

El óxido de etileno elimina de manera muy eficaz a los microorganismos y su actividad guarda relación con su acción como agente alquilante. Los átomos de hidrógeno reactivo de los grupos hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo y amino pueden ser sustituidos por grupos hidroxietilo, causando interferencias con una amplia gama de actividades metabólicas. El óxido de etileno inactiva todo el espectro de microorganismos, incluidas las endosporas y los virus. Las diferencias de resistencia entre las bacterias que forman endosporas y las células vegetativas es sólo del orden de 5 a 10 veces, mientras que con otros agentes físicos y químicos estas diferencias pueden multiplicarse hasta varios miles. Además, no se ha encontrado ningún microorganismo que posea una resistencia elevada de tipo genético. Las esporas de *B. subtilis* var. *niger* se encuentran entre las más resistentes al óxido de etileno. *B. stearothermophilus*, formador de esporas y resistente al calor húmedo, y las esporas de *Clos. sporogenes* no son más resistentes que otros microorganismos vegetativos como *Staph. aureus* o *Micrococcus luteus*. La resistencia de las esporas de los hongos es del mismo orden que la de las células vegetativas.

Factores que influyen en la actividad del óxido de etileno

La actividad bactericida del óxido de etileno es proporcional a la presión parcial de gas en la cámara de reacción, al tiempo de exposición, a la temperatura de tratamiento y al grado y tipo de contaminación. A temperatura ambiente, el tiempo necesario para reducir la concentración inicial de células en un 90% puede ser muy largo, por lo que se recomienda elevar la temperatura a 50 ó 60 °C a fin de incrementar la velocidad de eliminación. Las concentraciones de óxido de etileno que suelen utilizarse varían entre 500 y 1.000 mg/l. La humedad relativa tiene un efecto muy pronunciado, ya que con humedades muy altas el óxido de etileno puede hidrolizarse y convertirse en un compuesto mucho menos activo, el etilenglicol, lo que ha dado lugar a la observación de que el gas es 10 veces más activo a una HR del 30% que del 97%. El valor óptimo para la actividad parece encontrarse entre el 28% y el 33%. Por debajo de una humedad relativa del 28%, la acción alquilante del óxido de etileno se inhibe por ausencia de agua. El grado de deshidratación de las células influye mucho sobre la actividad y es posible que no se pueda rehidratar a los microorganismos muy

desecados exponiéndolos simplemente a una mayor HR. En la práctica, el valor de HR elegido suele encontrarse entre el 40 y el 70%.

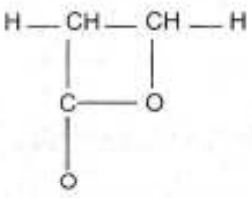
La oclusión en el interior de material cristalino o el revestimiento con materia orgánica o sales pueden proteger a los microorganismos de la acción del óxido de etileno. Las esporas de *B. subtilis* var. *niger* secadas a partir de soluciones hidrosalinas son mucho más resistentes al gas que las suspensiones secadas a partir de agua destilada.

Los indicadores biológicos utilizados para comprobar la eficacia del tratamiento con óxido de etileno utilizan esporas de *B. subtilis* secado sobre portaobjetos adecuados, como las láminas de aluminio.

Formaldehído

En su forma pura, el formaldehído (H.CHO) es un gas a temperatura ambiente, con un punto de ebullición de −19 °C, pero polimeriza con facilidad a temperaturas inferiores a 80 °C para formar un sólido blanco. El vapor, que es muy irritante para los ojos, la nariz y la garganta, pueden generarse a partir de los polímeros sólidos como el paraformaldehído o de una solución al 37% de formaldehído en agua (formol). El formol suele contener 10% de metanol para evitar la polimerización. Como sucede con el óxido de etileno, el formaldehído es una molécula muy reactiva y las diferencias de resistencia entre las esporas bacterianas y las células vegetativas son muy escasas. Su poder bactericida es superior al del óxido de etileno (es eficaz en concentraciones de 3-10 mg/l), pero su poder de penetración es pobre, por lo que sólo es un bactericida de superficie. También se inactiva con mayor facilidad en contacto con la materia orgánica. El gas adsorbido es muy difícil de eliminar y para ello se necesita un largo tiempo de aireación. Parece que su mecanismo de acción consiste en la producción de enlaces cruzados intramoleculares entre proteínas, junto con interacciones con el ARN y el ADN. Actúa como agente mutágeno y alquilante, reaccionando con los grupos carbonilo, tiol e hidroxilo. Para que sea eficaz, el gas debe disolverse en la película de humedad que rodea a las bacterias, por lo que precisa una humedad relativa superior al 75%. El formaldehído utilizado junto con vapor a baja temperatura es un método de esterilización muy eficaz.

β-propiolactona



A temperatura ambiente, es un líquido incoloro, con un olor picante y un punto de ebullición de 162 °C. Posee un amplio espectro de actividad y el vapor es bactericida tanto para las bacterias grampositivas como para las gramnegativas, los virus, las rickettsias, los hongos y también especies de *Mycobacterium*. Su eficacia frente a las esporas bacterianas es menor. Su acción es más rápida que la del formaldehído y no provoca problemas de polimerización, pero su poder de penetración es débil. Para esterilizar espacios cerrados se necesitan concentraciones de 2 a 5 mg/l de aire con una humedad relativa del 80%, condiciones que deben mantenerse durante 2 horas a 24 °C.

Por desgracia, el uso de la β-propiolactona se ha visto limitado por las dudas sobre su seguridad, ya que existen pruebas que demuestran que es carcinógeno en los animales. La inhalación aguda a corto plazo produce una grave irritación de los ojos, nariz, garganta y aparato respiratorio. La exposición dérmica aguda puede provocar irritación de la piel con formación de ampollas y quemaduras. Se ha utilizado en forma líquida para esterilizar vacunas de conejos y diversos injertos de tejidos.

Óxido de propileno

El óxido de propileno es líquido (punto de ebullición = = 34 °C) a temperatura ambiente y hay que calentarlo para que se volatilice. Es inflamable entre una proporción de 2,1% a 21,5% en el aire, pero esta propiedad puede reducirse mediante su mezcla con CO_2. Su mecanismo de acción es similar al del óxido de etileno e implica la esterificación de los grupos carbonilo, hidroxilo, amino y sulfhidrilo de las moléculas proteicas. Sin embargo, su actividad antimicrobiana y su capacidad para penetrar en los materiales son menores que las del óxido de etileno. Así como éste se degrada hacia etilenglicol o etileno clorohidrina, ambos tóxicos, el producto de la degradación del óxido de propileno es el propilenglicol, de toxicidad muy inferior.

Bromuro de metilo

El bromuro de metilo hierve a 3,46 °C, por lo que es gaseoso a temperatura ambiente. Se utiliza para desinfectar y fumigar en concentraciones de 3,5 mg/l con una humedad relativa de entre el 30 y el 60%. Sus propiedades antimicrobianas son menores que las de los compuestos antes descritos, pero su poder de penetración es bueno.

Plasmas gaseosos

Los plasmas se forman aplicando energía a un gas o vapor en el vacío. Los ejemplos naturales son los relámpagos y la luz solar, pero también pueden generarse plasmas con baja energía como las luces fluorescentes. En el interior de un plasma, los iones positivos y negativos, los electrones y las moléculas neutras colisionan y producen radicales libres, cuyo poder destructivo ya se comentó. Por tanto, los plasmas pueden usarse como agentes biocidas en distintas aplicaciones. Este tipo de

sistemas puede producirse a temperaturas inferiores a 50 °C, usando vapores generados a partir del peróxido de hidrógeno o el ácido peracético.

EFECTOS ANTIMICROBIANOS DE LOS AGENTES QUÍMICOS

Desde tiempos remotos, los agentes químicos se utilizan para combatir los efectos de la contaminación microbiana, como la putrefacción de los alimentos y materiales, la infección de las heridas y la descomposición de los cuerpos. Así pues, mucho antes de que se reconociera la participación de los microorganismos en la enfermedad y la descomposición, ya se utilizaban la sal y el azúcar para conservar los alimentos, se aplicaban distintos aceites y resinas a las heridas y se utilizaban para embalsamar y se quemaba azufre para fumigar las habitaciones de los enfermos.

Las clásicas investigaciones de Pasteur, quien demostró que los microorganismos eran los agentes causales de enfermedades y de la putrefacción, fueron los cimientos sobre los que se desarrolló el uso racional de los agentes químicos para su control. Tradicionalmente, se ha recurrido a dos definiciones para describir el uso de los agentes químicos como antimicrobianos. Los que se emplean para destruir a los microorganismos existentes sobre objetos inanimados son los ***desinfectantes,*** mientras que los utilizados para tratar los tejidos vivos, por ejemplo cuando se irriga una herida o se lavan las heridas o los ojos, se llaman ***antisépticos***. Además, se han propuesto otras definiciones para limitar con más precisión estos significados y así se llaman ***bactericidas*** a los agentes químicos que matan a las bacterias y ***fungicidas*** a los que destruyen a los hongos, mientras que los ***bacteriostáticos*** y los ***fungiestáticos*** son los que evitan el crecimiento de las poblaciones de los microorganismos correspondientes. La validez de establecer una línea de separación rígida entre los compuestos que matan o inhiben el crecimiento sin destruir a los microorganismos es dudosa. En muchos casos, la concentración y el tiempo de contacto son factores esenciales. El término ***conservante*** se aplica a los agentes antimicrobianos utilizados para proteger a los medicamentos, formulaciones farmacéuticas, productos cosméticos, alimentos y sustancias en general contra la descomposición microbiológica y ***biocida*** es un término general aplicado a los productos químicos antimicrobianos, aunque excluyendo a los antibióticos y otros agentes empleados en el tratamiento sistémico de las infecciones.

Los mecanismos por los que los biocidas ejercen sus efectos fueron objeto de intensas investigaciones, que permitieron descubrir los lugares principales de ataque a las células microbianas. Dichos lugares son la pared celular, la membrana citoplásmica y el citoplasma. Los agentes químicos pueden debilitar la pared celular, facilitando así la salida de contenido de la célula, la alteración de su forma, la formación de filamentos o la lisis completa. La membrana citoplásmica, que controla la permeabilidad y es un lugar de actividad enzimática vital, es vulnerable a una amplia gama de sustancias que interfieren con sus grupos reactivos o que pueden romper las capas de fosfolípidos. A través de la membrana celular existen gradientes químicos y eléctricos que representan una fuerza motriz para los protones y que dirige procesos esenciales, como la fosforilización oxidativa, la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) y el transporte activo; varios agentes pueden reducir esta fuerza motriz de los protones. El citoplasma, lugar donde ocurre el control genético de la síntesis de proteínas, es una diana para los agentes químicos que alteran los ribosomas, reaccionan con los ácidos nucleicos o coagulan el conjunto del citoplasma.

Factores principales que influyen sobre la actividad

Los factores más fáciles de cuantificar son la temperatura y la concentración. En general, el ascenso de la temperatura incrementa la proporción de células que se pueden eliminar, para una concentración del agente y un tamaño del inóculo dados. La nomenclatura más utilizada es Q_{10} (coeficiente de temperatura), que es el cambio de actividad del agente por cada 10 °C de elevación de la temperatura (p. ej., Q_{10} del fenol = 4).

El efecto del cambio de concentración de un agente químico sobre el índice de eliminación puede expresarse como:

$$\eta = \frac{\log t_2 + \log t_1}{\log C_1 - \log C_2}$$

donde C_1 y C_2 representan las concentraciones de agente necesarias para matar un inóculo estándar en los tiempos t_1 y t_2. El exponente de la concentración η representa la pendiente de la línea cuando el logaritmo del tiempo de muerte *(t)* se representa en relación con el logaritmo de la concentración *(C)*.

Cuando el valor de η es mayor de 1, los efectos de los cambios de concentración son importantes. Así, en el caso del fenol en el que $\eta = 6$, la reducción a la mitad de la concentración reduce la actividad en un factor de 2^6 (64 veces), mientras que en el de los compuestos de mercurio, con $\eta = 1$, esta misma dilución sólo causa una reducción de la actividad a la mitad (2^1). En Denyer y Wallhaeusser (1990) pueden encontrarse más detalles y tabulaciones de los coeficientes de temperatura y de los exponentes de concentración.

Gama de agentes químicos

Los abundantes grupos de sustancias químicas antibacterianas se han mantenido sorprendentemente invariables a lo largo de los años, con los derivados fenólicos y los

hipocloritos como desinfectantes principales y los compuestos de amonio cuaternario como los antisépticos más utilizados. Los productos que pueden emplearse como conservantes en la preparación de medicamentos que se administran por vía oral, parenteral u oftálmica deben responder a requisitos muy estrictos en cuanto a su toxicidad. A medida que el temor a la toxicidad ha ido en aumento, el número de conservantes disponibles se ha hecho cada vez menor: por ejemplo, en la actualidad el uso de los compuestos de mercurio es muy limitado en la conservación de productos parenterales y oftálmicos y el elevado coste de la investigación y las pruebas, junto a las escasas perspectivas de conseguir una recompensa económica adecuada, son factores que dificultan la introducción de agentes nuevos. Por todo ello, se tiende a usar combinaciones de los conservantes ya existentes con objeto de lograr uno o varios de los siguientes beneficios: sinergia, espectro antimicrobiano lo más amplio posible y reducción de la toxicidad humana gracias al uso de concentraciones menores. Los distintos aspectos de la toxicidad de los conservantes y su potenciación y sinergia fueron revisados por Denyer y Wallhaeusser (1990) y Hugo y Russell (1990) describieron con detalle las características de los biocidas de uso más común.

Fenólicos

En la Figura 41.4 se muestran varios compuestos fenólicos.

Diversas fracciones de la destilación del alquitrán producen compuestos fenólicos tales como cresoles, xilenoles y el propio fenol, todos los cuales son tóxicos y cáusticos para la piel y los tejidos. Las formulaciones de desinfectantes que tradicionalmente se describen como «líquidos negros» y «líquidos blancos» se preparan a partir de las fracciones del alquitrán con puntos de ebullición más altos. En los primeros se utilizan jabones para disolver las fracciones del alquitrán y formar soluciones estables homogéneas, mientras que los segundos son emulsiones de los derivados del alquitrán de dilución inestable.

Se han logrado éxitos notables en la modificación de la molécula de fenol con la introducción de cloro y grupos metilo, como sucede con el cromocresol y el cloroxilenol. Estas modificaciones tienen el doble efecto de eliminar las propiedades tóxicas y corrosivas y promover y prolongar al mismo tiempo la actividad antimicrobiana. Así, el clorocresol se utiliza como bactericida en las infecciones y para conservar cremas de aceite en agua, mientras que el cloroxilenol se emplea como antiséptico domiciliario y hospitalario. Es posible reducir la causticidad del propio fenol diluyéndolo al 1% p/v o proporciones menores para fabricar lociones y gargarismos o disolviéndolo en glicerina para su uso en gotas óticas. Los bifenoles, como hexaclorofeno y triclosán (Irgasan), tienen en común una escasa solubilidad y una actividad mayor que la de los otros derivados fenólicos descritos, con un sustantivo efecto que los hace especialmente útiles como antisépticos cutáneos. Formulados en cremas, lociones de limpieza o jabones, son de gran valor en la profilaxis de las infecciones postoperatorias y cruzadas. También en estos casos se han plan-

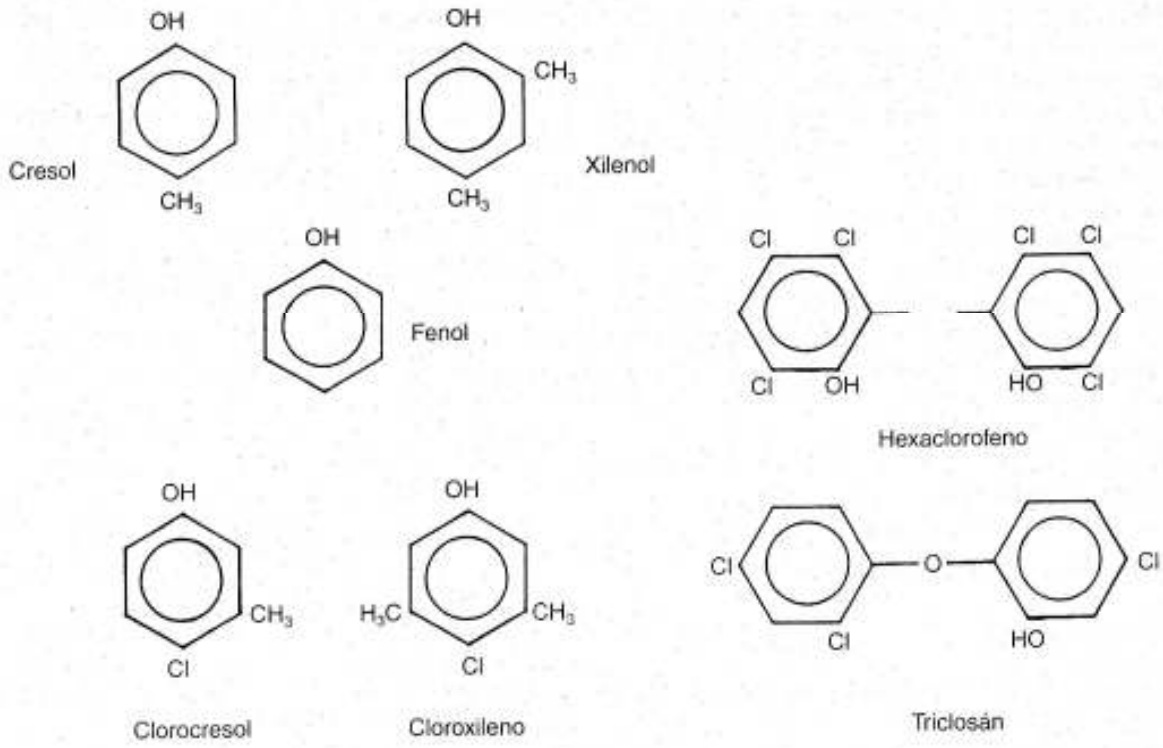


Figura 41.4 Estructuras químicas de varios fenoles.

teado dudas sobre su toxicidad y, por ejemplo, en Gran Bretaña se limitan tanto la concentración a la que puede ser utilizado como el tipo de preparados a los que puede añadirse.

En general, los fenoles son activos frente a las bacterias vegetativas y los hongos, se inactivan con facilidad por dilución o por contacto con materia orgánica y alcanzan una eficacia mayor en condiciones de acidez. Dependiendo de su concentración, pueden producir lisis celular a concentraciones bajas o una coagulación general de las células a concentraciones más elevadas.

Alcoholes, aldehídos, ácidos y ésteres

El alcohol etílico se viene usando desde hace mucho tiempo, en general como «alcohol quirúrgico» para la limpieza preoperatoria rápida de la piel antes de las inyecciones, y es más eficaz a concentraciones del 60% al 70%. Provoca la muerte rápida de las células bacterianas vegetativas y de los hongos, pero no es eficaz frente a las endosporas bacterianas y su efecto sobre los virus es escaso. La sustitución aromática permite obtener una gama de productos menos volátiles y de acción menos rápida que pueden utilizarse como conservantes, por ejemplo feniletanol para los colirios y soluciones para lentes de contacto, alcohol bencílico para inyecciones, Bronopol (2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol) en champús y otros productos de aseo. El fenoxietanol, con una buena actividad frente a *Ps. aeruginosa*, se usa como antiséptico. En general, los alcoholes actúan alterando la membrana citoplásica de las bacterias, por lo que pueden interferir con las funciones de determinados sistemas enzimáticos de la misma.

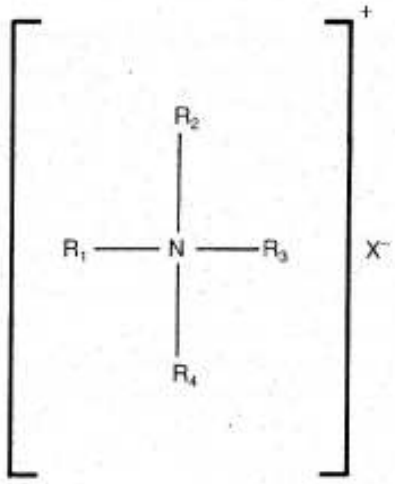
El formaldehído y el glutaraldehído son dos desinfectantes potentes que desnaturalizan las proteínas y destruyen las células vegetativas y las esporas. El primero se utiliza en procedimientos de esterilización tanto en forma de gas como disuelto en alcohol etílico. Las soluciones de glutaraldehído se emplean también para esterilizar el instrumental quirúrgico.

Los ácidos orgánicos sórbico y benzoico, así como sus ésteres, son conservantes muy utilizados en productos alimenticios y medicamentos debido a su baja toxicidad (véase Capítulo 42). El modo de acción exacto de estos agentes sobre los microorganismos sigue siendo dudoso, pero se ha demostrado que influyen en el gradiente de pH a través de la membrana celular y, en concentraciones mayores, los parabenos inducen la salida de los componentes intracelulares.

Compuestos de amonio cuaternario

La fórmula química de los compuestos de amonio cuaternario se muestra en la Figura 41.5.

Estos compuestos catiónicos tensioactivos derivan, como su nombre indica, de un haluro de amonio en el que los átomos de hidrógeno son sustituidos por al



Cetrimida BP
$R_1R_2R_3$—CH_3
R_4—sobre todo $C_{14}H_{29}$
X—Br
Cloruro de benzalconio BP
R_1R_2—CH_3
R_3—$C_6H_5CH_2$
R_4— sobre todo $C_{13}H_{27}$
X—Cl

Figura 41.5 Estructura química de la cetrimida y del cloruro de benzalconio.

menos un grupo lipofílico, un radical alquil o aril-alquil de cadena larga que contiene C_8-C_{16} átomos de carbono. Al contrario que el fenol y los cresoles, estos compuestos son suaves al uso y activos en diluciones tan altas que prácticamente no resultan tóxicos. Sus propiedades tensioactivas hacen de ellos potentes agentes limpiadores, una útil adición a su uso habitual como antisépticos de la piel y conservantes en los líquidos limpiadores de lentes de contacto y soluciones jabonosas. También son seguros en los colirios e inyecciones y se utilizan ampliamente en ginecología y cirugía general. Su actividad como cationes hace que el pH ambiental sea importante y lo mismo sucede con las interferencias causadas por los aniones. Por tanto, las condiciones de alcalinidad favorecen su actividad y es importante eliminar de la piel todo resto de jabón, que tiene actividad aniónica, antes de hacer un tratamiento con un compuesto de amonio cuaternario. La materia orgánica extraña y la grasa también los inactivan.

Uno de los efectos de las propiedades detergentes de estos compuestos es que interfieren con la permeabilidad celular, de forma que las bacterias sensibles (en especial los grampositivos) pierden su contenido y terminan por lisarse. Las bacterias gramnegativas son menos sensibles y, para ampliar el espectro e incluirlas, se recurre a mezclas de compuestos de amonio cuaternario con otros agentes antimicrobianos, como fenoxietanol o clorhexidina.

Biguanidas y amidinas

La clorhexidina es un biocida muy utilizado, activo frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, pero con escasa actividad frente a las endosporas y los virus (Figura 41.6). Se utiliza mucho en cirugía general, pero sola o en combinación con cetrimida pueden usarse también como conservante de colirios. La polihexametileno biguanida (PHMB) es una biguanida polimérica muy utilizada en las industrias alimentaria, cervecera y láctea, habiendo encontrado también aplicaciones en las disoluciones de limpieza de lentes de contacto. Las biguanidas actúan sobre la membrana citoplásmica y provocan la salida de los componentes intracelulares.

Las diamidas aromáticas, la propamidina y la dicromopropamidina son antisépticos no tóxicos activos sobre todo frente a bacterias gramnegativas y hongos. Sin embargo, los microorganismos pueden desarrollar con rapidez resistencias frente a estos agentes.

Los halógenos y sus compuestos

El gas cloro es un potente desinfectante que los municipios utilizan para tratar las aguas potables y las piscinas. Las soluciones del cloro en agua pueden ser lo suficientemente potentes como para que se utilicen como lejías domésticas y los desinfectantes y disoluciones diluidas se emplean en la higiene doméstica. El ácido hipocloroso no ionizado (HOCl) es un agente bactericida muy potente y popular que actúa como oxidante no selectivo y reacciona con facilidad con distintas dianas celulares. Entre los preparados farmacéuticos bien conocidos que contienen cloro se encuentran Eusol (Chlorinated Lime and Boric Acid Solution BPC 1973) y Dakin's Solution (Surgical Chlorinated Soda Solution BPC 1973), ambos diseñados para que liberen el cloro lentamente.

Un método alternativo para lograr la liberación lenta del cloro es el uso de compuestos de cloro orgánico como Chloramine T (sodio *p*-tolueno-sulfoncloramida) y Halazone BPC 1973 (*p*-sulfondicloramida ácido benzoico); el primero se utiliza como antiséptico cutáneo y el segundo, para el tratamiento del agua potable contaminada. La elevada reactividad química del cloro hace que sea letal para las bacterias, hongos y virus y, en cierta medida, también para las esporas. Desarrolla su actividad óptima a pH ácidos de alrededor de 5.

El yodo es, como el cloro, un elemento muy reactivo que desnaturaliza las proteínas celulares y las enzimas esenciales debido a sus potentes efectos oxidantes. Tradicionalmente, se utiliza en soluciones alcohólicas como la tintura de yodo (BP 1973) o formando complejos con yoduro potásico para formar soluciones acuosas (solución de yodo de Lugol BP 1973). La tinción que produce el yodo y sus propiedades irritantes llevaron al desarrollo de yodóforos, mezclas de yodo con agentes tensioactivos que lo mantienen en una combinación micelar de la que se libera lentamente. Uno de estos preparados es Betadine (polivinilpirrolidona yodada), utilizado como antiséptico no irritante y que no tiñe.

Metales

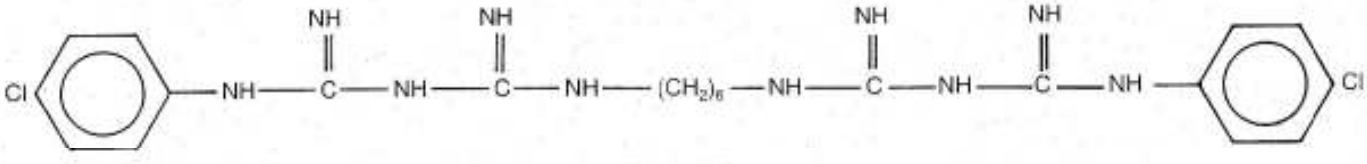
Muchos iones metálicos son tóxicos para los sistemas enzimáticos esenciales, sobre todo para los que utilizan grupos tiol (–SH), aunque los que se utilizan en medicina se limitan al mercurio, la plata y el aluminio. La extrema toxicidad del mercurio impide que se utilice más que en combinaciones orgánicas, aunque sigue teniendo un uso limitado en farmacia como nitrato (y acetato) fenilmercúrico, añadido a colirios e inyecciones por sus propiedades bactericidas, y el tiomersal (etilmercuritiosalicilato de sodio), usado como conservante en productos biológicos y algunos colirios.

La plata se utiliza en forma de nitrato para tratar infecciones oculares, al igual que las soluciones de proteínas y plata. Las láminas de aluminio se emplean para cubrir las heridas en el tratamiento de las quemaduras y úlceras venosas, habiéndose demostrado que adsorben a los microorganismos e inhiben su crecimiento.

Las acridinas

Este grupo de compuestos produce interferencias sobre todo con la función del ácido nucleico y posee algunas propiedades ideales para un antiséptico, como sucede con el clorhidrato de aminacrina, que no es tóxico ni irritante, no tiñe y es activo frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, incluso en presencia de suero.

Este breve resumen proporciona algunas indicaciones sobre la variedad de compuestos antimicrobianos disponibles. Cada uno de ellos tiene un espectro concreto de actividad y, en las condiciones de uso adecuadas, puede contribuir de manera sustancial al control de la proliferación microbiana y de las infecciones.



Clorhexidina

Figura 41.6 Estructura química de la clorhexidina.

REFERENCIAS

Denyer, S. P., Wallhaeusser, K. H. (1990) Antimicrobial preservatives and their properties. In: Denyer, S. P., Baird, R. (eds) *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals*. Ellis Horwood, Chichester, pp. 251–273.

European Pharmacopoeia (2000) 3rd edn. Strasbourg: Council of Europe, p 284.

Hugo, W. B., Russell, A. D. (1999) Types of antimicrobial agents. In: Russell, A. D., Hugo, W. B., Ayliffe, G. A. J. (eds) *Principles and Practice of Disinfection Preservation and Sterilisation*, 3rd edn. Blackwell Science. Oxford, pp. 5–94.

Russell, A. D. (1999) Destruction of bacterial spores by thermal methods. In: Russell, A. D., Hugo, W. B., Ayliffe, G. A. J. (eds) *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilisation*, 3rd edn. Blackwell Science. Oxford, pp. 640–656.

BIBLIOGRAFÍA

Brinston, R. M., Norton, J. L. (1994) Cobalt 60: the heart of gamma radiation sterilization. *Med. Dev. Tech.*, May 1994, 14–16.

Hugo, W. B., Russell, A.D. (1998) *Pharmaceutical Microbiology* 6th edn. Blackwell Science, Oxford.

Pelczar M. J., Chan E. C. S., Krieg N. R. (1993) *Microbiology – concepts and applications*. McGraw-Hill, New York.

Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (1997) HMSO, London.

Russell, A. D., Chopra, I. (1990) *Understanding antibacterial action and resistance*. Ellis Horwood Ltd, Chichester.

42

Contaminación microbiológica y conservación de los productos farmacéuticos

Malcolm Parker (actualizado por Norman Hodges)

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Fuentes e incidencia de la contaminación 659

Crecimiento y multiplicación de los microorganismos en los productos farmacéuticos 661

Consecuencias de la contaminación 662

Detección selectiva de la contaminación 662
Toma de muestras de aire 662
Caída libre o asentamiento 662
Flujo aéreo forzado 663
Filtración 663
Toma de muestras en superficies y equipos 663
Medición del grado de contaminación de los materiales no procesados y de los productos finales 663

Control de la contaminación microbiana 663
Instalaciones y equipos 663
Materiales no procesados 664
Personal 664

Conservación de los preparados farmacéuticos 664
Factores que influyen en la eficacia de los conservantes 664
Partición aceite/agua 665
Emulsiones 666
Interacción con otros componentes de la formulación 667
Efectos de los envases 667
Influencia del pH 667
Combinaciones de conservantes 667

Normas microbiológicas para los preparados farmacéuticos 668
Pruebas de sobrecarga 668

Conclusión 668

Referencias 669

FUENTES E INCIDENCIA DE LA CONTAMINACIÓN

Los microorganismos forman una parte integrante del medio ambiente. Se encuentran en el aire que respiramos, en los alimentos que comemos y en el agua que bebemos. Algunos microorganismos indígenas residen en el cuerpo en números considerables, hasta el punto de constituir una tercera parte del peso seco de las heces. Es evidente, por tanto, que tanto los materiales no procesados como los medicamentos acabados contendrán microorganismos, salvo que se adopten medidas específicas para impedirlo. La preparación de medicamentos estériles es un proceso experto y costoso que exige un equipo complejo, personal cualificado y un ambiente de trabajo controlado. La producción de todos los productos farmacéuticos según estas normas exigiría argumentos convincentes que justificaran los elevados costes y el gasto consiguiente para los usuarios. Los factores a considerar son: las fuentes y la incidencia de los microorganismos en los fármacos y preparados farmacéuticos, las consecuencias de esta contaminación tanto en lo que se refiere a la estabilidad de los medicamentos como a la salud de los pacientes y, como corolario de ello, las magnitudes y tipos de microorganismos que podrían tolerarse.

Como se indica en la Tabla 42.1 y en la Figura 42.1, son muchos los factores que pueden contribuir a la carga microbiana asociada a un preparado farmacéutico en cada fase de su fabricación, desde la reunión de los materiales originales hasta el envasado del producto final.

Se han publicado muchos trabajos, sobre todo en las décadas de 1960 y 1970, sobre los microorganismos patógenos aislados, a veces en grandes números, a partir de los materiales farmacéuticos no procesados y de los productos manufacturados. Estos trabajos, revisados por Bloomfield (1990) y más recientemente por Spooner (1996), llamaron la atención sobre la necesidad de controlar mejor la calidad microbiológica tanto de los materiales de partida como de los procesos de fabricación. En consecuencia, la frecuencia con que se aíslan concentraciones elevadas o especies

Tabla 42.1 Fuentes de contaminación microbiana

Agua	Grupos de gramnegativos poco exigentes: *Pseudomonas, Xanthamonas, Flavobacterium, Achromobacter*
Aire	Esporas de mohos: *Penicillium, Mucor, Aspergillus* Esporas bacterianas: *Bacillus* spp. Levaduras Micrococos
Materias primas	
Tierras	Esporuladores anaerobios: *Clostridium* spp.
Pigmentos	*Salmonella*
Almidones	Coliformes
Gomas	*Achnomyces*
Productos de origen animal	*Salmonella* Coliformes
Personal	Coliformes Estafilococos Estreptococos Corynebacteria

peligrosas es mucho menor desde hace unos años, aunque el problema no ha desaparecido en modo alguno. Se sabe que las fuentes principales de contaminación microbiana de los medicamentos son el agua (el material de partida más frecuente) y los materiales no procesados de origen natural, entre ellos los fármacos vegetales y los minerales como el talco, el caolín y la bentonita. La Farmacopea Europea (2000) establece los límites de los microorganismos aceptables en los distintos tipos de productos (véase Tabla 40.3) y dichos límites reflejan las concentraciones relativamente elevadas de contaminación de los productos naturales.

Los microorganismos habitualmente presentes en el agua son de tipo *Pseudomonas, Achromobacter* y *Alcaligenes,* incluida, en ocasiones, *Ps. aeruginosa.* Se demostró que el agua purificada es una fuente típica de microorganismos en la que, durante su uso, la columna de intercambio de iones puede contaminarse a partir del agua que pasa por ella y los microorganismos que quedan atrapados se multiplican con gran rapidez, produciendo recuentos elevados en el agua de salida.

El agua producida por ósmosis inversa también planteará problemas si la membrana de ósmosis no se desinfecta a intervalos regulares. Incluso el agua destilada, que se encuentra libre de microorganismos cuando abandona el destilador, puede ser una fuente significativa de contaminación tras su almacenamiento. Ello se explica porque el cloro que protege al agua potable se pierde con la destilación y las bacterias gramnegativas pueden crecer hasta alcanzar concentraciones de 10^5-10^6 por ml a temperatura ambiente en pocos días. Estas bacterias suelen acceder al agua destilada a través de las

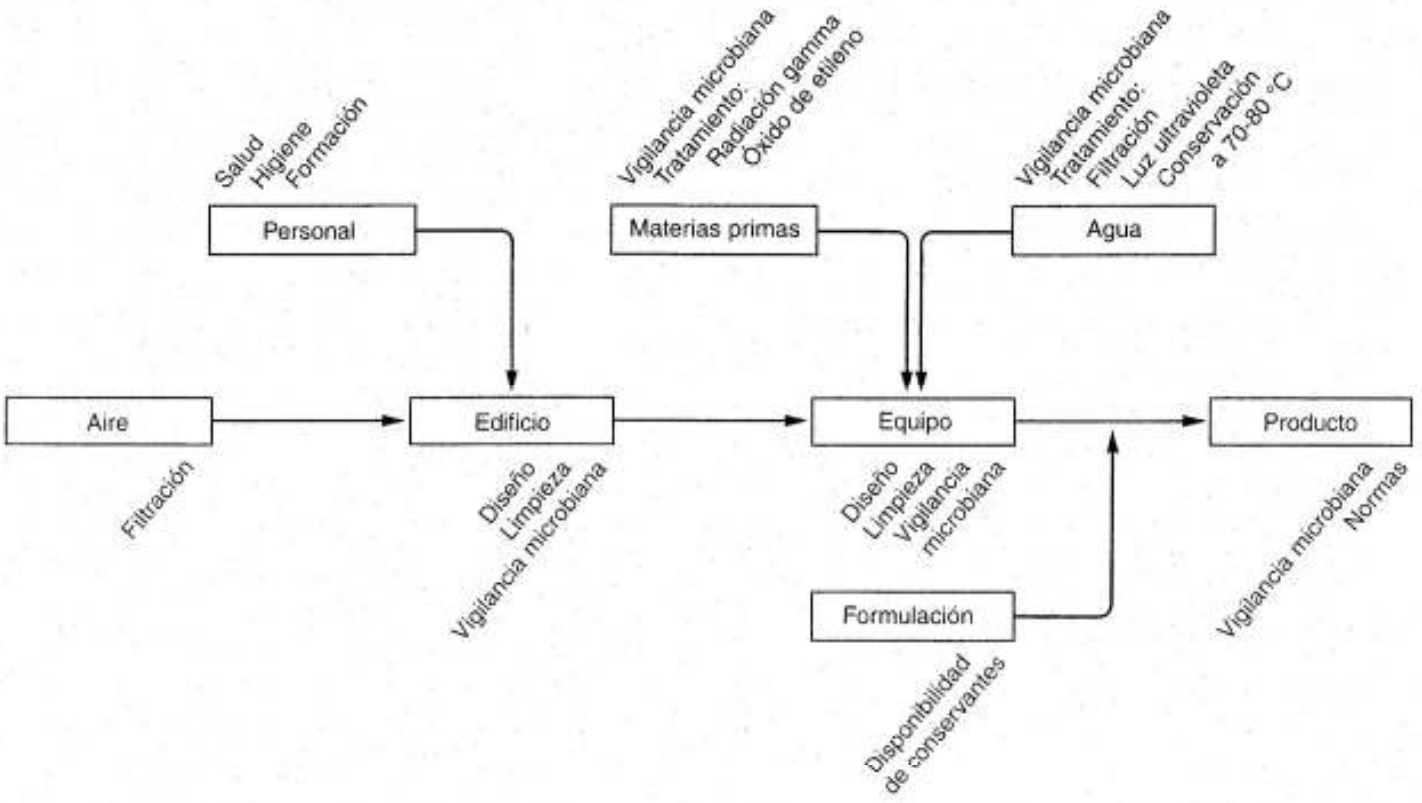


Figura 42.1 Factores que intervienen en la fabricación higiénica.

tuberías de conexión de goma o plástico de mala calidad o porque los envases no están bien cerrados.

Algunos medicamentos manufacturados poseen actividad antimicrobiana, por ejemplo porque su pH es desfavorable, lo que significa que no es inevitable que los medicamentos fabricados a partir de materias primas contaminadas lo estén también, si bien esto es lo más común. Además, es importante tener en cuenta que, en algunos casos, el recuento inicial de bacterias en una mezcla recién preparada puede aumentar de manera sustancial durante su almacenamiento, sobre todo cuando la formulación no contiene un conservante.

Una fuente importante de contaminación microbiana es la representada por el personal que prepara los medicamentos y los pacientes que los utilizan (Tabla 42.1). En el ambiente general, la mayor parte de las bacterias aerotransportadas proceden de las personas. Los movimientos del cuerpo, la espiración, el habla y, claro está, la tos y los estornudos constituyen fuentes importantes de contaminación. Entre los microorganismos que pueden diseminarse de esta forma se encuentran los estafilococos, presentes sobre todo en la piel y en las ventanas nasales de las personas sanas, los estreptococos que a veces existen en la garganta y distintas *Enterobacteriaceae*, como salmonelas y coliformes, que habitan en los intestinos. Otra microflora que puede contaminar los medicamentos y que no suele asociarse al ser humano son las esporas aerotransportadas tanto de bacterias como de hongos, entre ellos de varias levaduras naturales, habitantes anaerobios del suelo y la tierra como los clostridios, y las bacterias transportadas por el agua y poco exigentes, en general gramnegativas.

Las posibilidades de que los microorganismos penetren en los medicamentos durante su fabricación y uso son considerables, por lo que no debe sorprender que al hacer un estudio de detección de contaminación microbiana en preparados no estériles y sus ingredientes se encuentren siempre microorganismos. Como ya se dijo, la incidencia de la microflora en los medicamentos a su salida de los dispensarios o fábricas depende en gran medida de la naturaleza de los ingredientes, es decir, de si son naturales o sintéticos, de la calidad de los vehículos y del cuidado y actitud del personal que interviene en su producción.

La situación es muy distinta cuando se trata de preparados estériles, en los que la detección de cualquier microorganismo es inaceptable y suele indicar que se ha producido un fallo del proceso de esterilización. Así, cuando en 1972 se observó que los líquidos de infusión utilizados en un hospital de Plymouth estaban contaminados, el Secretario de Estado exigió a la Comisión sobre Medicamentos estadounidense que «revisara las medidas que deberían haberse tomado durante la producción, distribución, almacenamiento y uso de los productos farmacéuticos para evitar que se convirtieran en vehículos de infección». El hecho de que se juzgara necesaria una investigación indica la rareza de este tipo de incidentes.

CRECIMIENTO Y MULTIPLICACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La mayoría de los materiales de partida y, por tanto, los preparados farmacéuticos que los contienen, mantiene la vida de algunos microorganismos. Aunque esta capacidad es muy variable y depende de las propiedades nutritivas y del contenido de humedad de cada producto, no es prudente suponer que, por ejemplo, un polvo seco o un comprimido están a salvo de la contaminación microbiana. Si se considera la gama de hábitats de los microorganismos, que abarca desde las regiones volcánicas a los desechos y fuentes nutritivas del Antártico tan poco adecuadas como el vidrio o el hormigón, podrá apreciarse la magnitud del problema. Casi todos los medicamentos disponen de fuentes accesibles de elementos nutritivos y humedad y se han hecho muchas descripciones de los efectos de la proliferación microbiana en ellos, traducida a veces en la producción de olores o en una degradación visible. Este deterioro puede ser molesto y caro, pero el problema más grave se plantea cuando el desarrollo de los microorganismos no va acompañado de signos evidentes o da lugar a efectos tardíos. Por ello, es importante conocer el contenido microbiano de todos los fármacos y productos farmacéuticos y no prestar atención tan sólo a los que deben ser estériles o los que son especialmente propensos a la putrefacción. Un estudio de la interacción de los microorganismos en alimentos como la leche o la carne demostró cómo los microorganismos pioneros pueden preparar el terreno para invasores posteriores, degradando los nutrientes complejos, alterando el pH o aumentado la humedad disponible, hasta que se establece la población final que provoca la putrefacción. Los invasores iniciales, tanto de los alimentos como de los medicamentos, pueden alcanzar concentraciones elevadas sin producir efectos visibles y, además, cuando se investiga el producto ya putrefacto, quizá hayan sido ya desplazados por completo por los responsables finales de la putrefacción. Salvo que se tenga en cuenta esta cadena, los efectos peligrosos de medicamentos aparentemente estables y la importancia de algunos contaminantes pueden pasar inadvertidos. Así, un jarabe o una mezcla ricos en azúcar pueden contaminarse al principio por levaduras osmófilas, que crecen en concentraciones elevadas de azúcares y que cuando los utilizan crean las condiciones idóneas para el establecimiento secundario de microorganismos menos especializados. Cuando estos jarabes se estudian, pueden quedar pocas huellas de las levaduras que iniciaron el proceso de degradación, por lo que su intervención será ignorada.

CONSECUENCIAS DE LA CONTAMINACIÓN

Hoy se sabe que la presencia de microorganismos en los preparados farmacéuticos puede tener consecuencias variadas, que oscilan entre las mínimas y las muy graves. Por ejemplo, las esporas del hongo *Mucor* pueden encontrarse en forma quiescente y no producir nunca degradación del medicamento ni peligro para el paciente que lo toma. En el otro extremo estaría la presencia de *Salmonella* en un medicamento, pues si bien la degradación visible sería escasa o nula, de hecho constituiría un grave peligro sanitario.

Los casos conocidos de consecuencias graves debidas a la contaminación guardaron relación, en su mayoría, con medicamentos que deben ser administrados estériles. Esto no debe sorprender, ya que los preparados estériles suelen administrarse por vía parenteral u ocular y en estas circunstancias un microorganismo extraño constituye un peligro especial. Se sabe que los líquidos para infusión intravenosa son un área potencial de preocupación, sobre todo debido a su implicación en el accidente antes mencionado, en el que los líquidos contaminados provocaron la muerte de varios pacientes. La práctica establecida de añadir fármacos a las infusiones, a menudo en pacientes hospitalizados, puede suponer otro posible peligro microbiológico a menos que el proceso sea supervisado estrechamente por personal experto. Los preparados oftálmicos, incluidas las soluciones para las lentes de contacto, han sido responsables de graves infecciones oculares, llegando incluso a provocar ceguera, como consecuencia de la contaminación microbiana.

Teniendo en cuenta el enorme volumen de productos medicinales que se utilizan cada año, las consecuencias graves de la contaminación son muy escasas. Sin embargo, cuando ocurren, la preocupación de la opinión pública está justificada y las consecuencias para la profesión son graves.

Además de la posible infección de los pacientes, el otro efecto importante de la contaminación de los medicamentos es el deterioro general, que puede dar lugar a alteraciones evidentes tales como cambio de coloración, separación de las emulsiones y producción de gas y distintos olores. Estos efectos comparativamente espectaculares del deterioro tienen la virtud de llamar la atención del consumidor sobre el problema y, afortunadamente, disuadir de su consumo. Sin embargo, en otros casos, los microorganismos pueden utilizar los ingredientes activos sin causar por ello signos visibles de degradación. Así, los salicilatos (entre ellos la aspirina), el paracetamol, la atropina, el cloranfenicol, la prednisolona y la hidrocortisona pueden sufrir degradación hacia distintos productos sin actividad terapéutica. Los conservantes, añadidos con el fin de proteger a los principios activos frente a los microorganismos, pueden ser también una fuente accesible de elementos nutritivos para éstos, sobre todo cuando sus concentraciones son bajas o cuando son de estructura aromática.

Las bacterias pueden producir diversas sustancias tóxicas potencialmente peligrosas en los productos contaminados, incluso aunque se hayan aplicado procedimientos de esterilización y sólo queden células muertas o sus residuos. En los preparados parenterales, las endotoxinas, componentes lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas, pueden producir fiebre cuando se inyectan (véase Capítulo 40). Los hongos producen micotoxinas, que desde tiempos remotos se conocen como factores implicados en enfermedades como el ergotismo y, más recientemente, en las gastroenteritis, ambos debidos al uso de cereales contaminados. La participación de las micotoxinas, en concreto de la aflatoxina, en el cáncer ha estimulado el estudio de estas sustancias.

DETECCIÓN SELECTIVA DE LA CONTAMINACIÓN

El estudio de la Figura 42.1 demuestra que si se quiere reducir al mínimo la contaminación, será necesario conocer las concentraciones microbianas asociadas a cada uno de los aspectos de la producción de un medicamento. Por tanto, el examen de la contaminación de los productos ya preparados no alivia por sí solo nuestra tarea de prevenirla, salvo que hagamos una detección selectiva paralela de los procesos de fabricación y del medio ambiente, incluidos el aire, el equipo, el personal y los materiales de partida.

Los métodos para la detección, enumeración e identificación de los microorganismos se describieron en los Capítulos 39 y 40 y algunos de ellos resultan convenientes para conocer el número y el tipo de microorganismos existentes en cualquier fase de la preparación o fabricación de los medicamentos. Los más importantes se exponen a continuación y se consideraron también en el Capítulo 40.

Toma de muestras de aire

Los métodos habituales para tomar muestras del aire son la caída libre o asentamiento, el flujo aéreo forzado y la filtración.

Caída libre o asentamiento

Como su nombre indica, este método consiste en estudiar los microorganismos que se depositan de manera natural a partir del aire atmosférico. Para ello, lo habitual es exponer placas con un medio nutritivo adecuado durante periodos seleccionados en los lugares a estudiar. Se trata de un procedimiento empírico y los recuentos obtenidos dependen del tiempo de exposición, la naturaleza de la actividad que se desarrolla en el

área en cuestión y del lugar donde se sitúan las placas en relación con dicha actividad.

Flujo aéreo forzado

Las muestras de flujo aéreo forzado permiten medir el volumen de aire a examinar, dirigiéndolo hacia una superficie de agar sólido o haciéndolo pasar por suero salino estéril o un medio nutritivo líquido a partir de los cuales pueden realizarse recuentos en placas. En el mercado existen varios tipos de aparatos que pueden aplicarse a este método.

Filtración

La filtración supone hacer pasar el aire a través de un filtro de membrana que a continuación se retira asépticamente y se coloca en una placa de agar con un medio adecuado y se incuba.

La interpretación de los resultados obtenidos con estos métodos debe hacerse con cuidado y en relación con los momentos y localizaciones de muestreo establecidos, con la duración de la exposición o con el volumen de aire examinado y de movimiento del personal. En general, cuando existen probabilidades de que la contaminación se deba a asentamiento de partículas a partir del aire, los métodos adecuados son los de caída libre. Sin embargo, si las partículas contaminantes tienden a permanecer suspendidas en el aire, será esencial utilizar algún tipo de muestreo forzado. El momento real en que se obtienen las muestras proporciona información sobre las condiciones durante los periodos de mayor trabajo y sobre la eficiencia de los sistemas de filtración del aire en relación con esos momentos álgidos.

Toma de muestras en superficies y equipos

Para valorar el grado de contaminación de las superficies pueden utilizarse técnicas sencillas como la recogida de la muestra con una torunda de algodón estéril que después se pasa a un medio de recuperación adecuado, o colocando una superficie de agar estéril en contacto con el área a estudiar e incubándola una vez retirada. Lo mejor es utilizar torundas en las superficies flexibles e irregulares y métodos de contacto con agar en las superficies planas y duras.

Medición del grado de contaminación de los materiales no procesados y de los productos finales

La naturaleza de los materiales no procesados y de los productos finales será la que dicte el método a utilizar para detectar la contaminación bacteriana. El agua, los líquidos miscibles en agua y los sólidos solubles no presentan dificultades para la utilización de recuentos convencionales en placas o métodos de filtro de membrana. Los materiales y preparados insolubles o grasos han de ser dispersados y homogeneizados para poder aislar los microorganismos contaminantes. En todo caso, cualquier actividad antimicrobiana presente en la muestra a examinar debe ser neutralizada. Los métodos de recuento de microorganismos y los errores inherentes a ellos se describen brevemente en el Capítulo 40 y con mayor detalle en los textos habituales de bacteriología.

Existe un interés creciente por los métodos de detección rápida de microorganismos en alimentos y fármacos que pueden automatizarse y que permiten aliviar una gran parte del trabajo penoso de las técnicas de recuento tradicionales. Estos métodos se basan en la medición de una actividad metabólica u otra característica de los microorganismos y consisten en los análisis de trifosfato de adenosina (ATP), las técnicas de epifluorescencia directa y las técnicas de impedancia; Newby (2000) revisó las aplicaciones farmacéuticas de estos y otros métodos y Collins y cols. (1995) describieron los equipos necesarios. En el caso de la fabricación estéril, todo el sistema puede controlarse procesando un medio nutritivo estéril (en el caso de las formulaciones líquidas) o un polvo estéril soluble (en el caso de los sólidos) y estudiando la contaminación final de los productos junto con la de las muestras tomadas en las fases intermedias.

CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA

Existen dos estrategias principales para la preparación de productos farmacéuticos aceptables desde el punto de vista microbiológico. La primera y más importante consiste en reducir al mínimo el posible acceso de los microorganismos desde las fuentes resumidas en la Figura 42.1 y la Tabla 42.1, y la segunda, en formular el producto final de forma que sea hostil a los microorganismos, lo que habitualmente se consigue añadiendo conservantes.

Los preparados estériles se someten bien a procesos de esterilización final, bien a procedimientos de facturación aséptica estrechamente controlada. En todo caso, el envase final debe estar diseñado de forma que proteja al producto durante su almacenamiento y reduzca su contaminación durante el uso. *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors* (1997) o «Guía Naranja» proporcionan las normas sobre instalaciones, equipos, materiales de partida, envasado, almacenamiento y preparación del personal.

Instalaciones y equipos

Las instalaciones han de estar diseñadas con el objetivo de proporcionar un flujo de trabajo lógico, con separación de las áreas de distintos grados de limpieza, suministro de aire adecuado y materiales de construcción resistentes a la suciedad y fáciles de mantener limpios. El equipo debe ser lo más sencillo posible para el fin requerido, con un mínimo de uniones, válvulas y bombas que

permitan su limpieza en el lugar mediante la circulación de detergentes u otros agentes químicos antimicrobianos como hipocloritos, seguida de lavado con vapor o agua caliente. El grado de tratamiento del aire dependerá del tipo de producto que se fabrique, de forma que la manipulación aséptica exigirá una filtración de efectividad suficiente para eliminar las partículas de 0,1 μm. Para la fabricación y llenado asépticos se requiere una habitación de limpieza A, con una atmósfera que no contenga más de 3.500 partículas por m^3 con tamaños comprendidos entre 0,5 μm y 5 μm cuando la habitación no se está usando. La «Guía Naranja» establece unas normas medioambientales básicas, con excepciones relativas a la presencia de personas en las zonas de trabajo.

Materiales no procesados

Los materiales no procesados, sobre todo los de origen natural y el agua, son una fuente potencialmente rica de microorganismos que pueden necesitar tratamiento para reducir o eliminar la contaminación. El agua potable (del grifo) puede usarse para fabricar algunos medicamentos, pero como su carga microbiana puede ser muy variable según las zonas geográficas y la estación del año, suele utilizarse agua desionizada. Si el lecho desionizante (resina de intercambio de iones) se regenera de forma regular, será posible mantener un patrón microbiológico aceptable en el agua desionizada. El agua puede tratarse con luz UV o filtrarse y almacenarse a temperaturas elevadas (65-80 °C) para dificultar el crecimiento microbiano.

En general, los tratamientos aplicados a los materiales no procesados para eliminar o reducir su carga microbiana no deben producir efectos adversos sobre las propias sustancias. Los métodos de procesamiento disponibles son diversos y entre ellos pueden citarse las radiaciones ionizantes, las microondas, los gases y, como es lógico, el calor. En cualquier caso, es esencial un control estrecho de los posibles efectos nocivos.

Personal

Existen pocas dudas de que, por muy completos que sean los procedimientos adoptados para controlar la contaminación, sus resultados serán muy escasos si el personal no conoce y valora los problemas y el significado de la contaminación microbiana. Esto requiere un aprendizaje de la higiene que permite reducir al mínimo la introducción de microorganismos por los trabajadores, así como subrayar la importancia de las medidas protectoras idóneas. El enfoque variará, como es lógico, dependiendo del grado de educación de las personas implicadas, pero nunca se insistirá lo suficiente en que todo el personal y los visitantes, sea cual sea su puesto en la compañía, deben ser obligados a cumplir los protocolos de higiene y a vestir la ropa protectora. En el comercio existe una gama completa de ropas adecuadas que, en el campo de la fabricación de preparados estériles, protegen por completo al producto de la exposición a las superficies corporales tales como capuchas, mascarillas, batas completas, guantes y botas. En otras áreas de la fabricación, los requisitos mínimos consisten en batas de buena calidad, calzas y gorros. La dispensación general requiere una atención cuidadosa a la higiene, el uso de batas adecuadas y la prohibición de consumir alimentos y de fumar en el dispensario.

CONSERVACIÓN DE LOS PREPARADOS FARMACÉUTICOS

Gracias al conocimiento de los muchos factores implicados en la contaminación microbiana de los medicamentos y la aplicación de los procedimientos descritos, es posible obtener una gama de productos que, en caso necesario, pueden ser estériles o contener un grado aceptable de microorganismos. Esto no basta por sí mismo si no se toman, además, las medidas necesarias para reducir al mínimo la contaminación y la degradación de los medicamentos durante su uso. Los envases bien diseñados, en general unidosis en el caso de los preparados estériles, y una conservación cuidadosa contribuyen en gran medida a este fin, pero siempre que sea aceptable, una garantía añadida consiste en incorporar una sustancia antimicrobiana o un conservante a la formulación.

El enfoque correcto de la conservación se basa en dos principios. El primero es que no debe añadirse un conservante a un producto para enmascarar alguna posible deficiencia del proceso de fabricación y el segundo es que el conservante debe ser una parte esencial de la formulación, elegido para proporcionar protección en ese caso concreto. La creciente atención que ahora se presta a la preparación higiénica de los productos farmacéuticos ha eliminado la necesidad de conservantes para combatir las cargas microbianas iniciales elevadas, pero persiste el problema de la protección contra la degradación que puede producirse por la contaminación durante el uso del medicamento. Si se decide añadir un conservante para evitar esta degradación, será necesario conocer los factores que influyen en su eficacia.

Factores que influyen en la eficacia de los conservantes

Aparentemente, la gama de agentes antimicrobianos disponibles es muy amplia (véanse Capítulo 41 y Tabla 42.2), pero esta idea sólo se mantiene hasta que se plantea la necesidad concreta de un conservante para un medicamento específico. Una revisión de las fórmulas de la Farmacopea de EE.UU. (Dabbah, 1996) demostró que se utilizaban 38 conservantes y 42 combinaciones de conservantes distintas. Sin embargo, un análisis de los agentes más utilizados reveló que sólo unos pocos se emplean con regularidad en el 70% o más de los pro-

Tabla 42.2 Ejemplos de conservantes utilizados habitualmente en las formulaciones farmacéuticas

Tipo de producto	Conservante	Concentración (% p/v)	% de formulaciones de la USP que usaban ese conservante*
Parenteral	Alcohol bencílico	0,1-3	31
	Metil propil parabeno	0,08-0,1/0,001-0,023	13,8
	Fenol	0,2-0,5	7,9
	Metil parabeno (solo)	0,1	6,6
	Clorbutanol	0,25-0,5	5,3
	Metabisulfito sódico	0,025-0,66	5,3
	Bisulfito sódico	0,13-0,2	2,6
			Total 69,9
Oftálmico	Cloruro de benzalconio	0,0025-0,0133	50
	Tiomersal	0,001-0,5	19,8
	Metil propil parabeno	0,05/0,01	6,6
	Cloruro de benzalconio más EDTA	0,01/0,1	3,3
			Total 79,7
Oral	Benzoato sódico	ND	34,4
	Metil propil parabeno	ND	18,3
	Metil parabeno (solo)	0,1	9,7
	Metil parabeno más benzoato sódico	ND	7,5
			Total 69,9
Cremas	Alcohol bencílico	1-2	25,4
	Metil propil parabeno	ND	18,6
	Metil parabeno (solo)	0,1-0,3	11,9
	Ácido benzoico	0,2	8,5
	Ácido sórbico	0,1	8,5
	Clorocresol	0,05	6,8
			Total 79,7

ND: no disponible.
* Sólo se incluyen los agentes de uso más frecuente, por lo que los porcentajes de cada producto en cada categoría no suman el 100%. Según Dabbah (1996).

ductos de cada una de las diversas categorías (Tabla 42.2). Si se compara esta tabla con la correspondiente de la primera edición de este libro, podrá constatarse que durante el periodo transcurrido no se han introducido conservantes nuevos; por el contrario, algunos han perdido popularidad debido a problemas de toxicidad, como sucede con las sales de fenilmercurio, de manera que la gama de conservantes disponibles disminuye en lugar de aumentar.

Decir que el conservante no debe ser tóxico ni tener olor y que ha de ser estable y compatible con los demás componentes de la formulación farmacéutica sobre la que ha de ejercer su efecto contra una amplia gama de posibles microorganismos contaminantes es una simplificación excesiva. Sólo la toxicidad excluye a muchos compuestos antimicrobianos de su uso en preparados parenterales, oftálmicos u orales y la progresiva complejidad de algunas de las formulaciones actuales hace difícil evitar las interacciones entre conservantes e ingredientes. Cualquier microorganismo que penetre en un medicamento se multiplicará en la fase acuosa o en la superficie de contacto inmediata, por lo que la función primordial del conservante será alcanzar una concentración protectora en dicha fase. Como muestra la Figura 42.2, las razones más importantes para usar un conservante que no alcanza una concentración eficaz en la fase acuosa son su posible solubilidad en aceite, la interacción con emulsionantes, hidrocoloides y sólidos suspendidos, su interacción con el envase o su volatilidad. Además, el pH de la formulación puede tener una gran influencia sobre la eficacia del conservante.

Partición aceite/agua

En un sistema sencillo de dos fases de aceite y agua, la partición de un conservante será:

$$\frac{C_o}{C_a} = K_a^o$$

donde C_o es la concentración del conservante en aceite en equilibrio, C_a, la concentración del conservante en

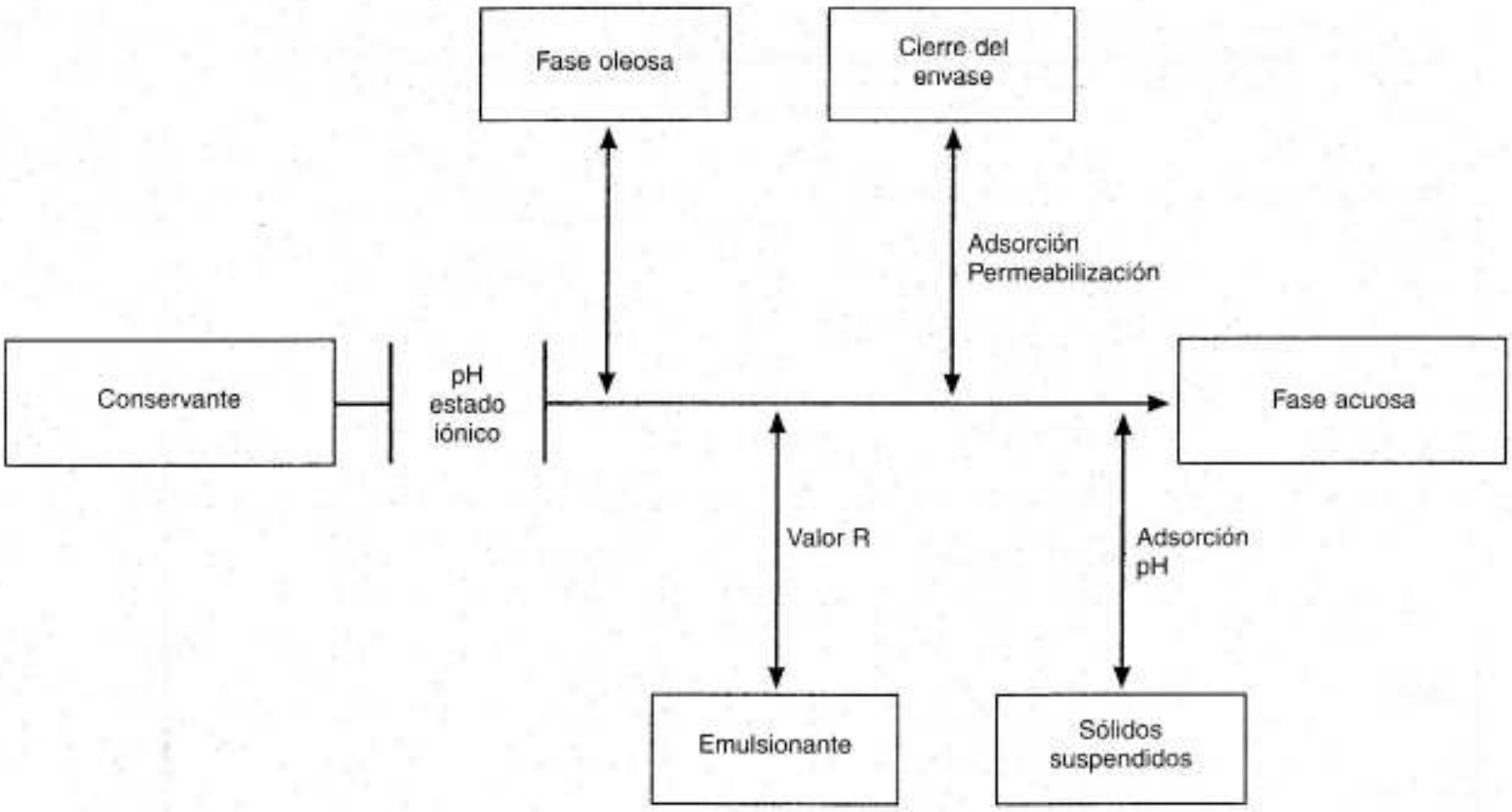


Figura 42.2 Disponibilidad de conservantes.

agua en equilibrio y K_a^o, el coeficiente de partición aceite/agua a una temperatura determinada. La solubilidad en aceite es un parámetro importante en la conservación de las formulaciones que contienen aceites vegetales tales como cacahuete o soja y en estos preparados, los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos) no resultan adecuados por su elevado coeficiente de partición aceite/agua (K^o = 0,02 para el metil parabeno en aceite mineral y 7,5 en aceite vegetal, mientras que para el propil parabeno es de K^o 0,5 en aceite mineral y 80 en aceite vegetal). Este problema obliga a cambiar de conservante o a alterar la formulación y, dadas las limitaciones de la elección de conservantes, la formulación adquiere una enorme importancia. Se observó así que cuando se sustituía la parafina líquida (aceite mineral) por aceite de cacahuete (aceite vegetal) en las formulaciones de crema de calamina, un conservante como el clorocresol ofrecía mejor protección (K_a^o = 117 para el aceite de cacahuete y 1,5 para la parafina). Un paso adicional consistió en usar un conservante menos liposoluble como el fenoxietanol (K_a^o = 0,12 en parafina líquida), lo que mejoró aún más el sistema.

Emulsiones

En la industria farmacéutica se utilizan muchos emulsionantes para lograr aplicaciones elegantes o medicamentos de sabor agradable (véase Capítulo 23). Entre los conservantes y la fase de aceite emulsionado o las moléculas o micelas de los emulsionantes pueden producirse distintas interacciones. Se ha intentado cuantificarlas midiendo la proporción de conservante libre con varias técnicas, entre ellas la diálisis y las de disolución. El uso de datos predictivos puede ayudar mucho a la formulación, siempre que se conozcan los distintos comportamientos de los diferentes emulsionantes, los efectos de la temperatura y la influencia de la relación aceite:agua. Para ello se desarrolló un sencillo modelo matemático:

$$C_a = C \frac{\phi + 1}{K_a^o \phi + 1}$$

donde C_a es la concentración del conservante en la fase acuosa, C la concentración total de conservante y ϕ es la relación aceite:agua. En presencia de un emulsionante, la cantidad de conservante libre puede medirse y la relación puede expresarse como factor R:

$$\text{donde } R = \frac{\text{conservante total}}{\text{conservante libre}}$$

Entonces, la ecuación se convierte en:

$$C_a = C \frac{\phi + 1}{K_a^o \phi + R}$$

donde C_a es ahora la concentración libre en agua.

Usando este modelo es posible calcular, por ejemplo, que para lograr la concentración protectora necesaria de 0,2% p/v de etil parabeno en una emulsión líquida de parafina/agua que contenga 5% de polisorbato 80 y

50% de aceite habrá de utilizarse una concentración total de alrededor del 0,5%. Las alteraciones del tipo y la concentración del emulsionante como la naturaleza del aceite y la relación aceite:agua influirán en la concentración de conservante necesario para proteger al sistema.

Interacción con otros componentes de la formulación

Muchos de los hidrocoloides utilizados como dispersantes o espesantes, como la metilcelulosa, los alginatos, la polivinilpirrolidona y el tragacanto, pueden establecer cierto grado de interacciones con los conservantes y reducir su actividad. En algunos casos se trata de una incompatibilidad directa, como sucede entre los alginatos, que son aniónicos, y los conservantes catiónicos, mientras que en otros se producen diversas interacciones fisicoquímicas.

Los ingredientes con actividad terapéutica que se encuentran en forma de sólidos suspendidos en mezclas, por ejemplo el trisilicato de magnesio y el caolín, reducen la concentración de los conservantes, probablemente por adsorción. Asimismo, los rellenos y los desintegradores causan problemas en la conservación de los comprimidos debido a su interacción con los conservantes añadidos, como el metilhidrobenzoato.

Efectos de los envases

Los preparados envasados en envase de vidrio tradicionales pueden retener su contenido de conservantes siempre que el cierre sea hermético al aire. El gran incremento del uso del plástico en el envasado plantea diversas dificultades que oscilan desde la permeabilización de los conservantes a través del envase a las interacciones con él. Son muchísimos los trabajos publicados en los que se describen pérdidas de conservante hacia los envases de plástico de los medicamentos, las lentes de contacto y sus envases y hacia las jeringas de plástico. Dada la complejidad de los plásticos actuales, diferentes en cuanto a su grosor, características de superficie y contenido en rellenos y plastificadores, la elección del material para el envasado de una formulación con conservante debe hacerse mediante los ensayos adecuados.

Aunque la goma reacciona con muchos conservantes, sigue utilizándose para biberones y tapones. No obstante, precisa un pretratamiento con los conservantes con los que va a estar en contacto para reducir al mínimo la captación posterior durante el periodo de almacenamiento.

Influencia del pH

La valoración de los muchos obstáculos que pueden impedir que un conservante mantenga una concentración protectora adecuada en un preparado determinado debe complementarse con cierto conocimiento sobre las interacciones entre el conservante y cualquier microorganismo presente como contaminante. Por tanto, el conservante no sólo deber estar disponible en la formulación, sino que debe encontrarse en su forma activa. Ello adquiere especial importancia cuando la actividad depende del grado de ionización, como sucede con los agentes antimicrobianos tanto aniónicos como catiónicos. Un ejemplo es el de un ácido débil conservante, como el ácido benzoico, que para ejercer su actividad antimicrobiana ha de encontrarse en forma predominantemente no disociada. Como el valor de pK_a de este ácido es de 4,2, para que la actividad conservante sea eficaz será necesario un pH inferior a esa cifra.

La relación entre el grado de disociación y el pH viene dada por:

$$\text{Fracción no disociada del conservante} = \frac{1}{1 + \text{antilog}\left(\text{pH} - pK_a\right)}$$

En la mayoría de los casos interviene más de un factor, como sucede cuando se utiliza el ácido benzoico como conservante para las mezclas de caolín. En este caso el problema es doble, porque la adsorción del ácido benzoico por el caolín aumenta el valor del pH por encima de 5, mientras que el ácido conservante alcanza su mayor eficacia con valores inferiores. En esta situación, el responsable de la formulación se enfrenta a opciones opuestas: optar por otro conservante o usar una mezcla de conservantes. La mezcla de caolín tiene el interés añadido de que para hacerla atractiva a los niños se usa un producto con sabor a jarabe de frambuesa que reduce el pH a 3,5, cifra a la que alrededor del 83% del ácido benzoico se encuentra en su forma biológicamente activa no disociada, pero que también favorece su adsorción por el caolín.

La mayoría de los conservantes no dependen tanto del pH, aunque los compuestos de amonio cuaternario de tipo catiónico son más activos con valores de pH altos.

Combinaciones de conservantes

El uso de un solo conservante para proteger a un preparado farmacéutico puede no ser una opción realista y ello ha obligado a prestar una atención creciente al uso de mezclas de conservantes y a la adición de varios potenciadores para lograr mejores resultados. La justificación del uso de mezclas de compuestos antimicrobianos debe residir en un incremento del espectro de actividad frente a los microorganismos, un efecto sinérgico que permita reducir la concentración de cada uno de los conservantes, una reducción de la toxicidad y una disminución de la aparición de formas resistentes. Uno de los primeros ejemplos de mezclas de conservantes utilizados en farmacia fue el vehículo que se utilizaba antes en los colirios, «Solución para colirios», que contenían

una mezcla de ésteres metilo y propilo del ácido *p*-hidroxibenzoico diseñada para que ejerciera una acción antibacteriana y antimicótica. Las formulaciones modernas de los colirios y de las soluciones para las lentes de contacto contienen feniletil alcohol y fenoxetol, junto a cloruro de benzalconio para ampliar el espectro antimicrobiano y facilitar el acceso a las regiones más sensibles a los microorganismos. El agente quelante tetra-acetato de etilenediamina (EDTA) también se utiliza con conservantes distintos a los que liberan iones metálicos para potenciar su actividad, por interferencia con el equilibrio vital de iones metálicos y la permeabilidad asociada. Un mecanismo muy distinto consiste en aumentar la disponibilidad de conservantes lipofílicos reduciendo su pérdida hacia los emulsionantes de la formulación, como ocurre cuando se añade propilenglicol a las emulsiones conservadas con parabenos a fin de reducir su pérdida hacia las micelas.

Un sistema de conservación bien diseñado es el complemento adecuado a una fabricación higiénica. Ambos aspectos exigen un enfoque racional, basado en la valoración de los factores que intervienen. Por tanto, igual que la introducción de materiales no procesados de mala calidad en un ambiente de fabricación de alta calidad no tiene justificación alguna, tampoco es razonable añadir conservantes a los preparados sin investigar las interacciones que pueden producirse en la formulación.

NORMAS MICROBIOLÓGICAS PARA LOS PREPARADOS FARMACÉUTICOS

El establecimiento de normas microbiológicas para los preparados farmacéuticos debe ser realista, en el sentido de que debe ser adecuada al uso propuesto del preparado y que han de poder aplicarse sin ambigüedad. Los tipos de normas utilizadas para controlar el contenido microbiano son de dos tipos: la exclusión absoluta de todos los microorganismos o de los organismos nombrados o un límite numérico para todos los microorganismos u organismos nombrados. El primer tipo, o norma de exclusión en su forma más estricta, es el que requiere esterilidad y se aplica a las soluciones para inyección, preparados oftálmicos y algunos otros líquidos para irrigación del organismo. En estos casos no puede tolerarse ningún microorganismo y la función de los conservantes consiste en mantener la asepsia de los preparados estériles durante su uso. Aunque ese tipo de norma absoluta no es necesaria para los medicamentos que se administran por vía oral o de uso tópico, algunas bacterias pueden representar un peligro y constituir un signo de un proceso de fabricación defectuoso, por lo que deben ser excluidos. La Farmacopea de EE.UU. sugiere una norma de exclusión para *E. coli* en todas las soluciones para uso oral y para *Staph. aureus* y *Ps. aeruginosa* en los preparados de uso tópico. Además, tanto la farmacopea británica como la estadounidense aplican normas de exclusión para organismos nombrados en determinados materiales originales y en preparados finales (Tabla 40.3).

El cumplimiento de estas normas sólo puede garantizarse mediante un control estricto de la fabricación, desde los materiales de partida hasta el producto final (Figura 42.1). La incorporación de un sistema de conservación diseñado para el producto es una garantía adicional.

La aplicación de las diversas normas descritas depende, en última instancia, de la fiabilidad de las técnicas disponibles para la detección y cuantificación de los microorganismos en los materiales no procesados y en los productos finales. Los métodos microbiológicos establecidos consumen tiempo y tienen los errores de cualquier otra medición biológica. Como se indicó antes, en la industria alimentaria existen distintos métodos de detección y cuantificación que se basan en otras características fisiológicas o metabólicas y su adopción por la industria farmacéutica debería aportar una nueva dimensión al uso de las normas microbiológicas.

Pruebas de sobrecarga

Los métodos y la filosofía de las pruebas de sobrecarga se describieron en el Capítulo 40. En el caso concreto de los conservantes, el análisis debe ser diseñado de manera que proporcione una medición realista de la capacidad de la formulación para afrontar el uso normal. Se han dado muchos argumentos para la elección del microorganismo con el que se debe hacer la prueba, sobre su empleo en diversas concentraciones, sobre el número de análisis que deben hacerse, etc. El análisis actual de la BP especifica todos estos parámetros para los preparados parenterales, oftálmicos, tópicos y líquidos orales, junto con los resultados finales exigidos. En este sentido, proporciona unas normas generales, pero, además, la mayoría de los fabricantes aplican sus propias pruebas de sobrecarga según su experiencia con cada producto concreto.

CONCLUSIÓN

Como sucede en muchos campos de estudio, el de la contaminación microbiana de los productos farmacéuticos comienza tomando conciencia de que el problema existe. Las consecuencias de este problema afectan tanto a la economía de producción como a la seguridad de los pacientes. Para producir medicamentos seguros desde el punto de vista microbiológico se han combinado los conocimientos de microbiólogos, químicos, ingenieros y farmacéuticos. El mantenimiento de esta situación depende de la vigilancia constante sobre todos y cada uno de los aspectos de la fabricación y la formulación.

REFERENCIAS

Bloomfield, S.F. (1990) Microbial contamination: spoilage and hazard. In: Denyer, S., Baird, R. (eds) *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals*. Ellis Horwood, London, pp 29–52.

Collins, C.H., Lyne, P.M., Grange, J.M. (1995) Automated methods. In: *Microbiological Methods*. Butterworth-Heinemann, Oxford, pp 121–136.

Dabbah, R. (1996) The use of preservatives in compendial articles. *Pharm. Forum.* **22(4)**, 2696–2704.

European Pharmacopoeia (2000) 3rd edn. Strasbourg, Council of Europe, pp 259–260.

Newby, P. (2000) Rapid methods for enumeration and identification in microbiology. In: Baird, R.M., Hodges, N.A., Denyer, S.P. (eds) *Handbook of Microbiological Quality Assurance*. Taylor & Francis, London, 107–119.

Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors (1997) HMSO London.

Spooner, D.F. (1996) Hazards associated with the microbiological contamination of cosmetics, toiletries and non-sterile pharmaceuticals. In: Baird, R.M., Bloomfield, S.F. (eds) *Microbial Quality Assurance in Cosmetics, Toiletries and Non-sterile Pharmaceuticals*. Taylor & Francis, London, pp 9–30.

Índice alfabético

Absorción de fármacos, 216. *Véase también* Disolución.
  aparato GI, 220-1
  barreras, 226-34
  factores fisiológicos, 242-5
  fosa nasal, 492-6
  mejora, 463-4
  recto, 535
  soluciones, 514
  suspensiones, 515-16
Acción
  coloide protectora, 83
  lipídica, 523
  repetida, 290, 291
  sostenida, 291
Accuhaler, 481-2
Aceleradores, 522
Aclaramiento, 323-33
Actinomicetos, 604
Actividad
  antimicrobiana, medición, 624-34
  superficial de los fármacos, 86-88
Adeps solidus, 538
Adherencia/adhesión, 61, 137, 200, 410
  de los polvos, 200
Adhesión, 137, 410
Aditivos. *Véase* Excipientes de comprimidos.
Administración
  de fármacos. *Véase* Vías de administración de fármacos.
  inhalados, 473-88
    aclaramiento de las partículas inhaladas, 476
    dispositivos
      multidosis con fármaco precargado en el inhalador, 481-2
      multidosis para fármacos en alvéolos de papel metalizado, 481
      no accionados por la respiración, 482
    influencia de la humedad ambiental sobre el tamaño de las partículas, 474
  nasal, 489-498
    aumento del tiempo de estancia, 493-4
    botellas de apretar, 497
    efecto
      del pH y del coeficiente de partición, 492
      del tamaño y el peso molecular, 492
    estrategias para mejorar la disponibilidad del fármaco, 493
    factores fisicoquímicos que afectan a la absorción, 493
    presentaciones, 497
      formulación(es), 496-7
        líquidas, 497
      mecanismo de reparto, 496
      mejora de la absorción, 494-6
      modificaciones estructurales, 496
    propiedades fisicoquímicas y mecanismos de absorción, 493
  pulmonar, 473-88
  rectal, 534-42
    administración sistémica, 542
  transdérmica, 499-533. *Véase también* Piel.
    efecto(s)
      del tamaño y la forma moleculares, 513
      de la temperatura, 511
    factores
      biológicos, 509-10
      fisicoquímicos, 510-13
    métodos de estudio, 516-20
      en laboratorio, 516-18
      in vivo, 518-20
    propiedades, 508-13
      moleculares ideales, 513
    respuesta farmacológica o fisiológica, 520
    sistemas terapéuticos, 524-7
  vaginal, 542-3
de insulina, 551
parenteral, proteínas farmacéuticas, 545
Adsorción, 65-9
  isoterma, 68
    de Freundlich, 68
    de Langmuir, 68
  negativa, 66
  soluciones, 68
    aplicaciones, 68
  unión, 430
Aerosoles, 99-100
  análisis de tamaño, 485-6
  aplicaciones, 100
  envase, 567
  de inhalación, 476-85
    distribución por tamaños, 474
  sistemas dispersos, 99-100
  soluciones, 530
Agentes
  edulcorantes
    soluciones, 318
    suspensiones, 351
  emulsionantes, 344-7
    clasificación, 347
  floculantes, 339
  formadores de canales, 297
  humectantes, 93
    suspensiones, 337
  quelantes, 132
  químicos, efectos sobre los microorganismos, 654-7
  reductores, 317
  solubilizantes, 29
  tensioactivos, 65-6, 86-91
    emulsiones, 347-9
    suspensiones, 337
Aglomerantes
  aglutinante, 430-1
  envase, 366-9
  teoría de la difusión, 430
Aglutinante, 407-8
  en seco, 408
Agregación
  coloides, 79
  segregación, 190
Agrietamiento de emulsiones, 353
Agua
  cápsulas de gelatina blanda, 468
  tipos, 311

Alimentadores forzados, 211
Amidinas, 657
Análisis
  de antibióticos, 626-30
  de difusión en agar, 627-9
  dinámico de la viscosidad, 56
  de endotoxina, 641
  de estabilidad, 131-4
    aceleradas, 109-13, 355
    emulsiones, 355
    envases, 559
    protocolos, 110-11
    relación de Arrhenius, 131
  de esterilidad. *Véase* Esterilidad, análisis, práctica.
  de las formas farmacéuticas. *Véanse dosis individuales.*
  de orina, 519
  del tamaño de las partículas, 155-67
    estadística, 157
    influencia de la forma de la partícula, 158
    métodos, 159-67
      contador Coulter, 161-62
      cribado, 159-60
      dispersión de la luz láser, 162-4
      microscópico, 160-61
      sedimentación, 164-7
      zona sensible a la corriente eléctrica, 160-62
    preformulación, 134-5
    selección del método, 167
  térmico diferencial (ARD), 125
  turbidimétricos, 629-30
Anatomía y fisiología. *Véanse órganos específicos.*
Andreasen, pipeta, 165
Ángulo
  de contacto, 64
    sólidos farmacéuticos, 65
  de reposo, 202, 208-9
    medición, 208
    preformulación, 134
Antiadherentes, 298, 410
Antioxidantes, 350-1
  soluciones, 317-8
Aparato
  digestivo
    absorción de fármacos, 220
    capa acuosa no agitada, 228
    estructura, 211
    fisiología, 221-4
    influencia de los alimentos, 227-8
    sistemas de administración dirigidos a lugares específicos, 304-5
  de Reynolds, 44
Área de superficie
  efecto sobre la velocidad de disolución de los fármacos, 237
  polvos, 6-7
Aromatizantes
  soluciones, 318
  suspensiones, 351
Arrancamiento, 410
Arrhenius
  ecuación, 108, 131
  teoría, 108
Atracción
  arrastre por el disolvente, 243
  electrostática, 475
  de van der Waals, 80

Bacterias. *Véase* Eubacterias.
Barrera(s)
  de calor, 503
  de difusión, 506-7
  eléctrica, 503
  microbiológica, 503
  de radiación, 503
Bases
  de la absorción, 529
  de aceites fijos, 529
  emulsificadores, 529
  hidrosolubles, 529
Biguanidas, 657
Bioanálisis, 520
Biodisponibilidad
  absoluta, 268-9
  concepto, 216-17
  efecto de las propiedades reológicas, 58
  evaluación, 263
  factores
    fisicoquímicos, 235-45
    propios de la forma farmacéutica, 245-52
  mejora, 237
  optimización, piel, 520-4
  polimorfismo, 146
  proteínas farmacéuticas, 552
  relativa, 269-70
Bioequivalencia, 270-2
Biofarmacia, 215-18
  antecedentes, 215-16
  concepto, 216
Biopsias de tejido, 520

Calor
  efecto sobre los microorganismos, 646-9
  húmedo, acción sobre los microorganismos, 646-9
  latente de evaporación, 588
  resistencia de los microorganismos, 646
  seco, acción sobre los microorganismos, 646-9
Calorimetría diferencial de barrido (CDB), 125, 137-9
Cambio(s)
  de energía, 18
  de entropía, 18
Candida, 542
Cantidad por cantidad, 16
Capa(s)
  eléctrica doble de Gouy-Chapman, 89
  de empalizada, 89
  limítrofes, 44
Cápsulas
  de gelatina
    blanda, 461-72
      aceites y fármacos con punto de fusión bajo, 464-5
      consideraciones sobre la calidad del producto, 471-2
      controles
        durante la elaboración, 472
        del producto finalizado, 472
      cumplimiento del paciente, 464
      especificación de los ingredientes, 471-2
      estabilidad del producto, 465
      fabricación, 465-7
      forma farmacéutica, 462-3
      formulación, 467-71
        materiales de relleno, 469
        sistemas que utilizan la lipólisis, 470-1
      justificación de la selección, 463-5
      matrices de llenado, 469-70
      preferencia de los consumidores, 464
      propiedades de las cápsulas, 468-9
      seguridad en fármacos potentes y citotóxicos, 464
      uniformidad de dosis de los fármacos en dosis bajas, 465
    dura, 449-60
      adyuvantes, 450-1
      colorantes, 450
      conservantes, 450-1
      dispositivos unidosis, 480-1
      fabricación, 451-6
      formulación, 456-60
        para liberación de ingredientes activos, 457-9
        para lugar de liberación, 459-60
        optimización, 459
        en polvo, 456
        propiedades de relleno, 456
      máquinas
        rellenadoras, 453
        y simuladores de relleno instrumentadas, 455
      materias primas, 449-51
      propiedades de las cápsulas vacías, 452
      relleno, 452-3
        de comprimidos, 456
        de formulaciones en polvo, 453-5
        con granulados, 455-6
        de semisólidos y líquidos, 456
        de la vaina, 453
      tamaños, 452-3
  llenas
    de líquido, 246-7
    de polvo, 247-9
Celdilla de cizalladura de Jenike, 200
Ceras emulsionantes, 94

Ciclodextrinas (CD), 495-6
Cierres, 564-6
Cinética
  inactivación celular, 644
  química, 101
  reacción, 101-13
Círculo de Mohr, 200-1
Clamidias, 603
Clasificación aérea mecánica, 179
Clonidina transdérmica, 526-7
Cloroflurocarbonos (CFC), 477-8
CMC. *Véase* Concentración micelar crítica.
Coacervación, 82, 523
  compleja, 523
Coagulación, coloides, 79
Coalescencia, emulsiones, 353
Cociente de Hausner, 135, 209
Codisolventes, 26
Coeficiente
  de actividad, 35
  de distribución, 30-1, 244
  intercuartil de asimetría (CICA), 157
  de partición, 8, 30-31, 120-3, 244, 258, 492-3, 512-13, 666
  de Svedberg, 74
Cohesión, 61, 200
  de los polvos, 200
Colodiones, 319
Coloide(s), 71-85
  de asociación, 89
  estabilidad, 79
  estabilización estérica, 83
  hidrofílicos, en suspensiones, 337-8
  liofílicos, 71
  preparación y purificación, 71-2
  propiedad(es), 72-85
    cinética, 73
      difusión, 73
      efectos Donnan de membrana, 74
      movimientos brownianos, 73
      presión osmótica, 74
      sedimentación, 73
      viscosidad, 75
    eléctricas, 76-9
      doble capa eléctrica, 77-8
      efectos iónicos, 76-9
      electroforesis, 79
    ópticas, 75-6
      dispersión de la luz, 75
  sedimentación, 73
Colon, 224
  tránsito, 225
Colorantes, 410, 450, 468
  cápsulas de gelatina dura, 443
  revestimiento de comprimidos, 450
  soluciones, 319
  suspensiones, 351
Comienzo de la acción del fármaco, 3
Compactación
  de partículas
    mezclas binarias, 438-9
    sólidas, 435-9
  de los polvos, aspectos fundamentales, 430-5
  con rodillo, 377
Compactibilidad de los polvos
  factores importantes, 435
  resistencia de los comprimidos, 431-3
Compresión del polvo, 136-7. *Véase también* Comprimidos, compresión.
  aspectos fundamentales, 423-30
  evaluación del comportamiento, 424-8
  fricción matriz-pared, 428-30
  propiedades de comprensión, 136-7, 210
  ventajas e inconvenientes de los distintos mecanismos, 436
Comprimido(s), 249-51, 397-440
  análisis, 417-23
    de la disolución, 419
  área de superficie específica, 425
  atributos de calidad, 398
  bucales, 413
  cambios de resistencia tras la compactación, 433-5
  clasificación, 410
  coloración, 444
  compresión, 136
  disgregrantes, 411-12
  efervescentes, 412-13
  estructura de poro, 425
  etapas de formación, 399
  fabricación, 399-404
  inspección, 425
  laminados, 412
  liberación ampliada, 413-17
  masticables, 412
  métodos de análisis de la disgregación, 418
  no revestidos, 249
  problemas técnicos, 402
  relaciones entre las propiedades del material y la fuerza, 435
  recubrimiento, 441-8
    azúcar, 441, 445-6
    entérico, 250, 448
    liberación controlada, 447
    patrones, 448
    película, 442
    presión, 446
  resistencia
    mecánica, 420-3
    de tensión, 439
  revestidos, 249-50
  sublinguales, 413
  tipos, 410-17
  uniformidad de contenido del principio activo, 417-18
Compuestos de amonio cuaternario, 656
Concentración(es)
  aditivas máximas, 313
  expresión, 16
  inhibitoria mínima (CIM), 630
  de iones hidrógeno, 36. *Véase también* pH.
  micelar crítica (CMC), 88
  plasmáticas de fármacos en estado de equilibrio, 281-8
  porcentual, 16
  superficial excesiva, 66-7
Condensación, métodos, 72
Conducción, 587
Conservación, contaminación microbiológica, 531, 664-8
Conservantes, 667-8
  análisis de eficacia, 631-2, 664-7
  emulsiones, 351-2
  soluciones, 317
  suspensiones, 351
Constante
  de disociación, 36, 242-5
  de Huggins, 44
  de ionización, 36
  de velocidad, 104-5
    de eliminación, 277-8
      problemas en la insuficiencia renal, 285-6
    del periodo de secado, 384
Contador Coulter, 161-2
Contaminación microbiológica, 659-69
  consecuencias, 662
  conservación, 531, 664-8
  control, 663-4
  detección selectiva, 662-3
  emulsiones, 354
  fuentes, 659-61
  resistencia al calor, 646
  técnicas, 623-42
    análisis
      de eficacia de los conservantes, 631-2
      de esterilidad, 639
    determinación de la CIM, 630
    recuento, 615
Contenedores. *Véase* Envasado; Envases.
Contenido
  fraccional de sólido, 203-4
  de humedad
    crítico, 384
    en equilibrio, 380
Control de calidad, envasado, 568-9
Convección, 587
Corrosión, 579-85
  concentración-celdilla, 583
  por erosión, 585
  galvánica, 582-3
  intergranular, 583-4
  mecanismos, 580-2
  entre metales, 581
  selectiva, 584
    aceite-agua, 665-6
  por tensión, 584-5
  tipos, 582-5
  uniforme, 582
Cosolvencia, 311
Cremas, 529-30

Cribado, 159-60, 177-8
  con agitación, 178
  por centrifugación, 178
  con chorro de aire, 159
Cristales
  características, 26
  crecimiento, 144
  forma, 240
  hábito, 150-1
  morfología, 134
  organización de compactación, 145, 150
  propiedades, 9
  pureza, 128
Cristalización, 144
Cromatografía
  en capa fina, 129-30, 138-9
  gaseosa, 152-3
    de fase inversa, 153
  líquida de alto rendimiento, 130, 550
  de supresión de iones, 130
Curtosis, 158
Curvas
  de concentración plasmática-tiempo, 269, 270, 271, 272
  de energía de interacción potencial, 80-1
  de excreción urinaria de los fármacos, 266-8

Decantación, 180-1, 191
Decapado, 431
Defloculación. *Véase* Floculación/defloculación.
Densidad de masa de los polvos, 203
  medición, 209
  preformulación, 135
Depósitos de aluminio, 476-7
Dermis, 502
  tratamiento, 505
Desaminación, proteínas farmacéuticas, 547
Desarrollo de ensayo en preformulación, 128-30
Desinfectante, 654
  valoración, 632-4
Desintegrantes, 252, 406-7
Deslizantes, 298, 408
Destino de un fármaco en el organismo, 3
Destructores de espuma, 99
Desviación positiva, 35
Detergencia, 91
Determinaciones de la celdilla de cizalladura, 209
Diagrama(s)
  de fase
    acero inoxidable, 577
    agua, 391
    ternaria, 314
  de Mohr, 200-1, 202
Diálisis, 72
  aplicaciones farmacéuticas, 72
Diámetro
  aerodinámico mediano de la masa (DAMM), 474, 485
  mediano de la masa (DMM), 474
Difracción de Fraunhofer, 162-3
Difusión, 39-40
  browniana, 475
  coeficiente, 19, 40, 511
  coloides, 73
  ley de Fick, 19, 506
  a través de las membranas, 505
  movimiento browniano, 496-7
  soluciones, 39
  teoría de aglomeración, 430
Dilatancia, 50
Diluyentes hidrófilos, 248
Disco de dosificación, 455
Diseño de formas farmacéuticas
  consideraciones
    organolépticas, 10
    terapéuticas, 11
  emulsiones, 342
  factores propios de los fármacos, 6
  fundamentos, 1
  gránulos, 359-62
  polvos, 359-62
  principios generales, 1
  soluciones, 310-11
  suspensiones, 335-42
Diskhaler, 481
Disminución de la densidad de polvos y gránulos, 135, 209
Disociación, 242-5
Disolución(es), 15-32, 16, 123-5, 235-42. *Véase también* Absorción de fármacos.
  isoosmóticas, 39
  mecanismos, 18
  proceso, 17
  saturada, 23
  velocidad, 18, 119
    factores, 20
    intrínseca, 20
    medición, 21
Disolventes, 16, 119-20, 248, 251, 338, 404-6, 444
  solubilidad, 120
Dispersión(es)
  liofílicas, 71
  liofóbicas, 71
  de la luz láser en el análisis del tamaño de las partículas, 162-4
Distribución
  de los fármacos en el organismo, 3, 216
  de solutos entre líquidos no miscibles, 30
  por tamaño. *Véase* Tamaño de las partículas, distribuciones
Doble capa eléctrica, 77-8, 89
Dodecanoil-L-α-fosfatidilcolina (DPPC), 495
Dosificadores, 454
Dosis
  biodisponible, 216
  de carga, 284
Dureza de los polvos, 168-9
  superficial de los polvos 169

Ecuación(es)
  de absorción de Gibbs, 66
  de Brunauer, Emmett y Teller (BET), 68
  de Darcy, 326
  de Dupre, 61
  de Hatch-Choate, 158
  de Heckel, 427
  de Henderson-Hasselbalch, 36, 124, 243
  de Kawakita, 428
  de Laplace, 61, 63
  de Mark-Houwink, 75
  de Michaelis-Menten, 106-8
  de Noyes-Whitney, 8, 19, 155, 236, 238
  de Smoluchowski, 79
  de Stokes-Einstein, 40, 164
  de van't Hoff, 39
  de Young, 152
Edulcorantes, 351
Efecto(s)
  del ion común, 27, 124-5
  local, 535
  de membrana de Donnan, 75
  del pH, 27, 36, 118-19, 132, 238, 255, 667
  sistémico, 535
Efervescente
  gránulos, 360
  polvos, 360
EHL. *Véase* Equilibrio hidrófilo-lipófilo.
Electrodiálisis, 72
Electroforesis, 79
Electrólitos, 28, 35, 339
  solubilidad, 28
Electroósmosis, 79
Electroporación, 522
Eliminación de fármacos del organismo, 3, 216
ELISA (análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas), 550
Elixires, 320
Emulsiones, 58, 93-9, 342-58, 666
  análisis de estabilidad, 355-6
  consistencia, 343
  craqueo o rotura, 97
  equilibrio hidrófilo-lipófilo, 96, 345-6
  estabilidad, 97-9, 352-3
  estabilización, 94
  fabricación, 356-7
  floculación, 97
  formación de cremas, 98
  formulación, 342
  inversión de fases, 98
  liberación del fármaco, 357-8
  microemulsiones, 94
  múltiples, 93
  propiedades físicas, 335
  tipo, 95-6, 342
  viscosidad, 344

Endocitosis, 232
Energía
  libre
    de Gibbs, 18, 38
    de superficie, 59
  de superficie, 151-2
Enlaces(s)
  hidrófobo, 88
  de hidrógeno, 244
  intergranulares, 431
  entre partículas, 431
Enranciamiento, 532
Entalpia, 18
Entrelazamiento mecánico, 430
Envasado, 554-70
  control de calidad, 568-9
  etiquetado, 568
  líneas de envasado, 566-7
  materiales, 560-4
    metal, 561
    papel, 563
    plásticos, 561-3
    vidrio, 560-1
  parenterales, 567-8
Envases, 554-70
  cierres, 564-6
  desarrollo, 558
  eficiencia del cierre, 565-6
  función, 555
  peligros
    ambientales, 556-7
    biológicos, 557
    climáticos, 556-7
    mecánicos, 556
    químicos, 557
  productos farmacéuticos, 555
  protección, 555
  pruebas de estabilidad, 559
  selección, 559
Epidermis, 502, 507
  tratamiento, 505
Equilibrio, 16
  hidrófilo-lipófilo, 96, 120, 345-6, 471
    emulsiones, 96, 345-6
    sistema, 96
Escala de escrutinio, 185-7
Escopolamina transdérmica, 526
Esferonización, 373
Esófago, 221-2
Espectroscopia, 115-16
  UV, 129
Espumas, 99
Esquema de clasificación
    biofarmacéutica, 273
Estabilidad, 9
  agentes quelantes, 132
  consideraciones preformulación, 131-34
  efectos
    del pH, 132
    de la temperatura, 131
  emulsiones, 352-5
    físicas, 352-3
    químicas, 354-5
  estado sólido, 133
  fotólisis, 133
  hidrólisis, 132
  higroscopicidad, 133
  líquidos fisiológicos, 256-7
  orden de la reacción, 131
  oxidación, 132
  predicción de periodo de caducidad, 111
  del producto, 101-13, 465
  relación de Arrhenius, 131
  sobrecarga
    de humedad, 112
    de luz, 112-13
    de temperatura, 111-12
  soluciones, 321
  solvólisis, 132
  suspensiones, 352
  valoración. *Véase* Análisis de la estabilidad.
Estabilización
  entálpica, 83
  entrópica, 83
Estado(s)
  amorfo, 147-50
  de la materia, 17
Esterilidad, análisis, práctica, 639
Esterilización gaseosa, efecto sobre los microorganismos, 652
Estómago, 222
Estradiol transdérmico, 526
Estrato córneo, 508
  con control de velocidad, 513-14
  sin control de velocidad, 514
  eliminación, 522
  hidratación, 521
  tratamiento, 504
Estructura molecular de los solutos, 25-6
Estudios de perfusión
  modelos de absorción, 261-2
  permeabilidad, 262-3
Etiquetado de envases, 568
Eubacterias, 603-19
  aislamiento, 617
  cultivo de anaerobios, 614
  identificación, 617
    pruebas bioquímicas, 618
  recuento, 615
Excipientes, 251-2, 404-10
  compatibilidad, 137-9
  consideraciones de preformulación, 137-8
  proteínas farmacéuticas, 547-8
Excipientes de comprimidos, 404-10
Excreción de fármacos. *Véase* Eliminación de fármacos del organismo.
Experimento de Reynolds, 44

Fabricación
  cápsulas de gelatina
    blanda, 465-7
    dura, 451-6
  comprimidos, 399-404
  emulsiones, 356
  soluciones, 321
  supositorios, 540
  suspensiones, 356
Factor
  de corrección de van't Hoff, 39
  de humidificación natural (FHN), 502
Fagocitosis, 232
Farmacogammagrafia, 273
Fase
  continua, 71
  dispersa, 71
  oleosa, elección para emulsiones, 342-3
Favorecimiento de la partición, 523
Fenólicos, 655
Fenómenos
  electrocinéticos, 78-9
  de superficie
    y de interfaz, 59
    de contacto, 59-69
Fentanilo transdérmico, 527
Filtración
  por centrifugación, 331-3
  equipos industriales, 327-31
  mecanismos, 324-5
  tipos, 323-4
  velocidad, 325-7
Filtro(s)
  centrifugación, 331-3
  equipo, 327-31
  de gravedad, 328
  metafiltro, 329
  película de filtro, 326-7
  de presión, 329-31
  rotatorio de vacío, 328
  de vacío, 328-9
    rotatorio, 328-9
Floculación/defloculación, 57-8, 79, 91-2, 338-9, 353
Fluencia
  análisis de escurrimiento, 55
  curva de distensibilidad, 55
Flujo
  aerodinámico, 44
  de Bingham, 49
  de convección, 243
  dilatante, 50
  de embudo, 207
  de fluidos dependiente del tiempo, 51
  laminar, 44
  de masa, 207
  plástico, 49
  del polvo, 199-212
    a través de un orificio, 205-7
    caracterización, 208-10
    mejora, 210-12
    propiedades, 135-6
    tolvas, 205-7
  sanguíneo, piel, 510
  seudoplástico, 50
  tolva, polvos, 205-7, 210
  transicional, 44
  turbulento, 44

Folículos pilosos, 502
Forma(s)
farmacéuticas, 2
diseño. *Véanse* Diseño de formas farmacéuticas; Formulación(es).
extendida (LE), 290
modificada
formulación, 296-305
oral, 291
posibles limitaciones, 294
ventajas potenciales, 293-4
perorales de liberación controlada modificada, patrón cinético, 291-3
vaginales, 543
de las partículas, 158-9
influencia sobre el flujo del polvo, 203
Formación
de complejos, 28, 315
nata cortada, emulsiones, 352-3
de micelas, 88-9
Formadores de matriz, 297
Formaldehido, efecto sobre los microorganismos, 653
Formulación(es). *Véase también* Preformulación.
dermatológicas
criterios
cosméticos o estéticos, 530
fisicoquímicos, 530-1
protocolo para diseño, desarrollo y análisis, 532
emulsiones, 342
fundamentos, 1
gránulos, 359
polvos, 359
suspensiones, 337-42
Fosa nasal, absorción de fármacos, 492-6
Fotólisis, 133
Fracción
de compactación, 203-4
mol, 17
Fragmentación, 137
Frecuencia del batido ciliar (CBF), 495
Fricción pared-matriz, 428-30
Fuerza(s)
de cizallamiento de los polvos, 200
de superficie en los polvos, influencia sobre el flujo del polvo, 211
de tensión de los polvos, 201
Función de la barrera epidérmica, 508
Fusión capilar, 125

Gammagrafía, 273
Gargarismos, 320
Gelatina, 449-50
cápsulas. *Véase* Cápsulas de gelatina.
formulación cubierta, 467-8
Geles, 85-6, 528
blandos. *Véase* Cápsulas de gelatina blanda.
estructura, 85
tipos, 85
Geometría de compactación de los polvos, 203-5
Glándulas
sebáceas, 502
sudoríparas apocrinas, 502
Goma, 579
material de envasado, 564
Grado(s)
de mezcla, 188-9
del polvo (BP), 178
Granulación, 363-78, 403
equipo, 369-77
húmeda, 369, 403
por comprensión, 376
lecho fluido, 371-2
mecanismos de enlace de las partículas, 366-8
métodos, 365-6
mezcla conectiva, 403
procedimientos alternativos, 404
razones, 364-5
rotor, 376
en seco, 365, 376-7, 404
secado por pulverizado, 372-3
Granuladores
alta velocidad, 194-5, 370-1
cizallamiento, 369
compactación con rodillo, 377
por compresión, 376
lecho fluido, 371-2
oscilante, 370
secos, 376-7
Granulados, extruidos/esferonizados, 447
Gránulos, 359-62
compactación, 437-8
dosificados, 361
forma farmacéutica, 359-62
grandes cantidades, 361
Grasas, 529
Grupos polares, 23

Halógenos, 657
Hidratos, 146-7
Hidrofluoroalcanos (HFA), 477-8
Hidrólisis, 132
Higroscopicidad, 133
Hioscina, 526
Hipótesis de partición del pH, 242-3, 511
Hongos, 619-22
clasificación, 621-2
reproducción, 620-1
Horno de vacío, 386
HPLC. *Véase* Cromatografía líquida de alto rendimiento.
de fase
inversa, 130
normal, 130
Humectantes
emulsiones, 350
suspensiones, 350
Humedad relativa, 381-2

Impactación, 324, 496
inercial, 475
Impactadores de cascada, 485-6
Impactor líquido multifase (MSLI), 485-6
Índice
de Carr, 135, 210
de fractura quebradiza, 433
de unión (BI), 433
Inestabilidad. *Véase* Estabilidad.
Inhaladores
dosificadores, 476, 478
espaciadores y activados por la respiración, 479
llenado de los cartuchos, 479
ventajas e inconvenientes, 479
de polvo seco, 151
Inhibidores de espuma, 99
Inmunización transcutánea, 505
Insuficiencia renal, 285-6
Insuflaciones, 361
Insulina isófana, 552
Intercepción, 475
Intestino delgado
estructura, 222-4
tránsito, 225
Iontoforesis, 521

K óptima, 512

Lactosa, contenido amorfo, 149
Laminados, 431, 563
de hoja de plástico, 563
de lámina de plástico, 561-3, 564
Lecho fluido
granulación, 371-2
mezcladores, 195
secador, 384-5
Levaduras, 620
Ley
de acción de masas, 27, 36
de Beer, 102
de la difusión de Fick, 19, 506
y ecuación de Stokes, 47, 165, 179, 475
de Poiseuille, 47
de Power, 50
de Raoult, 29-30
Liberación
controlada. *Véase* Liberación sostenida.
de fármacos
evaluación del lugar, 273
a partir de emulsiones, 358
a partir de multipartículas, 447-8
prolongada, 290
retardada, 290

sostenida, 290
forma farmacéutica, 291
Linimentos, 319
Liposomas, 523
Líquidos
gastrointestinales
estabilidad química de los fármacos, 242
factores que influyen en la concentración de los fármacos en disolución, 241-2
hidrófilos, 469
nebulizadores, 484
newtonianos, 41-2
no newtonianos, 42, 49-58
propiedades de flujo, 52-4
orales, 320
Líquidos/aceites lipófilos, 469
Llenado
aerosoles, 567
de comprimidos, cápsulas de gelatina dura, 455-6
en frío, 479
de lactosa, 405
líneas de envasado, 566-7
de la matriz, 399
parenteral, 567-8
a presión, 479
Loc-I-Gut, 262
Lociones, 319
Lubricación, 408-10
por contacto en la barrera, 408
por fluidos, 408
Lubricantes, 252, 301, 408-10
Luz, 226-8

Macrogoles, 538
MALDI-TOF (tiempo de vuelo de desorción ionización láser asistido por matriz), análisis con espectroscopia de masa, 550
Máquina de llenado de tornillo sinfín, 454
Material(es)
cristalinos, 149, 150
elástico, 137
de fabricación, 575-9. *Véase también* Plásticos.
metales, 576-8
no metales, 578-9
propiedades, 575-6
selección, 575-6
no metálicos, 578-9
Membrana(s)
artificiales, 517
difusión, 505
gastrointestinal, 228-33
Metabolismo
hepático, 234
nasal, 491-2
de la pared intestinal, 233
presistémico, 233-4, 263
Metafiltro, 329
Metales
para envasado, 561
para fabricación, 576-8
ferrosos, 576
no ferrosos, 576-8
toxicidad, 657
Método
de agitación en matraz, 21, 121
de análisis
de desgaste-resistencia, 421
de flujo continuo, 419-20
de rotura-resistencia, 422-3
de vasos agitados, 419
del cesto rotatorio, 21
del disco
estático, 21
rotatorio, 21
gravimétricos, 152
de la mesa basculante para la fuerza de tensión del polvo, 201
para modificar la liberación, 293
de la pala, 21
del peso de la gota, 62
de recuento para microorganismos, 615
del vaso de precipitado, 21
del volumen de la gota, 62
Mezclado, 183-98
escalas en la mezcla de los polvos, 195-6
fundamentos, 183-9
negativo, 184
neutral, 184
ordenado, 192
polvos, 193-7
proceso, 184-5
semisólidos, 197
suspensiones, 196-7
Mezclador(es)
agitador, 195
granuladores de alta velocidad, 194-5, 370-1
de hoja en sigma, 197
en línea, 197
planetarios, 197
de propulsión, 196
rotatorios, 193-4
de turbina, 196
Mezclas, 320
neutras, 182
positivas, 184
tipos, 184
Micelas, 89
formación, 88-9
Micoplasmas, 603-4
Microbiología, principios fundamentales, 599-622
Microemulsiones, 94
Microencapsulación, 82
Microenemas, 542
Microorganismos
acción de los agentes físicos y químicos, 643-57
efecto
de los agentes químicos, 653-7
del calor
húmedo, 646
seco, 646
del formaldehído, 653
de los gases, 651
del óxido de etileno, 652-3
de la(s) radiación(es)
ionizantes, 649-51
ultravioleta, 651-2
fundamentos, 600
métodos de recuento, 615
Microscopia
análisis del tamaño de las partículas, 160-1
microscopio electrónico, 76
preformulación, 134
Microscopio de platina caliente, 125
Migración intergranular de solutos, 395
Miliequivalentes, 17
Miscibilidad, 16, 29-30
Modelo(s)
abierto monocompartimental, 276
de absorción
estudios de perfusión, 261-2
técnicas para tejidos, 260-1
de Herschel-Bulkley, 50
mecánico(s)
curvas de compliancia del escurrimiento, 55
de muelle y amortiguador, 55
de la unidad
Maxwell, 56
Voigt, 55-6
Modificadores
de la densidad, soluciones, 317
de geles, 300-1
del pH, 298, 301
Molalidad, 17
Molaridad, 17
Molécula polar, 23
Molecularidad, 102
Molino
de bolas, 173-4
vibratorio, 172
Movimiento browniano
coloides, 73
difusión, 496-7
Mucosa nasal y limpieza mucociliar, 491
Muestras de aire, 662-3
Multiparticulados, liberación de los fármacos, 447-8

Nariz, anatomía y fisiología, 489-92
Naturaleza de la superficie de las partículas, 151-3
Nautamixer, 195
Nebuhaler espaciador, 479
Nebulizadores, 482-5
en chorro, 483
de ultrasónicos, 483
variabilidad, 485

Necesidades energéticas para reducir el tamaño de las partículas, 169-70
Nicotina transdérmica, 527
Nitroglicerina (gliceril trinitrato) (GTN) transdérmica, 526
Normas
  microbiológicas, 668
  patrones de comprimidos recubiertos, 448
Nucleación, 144
Número
  de Deborah, 57
  de Reynolds, 45
    sedimentación de partículas, 167, 179

Onda fotomecánica, 522
Opacificantes, 468
  películas de revestimiento de comprimidos, 442
Orden de reacción, 102
  orden cero, 104
  primer orden, 102
  segundo orden, 103
  seudoprimer orden, 102-3
Organismos
  eucariotes, 600
  procariotes, 600
Osmolalidad, 39
Osmolaridad, 39
Oxidación, 132
  emulsiones, 354
  proteínas farmacéuticas, 547
Óxido
  de etileno, 652
  de propileno, 653

Papel, material de envasado, 563
Parches
  cutáneos, 524-7
    clínicos, 526-7
    diseño, 524-5
    tendencias futuras, 525
  transdérmicos. *Véase* Parches cutáneos.
Pares de iones, 523
Partes, 17
Partículas
  defloculadas, 57-8
  floculadas, 58
  mecanismos de compresión, 423-4
  naturaleza de la superficie, 151-3
  sólidas, 143
    de alta velocidad, 524
Pasividad de los metales, 581-2
Pastas, 530
Pastillas, 413
Patrones
  de flujo
    líquidos, 44
    polvos, 199-212
  de respiración, 476
Películas
  envasado, 563
  monomoleculares (monocapas), 67
  de recubrimiento de comprimidos, 442
Perfiles
  de desplazamiento de la fuerza, 426-7
  de Heckel, 428
  presión-volumen aplicado, 427
Período nocturno sin dosis, 286-8
Permeabilidad, 257
  estudios de perfusión, 261
Pesarios vaginales, 543
Peso molecular, 128
pH
  administración nasal de fármacos, 492-3
  gastrointestinal, 226-7
  soluciones, 312
Piel, 500-8. *Véase también* Administración de fármacos transdérmica.
  administración de fármacos, 503-5
  alteración, 501
  anatomía, 501
  anejos cutáneos, 502, 507
  diferencias
    entre especies, 510-11
    regionales, 510
  edad, 509-10
  estado, 509
  estructura, 501
  extirpada, 516-17
  fisiología, 501
  flujo sanguíneo, 510
  función
    mecánica, 502-3
    protectora, 503
  hidratación, 510-11
  maximización de la biodisponibilidad de los fármacos aplicados, 521-4
  metabolismo, 510
  pérdida de superficie, 519
  permeabilidad de los fármacos, 513-16
  potenciadores de la penetración, 522-3
  propiedades físicas, 520
  regulación de la temperatura, 503
  transporte, 507
    de fármacos, 505-8
  tratamiento
    de los anejos cutáneos, 504-5
    de superficie, 503-4
  vías de penetración, 501, 507
Pinocitosis, 232
Pirógenos, análisis, 641
Pistón prensado, 455
pK_a, 8-9, 36, 117, 128, 511
pK_b, 511
Placa de Wilhelmy, 62
Plano de Stern, 77
Plasmas gaseosos, 653-4
Plastibases, 528
Plásticos, 136
  envasado, 561-3
  material para fabricación, 578-9
Plastificantes, 444, 467-8
Pócimas, 320
Poise, 42
Polietilenglicol (PEG), 469
Polimorfismos, 9, 26, 126-8, 144-6, 240
  biodisponibilidad, 146
Polimorfos, 26, 149
Polvo(s), 359-62
  amorfo, 26
  dosificados, 360-1
  dureza, 168-9
  para elixir oral, 362
  forma farmacéutica, 359-62
  fuerza de tensión, 201
  grandes cantidades, 360
  para inyección, 362
  polvos finos, 361, 528
  propiedades técnicas, 402
Pomadas, 529
Porosidad de los polvos, 203
Potenciadores de la adsorción, 522
Potencial
  de corriente, 79
  químico, 521
  de Stern, 77-8
Preformulación, 114-40
  analítica, 116
  concepto, 115
  función en la formulación, 138
Prensa(s)
  de comprimidos, 399-402
    instrumentación, 400-2
  hidráulica informatizada, 400
  rotativa, 400
  troquel único, 399
Preparados otológicos, 319-20
Presión
  excéntrica, 399
  osmótica, 38-9, 74. *Véase también* Soluciones isotónicas.
  rendimiento, 427
  de vapor
    líquidos, 33
    sólidos, 33
    soluciones, 33
Problemas de humectación, 93
Proceso descendente, 402
Producción de comprimidos, 403
  compactación directa, 404
Productos
  estériles, 638-41
  nasales, 320
Propagación
  de grietas, 168
  de líquidos, 61
Propelentes usados en las formulaciones MDI, 477-8
Propiedades
  biofarmacéuticas
    evaluación, 254-74
    principales evaluaciones, 255-63

coligativas, 38-9
de compresión de los polvos. *Véanse* Compresión de polvos; Comprimidos, compresión.
del estado sólido, 143-53
físicas de un fármaco, 7
del flujo, líquidos
no newtonianos, 52-4
simples, 45-9
organolépticas, 10-11
de las partículas, 200-5
superficie, 539
químicas de un fármaco, 7
β-propiolactona, 653
Protección catódica, 581
Proteínas farmacéuticas, 544-53
administración parenteral, 545
aspectos de la estabilidad, 545-7
biodisponibilidad, 552
confirmación de la estructura, 549
control de la liberación, 551-3
desaminación, 547
dificultades específicas, 545
estructuras, 544-5
excipientes, 547-8
formulación para administración parenteral, 545-9
fuentes, 545
modificación, 523
oxidación, 547
requisitos microbiológicos, 548-9
técnicas analíticas, 549-50
vías
de administración, 550-3
de degradación, 546
Prueba(s)
de encapsulación, 472
de estabilidad acelerada. *Véase* Análisis de estabilidad.
de provocación, 631
Puentes
líquidos, unión en gránulos, 366-7
sólidos, unión en gránulos, 367
Pulmón, anatomía, 473
Punteadura, 583
Punto
de fusión de un fármaco, consideraciones en la preformulación, 125-8
de rocío, 381

Radiación(es), 587
ionizantes, efecto sobre los microorganismos, 649-51
secado de sólidos humedecidos, 387-9
ultravioleta, efecto sobre los microorganismos, 651
Reacción(es)
complejas, 106-8
heterogéneas, 101
homogéneas, 101
orden, 108. *Véase* Orden de reacción.
reversibles, 106
Recto
absorción de fármacos, 535
anatomía, 535
fisiología, 535
Reducción del tamaño de las partículas, 168-75
influencia
sobre la distribución de tamaños, 170-1
de las propiedades del material, 168-70
métodos, 171-5
compresión, 172
fricción 173-4
impacto, 172-4
métodos de decantación, 180-1
necesidades de energía, 169-70
selección del método, 175
Regímenes posológicos, 275-88
frecuencia de administración, 281-4
tamaño de la dosis, 281
Regla
de fase, 29
de Schultz-Hardy, 339
Regulación de la temperatura de la piel, 503
Relación(es)
estructura
actividad, 121-3
cuantitativa actividad, 123
solubilidad-tiempo, 145
Reogramas, 49, 51
Reología, 41-58
suspensiones, 57, 93, 339
Reparto de partículas en las vías aéreas, 475
Resistencia de los microorganismos al calor, 646
Revestimiento
azucarado de comprimidos, 441, 445-6
de comprimidos, 441-8
por presión, 446
entérico, comprimidos, 448
RIA (radioinmunoanálisis), 550
Rickettsias, 603
Rotahaler, 481
Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufactures and Distributors (Guía Naranja), 663

Sabores, 410
soluciones, 318
suspensiones, 351
Sales, 123
formas salinas, 117-19
velocidad de disolución, 238-40
Saturación, 16
Sebo, 507

Secado, 379-96
bandeja, 383
por conducción, 386
por convección, 383-6
en lecho
estático, 383
fijo, 383
emigración de los solutos, 394-6
lecho fluido, 383
por liofilización, 391-4
métodos, 383
microondas, 387
radiación, 387-9
por radiación de sólidos humedecidos, 387-9
sólidos húmedos, 380-2
por conducción, 386
por convección, 384-6
soluciones de suspensiones diluidas, 389
por vaporización, 389
granulación, 372
Secador(es)
bandeja, 383
de compartimientos, 383
horno de vacío, 386
lecho fluidificado, 383-6
liofilización, 390-3
microondas, 387
radiación, 387-9
tambor, 389
vaporización, 389
volteado al vacío, 387
Sedimentación, 496
análisis del tamaño de las partículas, 164-7
coloides, 73
equilibrio, 74
gravitatoria, 475
potencial, 79
separación por tamaño de las partículas, 178-80
suspensiones, 338
Segregación
por decantación, 191
de polvos, 190-2
de trayectoria, 190
Semivida, 104-5
biológica, 277-8
Sensibilidad
a la compresión, 433
de la fuerza de tensión (SRS), 428
Separación
ciclónica, 181-2
por tamaño de las partículas, 176-82
eficiencia, 176-7
métodos, 177-82
cribado, 177-8
decantación, 180-1, 191
sedimentación, 178-80
separación ciclónica, 181-2
patrones de cribado, 178
selección del proceso, 182

Serie(s)
de agujas, 522
electromotriz, 581
Seudopolimorfismos, 26, 127
Shock mecánico, 503
Siliconas, 529
Sistema(s)
de administración
colónica, 304-5
de fármacos
controlados por membranas, 302-4
de liberación modificada, diseño, 294-6
de matriz monolítica, 296-302
de bomba osmótica, 303
de bombeo con dosis fija, 497
dispersos, 70-100
aerosoles, 99-100
agregación, 79
coacervación, 82
coagulación, 79
coloides protectores, 83
definición, 71
diálisis, 72
emulsiones, 93-9
espumas, 99
estabilización estérica, 83
floculación, 79
gruesos, 91-100
suspensión, 91
teoria DLVO, 79
tipos, 71
de inhaladores de polvo seco (IPS), 480-2
de liberación controlada
por difusión, 414-15
por disolución, 415-16
por la erosión, 416-17
por ósmosis, 417
de lipólisis, 470-1
liquido/líquido, 61, 65-7
liquido/vapor, 60, 65-7
de matriciales, 415
coloide hidrófila, 299-302
lipídica, 297-8
de polímeros insolubles, 298-9
PowderJect, 524
de retención gástrica, 304
sólido/líquido, 68
Soles
liofílicos, 80
gelación, 85
liófobos, 80
gelación, 85
Sólidos
amorfos, 240
humedecidos, secado, 380-2
Solubilidad, 7-8, 15-32, 23, 116, 145
capa de difusión, 238
consideraciones preformulación, 116-25, 128
cosolvente, 120
cristalina, 128
curvas, 25
electrólitos, 28
fármacos, 235-42
baja solubilidad, 242
gases en líquidos, 29
intrínseca, consideraciones en la preformulación, 116-17
liposolubilidad, 242-5
líquidos en líquidos, 29
métodos de expresión, 23
predicción, 23
fisicoquímica, 24
producto, 27
sólidos en líquidos, 24
Solubilizantes, 89-91, 312
aplicaciones, 90
estabilidad de los fármacos, 90-1
Solubilizadores, 298, 301
Soluciones, 16, 33-40, 245, 309-22
absorción a partir de, 514
acuosas, 311-15
aerosoles, 530
aglutinantes, 408
estabilidad, 321
fabricación, 321
formulación, 311-17
ideales, 34
ionización de solutos, 35
isotónicas, 39, 317
modificadores de la isotonicidad, 317
no acuosas, formulación, 315-17
no ideales, 35
normales, 17
presentación oral, 310-11
reales, 35
sobresaturadas, 521
tipos, 33
Solutos, 16
migración durante el secado, 394-6
Solvatación, 27
Solvatos, 27, 146-7, 240
Solvólisis, 132
Sondas de microdiálisis, 519
Sorción de vapor, 152-3
Spinhaler, 480
Sulfametoxidiazina, 145
Superficie de contacto sólido-líquido, 19
Supositorios, 536
aditivos, 540
área de contacto en el recto, 541
control de calidad, 540-1
desintegración, 540
efectos de la temperatura, 541
fabricación, 540
factores relacionados con el fármaco, 538
formulación, 537-40
fuerza mecánica, 541
liberación
controlada por sedimentación, 541
de fármacos, 541
medio de liberación, 542
membranas, 542
parámetros de control, 540
peso, 540
solubilidad del fármaco en el vehículo, 538
uniformidad del contenido, 541
vaginales, 543
Suspensiones, 91-3, 246, 470. *Véase también* Sistemas dispersos.
absorción, 515-16
aplicaciones farmacéuticas, 335-7
diseño de la forma farmacéutica, 335-42
estabilidad, 352
fabricación, 356
floculación, 91
forma farmacéutica, 335-42
formulación, 337-42
humidificación, 93
propiedades físicas, 335
reología, 57, 93, 339
sedimentación, 338
teoría DLVO, 92
viscosidad, 57

Tamaño
de los glóbulos, emulsiones, 355
de la gota
emulsiones, 353
molecular, 244
de las partículas, 6-7, 27, 155, 539
análisis. *Véase* Análisis del tamaño de las partículas.
diámetro, 155
equivalente, 155
de Feret, 156
de Martin, 156
dimensiones, 155
distribuciones, 156-7
efecto sobre la velocidad de disolución de los fármacos, 237
emulsiones, 344
influencia sobre la vida útil de los fármacos, 7, 154-5
reducción. *Véase* Reducción del tamaño de los partículas.
separación. *Véase* Separación por tamaño de las partículas.
suspensiones, 337
Tampones, 37
capacidad, 37
soluciones, 37, 317
suspensiones, 350
Tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio (STDHF), 495
Técnica(s)
de cultivo celular, 258-60
tisulares, modelos de absorción, 260-1
de ultrasonidos, 521
Tejido subcutáneo, 502
Temperatura
de ampolla(s)
seco, 381
líquidos, 381
críticas de la disolución, 30
de inversión de fase, 346
Tensioactivo, 65-6, 250-1

Tensiómetro
de anillo, 62
de Du Nuoy, 62
Tensión
de rendimiento, 427
de superficie, 59
de contacto, 59-69
de algunos líquidos, 62-3
medición, 62-3
Teoría
de Bond, 170
DLVO, 79, 92, 539-40
de Kick, 170
de Rittinger, 170
Testosterona transdérmica, 527
Tiempo
clínico, 484
chisporroteo, 484
de reducción decimal (valor *D*), 644
total, 484
Tipificación de fagos, 619
Tixotropía, 51, 85
Trabajo
de adhesión, 61
de cohesión, 61
Transferencia
de calor, 586-90
coeficientes, 590
conducción, 587
convección, 587
radiación, 587
de masa, 18
Transfersomas, 523
Tratamiento
sistémico por absorción transdérmica, 505
con ultrasonidos, 72
Trichomonas, 542
Trituradora
de conminución, 172
de corte, 171
de energía de fluido, 174
fresadora, 172
de martillo, 172
de rodillo, 173
Turbohaler, 481-2

Ultracentrífugas, 74
Uñas, 502

Vaciamiento gástrico, 224-5
Valor(es)
D, 644
Z, 645
Válvula dosificadora para MDI, 478
Vapor
cálculos, 595-6
como medio de calentamiento, 590-6
efecto de la presión, 592
trampas, 594-5
uso y generación, 593-5
Variabilidad de los fármacos en el plasma, 464
Vehículos
dermatológicos, formulación, 527-32
grasos, 537-8
hidrosolubles, 538
Velocidad
de distribución a través de una conducción, 44
intrínseca de disolución (VID), 21
consideraciones en la preformulación, 124
de reacción, 108
Vía(s)
de administración de fármacos, 3
oral, 4, 291-2
parenteral, 5
rectal, 5
respiratoria, 6
tópica, 6
paracelular, 232
respiratoria, depósito de partículas, 475
Vida útil, 109
predicción, 111
Vidrio
como material para fabricación, 578
envasado, 560-1
Virus, 600-3
capsómeras, 601
reproducción, 602
Viscoelasticidad, 54-7
Viscosidad, 41
de algunos fluidos farmacéuticos, 42
cinemática, 42
coeficientes, 41
coloides, 75
constante de Huggins, 44
dinámica, 41
emulsiones, 344
específica, 43
fluidos
newtonianos, 41
no newtonianos, 49
intrínseca, 43
modificadores, suspensiones, 340-2
potenciación, 252, 317
relativa, 43
suspensiones, 57
Viscosímetro
análisis dinámico, 56
caída de esfera, 47-8
capilar, 45
cilíndrico concéntrico, 53
cono-placa, 53
nivel suspendido, 47
rotatorio, 52
de tubo en U, 46
de Ostwald, 45



Otras obras de interés:

FARMACOLOGÍA
Cuarta edición
Rang, H. P. - Dale, M. M. - Ritter, J. M.

TEXTO ILUSTRADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR
E INGENIERÍA GENÉTICA
Conceptos, técnicas y aplicaciones en CC.SS.
Luque Cabrera, J. - Herráez Sánchez, A.

INMUNOLOGÍA
Quinta edición
Roitt, I. - Brostoff, J. - Male, D.

EL MANUAL MERCK
Diagnóstico y terapéutica
Décima edición (decimoséptima original)
Merck & Co., Inc.

FISIOLOGÍA
Tercera edición
Berne, R. M. - Levy, M. N.

De la serie «Farmacia Actual»:

FARMACOGNOSIA
Bravo Díaz, L.

MANUAL DE FARMACIA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
Herrera Carranza, J.

ISBN 84-8174-728-9
9 788481 747287